



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ο ρόλος της ινδικής κάνναβης και των παραγώγων της στο  
ανοσοποιητικό σύστημα και την φλεγμονή**

Γεράσιμος Πίννας  
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Μπόγδανος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ζαφειρίου Ευτέρπη, Επίκουρη Καθηγήτρια Δερματολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2022



**UNIVERSITY OF THESSALY**  
**SCHOOL OF HEALTH SCIENCES**  
**FACULTY OF MEDICINE**  
**POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM**  
**NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**

---



## **DIPLOMA THESIS**

**The role of cannabis and its derivatives in the immune system and  
inflammation**

## Περιεχόμενα

Κατάλογος εικόνων.....	4
Ευχαριστίες.....	5
Περίληψη.....	6
Abstract .....	7
<b>1. Εισαγωγή .....</b>	<b>8</b>
1.1 Το γένος Cannabis .....	9
1.2 Ενδοκανναβινοειδές Σύστημα (ECS) και κανναβινοειδή.....	10
1.3 Κανναβιδιόλη (CBD) .....	12
1.4 Μοριακή δομή της CBD .....	13
1.5 Αντιοξειδωτική δράση του CBD.....	14
1.6 CBD και ανοσοποιητικό σύστημα.....	16
<b>2. Cannabis-Οστεοαρθρίτιδα (OA) και ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA).....</b>	<b>19</b>
2.1 Οστεοαρθρίτιδα (OA) και ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) .....	19
2.2 Ρευματοειδής αρθρίτιδα και κάνναβη.....	21
<b>3. Cannabis-Ψωριασική Αρθρίτιδα (ΨΑ).....</b>	<b>27</b>
3.1 Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ).....	27
3.2 Ψωριασική αρθρίτιδα και κάνναβη .....	29
<b>4. Cannabis και Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ή πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) .....</b>	<b>33</b>
4.1 Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ή πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) .....	33
4.2 Κάνναβη και σκλήρυνση κατά πλάκας.....	35
4.3 Νομοθεσία για την κάνναβη για ΣΚΠ.....	36
<b>5. Συμπεράσματα.....</b>	<b>40</b>
<b>BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>44</b>

## Κατάλογος εικόνων

ΕΙΚΟΝΑ 1. ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ ΤΗΣ CBD. ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ: (ΑΤΑΛΑΥ Κ.Α., 2019)	14
ΕΙΚΟΝΑ 2. ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ CBD. ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ: (NICHOLS ΚΑΙ KARLAN, 2020).	18
ΕΙΚΟΝΑ 3. ΠΟΛΛΑΠΛΑ ΒΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ. ΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ-ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΠΟΥ ΠΕΡΙΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΚΕΙΜΕΝΟ ΠΡΟΑΓΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΙΣ ΑΥΤΟ-ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΕΝΑ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑ ΚΙΤΡΟΥΛΙΝΗΣ, ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΔΗΜΙΟΥΡΓΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΜΕΤΑ-ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ. ΑΥΤΗ Η ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΑΝΤΙΚΙΤΡΟΥΛΙΝΗΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΝΙΧΝΕΥΘΕΙ ΣΕ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΑ ΤΩΝ Τ-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΩΣ ΞΕΚΙΝΑ ΣΕ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΕΙΣ ΛΕΜΦΟΕΙΔΕΙΣ ΙΣΤΟΥΣ Η ΣΤΟΝ ΜΥΕΛΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ. ΣΤΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ, Ο ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΕΜΦΑΝΙΖΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΡΘΡΩΣΗ ΛΟΓΩ ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΚΑΤΑΝΟΗΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΠΟΥ ΠΙΘΑΝΩΣ ΕΜΠΛΕΚΟΥΝ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΔΟΥΣ ΟΠΩΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ, ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ, ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΕΣ Η ΑΛΛΕΣ ΙΣΤΙΚΕΣ ΟΔΟΥΣ. Η ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΞΕΚΙΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΙΩΝΙΖΕΤΑΙ ΚΑΙ ΜΕ ΤΗ ΣΕΙΡΑ ΤΗΣ ΠΡΟΑΓΕΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΘΕΤΟΥΝ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ. ΤΟ ΑΣΡΑ ΥΠΟΔΗΛΩΝΕΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑ ΑΝΤΙ-ΚΙΤΡΟΥΛΙΝΩΜΕΝΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ RF.ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ (MCINNIS, AND SCHETT, 2011).	21
ΕΙΚΟΝΑ 4. ΤΟ ΠΛΑΝΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ. ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ (BLAKE Κ.Α., 2006)	23
ΕΙΚΟΝΑ 5. ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΨΑ. ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ (EULAR, 2019).	29
ΕΙΚΟΝΑ 6. Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΚΑΝΑΒΙΔΙΟΛΗ (CBD) ΕΙΝΑΙ ΑΜΕΣΑ ΔΙΑΘΕΣΙΜΗ ΣΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ, ΣΕ ΚΟΙΝΑ ΚΑΤΑΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΣΕ ΠΟΛΛΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΚΑΙ ΔΙΑΦΗΜΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΣΚΟΠΟ ΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΟΥΝ ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΖΩΗΣ. ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ: (INGRAM ΚΑΙ PEARSON, 2019).	35

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Μπόγδανο Δημήτριο, Καθηγητή Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων του τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την καθοδήγηση που μου προσέφερε και το χρόνο που διέθεσε δίνοντάς μου χρήσιμες συμβουλές και οδηγίες για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας. Οφείλω επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους εκείνους που συνέβαλαν είτε πρακτικά είτε ψυχικά στην ολοκλήρωση της εργασίας μου. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου για την καθολική τους υποστήριξη, καθώς και τους φίλους μου για την ηθική υποστήριξη σε όλο το διάστημα των σπουδών μου.

## Περίληψη

Υφιστάμενη γνώση: Το φυτό *Cannabis sativa* L. συγκαταλέγεται στα δίοικα φυτά της οικογένειας των Cannabaceae και είναι ευρέως γνωστό ανά τον κόσμο. Το φυτό *Cannabis sativa* περιέχει περισσότερες από εκατό φυτοκανναβινοειδείς ενώσεις, συμπεριλαμβανομένης της μη ψυχοτρόπου ένωσης κανναβιδιόλης (CBD). Από την αρχαιότητα ακόμα έχει χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο, ως συστατικό σε ιατρικές πρακτικές αλλά και ως πηγή υφαντικών ινών. Η διερεύνηση της επίδρασης της κάνναβης στον ανθρώπινο οργανισμό οδήγησε στην ανακάλυψη του περίπλοκου συστήματος ενδοκανναβινοειδών (eCB) που διαθέτει το ανθρώπινο είδος. Χάρη στο ασφαλές της προφίλ και την έλλειψη ψυχοδραστικότητας, το CBD είναι αναμφίβολα το πιο ενδιαφέρον κανναβινοειδές με πληθώρα αναφορών στις φαρμακολογικές του επιδράσεις σε διάφορα είδη παθολογικών καταστάσεων, που κυμαίνονται από φλεγμονώδεις και νευροεκφυλιστικές ασθένειες, έως την επιληψία, μυϊκές διαταραχές όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, αρθρίτιδα, σχιζοφρένεια και καρκίνο. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να γίνει ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αφορά σε πρωτογενή δεδομένα της ανοσοτροποποιητικής και αντι-φλεγμονώδους δράσης των παραγώγων της ινδικής κάνναβης με έμφαση στην CBD.

Αποτελέσματα: Οι επιδράσεις της CBD στην ανοσολογική απόκριση μπορεί να περιλαμβάνονται στις πρωτογενείς ή στις δευτερογενείς αποκρίσεις. Σύμφωνα με την πλειοψηφία των δημοσιεύσεων για την CBD φαίνεται πως χαρακτηρίζεται από ανοσοκατασταλτική και ανοσοτροποποιητική αντιφλεγμονώδη δράση. Οι πιο βασικοί στόχοι που καταστέλλονται από την CBD είναι οι κυτοκίνες (TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-1β, IL-2, IL-17A) και οι χημειοκίνες (CCL-2). Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν θετικές επιδράσεις έναντι των συμπτωμάτων και της ενεργότητας σε φλεγμονώδη νοσήματα όπως αυτά της ψωρίασης, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Συμπεράσματα: Τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον από τους ασθενείς για την ενημέρωσή τους για τα σκευάσματα που περιέχουν κανναβινοειδή. Ωστόσο, πέρα από το γεγονός ότι υπάρχει ενδείξεις για ευεργετικές επιδράσεις υπάρχουν και σοβαροί προβληματισμοί για την χορήγηση των σκευασμάτων τους, συμπεριλαμβανομένου και του στίγματος που αποδίδεται στους χρήστες κάνναβης και για αυτό το λόγο χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την εξαγωγή πιο αξιόπιστων συμπερασμάτων.

## Abstract

The plant *Cannabis sativa* L. is one of the plants of the family Cannabaceae and is widely known around the world. *Cannabis sativa* contains more than one hundred phytocannabinoids, including the non-psychoactive compound cannabidiol (CBD). From ancient times, it has been used as a medicine, as an ingredient in medical practices but also as a source of textile fibers. The investigation of the effect of cannabis on the human organism led to the discovery of the complex endocannabinoid system (eCB) that the human species has. Due to its safe profile and lack of psychoactivity, CBD is undoubtedly the most interesting cannabinoid with numerous references to its pharmacological effects in various pathologies, ranging from inflammatory and neurodegenerative diseases such as myocardial infarction, epilepsy and epilepsy, schizophrenia and cancer. The aim of the present thesis was to review the current literature regarding the immunomodulatory and anti-inflammatory properties of cannabis with an emphasis to CBD. From the review of the obtained data it appears that the effects of CBD on the immune response may include primary or secondary responses. According to the majority of publications on CBD it seems to be characterized by immunosuppressive and anti-inflammatory action. The most basic targets suppressed by CBD are cytokines (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-17A) and chemokines (CCL-2). In conclusion, there are studies that report positive effects on the symptoms of psoriasis, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. In recent years, there has been an increasing interest from patients in informing them about cannabis-containing preparations. However, apart from the fact that there is a stigma, there are serious concerns about the administration of their action and for this reason further research and multi-centre randomized clinical studies are needed in order to draw more reliable conclusions.

## 1. Εισαγωγή

Η ινδική κάνναβη είναι ένα φυτό της οικογένειας *Canabaceae*. Τα προϊόντα που προκύπτουν από την επεξεργασία του φυτού της κάνναβης και κατά κύριο λόγο το έλαιο της, χρησιμοποιούνται από τα αρχαία χρόνια για την αντιμετώπιση διάφορων παθήσεων αλλά και συμπτωμάτων τους όπως ο χρόνιος πόνος. Το κυριότερο φυτοκανναβιδοειδές που αντιστοιχεί έως και στο 40% του εκχυλίσματος του φυτού, είναι η κανναβιδιόλη (CBD) η οποία έχει ευρεία φαρμακευτική χρήση λόγω της ανοσοτροποποιητικής της δράσης (ανοσοσοκατασταλτική και ανοσοδιεγερτική) αλλά και της αντιφλεγμονώδους δράσης της σε διάφορα φλεγμονώδη νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σκλήρυνση κατά πλάκας και η ψωρίαση. Η χρήση των παραγώγων της ινδικής κάνναβης για την αντιμετώπιση διάφορων ασθενειών αλλά και συμπτωμάτων χρονολογείται εδώ και χιλιάδες χρόνια. Ακόμα και στη αρχαία Ελλάδα, υπάρχουν αναφορές από τον Διοσκουρίδη τον Πεδάνιο (40-90 μ.Χ.) στο έργο του *Materia Medica* για την χρήση της κάνναβης και των παραγώγων λόγω της αντιφλεγμονώδους, αντισηπτικής αλλά και αντιοξειδωτικής δράσης τους. Τα τελευταία χρόνια γίνεται λόγος κυρίως για την μη ψυχοτρόπο ουσία της κανναβιδιόλης την CBD και την χρήση της για την αντιμετώπιση χρόνιων φλεγμονωδών αλλά και ρευματικών παθήσεων, όπως είναι μεταξύ άλλων η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωρίαση και η σκλήρυνση κατά πλάκας. Μέχρι στιγμής υπάρχουν κάποιες αναφορές που υποστηρίζουν πως η κάνναβη και τα δραστικά της συστατικά δρουν ως παράγοντες ρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος, επηρεάζοντας τα T- και B- λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα αλλά και τα μικρογλοιακά κύτταρα, προκαλώντας γενικευμένη μείωση της έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτοκινών και αύξηση των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (Kaplan κ.α., 2008). Η κανναβιδιόλη θεωρείται πως ασκεί ανοσοκατασταλτικές δράσεις στα μαρκοφάγα ή τα μικρογλοιακά κύτταρα, καθώς συμβάλει στη μειωμένη παραγωγή TNFα και στη ενίσχυση της σηματοδότησης της ενδογενούς αδενosίνης (Carrier κ.α., 2006). Η κανναβιδιόλη φαίνεται να προκαλεί απόπτωση μονοκυττάρων και ορισμένων φυσιολογικών και μετασχηματισμένων λεμφοκυττάρων συμπεριλαμβανομένων T-κυττάρων και σπληνοκυττάρων, μέσω των αυξημένων επιπέδων οξειδωτικού στρες (Wu κ.α., 2010). Οι αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές δράσεις της κανναβιδιόλης μπορείς να φανούν χρήσιμες στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και του πόνου που την συνοδεύει (Malfait κ.α., 2000). Επίσης, θετικά ευρήματα έχουν προκύψει και έναντι της



καταπολέμησης της σκλήρυνσης κατά πλάκας καθώς φάνηκε να ανακουφίζει τους ασθενείς από την μυϊκή δυσκαμψία (Zajicek κ.α., 2012). Όσον αφορά την ψωρίαση υπάρχουν και εκεί κάποια θετικά ευρήματα που αφορούν κυρίως τη μείωση του οξειδωτικού στρες. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα και το κλινικό δείγμα των ασθενών είναι μικρό. Βέβαια, το ενδιαφέρον των ασθενών για την ενημέρωσή τους σχετικά με τα σκευάσματα που περιέχουν κανναβιδοειδή ολόένα και αυξάνεται καθώς υπάρχουν ενδείξεις για βελτίωση των συμπτωμάτων των νόσων σε κάποιες περιπτώσεις. Από τα παραπάνω καθίσταται αντιληπτό πως περισσότερη έρευνα για πιο αξιόπιστα αποτελέσματα είναι απαραίτητη.

### 1.1 Το γένος *Cannabis*

Το φυτό *Cannabis sativa* L. συγκαταλέγεται στα δίοικα φυτά της οικογένειας των Cannabaceae και είναι ευρέως γνωστό ανά τον κόσμο (Hartsel κ.α., 2016). Το φυτό *Cannabis sativa* περιέχει περισσότερες από εκατό φυτοκανναβινοειδείς ενώσεις, συμπεριλαμβανομένης της μη ψυχοτρόπου ένωσης κανναβιδιόλης (CBD) (Izzo κ.α., 2009). Από την αρχαιότητα ακόμα έχει χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο, ως συστατικό σε ιατρικές πρακτικές αλλά και ως πηγή υφαντικών ινών (Andre κ.α., 2016). Η ταξινόμηση του συγκεκριμένου φυτού ήταν πάντα πολύπλοκη, λόγω της γενετικής του μεταβλητότητας (Pellati κ.α., 2018). Αρχικά, το γένος *Cannabis* συμπεριλαμβάνει τρία κύρια είδη: α) το πρώτο που ονομάζεται *C. sativa* L., β) το δεύτερο *C. indica* Lam που χρησιμοποιείται σε φάρμακα λόγω των υψηλών επιπέδων της ψυχοδραστικής ένωσης Δ-τετραϋδροκανναβινόλης ( $\Delta^9$ -THC), γ) και το τρίτο που ονομάζεται *C. ruderalis* Janisch, και χαρακτηρίζεται από ενδιάμεσες ιδιότητες. Λόγω της εύκολης διασταύρωσης των παραπάνω ειδών για τη δημιουργία υβριδίων, έχει προτιμηθεί ταξινομική κατάταξη, σύμφωνα με την οποία αναγνωρίζεται ένα είδος (*C. sativa*) το οποίο χωρίζεται σε διαφορετικούς χημειότυπους. Οι χημειότυποι με βάση το προφίλ των κανναβινοειδών έχουν διαχωριστεί σε πέντε τύπους (Pellati κ.α., 2018).

Πιο συγκεκριμένα, ο χημειότυπος I περιλαμβάνει φυτά φαρμακευτικού τύπου με υψηλή περιεκτικότητα κανναβινοειδών τύπου  $\Delta^9$ -THC. Οι χημειότυποι III και IV είναι φυτά που περιέχουν υψηλά επίπεδα μη ψυχοδραστικών κανναβινοειδών και πολύ χαμηλές ποσότητες ψυχοδραστικών. Ο χημειότυπος II περιλαμβάνει φυτά με ενδιάμεσα χαρακτηριστικά μεταξύ φυτών των παραπάνω τύπων. Ο χημειότυπος V αποτελείται από φυτά που δεν περιέχουν σχεδόν καθόλου κανναβινοειδή (European Commission, 2018).

Η πιο σημαντική ταξινόμηση των φυτών της κάνναβης κυρίως τα διαχωρίζει σε βιομηχανικού τύπου (αυξημένη περιεκτικότητα ινών) και φαρμακευτικού τύπου με αυξημένη περιεκτικότητα στην ψυχοδραστική ουσία  $\Delta^9$ -THC). Η φαρμακευτικού τύπου χρησιμοποιείται για φαρμακευτικούς και ψυχαγωγικούς σκοπούς ενώ η βιομηχανικού τύπου που έχει αυξημένη περιεκτικότητα στην ουσία κανναβιδιόλη (CBD) και σχεδόν μηδενική περιεκτικότητα σε  $\Delta^9$ -THC, χρησιμοποιείται για κλωστοϋφαντουργικούς σκοπούς ή σε τρόφιμα. Στην πραγματικότητα, η ευρέως διαδεδομένη

φαρμακολογική δράση της ψυχοδραστικής ουσίας Δ<sup>9</sup>-THC καθιστά την φαρμακευτική κάνναβη ένα από τα περισσότερα μελετημένα φαρμακευτικά φυτά (Pellati κ.α., 2018). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αυξημένο ενδιαφέρον για κάνναβη με την αυξημένη περιεκτικότητα ινών, (γνωστή και ως “hemp” ή βιομηχανική κάνναβη) και συνολικά έχουν εγκριθεί 69 ποικιλίες για εμπορική χρήση από την Ευρωπαϊκή Ένωση (European Commission, 2018). Πολλά ευρωπαϊκά κράτη έχουν αναγνωρίσει την εμπορική αξία της κάνναβης και συνήθως εφαρμόζεται ένα νόμιμο όριο 0,2-0,3% περιεκτικότητας σε Δ<sup>9</sup>-THC (Hartsel κ.α., 2016). Για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας, ο όρος «κάνναβη» θα αναφέρεται σε προϊόντα που περιέχουν κανναβινοειδή που χρησιμοποιούνται για φαρμακευτική.

## 1.2 Ενδοκανναβινοειδές Σύστημα (ECS) και κανναβινοειδή

Τα κανναβινοειδή μπορούν να ταξινομηθούν ως α) ενδοκανναβινοειδή (AEA, 2-AG), β) φυτοκανναβινοειδή (THC, CBD) και γ) συνθετικά ανάλογα (AJA). Στα φυτοκανναβινοειδή συμπεριλαμβάνονται περισσότερες από 110 χημικές ενώσεις, ενώ τα συνθετικά ανάλογα είναι ακόμη περισσότερα (Scheau κ.α., 2020). Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα (ECS) αποτελείται από τους υποδοχείς των κανναβινοειδών CB1 και CB2, τους ενδογενείς λιπιδικούς συνδέτες τους [ανανδαμίδη (AEA) και 2-αραχιδονοϋλογλυκερόλη (2-AG)] και τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για τη βιοσύνθεσή τους (DAGLα, DAGLβ για την 2-AG και NAPE-PLD για την AEA) και την αποικοδόμηση τους [υδρολάση αμιδίου λιπαρών οξέων (FAAH) για την AEA και μονοακυλογλυκερολική λιπάση (MAGL) για την 2-AG] (Graczyk κ.α., 2021). Επιπλέον, υπάρχουν και εναλλακτικά μονοπάτια αποικοδόμησης των ενδοκανναβινοειδών, όπως είναι το μονοπάτι της οξειδωσης της AEA και της 2-AG από την κυκλοοξυγενάση, ειδικές λιποξυγενάσες και το κυτόχρωμα P450. Η AEA συνδέεται με τους κεντρικούς υποδοχείς CB1 και σε μικρότερο βαθμό με τους περιφερειακούς υποδοχείς CB2. Η 2-AG αποτελεί αγωνιστή των CB1 και CB2 στον οποίο συνδέεται με μικρή συγγένεια. Τα φυτοκανναβινοειδή όπως η Δ<sup>9</sup>-τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και η κανναβιδιόλη (CBD) έχουν παρόμοια δράση με τις AEA και 2-AG. Η THC είναι η κύρια ψυχοδραστική κανναβινοειδής ουσία λόγω της λιπόφιλης δομής της που την καθιστά ικανή να διεισδύει στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να ενεργοποιεί τους υποδοχείς CB1 που εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στον εγκεφαλικό ιστό (Graczyk κ.α., 2021). Το CBD είναι το αμέσως επόμενο κυρίαρχο φυτοκανναβινοειδές του *Cannabis sativa* L. Σε σύγκριση με το THC, το CBD δείχνει χαμηλότερη συγγένεια με τους υποδοχείς CB1 και CB2. Επιπλέον, σε χαμηλές συγκεντρώσεις, επιδεικνύει ακόμη και ένα ελαφρώς ανταγωνιστικό αποτέλεσμα και δρα ως αρνητικός αλλοστερικός ρυθμιστής του CB1. Συνεπώς, μεταβάλλει έμμεσα τη δυνατότητα του υποδοχέα να δεσμεύει THC (Larsen και Shahinas, 2020). Η CBD δεν συγκαταλέγεται στις ψυχοδραστικές ουσίες και παρουσιάζει πολυάριθμες πλεονεκτικές φαρμακολογικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών

ιδιοτήτων. Η χημεία και η φαρμακολογία της CBD έχουν δοκιμαστεί διεξοδικά, μαζί με διάφορους μοριακούς στόχους, όπως οι υποδοχείς κανναβινοειδών και άλλες ενώσεις του ECS που επηρεάζονται από το CBD. Επιπλέον, οι προκλινικές και κλινικές δοκιμές οδήγησαν σε καλύτερη κατανόηση του θεραπευτικού δυναμικού της CBD σε πολλές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες (Atalay κ.α., 2019).

Τα ενδοκανναβινοειδή φαίνεται να παρουσιάζουν συγγένεια όχι μόνο με τους υποδοχείς CB1 και CB2 αλλά και με τους υποδοχείς που βρίσκονται σε σύζευξη με πρωτεΐνες G (GPR3, GPR6, GPR12, GPR18, GPR55, GPR119) (Graczyk κ.α., 2021), καναλιών (TRPV1, TRPV8, TRPV3, TRPV8, TRPV3 και TRPA1), διαύλων ιόντων (5-HT<sub>3</sub>, γλυκίνη, νικοτινική ακετυλοχολίνη) και των υποδοχέων (PPAR-α και PPAR-γ) (Batalla κ.α., 2021).

Οι υποδοχείς CB1 βρίσκονται κυρίως στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα. Μπορούν επίσης να βρεθούν στο ήπαρ, στο πάγκρεας ή στο γαστρεντερικό σωλήνα. Οι υποδοχείς CB2 βρίσκονται κυρίως σε κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, αλλά η παρουσία τους έχει επίσης ανιχνευθεί στον εγκέφαλο, την καρδιά, τη γαστρεντερική οδό, τα αγγεία και το ενδοθήλιο. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση των ανοσολογικών διεργασιών μειώνοντας το κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) κατηγορίας II στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων. Επηρεάζει την παρουσίαση του αντιγόνου και αναστέλλει την ενεργοποίηση των περιφερειακών T-κυττάρων ως απόκριση σε λιποπολυσακχαρίτες και αντισώματα αντι-CD3 (Graczyk κ.α., 2021). Επιπλέον, τα κανναβινοειδή μπορούν να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό των λευκοκυττάρων, να προκαλέσουν απόπτωση των T λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων και να μειώσουν την απέκκριση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (Katchan κ.α., 2016). Οι υποδοχείς CB2 εκφράζονται σε λεμφοκύτταρα B, σε κύτταρα NK, σε μονοκύτταρα, σε ουδετερόφιλα και λευκοκύτταρα CD8 και CD4, κάνοντας τα κανναβινοειδή να μετριάσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Οι ανοσοτροποποιητικές τους ιδιότητες εξαρτώνται από το είδος του κανναβινοειδούς, τη δοσολογία, τη συχνότητα χορήγησης και τα κύτταρα τα οποία μεσολαβούν (Graczyk κ.α., 2021). Οι συγκεντρώσεις της CBD στο πλάσμα και στον εγκέφαλο έχουν αποδειχθεί ότι εξαρτώνται έντονα από τη δόση που χορηγείται. Η βιοδιαθεσιμότητα της CBD και ο χρόνος ημιζωής της εξαρτώνται από την οδό χορήγησης (Millar κ.α., 2018). Τα φάρμακα με βάση την κάνναβη μπορούν να χορηγηθούν μέσω του καπνίσματος ανθών κάνναβης, ατμοποιητικών ελαίων ή ξηρών βοτάνων και μέσω κατάποση δια της στοματικής οδού (Almog κ.α., 2020). Όλες οι οδοί παρουσιάζουν διαφορετική ουσία, σταθερότητα συγκέντρωσης της ουσίας και πιθανούς κινδύνους για την υγεία, οι οποίοι πρέπει να ελεγχθούν διεξοδικά προκειμένου να προσδιοριστεί το ακριβέστερο φαρμακοκινητικό προφίλ, καθώς και να ελαχιστοποιηθεί η τοξικότητα. Οι κύριοι τρόποι δράσης υποδεικνύονται από πολλές *in vitro* και *in vivo* προκλινικές μελέτες (Graczyk κ.α., 2021).

### 1.3 Κανναβιδιόλη (CBD)

Σε πληθώρα μελετών αναφέρεται πως η φλεγμονή συντελεί στην επακόλουθη ανάπτυξη όγκων. Πράγματι, αρκετοί καρκίνοι προέρχονται από χρόνια φλεγμονή. Το μικροπεριβάλλον του όγκου, το οποίο ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από τα φλεγμονώδη κύτταρα, συμβάλει στην ενίσχυση του πολλαπλασιασμού, της επιβίωσης και της μετανάστευσης των καρκινικών κυττάρων (Grivennikov κ.α., 2010).

Εστιάζοντας την προσοχή μας στις μη ψυχοδραστικές ουσίες της κάνναβης, η CBD έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμη στη θεραπεία διαφορετικών φλεγμονωδών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων των παθήσεων του εντέρου (π.χ. Crohn και ελκώδη κολίτιδα), νευρωνικών παθήσεων (π.χ. Parkinson και Alzheimer) και ενός μεγάλου φάσματος φλεγμονωδών δερματικών παθήσεων (π.χ. ατοπική δερματίτιδα και ψωρίαση). Όσον αφορά τον καρκίνο, η CBD έχει επιδείξει αντιπολλαπλασιαστικές και προαποπτωτικές δραστηριότητες, και κατ' επέκταση μπορεί να συμβάλει στη ρύθμιση της ογκογένεσης σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του μαστού, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του εγκεφάλου και άλλων (Namdar και Koltai, 2018).

Χάρη στο ασφαλές της προφίλ και την έλλειψη ψυχοδραστικότητας, το CBD είναι αναμφίβολα το πιο ενδιαφέρον κανναβινοειδές με πληθώρα αναφορών στις φαρμακολογικές του επιδράσεις σε διάφορα είδη παθολογιών, που κυμαίνονται από φλεγμονώδεις και νευροεκφυλιστικές ασθένειες, έως την επιληψία, μυϊκές διαταραχές όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, αρθρίτιδα, σχιζοφρένεια και καρκίνο. Το CBD, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, εμφανίζει χαμηλότερη συγγένεια με τους υποδοχείς CB1 και CB2 σε σχέση με το Δ<sup>9</sup>-THC. Παρουσία του Δ<sup>9</sup>-THC, ανταγωνίζονται για την πρόσδεση στους υποδοχείς CB1, εύρημα που υποστηρίζει την εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών όπως ταχυκαρδία, άγχος και αίσθημα πείνας σε ανθρώπους αλλά και σε αρουραίους (Pisanti κ.α., 2017). Πράγματι, μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα καταδεικνύουν τις αγχολυτικές ιδιότητες που σχετίζονται με το CBD. Σε γενικευμένες διαταραχές κοινωνικού άγχους, το CBD μείωσε σημαντικά το άγχος στους ασθενείς (Crippa κ.α., 2011). Λαμβάνοντας υπόψη τις πολύ λίγες ανεπιθύμητες συνέπειες του CBD από κάποια μέλη της επιστημονικής κοινότητας θεωρείται πιθανό αντιψυχωσικό φάρμακο. Επιπλέον, η αναφερόμενη θεραπευτική του επίδραση έναντι του καρκίνου, του διαβήτη, των φλεγμονών και των νευροεκφυλιστικών διαταραχών έχει παρατηρηθεί σε σωρεία πειραματικών και κλινικών μελετών. Η CBD αποτελεί επίσης αντισπασμωδικό και νευροπροστατευτικό αντιοξειδωτικό, αναλγητικό (Costa κ.α., 2007) και εμφανίζει δράσεις κατά της ναυτίας (Pisanti κ.α., 2017). Το CBD είναι ανάλογο της καψαϊκίνης και είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα TRPV1, χωρίς όμως την παρουσία επιβλαβών επιδράσεων στον οργανισμό. Επιπλέον, διαθέτει την ικανότητα επιβράδυνσης της πρόσληψης AEA και την κατ' επέκταση ασθενή υδρόλυση της. Επιπλέον, το CBD χαρακτηρίζεται από κυτταροτοξικότητα σε κύτταρα σε όγκους του μαστού (Ligresti κ.α., 2006) και αποτελεί

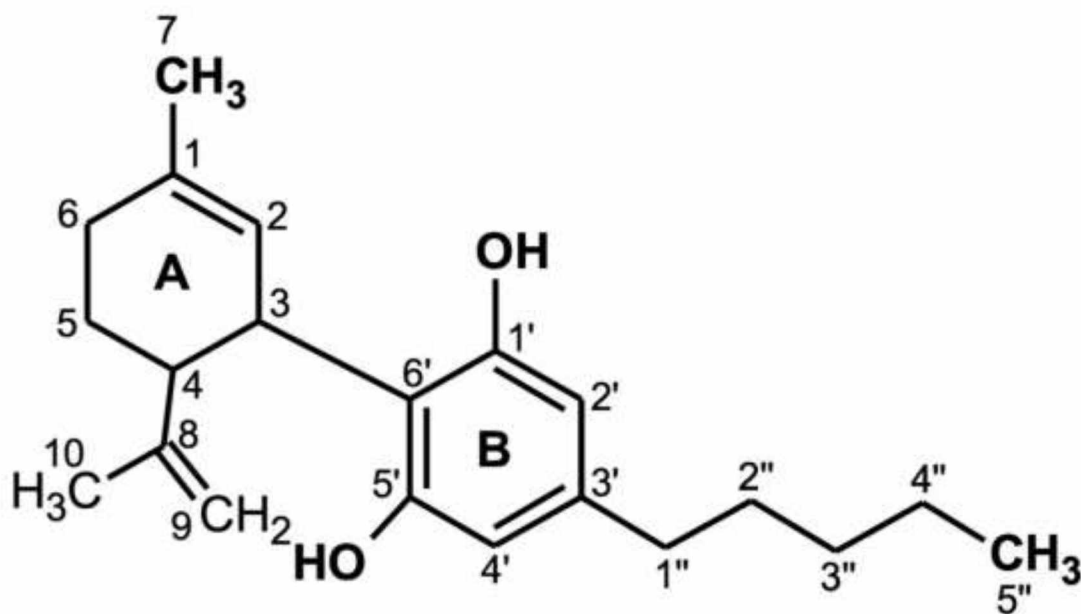
κυτταροσυντηρητικό για φυσιολογικά κύτταρα (Pisanti κ.α., 2017). Σε ένα ζωικό μοντέλο ρευματοειδούς αρθρίτιδας το CBD, παρατηρήθηκε πως ανταγωνιζόταν με τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF-α), αύξησε την σηματοδότηση του υποδοχέα αδενোসίνης A2A αναστέλλοντας ένα μεταφορέα αδενোসίνης και απέτρεψε την εμφάνιση τοξικότητας στους νευρώνες (Pisanti κ.α., 2017). Σε μοντέλο ποντικού, εκχύλισμα CBD εμφάνισε υψηλότερη αντι-υπεραλγητική δράση σε σχέση με την καθαρή ένωση (Comelli κ.α., 2009). Επιπλέον, το CBD παρουσίασε ισχυρές επιδράσεις έναντι του *Staphylococcus aureus* που είναι ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (Appendino κ.α., 2008). Επιπροσθέτως, το CBD εμφάνισε ιδιότητες ενάντια της 5-H-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT)1A, δεδομένα που μπορεί να αποτελούν τη βάση της των ιδιοτήτων του CBD κατά του άγχους και κατά της νατίας, του μειωμένου κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου και την αυξημένη ικανότητα βελτίωσης της γνωστικής λειτουργίας σε μοντέλο ποντικού που έπασχε από ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Επιπλέον, έχει προταθεί η χρήση του CBD ως αντικαταθλιπτικό, καθώς σε τεστ αναγκαστικής κολύμβησης, φάνηκε να μειώνει το χρόνο ακινησίας (Pisanti κ.α., 2017).

Η CBD έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας λόγω των αντιφλεγμονωδών, αντιοξειδωτικών και αντι-αποπτωτικών επιδράσεών της, καθώς και του ευνοϊκού προφίλ ασφάλειας της και της ανεκτικότητας της από τους ανθρώπους (Bergamaschi κ.α., 2011). Τα παραπάνω χαρακτηριστικά καθιστούν την CBD πολλά υποσχόμενη ουσία για πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις ενάντια της επιληψίας, της νόσου του Alzheimer, της νόσου του Πάρκινσον και της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η φαρμακευτική εταιρεία GW έχει αναπτύξει ένα πόσιμο διάλυμα καθαρής CBD (Epidiolex®) για τη θεραπεία σοβαρών, μεμονωμένων, πρώιμης έναρξης και ανθεκτικών στη θεραπεία συνδρόμων επιληψίας, παρουσιάζοντας σημαντικές μειώσεις στη συχνότητα των κρίσεων σε αρκετές δοκιμές (Millar κ.α., 2018). Το Epidiolex® έλαβε πρόσφατα την έγκριση του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) (GW Pharmaceuticals, 2018). Η CBD μελετάται επίσης σε κλινικές δοκιμές στη νόσο του Πάρκινσον, τη νόσο του Crohn, την κοινωνική αγχώδη διαταραχή και τη σχιζοφρένεια. Φαίνεται πολλά υποσχόμενη ουσία σε αυτούς τους τομείς. Επιπλέον, η CBD χρησιμοποιείται ευρέως ως δημοφιλές συμπλήρωμα διατροφής σε διάφορες μορφές για μια σειρά από ενοχλητικές καταστάσεις, από το άγχος και τον χρόνιο πόνο μέχρι τον καρκίνο (Millar κ.α., 2018).

#### 1.4 Μοριακή δομή της CBD

Η CBD είναι μια ένωση τερπενοφαινόλης που περιέχει είκοσι ένα άτομα άνθρακα, με χημικό τύπο C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> και μοριακό βάρος 314,464 g/mol. Η χημική δομή της κανναβιδιόλης, 2-[1R-3-μεθυλ-6R-(1-μεθυλαιθενυλ)-2-κυκλοεξεν-1-υλ]-5-πεντυλ-1,3-βενζολοδιόλης, προσδιορίστηκε το 1963. Η τρέχουσα προτιμώμενη ορολογία της IUPAC είναι 2-[(1R,6R)-3-μεθυλ-6-προπ-1-εν-2-υλκυκλοεξ-2-εν-1-υλ]-5-πεντυλβενζολο-1,3-διόλη. Η φυσική CBD έχει δομή (-)-CBD (Burstain, 2015). Το μόριο CBD περιέχει έναν δακτύλιο κυκλοεξενίου (A), έναν φαινολικό δακτύλιο (B) και μια πλευρική

αλυσίδα πεντυλίου. Επιπλέον, ο τερπενικός δακτύλιος (A) και ο αρωματικός δακτύλιος (B) βρίσκονται σε επίπεδα που είναι σχεδόν κάθετα μεταξύ τους. Υπάρχουν τέσσερα γνωστά ομόλογα πλευρικής αλυσίδας CBD, τα οποία είναι το μεθύλιο, το ν-προπύλιο, το ν-βουτύλιο και το ν-πεντύλιο (EiSohly και Slade, 2005). Όλες οι γνωστές μορφές CBD έχουν απόλυτη trans διαμόρφωση στις θέσεις 1R και 6R. Η χημική δραστηριότητα της CBD οφείλεται κυρίως στη θέση και το περιβάλλον των ομάδων υδροξυλίου, στον φαινολικό δακτύλιο στις θέσεις C-1' και C-5' (B), καθώς και στη μεθυλική ομάδα στη θέση C-1 του δακτυλίου κυκλοεξενίου (A) και στην πεντυλική αλυσίδα στο C-3' του φαινολικού δακτυλίου (B). Ωστόσο, ο ανοιχτός δακτύλιος CBD στη θέση C-4 είναι ανενεργός. Λόγω των ομάδων υδροξυλίου (C-1' και C-5' στον δακτύλιο B), το CBD μπορεί επίσης να συνδεθεί με αμινοξέα όπως η θρεονίνη, η τυροσίνη, το γλουταμικό οξύ ή η γλουταμίνη μέσω ενός δεσμού υδρογόνου (Atalay κ.α., 2019). Η CBD έχει πιθανές αντιοξειδωτικές ιδιότητες επειδή οι ελεύθερες κατιονικές ρίζες της εμφανίζουν αρκετές δομές συντονισμού στις οποίες τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια κατανέμονται κυρίως σε αιθερικά και αλκυλικά τμήματα, καθώς και στον δακτύλιο του βενζολίου (Atalay κ.α., 2019) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Μοριακή δομή της CBD. Ανατύπωση από: (Atalay κ.α., 2019)

### 1.5 Αντιοξειδωτική δράση του CBD

Το CBD έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την οξειδοαναγωγική ισορροπία τροποποιώντας τα επίπεδα έκφρασης και τη δραστικότητα τόσο των οξειδωτικών όσο και των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Η CBD, όπως και τα υπόλοιπα αντιοξειδωτικά, διακόπτει τις αλυσιδωτές αντιδράσεις των ελεύθερων ριζών, δεσμεύοντας τις ελεύθερες ρίζες ή μετατρέποντάς τες σε λιγότερο δραστικές μορφές. Οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται σε αυτές τις αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από πολλές δομές στις οποίες τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια βρίσκονται κυρίως στη φαινολική δομή, υποδηλώνοντας ότι οι

ομάδες υδροξυλίου του δακτυλίου της φαινόλης είναι κυρίως υπεύθυνες για την αντιοξειδωτική δράση της CBD. Η CBD μειώνει το οξειδωτικό δυναμικό αποτρέποντας το σχηματισμό ριζών υπεροξειδίου, οι οποίες παράγονται κυρίως από την οξειδάση της ζανθίνης (XO) και την οξειδάση NADPH (NOX1 και NOX4). Η παραπάνω δράση καταγράφηκε σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα (HCAEC) (Rajesh κ.α., 2007).

Η CBD μειώνει επίσης την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) με την προσθήκη χηλικών ενώσεων σε ιόντα μετάλλων μετάπτωσης που εμπλέκονται στην αντίδραση Fenton με σκοπό τον σχηματισμό εξαιρετικά δραστικών ριζών υδροξυλίου (Atalay κ.α., 2019). Αποδείχθηκε ότι η CBD, ενεργώντας παρόμοια με το κλασικό αντιοξειδωτικό βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (BHT), αποτρέπει την οξείδωση της διυδροροδαμίνης στην αντίδραση Fenton (Campos κ.α., 2016).

Πέρα από την άμεση μείωση των επιπέδων των οξειδωτικών μορίων, η CBD τροποποιεί επίσης την οξειδοαναγωγική ισορροπία μεταβάλλοντας το επίπεδο και τη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Η αντιοξειδωτική δράση της CBD ξεκινά στο επίπεδο της πρωτεϊνικής μεταγραφής ενεργοποιώντας τον παράγοντα Nrf2, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη μεταγραφή των κυτταροπροστατευτικών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων των αντιοξειδωτικών γονιδίων. Η CBD βρέθηκε ότι αυξάνει το επίπεδο mRNA της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) και την ενζυματική δραστηριότητα των Cu, Zn- και Mn-SOD, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τον μεταβολισμό των ριζών σε ανθρώπινα κύτταρα του μυοκαρδίου. Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις CBD σε φλεγμονώδεις καταστάσεις βρέθηκαν να αυξάνουν τη δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και της αναγωγάσης, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων μηλοναλδεϋδης (MDA), τα οποία ήταν έξι φορές υψηλότερα στα δείγματα ελέγχου. Η δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GSHPx) και το επίπεδο γλουταθειόνης (GSH) άλλαξαν με παρόμοιο τρόπο μετά τη χρήση της CBD για τη θεραπεία ανθρώπινων κυττάρων της κεράτινης στοιβάδας που ακτινοβολήθηκαν με UVB. Η υψηλή συγγένεια της CBD για τα υπολείμματα κυστεΐνης και σεληνοκυστεΐνης αυτών των πρωτεϊνών είναι μια πιθανή εξήγηση για αυτήν την παρατήρηση. Είναι γνωστό ότι υπό οξειδωτικές συνθήκες, αλλαγές στην ενζυματική δραστηριότητα μπορεί να προκληθούν από οξειδωτικές τροποποιήσεις πρωτεϊνών, κυρίως αρωματικών και θειούχων αμινοξέων. Έχει επίσης προταθεί ότι ο μεταβολίτης του CBD, κανναβιδιόλικη υδροξυκινόνη αντιδρά ομοιοπολικά με την κυστεΐνη, σχηματίζοντας μόρια προσθήκης, για παράδειγμα, με τη γλουταθειόνη και το κυτόχρωμα P450 3A11, και επομένως αναστέλλει τη βιολογική τους δράση. Επιπλέον, η CBD έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την αποικοδόμηση της τρυπτοφάνης μειώνοντας τη δραστηριότητα της ινδολεαμινο-2,3-διοξυγενάσης. Η CBD ενισχύει επίσης τη δράση των αντιοξειδωτικών ενζύμων αποτρέποντας τη μείωση των επιπέδων των μικροστοιχείων (π.χ. Zn ή Sn), τα οποία συνήθως μειώνονται σε παθολογικές καταστάσεις. Αυτά τα στοιχεία είναι απαραίτητα για τη βιολογική δραστηριότητα ορισμένων πρωτεϊνών, ιδιαίτερα ενζύμων όπως η υπεροξειδική δισμουτάση ή η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Εκτός από τη μείωση των

επιπέδων ROS, η CBD προστατεύει επίσης τα μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά, όπως η GSH αποτρέποντας την οξείδωσή τους. Αυτό έχει μεγάλη πρακτική σημασία γιατί η GSH δρα συνεργιστικά με άλλες ενώσεις χαμηλού μοριακού βάρους, κυρίως με βιταμίνες όπως η Α, η Ε και η C. Η CBD παρουσιάζει πολύ μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δράση (30-50%) από την α-τοκοφερόλη ή τη βιταμίνη C (Atalay κ.α., 2019).

Επιπροσθέτως, υπάρχουν και έμμεσες αντιοξειδωτικές δράσεις της CBD. Διάφορα μεταβολικά συστήματα κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος, εμπλέκονται στη ρύθμιση της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας. Έτσι, η δράση της CBD μπορεί να υποστηρίζει τη βιολογική τη λειτουργία του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος. Η CBD έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι ρυθμίζει τη δραστηριότητα του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος αυξάνοντας τα επίπεδα της AEA, που μπορεί να επηρεάσει τη διαδικασία της σηματοδότησης των κανναβινοειδών, συμπεριλαμβανομένης και της αλληλεπίδρασής τους με τους υποδοχείς των κανναβινοειδών. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί πως ο υποδοχέας άλφα που ενεργοποιείται από τον PPAR- $\alpha$ , που ενεργοποιείται από ενδοκανναβινοειδή, ρυθμίζει άμεσα την έκφραση των αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η υπεροξειδική δισμουτάση αλληλεπιδρώντας με τις περιοχές του προαγωγέα τους. Ως εκ τούτου, πιστεύεται ότι η πιο σημαντική αντιοξειδωτική δράση της CBD, όπως όλα τα ενδοκανναβινοειδή, σχετίζεται με την επίδρασή τους στους υποδοχείς. Η CBD, ανάλογα με τη συγκέντρωση, μπορεί να ενεργοποιήσει, να ανταγωνιστεί ή να αναστείλει υποδοχείς κανναβινοειδών (CB1 και CB2), καθώς και ιοντοτροπικούς (TRP) και πυρηνικούς (PPAR) υποδοχείς όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως (Atalay κ.α., 2019).

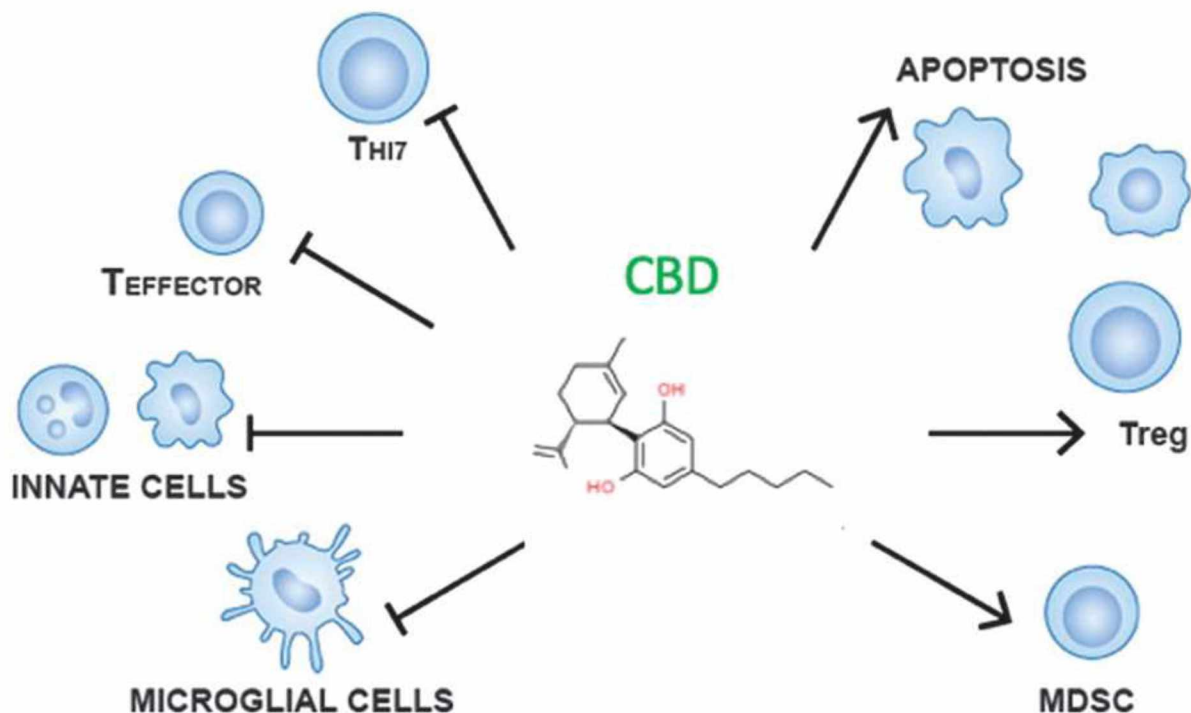
### **1.6 CBD και ανοσοποιητικό σύστημα**

Η ανοσία του οργανισμού επιτυγχάνεται μέσω διαφόρων τύπων κυττάρων που δρουν συνεργιστικά με σκοπό την παροχή προστασίας από παθογόνα και την ταυτόχρονη αποφυγή ανοσολογικών αντιδράσεων κατά των πρωτεϊνών του οργανισμού. Συνεπώς, για την επίτευξη της κατάλληλης ανοσοαπόκρισης απαιτείται η ισορροπία μεταξύ ισχυρών αντιδράσεων ενάντια στα παθογόνα, αλλά περιορισμένων ή καθόλου αντιδράσεων εναντίον των κυττάρων του οργανισμού. Στους κυτταρικούς τύπους του ανοσολογικού συστήματος του οργανισμού συμπεριλαμβάνονται τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και άλλοι τύπου μυελοειδών κύτταρων τα οποία αντιδρούν με ταχείς ρυθμούς για την εξουδετέρωση των παθογόνων. Στην περίπτωση που η πρωτογενής ανοσολογική απόκριση είναι ανεπαρκής, συγκεκριμένοι τύποι κυττάρων μπορούν να ενεργοποιήσουν την δευτερογενή ανοσοαπόκριση, που αποτελείται κυρίως από T και B λεμφοκύτταρα. Τα T λεμφοκύτταρα μπορούν στη συνέχεια να παρέχουν σήματα που στρατολογούν και ενεργοποιούν άλλα ανοσοκύτταρα ή προκαλούν απευθείας τη λύση ή την επαγωγή απόπτωσης των μολυσμένων κυττάρων. Τα T λεμφοκύτταρα μπορούν επίσης να βοηθήσουν στην περαιτέρω ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων,



τα οποία παράγουν αντισώματα για να εξουδετερώσουν τα παθογόνα και/ή να ενισχύσουν την εξουδετέρωση των παθογόνων. Η επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων τύπων κυττάρων, διαμεσολαβούνται από πρωτεΐνες που ονομάζονται κυτοκίνες. Η φλεγμονή είναι η διαδικασία που συνήθως σχετίζεται με την πρωτογενή ανοσοαπόκριση, καθώς η εξουδετέρωση του παθογόνου μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη στους ιστούς του ίδιου του οργανισμού. Επιπλέον, τα T λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζονται και ως προφλεγμονώδη, όταν διαφοροποιούνται σε υπότυπους που παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη 17 και η ιντερφερόνη- $\gamma$ . Στην πραγματικότητα, πολλοί τύποι κυττάρων, ανεξάρτητα από το αν είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού, παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ως απόκριση στη φλεγμονή (Nichols και Kaplan, 2020).

Οι επιδράσεις της CBD στην ανοσολογική απόκριση μπορεί να περιλαμβάνονται στις πρωτογενείς ή στις δευτερογενείς αποκρίσεις. Σύμφωνα με την πλειοψηφία των δημοσιεύσεων για την CBD φαίνεται πως χαρακτηρίζεται από ανοσοκατασταλτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Οι πιο βασικοί στόχοι που καταστέλλονται από την CBD είναι οι κυτοκίνες ( TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-17A) και οι χημειοκίνες (CCL-2). Στον μηχανισμό της CBD συμπεριλαμβάνεται η άμεση καταστολή των κυττάρων-στόχων, όπως τα T λεμφοκύτταρα και τα μικρογλοιακά κύτταρα, μέσω της καταστολής των μονοπατιών των κινασών αλλά και διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων. Πιο συγκεκριμένα, παράδειγμα του παραπάνω ισχυρισμού αποτελεί η επαγόμενη από την CBD καταστολή της φωσφορυλιωμένης p38, που οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα της AP-1 ή του NF- $\kappa$ B. Η άμεση καταστολή των κυττάρων-στόχων περιλαμβάνει επίσης την επαγωγή της I $\kappa$ B, η οποία θα μπορούσε να συμβάλει στη μειωμένη δραστηριότητα του NF- $\kappa$ B. Τέλος, η CBD έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί επαγωγή αποπτωτικών και ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs και MDSCs) (Nichols και Kaplan, 2020) (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Σύνοψη των μηχανισμών ανοσοκαταστολής της CBD. Ανατύπωση από: (Nichols και Kaplan, 2020).

## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να γίνει ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αφορά σε πρωτογενή δεδομένα της ανοσοτροποποιητικής και αντι-φλεγμονώδους δράσης των παραγώγων της ινδικής κάνναβης με έμφαση στην CBD.

Για το λόγο αυτό έγινε αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας την Pubmed και σχετικές λέξεις κλειδιά. Η αξιολόγηση των αναζητήσεων έγινε από τον υποψήφιο και οι μελέτες με πρωτογενή ευρήματα ανασκοπήθηκαν χωρίς την χρήση εργαλείων συστηματικής ανασκόπησης. Έμφαση δόθηκε κυρίως σε κλινικές μελέτες, στην χρήση της CBD και σε αντιπροσωπευτικά νοσήματα όπως η οστεαρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα ή σκλήρυνση κατά πλάκας και η ψωρίαση.

## 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Cannabis-Οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) και ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

#### 2.1 Οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) και ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

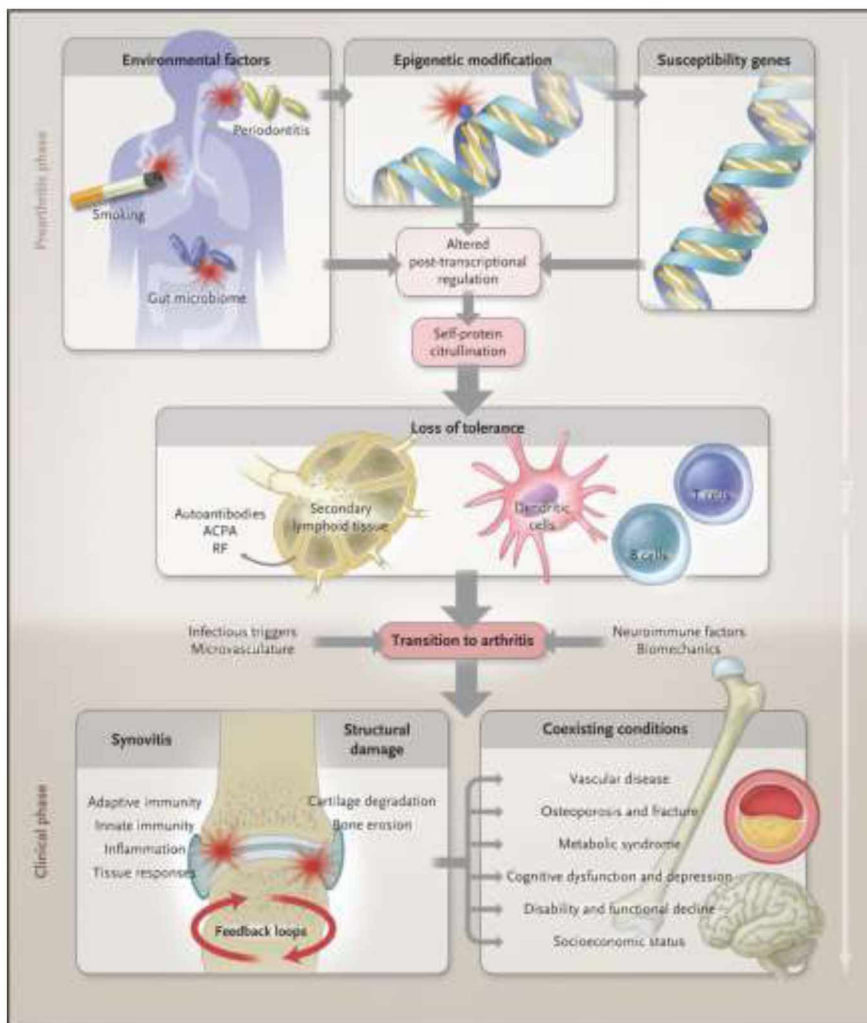
Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ), αποτελεί μια μη αναστρέψιμη εκφυλιστική νόσο των αρθρώσεων, που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική καταστροφή του αρθρικού χόνδρου, το σχηματισμό οστεοφύσεων, την αναδόμηση του υποχόνδριου οστού και την αρθρική φλεγμονή, με την εμφάνιση ολοένα και περισσότερων συμπτωμάτων στις μεγαλύτερες ηλικίες. Είναι από τις πιο διαδεδομένες μορφές χρόνιας αρθρικής νόσου και συνοδεύεται από πόνο στις αρθρώσεις και από δυσκαμψία, που μπορεί να επηρεάσει την εργασία και τις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι περίπου το 12% του δυτικού πληθυσμού της τρίτης ηλικίας πάσχει από οστεοαρθρίτιδα και το 25% των ατόμων ηλικίας άνω των 55 ετών έχουν συμπτώματα επίμονου πόνου στην περιοχή του γονάτου. Πολλοί παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν στην ανάπτυξη και την εμφάνιση της οστεοαρθρίτιδας, όπως η ηλικία, η παχυσαρκία, η φλεγμονή, τα τραύματα αλλά και διάφοροι κληρονομικοί παράγοντες. Ωστόσο, η παθογένεια της ΟΑ δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Είναι γνωστό ότι η φλεγμονή και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες παίζουν βασικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΟΑ (Xie κ.α., 2019). Μεταξύ αυτών των κυτοκινών, η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) έχει ενοχοποιηθεί ως ο κύριος υποκινητής της ΟΑ καθώς συμβάλλει στην αποικοδόμηση της μήτρας του χόνδρου μέσω της ενεργοποίησης της έκφρασης μεταλλοπρωτεϊνών εξωκυττάριας ουσίας (MMPs) και μιας αποσυντεγκρίνης και μεταλλοπρωτεϊνάσης με μοτίβα θρομβοσπονδίνης (ADAMTS), η οποία έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη σύνθεση κολλαγόνου και πρωτεογλυκάνης κατά την παθογένεση της ΟΑ. Επιπλέον, η διέγερση των χονδροκυττάρων με IL-1β θα μπορούσε να προκαλέσει την απελευθέρωση του μεσολαβητή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και της προσταγλανδίνης E2 (PGE2). Η αυξημένη παραγωγή NO και PGE2 έχει θεωρηθεί ότι σχετίζεται στενά με τις κλινικές εκδηλώσεις της ΟΑ. Αναστολή της παραγωγής ή της δραστηριότητας της IL-1β από ανταγωνιστές των υποδοχέων IL-1β ή μέσω διαλυτών υποδοχέων έχει δοκιμαστεί ως θεραπευτική στρατηγική για την ΟΑ. Επιπλέον, η εξασθένηση του παράγοντα που έχει ενεργοποιηθεί από την φλεγμονή μέσω της IL-1β θα μπορούσε να είναι μια πιθανή στρατηγική θεραπείας για την ΟΑ (Xie κ.α., 2019).

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια συχνή αυτοάνοση ρευματική νόσος που σχετίζεται με προοδευτική αναπηρία, συστηματικές επιπλοκές, πρόωρο θάνατο και κοινωνικοοικονομικό κόστος. Η αιτία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι άγνωστη και η πρόγνωση είναι περιορισμένη. Ωστόσο, η πρόοδος στην κατανόηση της παθογένεσης της νόσου αποτελεί ενθαρρυντικό στοιχείο στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων, με βελτιωμένα αποτελέσματα. Η τρέχουσα θεραπευτική στρατηγική, η οποία αντικατοπτρίζει αυτή την πρόοδο, είναι η έναρξη επιθετικής θεραπείας αμέσως

μετά τη διάγνωση και η κλιμάκωση της θεραπείας, καθοδηγούμενη από την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου, για την επίτευξη της κλινικής ύφεσης (McInnes, and Schett, 2011).

Ωστόσο, παραμένουν αρκετές ανάγκες έναντι της νόσου που πρέπει να καλυφθούν. Οι τρέχουσες συμβατικές ανοσοτροποποιητικές και βιολογικές θεραπείες καταπολέμησης της νόσου μερικές φορές αποτυγχάνουν ή παράγουν μόνο μερικές επιτυχημένες αποκρίσεις. Η πλήρης ύφεση της νόσου δεν είναι πάντα δυνατή και οι παρενέργειες από τις ενδεδειγμένες θεραπείες μπορεί να επιδράσουν στην νοσηρότητα και την ποιότητα της ζωής του ανθρώπου. Δεν υπάρχουν αξιόπιστοι βιοδείκτες πρόγνωσης, θεραπευτικής απόκρισης και τοξικότητας. Παρατεταμένη ύφεση της νόσου επιτυγχάνεται σπάνια και απαιτείται συνεχής φαρμακολογική θεραπεία. Το ποσοστό θνησιμότητας είναι υψηλότερο μεταξύ των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα από ότι μεταξύ των υγιών ατόμων και οι καρδιαγγειακές και άλλες συστηματικές επιπλοκές παραμένουν μια σημαντική πρόκληση. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα ταξινομείται κυρίως με βάση τον κλινικό φαινότυπο. Ωστόσο, σημαντικό βήμα θα αποτελέσει η μετάβαση σε μια νέα μοριακή ταξινόμηση που ορίζει διακριτές υποομάδες ασθενειών με διακριτή προγνωστική και θεραπευτική σημασία (McInnes, and Schett, 2011).

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από αρθρική φλεγμονή και οίδημα («πρήξιμο»), παραγωγή αυτοαντισωμάτων, καταστροφή των χόνδρων και των οστών («παραμόρφωση») και συστηματικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών, πνευμονικών, ψυχολογικών και σκελετικών διαταραχών (McInnes, and Schett, 2011) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Πολλαπλά βήματα που σχετίζονται με την ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι αλληλεπιδράσεις περιβάλλοντος-γονιδίου που περιγράφονται στο κείμενο προάγουν την απώλεια ανοχής στις αυτο-πρωτεΐνες που περιέχουν ένα υπόλειμμα κιτρουλίνης, το οποίο δημιουργείται από μετα-μεταφραστική τροποποίηση. Αυτή η απόκριση αντικιτρουλίνης μπορεί να ανιχνευθεί σε διαμερίσματα των T-κυττάρων και B-κυττάρων και πιθανώς ξεκινά σε δευτερογενείς λεμφοειδείς ιστούς ή στον μυελό των οστών. Στη συνέχεια, ο εντοπισμός της φλεγμονώδους απόκρισης εμφανίζεται στην άρθρωση λόγω ελάχιστα κατανοητών μηχανισμών που πιθανώς εμπλέκουν και άλλες οδούς όπως μικροαγγειακές, νευρολογικές, εμβιομηχανικές ή άλλες ιστικές οδούς. Η αρθρίτιδα ξεκινά και διαγιγνώσκεται και με τη σειρά της προάγει συστηματικές διαταραχές που συνθέτουν το σύνδρομο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Το ACPA υποδηλώνει αντίσωμα αντι-κιτρουλινωμένης πρωτεΐνης. Ανατύπωση από (McInnes, and Schett, 2011).

## 2.2 Ρευματοειδής αρθρίτιδα και κάνναβη

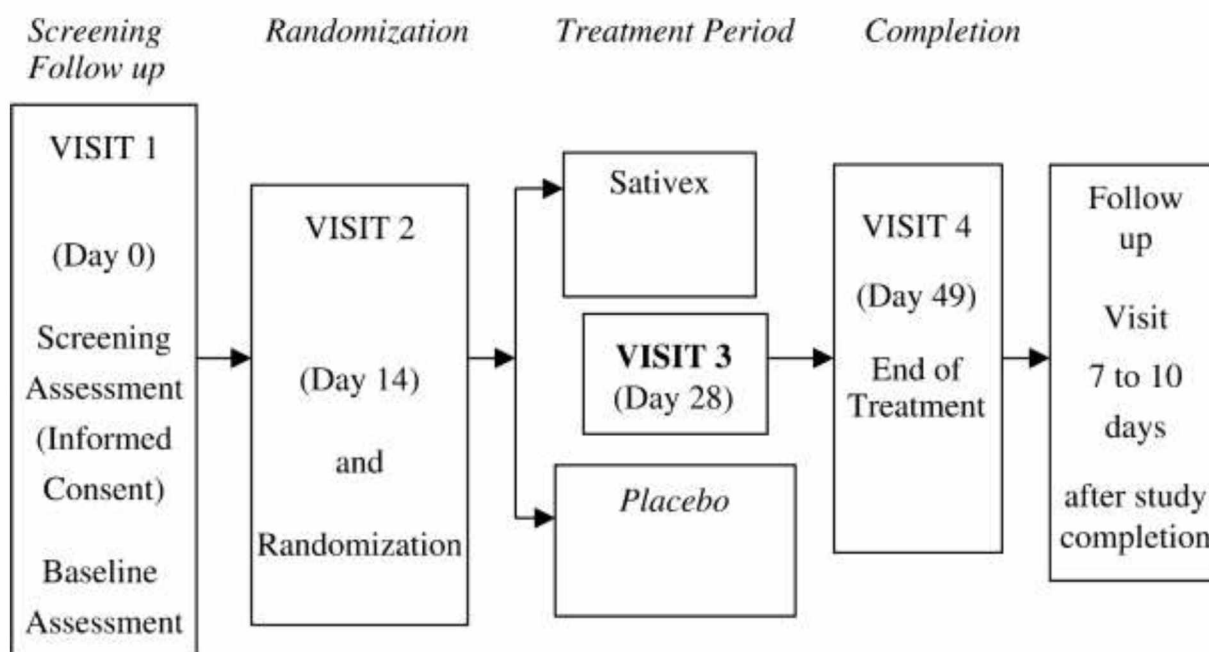
Παρά τις μεγάλες προόδους στη θεραπεία της ΡΑ, τα συμπτώματα και η επιβάρυνση των ασθενών από την νόσο εξακολουθούν να προκαλούν αναπηρίες, κακή ποιότητα ζωής και σημαντική θνησιμότητα, τα οποία μερικές φορές οδηγούν τους ασθενείς στην αναζήτηση θεραπευτικών εναλλακτικών λύσεων (Schulze-Schiappacasse κ.α., 2022). Αν και ο μηχανισμός δράσης της κάνναβης, των παραγόμενων προϊόντων και των συνθετικών κανναβινοειδών σε ρευματικές παθήσεις

παραμένουν ασαφή, το ενδιαφέρον των ασθενών για την ιατρική χρήση τους ολοένα και αυξάνεται (Wipfler κ.α, 2019). Αυτό το γεγονός, μαζί με την έλλειψη ισχυρών υποστηρικτικών αποδεικτικών στοιχείων, έχει οδηγήσει τους ειδικούς του κλάδου της υγείας να αντιμετωπίζουν με μεγάλη αβεβαιότητα την κάνναβη, τα παραγόμενα προϊόντα και τα συνθετικά κανναβινοειδή σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους της χορήγησης τους (Fitzcharles κ.α., 2014).

Γενικά έχει παρατηρηθεί πως η κάνναβη, τα προϊόντα που προέρχονται από κάνναβη και τα συνθετικά κανναβινοειδή μπορεί να μειώσουν ελαφρώς τη δραστηριότητα της νόσου. Επιπλέον, τα στοιχεία δείχνουν ότι η κάνναβη, τα προϊόντα που προέρχονται από κάνναβη και τα συνθετικά κανναβινοειδή έχουν ως αποτέλεσμα ελάχιστη έως καθόλου διαφορά στη μείωση του πόνου. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζαν την επίδραση στη σωματική αναπηρία και δεν βρέθηκαν μελέτες που να αξιολογούν την ποιότητα ζωής. Επομένως, τα στοιχεία είναι πολύ αβέβαια σχετικά με την επίδραση της κάνναβης, των προϊόντων που προέρχονται από κάνναβη και των συνθετικών κανναβινοειδών στον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Τέλος έχει αναφερθεί, πως η κάνναβη, τα προϊόντα που προέρχονται από κάνναβη και τα συνθετικά κανναβινοειδή μπορεί να οδηγήσουν σε ελαφρά αύξηση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών του νευρικού συστήματος (Schulze-Schiappacasse κ.α., 2022).

Η ανασκόπηση του συνόλου των αποδεικτικών στοιχείων καταδεικνύει πως από πολλές συστηματικές ανασκοπήσεις έχει συμπεριληφθεί ή απαντηθεί σε κάποιο βαθμό το εξής κλινικό ερώτημα «Είναι η κάνναβη, τα προϊόντα που προέρχονται από κάνναβη και τα συνθετικά κανναβινοειδή ένα θεραπευτικό εργαλείο για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα;»

Ωστόσο, στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βρέθηκε μόνο 1 κλινική δοκιμή που αξιολογούσε τη συνταγογράφηση ιατρικών κανναβινοειδών στη PA (Blake κ.α., 2006). Στην εν λόγω μελέτη, εβδομήντα πέντε ασθενείς εξετάστηκαν και 58 πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής τους (Εικόνα 4). Σε 31 άτομα χορηγήθηκε το CBM και σε 27 στο εικονικό φάρμακο. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το CBM παρήγαγε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στον πόνο που προκαλείται κατά την κίνηση, στον πόνο κατά την ανάπαυση, στην ποιότητα του ύπνου, στο ερωτηματολόγιο και στον δείκτη αξιολόγησης της νόσου. Ωστόσο, δεν υπήρξε καμία επίδραση στην πρωινή δυσκαμψία των ασθενών. Η μεγάλη πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες ή μέτριες και δεν υπήρξαν διακοπές λήψης του σκευάσματος που να ήταν σχετιζόμενες με ανεπιθύμητες ενέργειες ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα των ατόμων που βρισκόταν σε θεραπεία. Συμπερασματικά, παρατηρήθηκε σημαντική αναλγητική δράση και καταστολή της δραστηριότητας της νόσου μετά τη θεραπεία με Sativex. Ενώ οι διαφορές είναι μικρές και μεταβλητές μεταξύ του πληθυσμού, αντιπροσωπεύουν πιθανά οφέλη κλινικής σημασίας και δείχνουν την ανάγκη για πιο λεπτομερή έρευνα σε αυτή την ένδειξη (Blake κ.α., 2006).



Εικόνα 4. Το πλάνο της μελέτης. Ανάπτυξη από (Blake κ.α., 2006)

Επίσης, υπάρχουν κάποια ενδεικτικά στοιχεία από αποτελέσματα βασικής έρευνας και από δοκιμές σε ανθρώπους που υποδηλώνουν ότι τα φάρμακα με βάση την κάνναβη (CBM) ίσως και να έχουν θεραπευτικές δυνατότητες σε μια σειρά ιατρικών καταστάσεων, ιδιαίτερα στη θεραπεία του χρόνιου πόνου (Pertwee, 2001; Robson, 2005). Η κάνναβη έχει χρησιμοποιηθεί ιστορικά στη θεραπεία του πόνου που οφείλεται στη PA αλλά αυτό δεν έχει αξιολογηθεί ποτέ επίσημα σε κλινική δοκιμή. Η Δ-9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και η κανναβιδιόλη (CBD) αναγνωρίζονται ως βασικά θεραπευτικά συστατικά που δρουν συνεργικά μαζί και με άλλα φυτικά συστατικά. Η THC έχει αναλγητική δράση τόσο στον ερεθιστικό όσο και στον νευροπαθητικό πόνο. Τόσο η THC όσο και η CBD έχουν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα (Blake κ.α., 2006) και η CBD βρέθηκε ότι αναστέλλει την εξέλιξη της νόσου και προκαλεί κλινική βελτίωση σε ένα μοντέλο PA ποντικού (Malfait κ.α., 2000). Σε μια πρόσφατη έρευνα σε 2969 άτομα που συμφώνησαν να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με την φαρμακευτική κάνναβη, 947 (32%) δήλωσαν ότι είχαν προμηθευτεί το φάρμακο από τη μαύρη αγορά για την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Από αυτούς, οι 155 (16%) δήλωσαν ανακούφιση από τα συμπτώματα της αρθρίτιδας (ωστόσο δεν προσδιορίζεται ο τύπος) ως αιτία για το κάπνισμα κάνναβης (Ware κ.α., 2005). Η έλλειψη άρθρων σχετικά με το θέμα έρχεται σε αντίθεση με το αυξανόμενο ενδιαφέρον των ασθενών με PA για την χορήγηση φαρμακευτικής κάνναβης και την ανάγκη των κλινικών ιατρών για μια ισχυρή βάση αποδεικτικών στοιχείων για τη σωστή αντιμετώπιση των ερωτήσεων των ασθενών (Schulze-Schiappacasse κ.α., 2022).

Τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν παραπάνω είναι εκείνα που θεωρούνται κρίσιμα για τη λήψη αποφάσεων, σχετικά με την χορήγηση των εν λόγω σκευασμάτων έναντι της PA. Ωστόσο, τα αποτελέσματα για τα φαινόμενα της σωματικής αναπηρίας και της ποιότητας ζωής δεν αναφέρονται

σε ικανοποιητικό βαθμό στις υπάρχουσες συστηματικές ανασκοπήσεις. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η κάνναβη, τα προϊόντα που προέρχονται από κάνναβη και τα συνθετικά κανναβινοειδή μπορεί να μειώσουν ελαφρώς τη δραστηριότητα της νόσου. Ωστόσο, το παραπάνω εύρημα μπορεί να οφείλεται αποκλειστικά σε μείωση του πόνου και να μην έχει κάποια εξειδικευμένη δράση απέναντι στη PA (Schulze-Schiappacasse κ.α., 2022).

Επιπλέον, μόνο 1 μελέτη που αξιολογούσε το στοματοβλεννογόνο σπρέι nabiximols έχει συμπεριληφθεί. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την εν λόγω μετά ανάλυση ισχύουν για ασθενείς με μη ελεγχόμενη (ενεργό) PA και ενδέχεται να μην ισχύουν για ασθενείς με συννοσηρότητες όπως ψυχιατρικές διαταραχές, κατάχρηση ουσιών, σοβαρές καρδιαγγειακές, νεφρικές ή ηπατικές διαταραχές ή ιστορικό επιληψίας, επειδή είχαν αποκλειστεί από την κλινική δοκιμή που εξετάστηκε (Blake κ.α., 2006).

Δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί επαρκής καταγραφή των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων που αφορούν την χορήγηση σκευασμάτων κάνναβης λόγω της αβεβαιότητας που υπάρχει και για τα δύο. Ωστόσο, η πιθανότητα να παρατηρηθεί θετικό ισοζύγιο προς τις ευεργετικές συνέπειες της κάνναβης είναι χαμηλή. Επιπλέον, η περίοδος παρακολούθησης της κλινικής δοκιμής κατά την χορήγηση των σκευασμάτων κάνναβης ήταν σχετικά σύντομη, κάτι που δεν είναι κατατοπιστικό για την αξιολόγηση των συνεπειών απέναντι στη PA που αποτελεί χρόνια πάθηση. Λαμβάνοντας υπόψη τις προηγούμενες πληροφορίες, η ισορροπία μεταξύ θετικών και αρνητικών θα πρέπει να αξιολογείται μεμονωμένα με βάση τον εκάστοτε ασθενή (Schulze-Schiappacasse κ.α., 2022).

Τα συνθετικά κανναβινοειδή είναι γενικά ακριβά όσον αφορά την τιμή τους. Σε πολλές χώρες, η χρήση και η εμπορευματοποίηση αυτών των φαρμάκων δεν επιτρέπεται, επομένως το κόστος που σχετίζεται με τη διαδικασία νομιμοποίησης, παραγωγής, εμπορευματοποίησης και επιθεώρησης είναι πιθανώς σημαντικό. Πιο συγκεκριμένα, το Nabiximols έχει υψηλό κόστος, αλλά διατίθεται ως συνταγογραφούμενο φάρμακο στο Ηνωμένο Βασίλειο, την Ελβετία, τη Νορβηγία, την Τουρκία, την Αυστραλία, τη Νέα Ζηλανδία, το Ισραήλ, τη Βραζιλία, την Κολομβία και τη Χιλή, ενώ η έγκριση από των FDA (Food and Drug Administration) είναι ακόμη σε εκκρεμότητα (Schulze-Schiappacasse κ.α., 2022).

Τα υπάρχοντα στοιχεία θα πρέπει να οδηγήσουν τους περισσότερους ασθενείς και τους γιατρούς να είναι προσεκτικοί στη χρήση της συγκεκριμένης φαρμακευτικής παρέμβασης. Ωστόσο, δεδομένης της σημασίας των φυσικών φαρμάκων προϊόντων που προέρχονται από την κάνναβη, είναι πιθανό ορισμένοι κλινικοί γιατροί και ασθενείς να υποστηρίζουν τη χρήση της παρά τις πληροφορίες και τις ενδείξεις που υπάρχουν στην βιβλιογραφία (Schulze-Schiappacasse κ.α., 2022).

Το American College of Rheumatology, το European League Against Rheumatism και οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές δεν αναφέρουν την κάνναβη, τα προϊόντα που προέρχονται από



κάνναβη και τα συνθετικά κανναβινοειδή για τη θεραπεία ασθενών με PA (Smolen κ.α., 2020; Fraenkel κ.α., 2021; Smolen κ.α., 2016). Από την άλλη πλευρά, το College of Family Physicians of Canada συνιστά τη χρήση ιατρικών κανναβινοειδών για πόνο λόγω ρευματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Fitzcharles κ.α., 2019; Allan κ.α., 2018) ενώ σε δήλωση της σχετικά με τη χρήση ιατρικής κάνναβης σε ρευματικές παθήσεις η Canadian Rheumatology Association αναγνωρίζει πως τα στοιχεία για τη χρήση της κάνναβης σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδής παθήσεις είναι ελλιπή, αλλά ενθαρρύνει τους ασθενείς να συζητήσουν τα οφέλη και τους κίνδυνους τον γιατρό τους. Το μεγαλύτερο μέρος των συστηματικών ανασκοπήσεων που συμπεριλήφθηκαν δεν επικεντρώθηκε ειδικά σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (π.χ. μη καρκινικός χρόνιος πόνος, ρευματικές παθήσεις), και τα στοιχεία κρίνονται ανεπαρκή για την εξαγωγή συμπερασμάτων (Schulze-Schiappacasse κ.α., 2022).

Η πιθανότητα μεταβολής των τωρινών συμπερασμάτων απέναντι στη PA, με μελλοντικά στοιχεία είναι υψηλή αλλά αβέβαια, δεδομένου του περιορισμένου αριθμού των μελετών για το θέμα και της πολύ χαμηλής βεβαιότητας των αποδεικτικών στοιχείων. Επίσης, απαιτείται περαιτέρω έρευνα απέναντι στα σκευάσματα της κάνναβης, των προϊόντων που προέρχονται από κάνναβη και των συνθετικών κανναβινοειδών εκτός από τις ναμπιζιμόλες (Schulze-Schiappacasse κ.α., 2022).

Οι συνεχιζόμενες πρωτογενείς μελέτες και οι υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις που αναλύουν εκ νέου τα υπάρχοντα δεδομένα θα μπορούσαν να παρέχουν συμπεράσματα με μεγαλύτερη βεβαιότητα (Hendricks κ.α., 2019; Mathias κ.α., 2021; Schulze-Schiappacasse κ.α., 2022).

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, οι φλεγμονώδεις και εκφυλιστικές παθήσεις των αρθρώσεων χαρακτηρίζονται από παθολογικά χαρακτηριστικά ή σχετίζονται με την απώλεια του αρθρικού χόνδρου. Στην οστεοαρθρίτιδα και τη PA υπάρχει αυξημένη διάσπαση του χόνδρου (Ahmed κ.α., 2021). Η παραπάνω παρατήρηση συνδέεται άμεσα με την σηματοδότηση της σύνθεσης φλεγμονωδών κυτοκινών, ιδιαίτερα τις IL-1, και την σύνθεση του παράγοντα TNF μέσω των κυττάρων που βρίσκονται στον υμένα των αρθρώσεων ή των αρθρικών χονδροκυττάρων (Baron, 2015; Xie κ.α., 2019). Μελέτες που έχουν διεξαχθεί, υποδεικνύουν ότι μια αύξηση των επιπέδων των μεταλλοπρωτεϊνών εξωκυττάριας ουσίας (MMP-3 και MMP-13) είναι υπεύθυνη για την καταστροφή του χόνδρου. Σε ζωικά μοντέλα αρθρίτιδας, τα κανναβινοειδή επέδειξαν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και μειωμένη βλάβη της άρθρωσης (Huang κ.α., 2016). Μελέτες in vitro απέδειξαν ότι τα κανναβινοειδή περιορίζουν τη σύνθεση μιας κυτοκίνης μέσω των ινοβλαστών της PA. Επιπλέον, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες εξωκυττάριας ουσίας (MMPs) εκκρίνονται από τους ινοβλάστες ως κύτταρα των αρθρώσεων (Baron, 2015; Huang κ.α., 2016). Η μείωση της ιντερλευκίνης 1 (IL-1) οδηγεί σε επαγωγή πρωτεογλυκάνης και αποικοδόμηση του κολλαγόνου εντός του χόνδρου των βοοειδών που κατά

συνέπεια περιορίζεται η διάσπαση της εξωκυτταρικής μήτρας του χόνδρου που προκαλείται από κανναβινοειδή (Dunn κ.α., 2016).

Τα συνθετικά κανναβινοειδή (π.χ., WIN-55, 212-2) αποτελούν ανταγωνιστές και των δύο υποδοχέων, CB1 και CB2, και μπορούν να συμβάλουν στην ενεργοποίηση διαφορετικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων (PPAR α και γ) των υπεροξεισωμάτων (Ahmed κ.α., 2021). Η έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες MMP-3 και MMP-13 μπορεί να μειωθεί μετά από τη χρήση του συνθετικού κανναβινοειδούς WIN-55, 212-2. Το παραπάνω εύρημα αντικατοπτρίζει πως το συγκεκριμένο κανναβινοειδές μπορεί να έχει καλύτερη λειτουργία στην περίπτωση της θεραπείας κατά της αρθρίτιδας. Επιπλέον, η γονιδιακή έκφραση των αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (π.χ., TIMP-1 και TIMP-2) οδηγεί σε ουσιαστική μείωση των επιπέδων τους σε χαμηλότερα από τα βασικά επίπεδα (Ahmed κ.α., 2021).

Σε μία ακόμη μελέτη φάνηκε πως το μη ψυχοδραστικό κανναβινοειδές ατζουλεμικό οξύ (AJA) οδήγησε σε μείωση της έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών εξωκυττάριας ουσίας (δηλαδή MMP-1, MMP-3 και MMP-9) από τους ινοβλάστες. Επιπροσθέτως, σε μία *in vivo* εργασία αναφέρεται πως η χορήγηση AJA οδήγησε στο περιορισμό των παρενεργειών της αρθρίτιδας που προκαλείται από τα ανοσοενισχυτικά. Επιπλέον, σε μοντέλο αρθρίτιδας ποντικού που μελετήθηκε, η σύνθεση των μακροφάγων των ποντικών ανεστάλη ως απόκριση στη χορήγηση ενός νέου συνθετικού κανναβινοειδούς (HU-320, Hebrew University-320). Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκαν σημαντικά μειωμένες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αυξημένα επίπεδα καταστολής του TNF στον ορό. Οι παραπάνω ενδεικτικές έρευνες κατέδειξαν τα πιθανά αντιφλεγμονώδη χαρακτηριστικά των κανναβινοειδών και πρότειναν τη χρήση τους για τη θεραπεία της φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Επιβεβαιώνεται ότι η χρήση κανναβινοειδών στην ανθρώπινη PA οδήγησε σε μείωση της φλεγμονής. Ωστόσο, άλλες αναφορές υποστηρίζουν πως η χορήγηση των κανναβινοειδών στη θεραπεία ενάντια του χρόνιου πόνου συσχετίστηκε με την εμφάνιση PA (Ahmed κ.α., 2021).

Οι υποδοχείς CB1R και CB2R βρίσκονται στα γάγγλια και η ενεργοποίησή τους μειώνει τη μετάδοση του πόνου. Το ECS επίσης εμπλέκεται στην διάδοση της αίσθησης του πόνου που προέρχεται από τον υποδοχέα CB1R (Ahmed κ.α., 2021). Σε βιοψίες αρθρώσεων που απομονώθηκαν από ολική αρθροπλαστική γόνατος ασθενών που έπασχαν από προχωρημένη PA και οστεοαρθρίτιδα, τόσο το mRNA όσο και η πρωτεΐνη που απομονώθηκαν συσχετίστηκαν με αυτά των υποδοχέων CB1R και CB2R (Richardson κ.α., 2008). Στο αρθρικό υγρό ασθενών που έπασχαν από αυτή τη συγκεκριμένη νόσο, ταυτοποιήθηκαν τόσο η ανανδαμίδη (AEA) όσο και η 2-αραχιδονοϋλογλυκερόλη (2-AG), αλλά δεν υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις σχετικά με τον λειτουργικό μηχανισμό του ECS σε δείγματα αρθρώσεων που απομονώθηκαν από ασθενείς που έπασχαν από αρθρίτιδα (Richardson κ.α., 2008).

Συνοψίζοντας, όλες οι παραπάνω μελέτες παρέχουν κάποια προκαταρκτικά στοιχεία σχετικά με τη συμμετοχή του ECS στις προκαλούμενες διαταραχές από την νόσο της οστεοαρθρίτιδας. Ωστόσο, λίγα πειράματα έχουν διεξαχθεί χρησιμοποιώντας τον άνθρωπο ως πειραματικό ασάφειες και διαφορές μεταξύ διαφορετικών ερευνητικών ομάδων. Πολύ λίγα ερευνητικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τις ρευματικές παθήσεις που δείχνουν την αποτελεσματικότητα του κανναβινοειδούς ναβικιμόλης στον χρόνιο πόνο.

### **3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ II.**

#### **Cannabis-Ψωριασική Αρθρίτιδα (ΨΑ)**

##### **3.1 Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)**

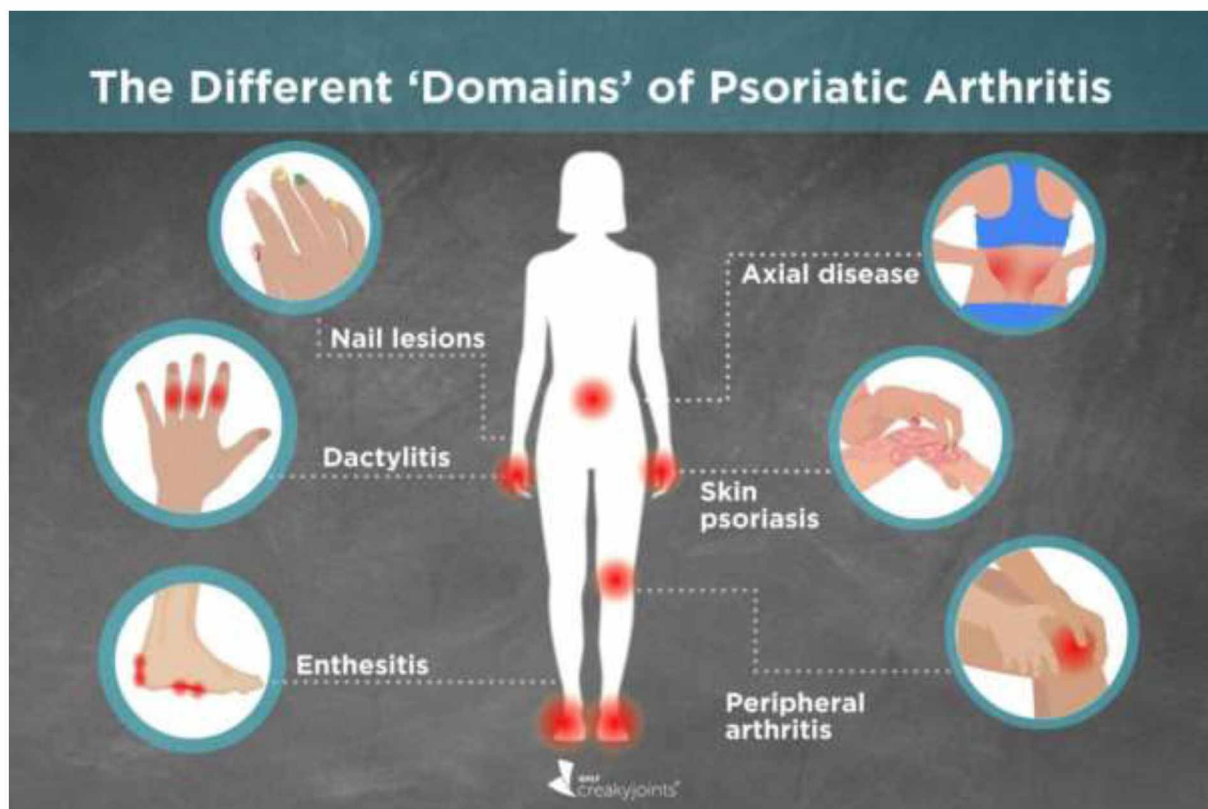
Η ψωρίαση είναι μια πολυσυστηματική, χρόνια φλεγμονώδης πάθηση του δέρματος που εκδηλώνεται με φολιδωτές ερυθριματώδεις πλάκες που επηρεάζουν συχνότερα τις εκτεινόμενες επιφάνειες των αγκώνων και των γονάτων και μερικές φορές τη μεσογλουτιαία και την ομφαλική περιοχή και άλλα μέρη του σώματος. Το ποσοστό επιπολασμού φτάνει το 2-4 % στους ενήλικες του δυτικού κόσμου και έχει αναφερθεί πως σε ποσοστό 20-30% των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με ψωρίαση θα αναπτύξουν ΨΑ αργότερα στη διάρκεια της ζωής τους (Ocampo and Gladman, 2019). Σε μια μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 464 ασθενείς με ψωρίαση που επιβεβαιώθηκε ότι δεν είχαν φλεγμονώδη αρθρίτιδα κατά την πρώτη τους εξέταση στην κλινική, αργότερα οι 51 εξ αυτών ανέπτυξαν ΨΑ κατά τη διάρκεια των επόμενων 8 ετών κατά τα οποία συνέχισαν να παρακολουθούνται από τους ειδικούς (Eder κ.α., 2016).

Η ΨΑ είναι μια αυτοάνοση ρευματική νόσος που σχετίζεται με τη δερματική ψωρίαση. Επηρεάζει σχεδόν εξίσου άνδρες και γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικίες μεταξύ 40 και 50 ετών. Τα συστήματα οργάνων που προσβάλλονται από την νόσο ποικίλουν και σε αυτά συμπεριλαμβάνονται οι περιφερικές και αξονικές αρθρώσεις, οι ενθέσεις, το δέρμα και τα νύχια. Η ΨΑ σχετίζεται με συννοσηρότητες όπως η οστεοπόρωση, η ραγοειδίτιδα, η υποκλινική φλεγμονή του εντέρου και η καρδιαγγειακή νόσος. Δεδομένης αυτής της ετερογένειας, η διάγνωσή της νόσου είναι δύσκολη. Ωστόσο, κριτήρια ταξινόμησης όπως το CASPAR (κριτήρια ταξινόμησης για την ΨΑ) και πολλά εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου έχουν διευκολύνει την αναγνώριση αυτής της ασθένειας από την ιατρική κοινότητα, από ρευματολόγους και δερματολόγους (Taylor κ.α., 2006).

Μέχρι πριν από 20 χρόνια, δεν υπήρχαν πολλές πολύ αποτελεσματικές θεραπείες για την ΨΑ. Ευτυχώς, την τελευταία δεκαετία, υπήρξε μια επανάσταση στις νέες θεραπείες με βιολογικά φάρμακα, που οδήγησε σε καλύτερο έλεγχο της νόσου και των επιπλοκών και συννοσηροτήτων που προκύπτουν εξαιτίας της. Σήμερα, είναι γνωστό πως η έγκαιρη διάγνωση και η πρόωμη έναρξη της

θεραπείας είναι σημαντική εάν στόχος είναι η αποτροπή της πρόκλησης επιπλέον βλαβών στους ασθενείς με ΨΑ (Ocampo and Gladman, 2019).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου μπορεί να βοηθήσουν στον εντοπισμό ασθενών με ψωρίαση που κινδυνεύουν να αναπτύξουν αρθρίτιδα. Η βαρύτητα της ψωρίασης αυξάνει τον κίνδυνο για ΨΑ, όπως καταδεικνύεται από μια μελέτη με μεγάλο κλινικό δείγμα (Reich κ.α., 2009). Η ύπαρξη περισσότερων από τριών σημείων του σώματος που έχουν επηρεαστεί από την ψωρίαση (σε σύγκριση με μία περιοχή) έχει συσχετιστεί με 2,24 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΨΑ (Wilson κ.α., 2009). Επομένως, η εμφάνιση της ψωρίασης μπορεί να συντελέσει στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΨΑ. Σε μία ακόμη μελέτη βρέθηκε πως ο κίνδυνος για εμφάνιση ΨΑ είναι κατά 3,98 φορές αυξημένος όταν υπάρχουν αλλοιώσεις στο τριχωτό της κεφαλής και μια 2,35 όταν υπάρχουν βλάβες σε μεσογλουτιαίες και περιπρωκτικές περιοχές (Wilson κ.α., 2009). Ωστόσο, καθώς οι βλάβες του τριχωτού της κεφαλής και οι μεσογλουτιαίες βλάβες παρατηρούνται αρκετά συχνά και στους ασθενείς με ψωρίαση, μπορεί να μην υποδεικνύουν με αξιόπιστο τρόπο ποιοι ασθενείς πρέπει να παραπεμφθούν σε ρευματολόγο. Αντιθέτως, οι βλάβες των νυχιών εμφανίζονται σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 80% των ασθενών με ΨΑ σε σύγκριση με 40% σε ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση χωρίς την εμφάνιση αρθρίτιδας (Haroon κ.α., 2013). Οι πιο σημαντικές μεταβλητές που βρέθηκαν και αποτελούν αξιόπιστους παράγοντες και δείκτες κινδύνου για την εμφάνιση ΨΑ ήταν η σοβαρή ψωρίαση, το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης και η χρήση σκευασμάτων που περιέχουν ρετινοειδή (Ocampo και Gladman, 2019) (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Περιοχές εμφάνισης συμπτωμάτων της ΨΑ. Ανατύπωση από (EULAR, 2019).

### 3.2 Ψωριασική αρθρίτιδα και κάνναβη

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει πλήρης ίαση για την ψωρίαση ή την ΨΑ και οι θεραπευτικοί στόχοι εστιάζονται στον έλεγχο και την καταπολέμηση της φλεγμονής για τον περιορισμό των δερματικών βλαβών και την πρόληψη της βλάβης και της αναπηρίας των αρθρώσεων. Παρά την ανάπτυξη των αντιρευματικών φαρμάκων έναντι της νόσου (DMARDs) και των βιολογικών θεραπειών, η επαρκής καταπολέμηση παραμένει δύσκολο να επιτευχθεί για πολλούς ασθενείς με ψωρίαση και ΨΑ. Επιπλέον, οι ασθενείς με ψωρίαση και ΨΑ έχει αναφερθεί πως ταλαιπωρούνται και από διαταραχές ύπνου, όχι απαραίτητα λόγω πόνου στο δέρμα και στις αρθρώσεις, καταθλιπτική συνδρομή-κατάθλιψη και διαταραχές της συμπεριφοράς (Tsang κ.α., 2022).

Η κάνναβη έχει αποδεδειγμένες αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και ηρεμιστικές ιδιότητες. Παρά τη δημοτικότητά της, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της κάνναβης ως επικουρικής θεραπείας στη διαχείριση φλεγμονωδών ασθενειών. Τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η κάνναβη μπορεί να προσφέρει ανακούφιση από τον πόνο σε περιπτώσεις διαβήτη, τραυμάτων, HIV και χημειοθεραπειών. Τα κανναβινοειδή μπορεί να περιορίσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση και τον πόνο ενεργώντας ενάντια της ασθένειας κυρίως μέσω του ενδογενούς ενδοκανναβινοειδούς συστήματος, αλλά παραμένουν πολλές

αβεβαιότητες και προβληματισμοί σχετικά με τον ρόλο της κάνναβης στη διαχείριση της φλεγμονής και του χρόνιου πόνου (Tsang κ.α., 2022).

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα κανναβινοειδή που βρίσκονται σε μεγαλύτερη αφθονία στην κάνναβη, τα οποία αποτελούν και τις δραστικές χημικές ενώσεις που βρίσκονται στα προϊόντα κάνναβης, είναι η Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και η κανναβιδιόλη (CBD). Τα τελευταία χρόνια, τόσο η THC όσο και η CBD έχουν κερδίσει έδαφος απέναντι σε πρακτικές διαχείρισης της φλεγμονής και του πόνου (Tsang κ.α., 2022).

Στον Καναδά, η κάνναβη είναι διαθέσιμη σε ασθενείς μετά από έγκριση των αρμόδιων γιατρών από το 2001. Η νομιμοποίηση της φαρμακευτικής κάνναβης ακολουθήθηκε από μια αξιοσημείωτη αύξηση της αναφερόμενης χρήσης κάνναβης για ψυχαγωγία (Cerdá κ.α., 2012). Αργότερα, το 2018, η ψυχαγωγική κάνναβη νομιμοποιήθηκε σε εθνικό επίπεδο στον Καναδά. Η αλλαγή στη στάση του κοινού απέναντι στην κάνναβη συνοδεύτηκε από ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της απέναντι στη θεραπεία του χρόνιου πόνου και της φλεγμονής (Allan κ.α., 2018). Τα πρότυπα της φαρμακευτικής και ψυχαγωγικής χρήσης κάνναβης σε ασθενείς με ψωρίαση και ΨΑ στον Καναδά δεν έχουν ακόμη μελετηθεί εκτενώς και η σχέση μεταξύ της χρήσης κάνναβης και της δραστηριότητας της ψωριασικής νόσου είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη.

Πιο συγκεκριμένα, σε μία μελέτη που διεξήχθη στην Κλινική Ψωριασικής Αρθρίτιδας του Πανεπιστημίου του Τορόντο στο Δυτικό Νοσοκομείο του Τορόντο (Toronto Western Hospital), στην οποία συμμετείχαν 151 ασθενείς (100 ασθενείς με ΨΑ και 51 με ψωρίαση), εκ των οποίων οι 46 (30,5%) ήταν χρήστες κάνναβης και οι 105 (69,5%) όχι. Οι ερωτηθέντες ανέφεραν κυρίως ότι χρησιμοποιούν κάνναβη στην αποξηραμένη της μορφή (17%) και η πλειοψηφία των χρηστών (72%) έκαναν χρήση κάνναβης για περισσότερο από 5 χρόνια. Πιο συγκεκριμένα, οι χρήστες κάνναβης ήταν νεότεροι από τους μη χρήστες κάνναβης (52,8 έναντι 58,7 ετών) και η διάρκεια της ΨΑ μεταξύ των χρηστών κάνναβης ήταν μικρότερη από αυτή των μη χρηστών (14 έναντι 22,3 ετών) (Tsang κ.α., 2022).

Τα πιο συχνά αναφερόμενα οφέλη από τη χρήση κάνναβης ήταν η ενίσχυση του ύπνου (63,0%), η χαλάρωση (60,9%) και η ανακούφιση από τον πόνο της αρθρίτιδας (54,3%). Όσον αφορά την ποιότητα ζωής, οι ασθενείς που έκαναν χρήση κάνναβης είχαν παρόμοια διάμεση βαθμολογία HAQ σε σύγκριση με αυτή των μη χρηστών κάνναβης, κάτι που δεν αντικατοπτρίζει σημαντική διαφορά στην αναπηρία μεταξύ των ομάδων. Αντίθετα, οι χρήστες κάνναβης δήλωσαν πως τους αντιπροσώπευαν χαμηλότεροι δείκτες ευεξίας. Οι συγκεντρώσεις της IL-23 στον ορό ήταν σημαντικά αυξημένες στους μη χρήστες κάνναβης (Tsang κ.α., 2022).

Σύμφωνα με την πρώτη μελέτη διερεύνησης των προτύπων χρήσης κάνναβης μεταξύ ασθενών με Ψωρίαση και με ΨΑ και τη σχέση της με τη δραστηριότητα της νόσου καθώς και με την ποιότητα ζωής που σχετίζεται άμεσα με την υγεία τους, προέκυψαν αξιολογικά συμπεράσματα. Στην

συγκεκριμένη έρευνα οι χρήστες κάνναβης ήταν νεότεροι και έπασχαν από ΨΑ ή τους είχε εμφανιστεί για πιο σύντομο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με τους μη χρήστες. Σύμφωνα με πρόσφατες канаδικές μελέτες, τα νεότερα άτομα ήταν πιο πιθανό να υποστηρίξουν την χρήση κάνναβης για την αντιμετώπιση ασθενειών (Callaghan κ.α., 2019). Ο πόνος που συνοδεύει την εμφάνιση της αρθρίτιδας είναι γνωστό ότι συμβάλλει στη μείωση της συνολικής ευεξίας του ατόμου. Ωστόσο, η καταπολέμηση του πόνου παραμένει πρόκληση. Παρόμοια με μια προηγούμενη έρευνα σε Καναδούς ασθενείς που σχετιζόνταν με ρευματικές παθήσεις, αναφέρθηκε πως τόσο η ο καλύτερος ύπνος (63%) όσο και η ανακούφιση από τον πόνο της αρθρίτιδας (54%) παρατηρήθηκαν μετά από τη χρήση κάνναβης (Fitzcharles κ.α., 2020).

Μέχρι το 2019, υπήρχαν περισσότεροι από 250.000 χρήστες ιατρικής κάνναβης εγγεγραμμένοι στο Health Canada, η πλειονότητα των οποίων έπασχε από χρόνια γενικό ή μυοσκελετικό πόνο (Eurich κ.α., 2019). Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2020 αναφέρεται πως οι Καναδοί ασκούμενοι ιατρικής είχαν την ανάγκη για αυξημένη εκπαίδευση απέναντι στον κλάδο της ιατρικής κάνναβης (Pierre κ.α., 2020). Έτσι, η έλλειψη κατανόησης του μηχανισμού αλλά και το κοινωνικό στίγμα γύρω από τη χρήση κάνναβης αποτελούν σημαντικά εμπόδια που περιορίζουν την πρόσβαση των ασθενών σε πληροφορίες που βασίζονται σε στοιχεία για την κάνναβη.

Επιπλέον, στην ίδια έρευνα από Tsang κ.α. (2022) δεν παρατηρήθηκαν διαφορές απέναντι στον πόνο μεταξύ των χρηστών κάνναβης και των μη χρηστών, ενώ ο δείκτης συνολικής ψυχικής υγείας σημειώθηκε χαμηλότερος σε ασθενείς που έκαναν χρήση κάνναβης, σε σύγκριση με αυτούς που δεν έκαναν (Tsang κ.α., 2022). Σε αντίθεση με τα ευρήματά της παραπάνω μελέτης, μια κλινική έρευνα σε ασθενείς με ινομυαλγία αποκάλυψε ότι οι χρήστες κάνναβης είχαν υψηλότερες βαθμολογίες ψυχικής υγείας από τους μη χρήστες κάνναβης (Fiz κ.α., 2011). Επιπροσθέτως, σε μία κλινική δοκιμή που συμπεριελάμβανε και φάρμακο-placebo σε ασθενείς που έπασχαν από την νόσο του Crohn έδειξε σημαντική αύξηση στους δείκτες SF-36 στην ομάδα της θεραπείας που λάμβανε κάνναβη μετά από χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων (Naftali κ.α., 2013). Τα ευρήματα και των δύο μελετών χαρακτηρίζονται από μικρούς αριθμούς συμμετεχόντων. Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί πως η κάνναβη έχει δνητικό αντίκτυπο στην ψυχική υγεία σε ασθενείς με χρόνια νόσο, αλλά απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερα μεγέθη δειγμάτων.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η THC δεν ήταν ανιχνεύσιμη σε δείγματα ούρων από μη χρήστες κάνναβης. Ωστόσο, ενδιαφέρον προκάλεσε πως η συγκέντρωση της IL-23 στον ορό φάνηκε να είναι σημαντικά χαμηλότερη στους χρήστες κάνναβης. Ενώ η μείωση της IL-23 μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κλινική έκβαση σε ασθενείς με ΨΑ, οι βαθμολογίες κλινικής και ψυχικής υγείας δεν αντικατοπτρίζουν το συγκεκριμένο εύρημα στους ασθενείς της συγκεκριμένης μελέτης. Επιπλέον σε μια *in vitro* μελέτη παρατηρήθηκε πως η CBD προκάλεσε διαφοροποίηση των κυττάρων σε κύτταρα T helper τύπου 17 (Th17) σε ασθενείς που έπασχαν από ΨΑ (Kotschenreuthe κ.α., 2021). Δεδομένου

ότι τα κύτταρα Th17 εμπλέκονται στην παθογένεση της ψωριασικής νόσου διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των φλεγμονωδών κυτοκινών, οι ασθενείς που χρησιμοποιούν κάνναβη για να περιορίσουν τα ενοχλητικά συμπτώματα της αρθρίτιδας μπορεί να επιδεινώνουν ακούσια την κατάστασή τους (Kotschenreuthe κ.α., 2021). Αυτό μπορεί να εξηγήσει τη διαφορά στις βαθμολογίες ψυχικής υγείας μεταξύ των ομάδων, καθώς η χρήση κάνναβης μπορεί να συμβάλει στην περαιτέρω εξέλιξη της νόσου και στην κακή ψυχική υγεία στους χρήστες κάνναβης. Ωστόσο, θα χρειαζόταν περαιτέρω έρευνα με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών για να επιβεβαιωθούν αυτές οι υποθέσεις που διατυπώθηκαν παραπάνω.

Επίσης σε πολλές μελέτες έχει αναφερθεί πως είναι σημαντικό να σημειωθεί η πιθανή μεροληψία, που σχετίζεται με την προαναφερόμενη χρήση κάνναβης. Επιπλέον, στην μελέτη από Tsang και συνεργάτες. (2022) ένας ακόμη περιοριστικός παράγοντας ήταν το μικρό μέγεθος δείγματος αλλά και η απροθυμία παροχής δείγματος ούρων από ορισμένους ασθενείς που καταγράφηκαν ως μη χρήστες κάνναβης και τα μεταβλητά χρονικά πλαίσια ανίχνευσης της THC ούρων.

Πιο αναλυτικά, η χρήση θεραπειών με βάση την κάνναβη σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις αποτελεί κοινή πρακτική. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα επηρεάζει τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσοαπόκριση και όπως αναφέρθηκε και παραπάνω εμπλέκεται στη ρύθμιση του χρόνιου πόνου και της φλεγμονής. Ενώ έχουν πραγματοποιηθεί τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές λήψης κανναβινοειδών έναντι της οστεοαρθρίτιδας, της ρευματοειδής αρθρίτιδας και της ινομυαλγίας, δεν υπάρχουν αρκετά δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με την χορήγηση κανναβινοειδών έναντι της ψωρίασης (Roberts and Mandl 2020). Μια τυχαιοποιημένη, κλινική δοκιμή στην οποία συμπεριλαμβάνεται φάρμακο placebo βρίσκεται σε εξέλιξη σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και με ΨΑ. Η εν λόγω μελέτη έχει ως στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των από του στόματος δισκίων CBD (Phang κ.α., 2018).

Επιπλέον, κάποιες αναφορές έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τη χρήση κάνναβης στη ΨΑ. Ένα παρασκεύασμα το οποίο εφαρμόζεται τοπικά και για το οποίο έχει κατατεθεί πατέντα που συνδυάζει εκχυλίσματα από άνθη και σπόρους από κάνναβη βελτίωσε το πρήξιμο και το ερύθημα σε έναν άνδρα 55 ετών με ΨΑ (Nascimento Menezes κ.α., 2019). Σε μια έρευνα του CreakyJoints (μιας οργάνωσης που παρέχει αναφερόμενες αξιόπιστες πληροφορίες και υποστήριξη σε ασθενείς με αρθρίτιδα και στις οικογένειές τους) σε 1059 ασθενείς με αρθρίτιδα (9% με ΨΑ), η οποία αξιολόγησε τον επιπολασμό της νόσου και την χρήση μαριχουάνας και CBD, παρατηρήθηκε πως το 57% των ασθενών χρησιμοποίησαν μαριχουάνα ή CBD για συμπτώματα όπως πόνος, κόπωση και προβλήματα ύπνου (EULAR, 2019). Ενώ το 97% και το 93% ανέφεραν ότι η χρήση μαριχουάνας και CBD, αντίστοιχα, βοήθησαν στη βελτίωση των συμπτωμάτων, μόνο το 64% των ασθενών είχαν συζητήσει τη χρήση της με τους ειδικούς υγειονομικής περίθαλψης (EULAR, 2019).



Συγκεντρωτικά, έχουν διεξαχθεί κάποιες μελέτες στη χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων κάνναβης σε ασθενείς που πάσχουν από ΨΑ. Συνολικά, παρατηρήθηκε πως οι ασθενείς που έκαναν χρήση κάνναβης είχαν μικρότερη διάρκεια ΨΑ και χαμηλότερες συγκεντρώσεις IL-23 στον ορό. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ξεκάθαρες και σαφείς διαφορές τόσο στον χρόνιο πόνο ή τον βαθμό αναπηρίας μεταξύ χρηστών κάνναβης και μη. Αν και δεν υπήρχαν διαφορές στη σωματική υγεία, όπως αξιολογήθηκε από το SF-36, από τους χρήστες κάνναβης έχει αναφερθεί χειρότερη ψυχική υγεία από τους μη χρήστες. Τα παραπάνω συμπεράσματα, υποδηλώνουν επείγουσα ανάγκη για ολοκληρωμένη προσέγγιση σχετικά με το σύνολο των στοιχείων απέναντι στη τη χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων κάνναβης και η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών σχετικά με τη χρήση κάνναβης και τα αποτελέσματα στην ψωριασική νόσο και τη ΨΑ είναι απαραίτητες (Tsang κ.α., 2022).

## **4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΙΙΙ**

### **Cannabis και Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ή πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ)**

#### **4.1 Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ή πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ)**

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ή πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι η πιο συνηθισμένη μη τραυματική ασθένεια που δημιουργεί αναπηρία και επηρεάζει τους ενήλικες. Υπάρχει αυξανόμενη εμφάνιση και επιπολασμός της ΣΚΠ τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες και η ακριβή αιτία της ασθένειας παραμένει αβέβαιη. Η ΣΚΠ είναι μια πολύπλοκη ασθένεια, καθώς πολλά γονίδια φαίνεται να συμβάλουν στην εμφάνιση της ασθένειας σε συνδυασμό με κάποιους καλά καθορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η βιταμίνη D ή η

έκθεση στο υπεριώδες φως Β (UVB), η μόλυνση από τον ιό Epstein-Barr (EBV), η παχυσαρκία και το κάπνισμα (Dobson και Giouvannoni, 2019).

Η ΣΚΠ έχει ιστορικά ταξινομηθεί ως αυτοάνοσο νόσημα με τη μεσολάβηση των Τ-κυττάρων, τα οποία ενεργοποιούνται και επιτίθενται κατά των ολιγοδενδροκυττάρων του ίδιου του οργανισμού. Προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Επιπλέον, θεωρείται ως ασθένεια δύο σταδίων, με πρώιμη φλεγμονή υπεύθυνη για υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα νόσο και καθυστερημένο νευροεκφυλισμό που προκαλεί μη υποτροπιάζουσα εξέλιξη, π.χ. δευτεροπαθής και πρωτοπαθής προϊούσα ΣΚΠ (Leray κ.α., 2010).

Η ΣΚΠ είναι πιο συχνή στις γυναίκες, αλλά αυτό δεν συνέβαινε πάντα. Στις αρχές του 1900 η αναλογία της ασθένειας που εμφανίζονταν στα δύο φύλα ήταν σχεδόν ίση. Έκτοτε, η αναλογία των φύλων αυξάνεται σταθερά και τώρα είναι κοντά στο 3:1 (Γ:Α) στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες (Orton κ.α., 2006). Το κάπνισμα, το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο ΣΚΠ κατά περίπου 50%, μπορεί να εξηγήσει έως και το 40% του αυξημένου ποσοστού της ΣΚΠ στις γυναίκες. Πριν από τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, λίγες γυναίκες κάπνιζαν, αλλά ο αριθμός των γυναικών που κάπνιζαν αυξήθηκε γρήγορα μεταπολεμικά, αντικατοπτρίζοντας πιθανώς την αυξανόμενη συχνότητα της ΣΚΠ στις γυναίκες (Palacios κ.α., 2011).

Η ΣΚΠ εμφανίζει κλιμάκωση καθώς μπορεί να εμφανίζεται μέσω πολλών σταδίων και πιο συγκεκριμένα, μέσω της ασυμπτωματικής, της πρόδρομης και της συμπτωματικής φάσης της νόσου. Συνήθως υπάρχει υποψία για ΣΚΠ όταν ένα άτομο εμφανίζει κλινικά απομονωμένο σύνδρομο (CIS). Αυτό μπορεί να είναι μονο- ή πολυσυμπτωματικό, ανάλογα με τη θέση των αλλοιώσεων. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες εκδηλώσεις στην ΠΣ είναι η οπτική νευρίτιδα, τα σύνδρομα εγκεφαλικού στελέχους και νωτιαίου μυελού. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές άλλες λιγότερο συχνές κλινικές εκδηλώσεις όπως τα σύνδρομα του κυρίαρχου βρεγματικού λοβού (Dobson και Giouvannoni, 2019).

Με τον πιο αποτελεσματικό χαρακτηρισμό της ΣΚΠ, τόσο μέσω της συμπερίληψης των πρόδρομων συμπτωμάτων όσο και η μετάβαση της νόσου σε μια ενιαία οντότητα και όχι σε τεχνητά διαχωρισμένες καταστάσεις, η ΣΚΠ μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητή και να αντιμετωπιστεί πιο αποτελεσματικά. Προς το παρόν, θεραπείες καταπολέμησης της νόσου είναι διαθέσιμες μόνο σε άτομα με κλινικά υποτροπιάζουσες μορφές της νόσου και σε μια μειοψηφία εκείνων με προοδευτική νόσο (Dobson και Giouvannoni, 2019).

Με την καλύτερη κατανόηση της ως μιας προοδευτικά εξελισσόμενης ασθένειας είναι εφικτό να υπάρχει δυνατότητα για θεραπευτικά αποτελέσματα σε όλους τους υποτύπους της ΣΚΠ. Στους ασθενείς με προοδευτική νόσο, ο κλινικά μετρήσιμος ρυθμός μεταβολής της ασθένειας είναι αργός και η μέτρηση του αντίκτυπου του στον οργανισμό απαιτεί πιο ευαίσθητα μέτρα. Οι ασθενείς με προοδευτική νόσο ΣΚΠ έχουν στερηθεί αρκετές μορφές θεραπείας κυρίως λόγω των αρνητικών κλινικών δοκιμών. Τα μέτρα αξιολόγησης της έκβασης της ΣΚΠ που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις

δοκιμές έχουν μειωμένη ευαισθησία για τη μέτρηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Συνεπώς, θα πρέπει να θεσπιστούν μέτρα έκβασης με μεγαλύτερη ευαισθησία, αντί να διαχωρίζονται τεχνητά οι υπότυποι των ασθενειών (Dobson και Giouvannoni, 2019).

#### 4.2 Κάνναβη και σκλήρυνση κατά πλάκας

Η άδεια καλλιέργειας *Cannabis sativa* για προσωπική χρήση σε σχέση με τη ΣΚΠ προήλθε μέσω ισχυρισμών ότι οι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένη εξέλιξη της αναπηρίας που προκαλείται από την ασθένεια, την μεγαλύτερη ανακούφιση από τον πόνο και τη σπαστικότητα (μορφή μυϊκής υπερτονίας) που παρατήρησαν, τη βελτιωμένη λειτουργία της ουροδόχου κύστης, τον μειωμένο τρέμουλο, την καλύτερη ποιότητα ύπνου και, συνολικά, τη βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Με βάση την αναφερόμενη επιτυχία αυτής της πιθανής συμπτωματικής θεραπείας, η φαρμακευτική βιομηχανία ανέπτυξε ένα τυποποιημένο εκχύλισμα THC και CBD (1:1) που περιείχε επίσης άλλα δευτερεύοντα κανναβινοειδή, φλαβονοειδή και τερπένια, από δύο ποικιλίες φυτών κάνναβης. Γνωστά ως nabiximols (Sativex® ή Monatyl®, GW Pharmaceuticals, UK), αυτό το εκχύλισμα εγκρίθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2003. Η Nabiximols δεν φαίνεται να προκαλεί ανοχή ούτε απαιτεί αυξημένες δόσεις για τα οφέλη της όσον αφορά την ποιότητα του ύπνου. Προς το παρόν, η χρήση των ναμπιξιμόλων για την ΣΚΠ έχει εγκριθεί σε 30 χώρες, αλλά δεν έχει λάβει ακόμη έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) (Fragoso κ.α., 2020).



Εικόνα 6. Η φαρμακευτική και εμπορική κανναβιδιόλη (CBD) είναι άμεσα διαθέσιμη στο διαδίκτυο, σε κοινά καταστήματα καθώς και σε πολλά με διάφορες μορφές που στοχεύουν και διαφημίζονται με σκοπό να αποτελέσουν μέρος της καθημερινής ζωής. Ανατύπωση από: (Ingram και Pearson, 2019).

Δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές που να υποστηρίζουν το κάπνισμα *Cannabis sativa* για ιατρικούς σκοπούς. Προς το παρόν, τα φάρμακα που προέρχονται από τη κάνναβη και που έχουν εγκριθεί από τον FDA είναι η δροναβινόλη (Marinol®, Syndros®), η ναμπιλόνη (Cesamet®) και η κανναβιδιόλη (Epidiolex). Μετά από συστηματική ανασκόπηση των δεδομένων αποδείχθηκε πως η ένωση της ναμπιξιμόλης (Sativex®, Mevatyl®) έχει μέτρια αποτελέσματα στα συμπτώματα του πόνου και της σπαστικότητας στη ΣΚΠ (Fragoso κ.α., 2020).

Καθώς πολλές χώρες παγκοσμίως χαλαρώνουν τους κανονισμούς τους σχετικά με τα προϊόντα με βάση την κάνναβη για ιατρική χρήση, οι νευρολόγοι κλινικοί γιατροί και οι νοσοκόμες εξοικειώνονται όλο και περισσότερο με τους ασθενείς που κάνουν ερωτήσεις σχετικά με την κάνναβη και τα φαρμακευτικά σκευάσματα που προκύπτουν από αυτή. Αυτό έγινε ιδιαίτερα εμφανές στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2018 λόγω της αυξημένης εστίασης των μέσων ενημέρωσης στο θέμα. Αυτές οι αναφορές των μέσων ενημέρωσης προκαλούν συχνά σύγχυση τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους κλινικούς ιατρούς και γίνεται όλο και πιο σημαντικό για τους νευρολόγους να κατανοούν τους νομικούς κανονισμούς στη χώρα τους καθώς και τη βάση αδειοδότησης και αποδεικτικών στοιχείων για προϊόντα κάνναβης σε διαφορετικές καταστάσεις (Ingram και Pearson, 2019).

Μια πρόσφατη έρευνα σε άτομα με ΣΚΠ διαπίστωσε ότι το 47% των ερωτηθέντων έχουν σκεφτεί να χρησιμοποιήσουν κάνναβη για να αντιμετωπίσουν τα συμπτώματά τους, ενώ το 26% έχουν χρησιμοποιήσει κάνναβη για τα συμπτώματά τους, το 20% έχουν μιλήσει με το γιατρό τους σχετικά με τη χρήση κάνναβης και το 16% χρησιμοποιούσε κάνναβη τη στιγμή της διεξαγωγής της μελέτης. Οι ασθενείς με ΣΚΠ παραδέχονται ότι χρησιμοποιούν κανναβινοειδή για πολλές διαφορετικές ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένης της σπαστικότητας, του πόνου, της χαλάρωσης, του ύπνου, του άγχους και του τρέμουλου, καταναλώνοντας διάφορες ενώσεις κανναβινοειδών μέσω πολλών διαφορετικών οδών με ελάχιστη κατανόηση των δεδομένων που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των εν λόγω σκευασμάτων. Οι συνεχιζόμενες αλλαγές που πραγματοποιούνται στη συνταγογράφηση των κανναβινοειδών, στις αγορές χωρίς ιατρική συνταγή ή τις παράνομες αγορές, καθιστά ακόμη πιο δύσκολη την κατανόηση των ασθενών και των ειδικών να κατανοήσουν το αντίκτυπο και τις πιθανές παρενέργειες των φαρμακευτικών σκευασμάτων κάνναβης (Ingram και Pearson, 2019).

#### **4.3 Νομοθεσία για την κάνναβη για ΣΚΠ**

Οι ρυθμιστικοί φορείς παγκοσμίως έχουν διαφορετικούς κανόνες, κανονισμούς και νομοθεσία σχετικά με τη χρήση κάνναβης. Ενώ σε ορισμένες χώρες (ή πολιτείες των ΗΠΑ) η μαριχουάνα μπορεί να καταναλωθεί νόμιμα, σε άλλες η ψυχαγωγική χρήση της μαριχουάνας είναι παράνομη. Τα εύλογα αποτελέσματα της νομιμοποίησης του καπνίσματος *Cannabis sativa* για ψυχαγωγικούς λόγους περιλαμβάνουν τη σημαντική μείωση της τιμής του ναρκωτικού, τον κίνδυνο βαρύτερης χρήσης και

μια πιθανή αύξηση του αριθμού των νέων χρηστών. Όσον αφορά την ιατρική χρήση της καλλιεργούμενης *Cannabis sativa*, πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν επαχθείς γραφειοκρατικές απαιτήσεις για τη λήψη νομικής άδειας για την κατοχή και την καλλιέργεια μιας ασφαλούς, αξιόπιστης, νόμιμης πηγής φυτών *Cannabis sativa* (Fragoso κ.α., 2020).

Αρκετές χώρες έχουν νομοθετήσει για το κάπνισμα *Cannabis sativa* για ιατρικούς σκοπούς: Αργεντινή, Αυστραλία, Καναδάς, Χιλή, Κολομβία, Κροατία, Κύπρος, Τσεχία, Δανία, Φινλανδία, Γερμανία, Ελλάδα, Ισραήλ, Ιταλία, Τζαμάικα, Λεσόθο, Λουξεμβούργο, Βόρεια Μακεδονία, Μάλτα, Μεξικό, Ολλανδία, Νορβηγία, Περού, Πολωνία, Ρουμανία, Άγιος Μαρίνος, Νότια Αφρική, Ελβετία, Τουρκία, Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (οι περισσότερες πολιτείες), Ουρουγουάη και Ζιμπάμπουε (Zajicek κ.α., 2003). Ενώ σε ορισμένες από τις προαναφερθείσες χώρες είναι δυνατή η λήψη και ψυχαγωγικής κάνναβης, σε άλλες η ιατρική χρήση είναι περιορισμένη και διέπεται από ισχυρούς γραφειοκρατικούς κανόνες. Χώρες όπως η Βραζιλία, η Κίνα, η Γαλλία, η Ινδία, η Ιαπωνία, η Ρωσία, η Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο έχουν σκληρούς νομικούς περιορισμούς για την καλλιέργεια ιατρικής κάνναβης, αν και αυτό μπορεί να αλλάξει (Wade κ.α., 2004).

Οι κύριοι φορείς που είναι υπεύθυνοι για την αξιολόγηση και την έγκριση φαρμάκων είναι ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) και ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA). Στη Λατινική Αμερική, οι οργανισμοί οργανώνονται ξεχωριστά από κάθε χώρα, όπως και στην Ασία και την Ωκεανία. Επομένως, η νομοθεσία και η εμπειρία απέναντι στις ναμπιξιμόλες ως συμπληρωματική θεραπεία έναντι της ΚΠΣ διαφέρουν παγκοσμίως. Επιπλέον, η διακοπή της θεραπείας με nabiximols είναι γενικά ασφαλής, χωρίς ενδείξεις εξάρτησης από φυσιολογική ή ψυχολογική σκοπιά. Δυστυχώς, πολλές κλινικές δοκιμές και δημοσιεύσεις για τις ναμπιξιμόλες έχουν επικεντρωθεί στη μείωση των ανεπιθύμητων επιπτώσεων της THC αντί να αποτελούν μελέτες για την αντιμετώπιση της ΠΣ (Fragoso κ.α., 2020).

Η χρήση ναμπιξιμόλων και το κάπνισμα *Cannabis sativa* δεν θεωρείται η αρχική επιλογή για ασθενείς με ΚΠΣ που εμφανίζουν το σύμπτωμα της σπαστικότητας, ανεξάρτητα από αυτό του πόνου. Η χορήγηση βακλοφένης, γκαμπαπεντίνης και τιζανιδίνης από του στόματος χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία πρώτης γραμμής κατά της σπαστικότητας που προκαλείται από την ΠΣ. Η διαζεπάμη ή η δαντρολένη θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή δεν ανταπεξέρχονται αποτελεσματικά στα προαναφερόμενα φάρμακα. Η βοτουλινική τοξίνη μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα της σπαστικότητας και μπορεί να βοηθήσει άλλα συμπτώματα της ΠΣ. Τα τεχνικά προβλήματα της μετακίνησης ενός σπαστικού ασθενούς από το σπίτι ή/και οι δυσκολίες που εμποδίζουν την πρόσβαση σε εξειδικευμένες κλινικές και γιατρούς είναι αποτρεπτικοί παράγοντες που εμποδίζουν την τακτική χρήση της βοτουλινικής τοξίνης. Όλες οι προαναφερθείσες θεραπείες είναι αναποτελεσματικές στο 40% περίπου των περιπτώσεων. Επιπλέον, η μυϊκή αδυναμία, η ναυτία και η υπνηλία αποτελούν κοινό περιορισμό στη λήψη πολλών φαρμάκων. Επιπλέον, άλλες

φαρμακευτικές λύσεις που μπορεί να είναι εν μέρει αποτελεσματικές, απαιτούν για την χορήγηση τους, εξειδικευμένες μονάδες, αποτελούν μια αρκετά ακριβή επιλογή, καθώς επίσης και υψηλή τεχνογνωσία (Fragoso κ.α., 2020).

Η σπαστικότητα οδηγεί συχνά σε σημαντική αναπηρία στους ασθενείς με ΣΚΠ. Τα κανναβινοειδή που δρουν στους προσυναπτικούς υποδοχείς CB1 πιθανώς δρουν μειώνοντας την υπερβολική απελευθέρωση του γλουταμικού, ρυθμίζοντας έτσι τη γλουταμινεργική διεγερσιμότητα κατά τη διάρκεια της σπαστικότητας (Baker κ.α., 2012).

Οι αρχικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση εκχυλίσματος από Δ9-THC δεν έδειξαν θετικά οφέλη στους ασθενείς έναντι της σπαστικότητας με βάση αντικειμενικούς δείκτες αξιολόγησης. Ωστόσο, ο συνδυασμός Δ9-THC και CBD, που συναντάται στα σκευάσματα με ναμπιξιμόλες (Sativex), έδειξε πάνω από 20% βελτίωση των συμπτωμάτων της σπαστικότητας μετά από 4 εβδομάδες σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς που έλαβαν την θεραπεία (Ingram και Pearson, 2019).

Αυτό οδήγησε σε έγκριση της χρήσης ναμπιξιμολών έναντι της ΣΚΠ για τη διαχείριση της σοβαρής σπαστικότητας, σύμπτωμα το οποίο είναι ανεξέλεγκτο παρόλη τη χορήγηση άλλων δύο σκευασμάτων. Ακόμα ωστόσο, δεν έχει διαλευκανθεί γιατί κάποιοι ασθενείς και όχι κάποιοι άλλοι ανταποκρίνονται στις ναμπιξιμόλες. Στα πλαίσια της κλινικής δοκιμής, τα χαρακτηριστικά της νόσου συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, της διάρκειας της νόσου, της διάρκειας των συμπτωμάτων της σπαστικότητας και ο βαθμός της αναπηρίας ήταν παρόμοια στις δύο υποομάδες των συμμετεχόντων (Ingram και Pearson, 2019).

Η CBD έχει πιθανώς πολλά άλλα θετικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης των συμπτωμάτων του άγχους και της διατάραξης του ύπνου. Πιο συγκεκριμένα, σε μια έρευνα παρατηρήθηκε πως το 79% των ασθενών είχαν βελτιωμένα επίπεδα άγχους και το 66% των ασθενών είχαν σημειώσει βελτίωση στον ύπνο σε χρονικό διάστημα ενός μήνα (Ingram και Pearson, 2019).

Αν και η μελέτη (Zajicek κ.α., 2003) χορήγησης των κανναβινοειδών έναντι της σκλήρυνση κατά πλάκας (CAMS) δεν έδειξαν βελτίωση στα συμπτώματα της σπαστικότητας σε αντικειμενικά μέτρα, οι ασθενείς ανέφεραν βελτιωμένους σπασμούς και ύπνο, αν και καμία βελτίωση στη δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης ή στο τρέμουλα. Ωστόσο, άλλες μελέτες ασθενών με ΣΚΠ έδειξαν θετική επίδραση στον τρέμουλα και τη συχνότητα της ουροδόχου κύστης, αν και και πάλι αυτές ήταν μικρές μελέτες με ανεπαρκές επίπεδο αποδείξεων για να είναι τα στοιχεία ορθώς τεκμηριωμένα. Για την αδειοδότηση προϊόντος, πρέπει να υπάρχουν επίσημες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο ενός προϊόντος φαρμακευτικής κάνναβης.

Το ζήτημα της χορήγησης φαρμακευτικών σκευασμάτων που προέρχονται από την Cannabis sativa έναντι της ΣΚΠ αποτελεί ιδιαίτερα πολύπλοκο ζήτημα. Πιο αναλυτικά, από στα μειονεκτήματα της χορήγησης συμπεριλαμβάνονται το στίγμα και η νομιμοποίησή του, καθώς επίσης και η έλλειψη

κλινικών δοκιμών. Υπάρχουν ασθενείς με ΣΚΠ που σίγουρα θα ωφεληθούν από την φαρμακευτική κάνναβη ως συμπληρωματική θεραπεία, αλλά οι προσδοκίες τους και οι συστάσεις των ειδικών πολλές φορές δεν είναι οι ίδιες (Fragoso κ.α., 2020).

Η καλλιέργεια *Cannabis sativa* για προσωπική χρήση στο σπίτι μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα. Πιο συγκεκριμένα, η προέλευση του φυτού είναι ένα σημαντικό ζήτημα, καθώς τα λιπάσματα και τα εντομοκτόνα μπορεί να συμβάλουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, αν υποθέσουμε ότι το φυτό έχει καλή προέλευση (και δεν υπάρχει συγκεκριμένη νομοθεσία για αυτό), το κεντρικό ερώτημα παραμένει: πόσο συχνά συνιστάται η χρήση για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ΣΚΠ; Υπάρχουν πολύ λίγες κλινικές δοκιμές που μελετούν την επίδραση της φαρμακευτικής *Cannabis sativa* έναντι κάποιου εικονικού φαρμάκου, πόσο μάλλον στα οφέλη που σχετίζονται με τη δόση και τις εκτιμήσεις ανοχής του οργανισμού (Fragoso κ.α., 2020).

Το Nabiximols χρησιμοποιείται τώρα εδώ και μερικά χρόνια με καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Μπορεί να συσταθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που υποφέρουν από σπαστικότητα, ιδιαίτερα όταν το συγκεκριμένο σύμπτωμα συνοδεύεται με πόνο. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μελέτες για τις ναμπιξιμόλες αφορούν πόνο που σχετίζεται με σπαστικότητα και όχι για νευρικό πόνο. Η ανακούφιση που επιτυγχάνεται με τη χρήση αυτού του φαρμάκου είναι βραχύβια και οι ναμπιξιμόλες θα μπορούσαν να ενδείκνυνται πριν από τη φυσικοθεραπεία ή τις ασκήσεις. Το Nabiximols αποτελεί ένα ακριβό σκεύασμα κα συνήθως (120 έως 450 USD το μήνα) και η χορήγηση του δεν αποζημιώνεται από τις κυβερνήσεις των χωρών. Οι ασθενείς με σοβαρή σπαστικότητα είναι πιθανό να είναι άνεργοι και, ως εκ τούτου, μπορεί να μην είναι σε θέση να αντέξουν οικονομικά αυτήν τη θεραπεία. Εάν οι ναμπιξιμόλες αρχίσουν να αποζημιώνονται από τα δημόσια και ιδιωτικά συστήματα υγείας, περισσότεροι ασθενείς με ΣΚΠ θα μπορούσαν να το χρησιμοποιήσουν με σκοπό να εμφανίσουν βελτίωση των συμπτωμάτων (Fragoso κ.α., 2020).

## 5. Συμπεράσματα

Η ιατρική και ψυχαγωγική χρήση της κάνναβης έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον και εμφανίζει ολοένα και αυξανόμενη αποδοχή από τον κόσμο, με πολλές χώρες να νομιμοποιούν τη χρήση της εντός ενός αυστηρού νομοθετικού πλαισίου. Ενώ η ψυχαγωγική της χρήση (και η κατάχρησή της) προκαλεί αρκετές ανησυχίες, η ιατρική χρήση της κάνναβης φαίνεται να λαμβάνει όλο και περισσότερη δημόσια υποστήριξη (Adler και Colbert, 2013). Σε αντίθεση με άλλες φαρμακευτικές αγωγές, η ιατρική κάνναβη έχει παρακάμψει τις συνηθισμένες οδούς νομιμοποίησης μέσω κλινικών μελετών και έχει νομιμοποιηθεί ως θεραπευτική επιλογή σε αρκετές χώρες (Fitzcharles, και Eisenberg, 2018). Οι υψηλές πιθανότητες κατάχρησης καθώς επίσης και ο κίνδυνος εξάρτησης, και η συμβολή της κάνναβης ως πιθανής οδού για την μετάβαση στη χρήση άλλων ουσιών, καθιστά δύσκολη τη νομοθετική ρύθμιση και την επίβλεψη αυτής της ουσίας που κατά τα άλλα έχει θεραπευτικά πλεονεκτήματα (Bridgeman και Abazia, 2017). Οι ασθενείς σε γενικότερο πλαίσιο δεν φαίνεται να έχουν πλήρη γνώση της επιστημονικής αυστηρότητας των μελετών για την φαρμακευτική κάνναβη και μπορεί να θεωρηθεί ότι η νομοθεσία είναι υπερβολική. Τα μέσα ενημέρωσης των πολιτών τείνουν να τονίζουν τα οφέλη της θεραπείας με κάνναβη, ανεξάρτητα από τα τεκμηριωμένα αποτελέσματα, δημιουργώντας έτσι υψηλές προσδοκίες μεταξύ των ασθενών και των συγγενών τους. Δεν είναι



σπάνιο το φαινόμενο κάποιος ασθενής ή ένα συγγενικό του πρόσωπο να ζητά συνταγή για κάνναβη σε ένα μεγάλο εύρος κλινικών καταστάσεων, επειδή είδε εκπληκτικά αποτελέσματα μέσω του Διαδικτύου και όχι απαραίτητα σε δημοσιευμένες επιστημονικές πηγές. Ενώ η ψυχαγωγική κάνναβη παρουσιάζει υποκειμενικά οφέλη που σχετίζονται με την υγεία για τους χρήστες, μπορεί επίσης να σχετίζεται με κινδύνους που σχετίζονται με εγκεφαλικές βλάβες (MacDonald και Pappas, 2016).

Η κάνναβη έχει αναγνωριστεί ως πιθανή θεραπεία για μια πληθώρα παθολογικών καταστάσεων, ιδιαίτερα όταν τα συμπτώματα επιμένουν μετά από την χορήγηση και άλλων φαρμακευτικών θεραπειών (Bridgeman και Abazia, 2017). Οι παράγοντες που προέρχονται από κάνναβη που περιέχουν τις ενώσεις THC και/ή CBD έχουν αναφερθεί ότι είναι σχετικά ασφαλείς, με ελάχιστους θανάτους λόγω της χρήσης τους (Clark κ.α., 2011).

Η διερεύνηση της επίδρασης της κάνναβης στο ανθρώπινο σώμα οδήγησε στην ανακάλυψη του περίπλοκου συστήματος ενδοκανναβινοειδών (eCB) που διαθέτει το ανθρώπινο είδος (Di Marzo και Piscitelli, 2015). Το σύστημα eCB βρίσκεται σε όλο το ανθρώπινο σώμα και έχει έναν ομοιοστατικό ρόλο που μπορεί να χαρακτηριστεί και να συνοψιστεί με την βοήθεια της αγγλικής φράσης «eat, sleep, relax, forget and protect» η οποία σε ελεύθερη μετάφραση σημαίνει «φάε, κοιμήσου, χαλάρωσε, ξέχνα και προστατεύσου». Πολλοί ερευνητές αναφέρονται σε ολόκληρο το σύστημα eCB ως «το ενδοκανναβινοειδές», τέτοια είναι η πολυπλοκότητά του (McPartland κ.α., 2015).

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, υπάρχουν δύο υποδοχείς 7-διαμεμβρανικές περιοχές και πρωτεΐνης-G συζευγμένοι για της  $\Delta^9$ -THC. Αυτοί είναι υποδοχείς τύπου 1 (CB1) και τύπου 2 (CB2). Οι πιο μελετημένοι συνδέτες eCB για αυτούς τους υποδοχείς είναι η N-αραχιδονοϋλεθανολαμίνη (ανανδαμίδιο) και η 2-αραχιδονοϋλογλυκερόλη (2-AG). Οι προσδέτες που προέρχονται από το φυτό της κάνναβης και προσδένονται στους παραπάνω υποδοχείς είναι η THC και η CBD. Το σύστημα eCB εμπλέκεται με ιδιαίτερο τρόπο στους μηχανισμούς ελέγχου του πόνου μέσω των διαύλων ιόντων του υποδοχέα βανιλοειδών τύπου-1 (TRPV1). Οι διεγερτικές επιδράσεις της ανανδαμίδης στον υποδοχέα TRPV1 στη συνέχεια οδηγούν σε αναισθητοποιητικές επιδράσεις καθώς συμβάλουν στην ενεργοποίηση του υποδοχέα CB1 και έχουν αναφερθεί εκτενώς. Επομένως, το συγκεκριμένο μονοπάτι αποτελεί τον τρόπο με τον οποίο η ιατρική κάνναβη χάραξε το μονοπάτι της στο θεραπευτικό οπλοστάσιο που διαθέτουν οι κλινικοί γιατροί. Η φαρμακοκινητική των THC και CBD ήταν σχετικά δύσκολο να μελετηθεί λόγω της προσρόφησης αυτών των ενώσεων σε πολλαπλές επιφάνειες. Το αποτέλεσμα είναι άμεσο και, ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης, η υψηλή κορύφωση της δράσης τους εμφανίζεται μετά από 15 έως 30 λεπτά, με σταθερή πτώση της δράσης τους τις επόμενες 4 έως 12 ώρες. Η διερεύνηση και η ποσοτικοποίηση του *in vitro* μεταβολισμού της THC και της CBD κατέδειξαν πως ότι το ηπατικό κυτόχρωμα 450 (CYP450) και τα ισοένζυμα 2C9 και 3A4 εμπλέκονται στον πρωτογενή μεταβολισμό τόσο της ένωσης THC όσο και της CBD. Οι

φαρμακοδυναμικές ανεπιθύμητες ενέργειες της THC και της CBD μπορεί να εμφανιστούν όταν η κάνναβη συγχορηγείται με άλλους παράγοντες που οδηγούν σε παρόμοια αποτελέσματα στον οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα, το αλκοόλ, τα ηρεμιστικά και τα αντιισταμινικά φάρμακα μπορεί να αυξήσουν την καταστολή σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κάνναβη, ενώ τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή διεγερτικά συν κάνναβη μπορεί να οδηγήσουν σε συμπτώματα ταχυκαρδίας. Επιπλέον, το κάπνισμα κάνναβης μπορεί να αυξήσει τον μεταβολισμό της θεοφυλλίνης (Ingram, και Pearson, 2019).

Επίσης, έχει υπολογιστεί πως η τακτική ψυχαγωγική χρήση μαριχουάνας πριν από την ηλικία των 17 ετών μειώνει τις πιθανότητες ολοκλήρωσης των υποχρεωτικών ετών φοίτησης στο σχολείο αλλά και τις πιθανότητες και απόκτησης πτυχίου (Silins κ.α., 2014). Η χρήση κάνναβης φαίνεται να συνδέεται με υψηλότερους κινδύνους εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου, αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και υπέρτασης. Ωστόσο, η εμφάνιση όλων των προαναφερόμενων παθολογικών καταστάσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να μην καθορίζονται μόνο από τη χρήση κάνναβης, καθώς πολλά άτομα μπορεί επίσης να υποσιτίζονται, να έχουν ψυχιατρικές συννοσηρότητες και να κάνουν χρήση αλκοόλ, καπνού και/ή άλλων ναρκωτικών. Ακόμη ένας, πιθανός καθοριστικός παράγοντας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η πρακτική της παράνομης καλλιέργειας *Cannabis sativa*, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει φυτοφάρμακα και να γίνεται χρήση μολυσμένου νερού. Για την ιατρική χρήση της κάνναβης, η ανοχή απέναντι στις ενώσεις της κάνναβης μπορεί να αυξηθεί ξεκινώντας τη δόση σε μέτρια επίπεδα και προχωρώντας με αργούς ρυθμούς και μέσω της χρήσης τιτλοδότησης, σε ένα αρκετά συχνό χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων. Οι μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι θανατηφόρες εκβάσεις λόγω της χρήσης της ιατρικής χρήσης κάνναβης είναι σπάνια και αμφιλεγόμενα.

Παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιείται εδώ και χιλιάδες χρόνια, υπάρχουν αμφιλεγόμενα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της κάνναβης που υποστηρίζουν τη νομιμοποίησή της για ψυχαγωγική χρήση. Τα επίπεδα THC που παρουσιάζονται μπορεί να είναι ανησυχητικά, καθώς η THC έχει ψυχοδραστικές επιδράσεις. Ωστόσο, μη σωστά τεκμηριωμένες και χωρίς ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία αναφορές για ασθενείς με χρόνιες παθήσεις που παρουσίασαν ανακούφιση από τον πόνο όταν κάπνιζαν μαριχουάνα οδήγησαν σε προσπάθειες για τη νομιμοποίηση της ιατρικής χρήσης της κάνναβης (Fragoso κ.α., 2020).

Οι εμπορικά διαθέσιμες κανναβιδιόλες που έχουν εγκριθεί από τον FDA είναι η ναμπιλόνη (Cesamet®, Valeant Pharmaceuticals International) και η καθαρισμένη της μορφή δροναβινόλη (Marinol®, Syndros®, AbbVie Inc., ΗΠΑ· Alkem, Ινδία). Πρόκειται για συνθετικές ενώσεις που μοιάζουν με THC που έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία, μεταξύ ασθενών που δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς στις συμβατικές αντιεμετικές θεραπείες (Davis, 2008). Το Dronabinol έχει επίσης εγκριθεί για τη θεραπεία της

ανορεξίας και της απώλειας βάρους που σχετίζεται με το AIDS και τον καρκίνο (Badowski και Yanful, 2018).

Το Epidiolex® (GW Pharmaceuticals, UK) είναι ένα εκχύλισμα CBD που έχει υποστεί καθαρισμό. Με λιγότερο από 0,1% THC (το ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης), αυτή η ένωση έχει εγκριθεί για τη θεραπεία σπάνιων και σοβαρών μορφών επιληψίας σε ασθενείς ηλικίας δύο ετών και άνω. Τρεις κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι το Epidiolex® έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην ανθεκτική επιληψία και έχει πλέον εγκριθεί ως συμπληρωματική θεραπεία για το σύνδρομο Lennox-Gastaut (ΗΠΑ, Ευρώπη) και το σύνδρομο Dravet (ΗΠΑ) (Sekar και Pack, 2019).

Παρά τις μεγάλες προόδους στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, τα συμπτώματα και η επιβάρυνση των ασθενών από την νόσο εξακολουθούν να προκαλούν αναπηρίες, κακή ποιότητα ζωής και σημαντική θνησιμότητα, τα οποία μερικές φορές οδηγούν τους ασθενείς στην αναζήτηση θεραπευτικών εναλλακτικών λύσεων (Schulze-Schiappacasse κ.α., 2022). Γενικά έχει παρατηρηθεί πως η κάνναβη, τα προϊόντα που προέρχονται από κάνναβη και τα συνθετικά κανναβινοειδή μπορεί να μειώσουν ελαφρώς τη δραστηριότητα της νόσου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζαν την επίδραση στη σωματική αναπηρία και δεν βρέθηκαν μελέτες που να αξιολογούν την ποιότητα ζωής. Επομένως, τα στοιχεία είναι πολύ αβέβαια σχετικά με την επίδραση της κάνναβης, των προϊόντων που προέρχονται από κάνναβη και των συνθετικών κανναβινοειδών στον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η κάνναβη έχει αποδεδειγμένες αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και ηρεμιστικές ιδιότητες. Παρά τη δημοτικότητά της, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της κάνναβης ως επικουρικής θεραπείας στη διαχείριση φλεγμονωδών ασθενειών. Τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η κάνναβη μπορεί να προσφέρει ανακούφιση από τον πόνο σε περιπτώσεις διαβήτη, τραυμάτων, HIV και χημειοθεραπειών. Τα κανναβινοειδή μπορεί να περιορίσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση και τον πόνο ενεργώντας ενάντια της ασθένειας κυρίως μέσω του ενδογενούς ενδοκανναβινοειδούς συστήματος, αλλά παραμένουν πολλές αβεβαιότητες και προβληματισμοί σχετικά με τον ρόλο της κάνναβης στη διαχείριση της φλεγμονής και του χρόνιου πόνου (Tsang κ.α., 2022). Τα παραπάνω συμπεράσματα, υποδηλώνουν επείγουσα ανάγκη για ολοκληρωμένη προσέγγιση σχετικά με το σύνολο των στοιχείων απέναντι στη τη χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων κάνναβης και η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών σχετικά με τη χρήση κάνναβης και τα αποτελέσματα στην ψωριασική νόσο και τη ΨΑ είναι απαραίτητες (Tsang κ.α., 2022).

Όσον αφορά την ΣΚΠ, το ζήτημα της χορήγησης φαρμακευτικών σκευασμάτων που προέρχονται από την *Cannabis sativa* έναντι της συγκεκριμένης ασθένειας αποτελεί ιδιαίτερα πολύπλοκο ζήτημα. Πιο αναλυτικά, από στα μειονεκτήματα της χορήγησης συμπεριλαμβάνονται το στίγμα και η νομιμοποίησή του, καθώς επίσης και η έλλειψη κλινικών δοκιμών. Υπάρχουν ασθενείς

με ΣΚΠ που σίγουρα θα ωφεληθούν από την φαρμακευτική κάνναβη ως συμπληρωματική θεραπεία, αλλά οι προσδοκίες τους και οι συστάσεις των ειδικών πολλές φορές δεν είναι οι ίδιες (Fragoso κ.α., 2020).

Συμπερασματικά, η ιατρική χρήση της κάνναβης παραμένει ακόμα ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα και οποιαδήποτε άλλη χρήση πέρα από αυτή των φαρμακευτικών της προϊόντων, για πολύ συγκεκριμένες ενδείξεις και συμπτώματα, η λήψη κανναβινοειδών δεν συνίσταται. Πιο συγκεκριμένα, στη σκλήρυνση κατά πλάκας, η χορήγηση τους περιορίζεται στη λήψη ναμπιξιμολών για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της σπαστικότητας. Ωστόσο, κάποιοι θεράποντες ιατροί, συχνά αναγκάζονται να συμβουλεύουν τους ασθενείς τους εκτός αδειοδοτημένου ιατρείου με βάση περιορισμένα στοιχεία που μπορεί να έχουν υπόψιν. Σε αυτό το σημείο, οι συμβουλές θα πρέπει να δίνονται με ιδιαίτερη προσοχή, καθώς τα προϊόντα μη φαρμακευτικής προέλευσης μπορεί να εμφανίζουν σημαντικές διαφορές ως προς τα συστατικά τους και επομένως ως προς τα πιθανά οφέλη και τις παρενέργειές τους. Η ανταπόκριση των ασθενών στη φαρμακευτική κάνναβη από σκευάσματα που περιέχουν ναμπιξιμόλες, με βάση τις παρατηρήσεις που έχουν γίνει στις κλινικές δοκιμές, συχνά δεν αντικατοπτρίζει το προσδοκώμενα αποτελέσματα.. Παρόλα αυτά, δεν μπορεί να αγνοηθούν η πληθώρα ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας που αναφέρουν συντριπτικά οφέλη από τα κανναβινοειδή. Μόνο η διενέργεια πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών θα μπορέσει να οδηγήσει σε ασφαλή συμπεράσματα για την θεραπευτική και ευεργετική της δράση και το προφίλ ασφάλειας. Τέλος περισσότερες μελέτες πρέπει να διενεργηθούν σε πειραματικό επίπεδο για τον ανοσοτροποποιητικό και αντι-φλεγμονώδη ρόλο της κάνναβης και των παραγώγων της.

Η ιατρική και επιστημονική κοινότητα, θα πρέπει να επενδύσει περισσότερους ακαδημαϊκούς πόρους στην περαιτέρω διερεύνηση της χρήσης της φαρμακευτικής κάνναβης για την καλύτερη αξιολόγηση μιας σειράς από ενδείξεις (Ingram και Pearson, 2019).

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Adler, J.N. and Colbert, J.A., 2013. Medicinal use of marijuana—polling results. *N Engl J Med*, 368(22), p.e30.

Ahmed, I., Rehman, S.U., Shahmohamadnejad, S., Zia, M.A., Ahmad, M., Saeed, M.M., Akram, Z., Iqbal, H. and Liu, Q., 2021. Therapeutic Attributes of Endocannabinoid System against Neuro-Inflammatory Autoimmune Disorders. *Molecules*, 26(11), p.3389.

Allan, G.M., Ramji, J., Perry, D., Ton, J., Beahm, N.P., Crisp, N., Dockrill, B., Dubin, R.E., Findlay, T., Kirkwood, J. and Fleming, M., 2018. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Canadian Family Physician*, 64(2), pp.111-120.

Allan, G.M., Ramji, J., Perry, D., Ton, J., Beahm, N.P., Crisp, N., Dockrill, B., Dubin, R.E., Findlay, T., Kirkwood, J. and Fleming, M., 2018. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Canadian Family Physician*, 64(2), pp.111-120.

Almog, S., Aharon-Peretz, J., Vulfsons, S., Ogintz, M., Abalia, H., Lupo, T., Hayon, Y. and Eisenberg, E., 2020. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *European Journal of Pain*, 24(8), pp.1505-1516.

Andre, C.M., Hausman, J.F. and Guerriero, G., 2016. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in plant science*, 7, p.19.

Appendino, G., Gibbons, S., Giana, A., Pagani, A., Grassi, G., Stavri, M., Smith, E. and Rahman, M.M., 2008. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure– activity study. *Journal of natural products*, 71(8), pp.1427-1430.

Atalay, S., Jarocka-Karpowicz, I. and Skrzydlewska, E., 2019. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants*, 9(1), p.21.

Badowski, M.E. and Yanful, P.K., 2018. Dronabinol oral solution in the management of anorexia and weight loss in AIDS and cancer. *Therapeutics and clinical risk management*, 14, p.643.

Baker, D., Pryce, G., Jackson, S.J., Bolton, C. and Giovannoni, G., 2012. The biology that underpins the therapeutic potential of cannabis-based medicines for the control of spasticity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 1(2), pp.64-75.

Baron, E.P., 2015. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: what a long strange trip it's been.... *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55(6), pp.885-916.

Batalla, A., Bos, J., Postma, A. and Bossong, M.G., 2021. The impact of cannabidiol on human brain function: a systematic review. *Frontiers in pharmacology*, p.2393.

Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H., Zuardi, A. W., and Crippa, J. A., 2011. Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. *Current Drug Safety*, 6(4), pp.237–249.

Blake, D.R., Robson, P., Ho, M., Jubb, R.W. and McCabe, C.S., 2006. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 45(1), pp.50-52.

Bridgeman, M.B. and Abazia, D.T., 2017. Medicinal cannabis: history, pharmacology, and implications for the acute

Burstein, S., 2015. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 23(7), pp.1377-1385.

Callaghan, R.C., Sanches, M., Benny, C., Stockwell, T., Sherk, A. and Kish, S.J., 2019. Who consumes most of the cannabis in Canada? Profiles of cannabis consumption by quantity. *Drug and alcohol dependence*, 205, p.107587.

Campos, A.C., Fogaça, M.V., Sonogo, A.B. and Guimarães, F.S., 2016. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological research*, 112, pp.119-127.

Cerdá, M., Wall, M., Keyes, K.M., Galea, S. and Hasin, D., 2012. Medical marijuana laws in 50 states: investigating the relationship between state legalization of medical marijuana and marijuana use, abuse and dependence. *Drug and alcohol dependence*, 120(1-3), pp.22-27.

Clark, P.A., Capuzzi, K. and Fick, C., 2011. Medical marijuana: medical necessity versus political agenda. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 17(12), p.RA249.

Comelli, F., Bettoni, I., Colleoni, M., Giagnoni, G. and Costa, B., 2009. Beneficial effects of a *Cannabis sativa* extract treatment on diabetes-induced neuropathy and oxidative stress. *Phytotherapy research*, 23(12), pp.1678-1684.

Costa, B., Trovato, A.E., Comelli, F., Giagnoni, G. and Colleoni, M., 2007. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *European journal of pharmacology*, 556(1-3), pp.75-83.

Crippa, J.A.S., Derenusson, G.N., Ferrari, T.B., Wichert-Ana, L., Duran, F.L., Martin-Santos, R., Simões, M.V., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Atakan, Z. and Filho, A.S., 2011. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *Journal of psychopharmacology*, 25(1), pp.121-130.

Davis, M.P., 2008. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert opinion on investigational drugs*, 17(1), pp.85-95.

Di Marzo, V. and Piscitelli, F., 2015. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannab  
Dobson, R. and Giovannoni, G., 2019. Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*, 26(1), pp.27-40.

Dunn, S.L., Wilkinson, J.M., Crawford, A., Bunning, R.A. and Le Maitre, C.L., 2016. Expression of cannabinoid receptors in human osteoarthritic cartilage: implications for future therapies. *Cannabis and cannabinoid research*, 1(1), pp.3-15.

ElSohly, M.A. and Slade, D., 2005. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life sciences*, 78(5), pp.539-548.

EULAR, Annual European Congress of Rheumatology, 2019. 57% of Arthritis Patients Have Tried Marijuana or CBD for Medical Reasons (and More than 90% Say It Helped). Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα: <https://creakyjoints.org/eular-2019/medical-marijuana-cbd-usage-arthritis-patients-study/> (τελευταία ενημέρωση: 16/04/2022)

Eurich, D.T., Hanlon, J.G., Boisvenue, J.J., Meng, H. and Dyck, J.R., 2019. A description of the medical cannabis use in Ontario, Canada. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 4(2), pp.131-135.

European Commission, 2018. «Food safety, plant variety catalogues, databases and information systems»[https://ec.europa.eu/food/plants/plant-reproductive-material/plant-variety-catalogues-databases-information-systems\\_en](https://ec.europa.eu/food/plants/plant-reproductive-material/plant-variety-catalogues-databases-information-systems_en)

Fitzcharles, M.A. and Eisenberg, E., 2018. Medical cannabis: a forward vision for the clinician. *European Journal of Pain*, 22(3), pp.485-491.

Fitzcharles, M.A., Niaki, O.Z., Hauser, W., Hazlewood, G. and Canadian Rheumatology Association, 2019. Position statement: a pragmatic approach for medical cannabis and patients with rheumatic diseases. *The Journal of rheumatology*, 46(5), pp.532-538.

Fitzcharles, M.A., Rampakakis, E., Sampalis, J., Shir, Y., Cohen, M., Starr, M. and Häuser, W., 2020. Medical cannabis use by rheumatology patients following recreational legalization: a prospective observational study of 1000 patients in Canada. *ACR Open Rheumatology*, 2(5), pp.286-293.

Fitzcharles, M.A., Ste-Marie, P.A., Clauw, D.J., Jamal, S., Karsh, J., LeClercq, S., McDougall, J.J., Shir, Y., Shojania, K. and Walsh, Z., 2014. Rheumatologists lack confidence in their knowledge of cannabinoids pertaining to the management of rheumatic complaints. *BMC musculoskeletal disorders*, 15(1), pp.1-6.

Fiz, J., Durán, M., Capellà, D., Carbonell, J. and Farré, M., 2011. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PloS one*, 6(4), p.e18440.

Fraenkel, L., Bathon, J.M., England, B.R., St. Clair, E.W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K.D., Genovese, M., Huston, K.K., Kerr, G. and Kremer, J., 2021. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 73(7), pp.1108-1123.

Fragoso, Y.D., Carra, A. and Macias, M.A., 2020. Cannabis and multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(8), pp.849-854.

Graczyk, M., Lewandowska, A.A. and Dzierzanowski, T., 2021. The therapeutic potential of cannabis in counteracting oxidative stress and inflammation. *Molecules*, 26(15), p.4551.

Grivennikov, S.I., Greten, F.R. and Karin, M., 2010. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), pp.883-899.

GW Pharmaceuticals, 2018. *Subsidiary Greenwich Biosciences Announce FDA Approval of EPIDIOLEX<sup>®</sup> (Cannabidiol) Oral Solution—The First Plant-Derived Cannabinoid Prescription Medicine*. <https://ir.gwpharm.com/news-releases/news-release-details/gw-pharmaceuticals-plc-and-its-us-subsiary-greenwich>

Hartsel, J.A., Eades, J., Hickory, B. and Makriyannis, A., 2016. Cannabis sativa and Hemp. In *Nutraceuticals* (pp. 735-754). Academic Press.

Hendricks, O., Andersen, T.E., Christiansen, A.A., Primdahl, J., Hauge, E.M., Ellingsen, T., Horsted, T.I., Bachmann, A.G., Loft, A.G., Bojesen, A.B. and Østergaard, M., 2019. Efficacy and safety of



cannabidiol followed by an open label add-on of tetrahydrocannabinol for the treatment of chronic pain in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis: protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *BMJ open*, 9(6), p.e028197.

Huang, T.L., Wu, C.C., Yu, J., Sumi, S. and Yang, K.C., 2016. 1-Lysine regulates tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-3 expression in human osteoarthritic chondrocytes. *Process Biochemistry*, 51(7), pp.904-911.

Ingram, G. and Pearson, O.R., 2019. Cannabis and multiple sclerosis. *Practical neurology*, 19(4), pp.310-315.

Izzo, A.A., Borrelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V. and Mechoulam, R., 2009. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in pharmacological sciences*, 30(10), pp.515-527.

Katchan, V., David, P. and Shoenfeld, Y., 2016. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Autoimmunity reviews*, 15(6), pp.513-528.

Kotschenreuther, K., Waqué, I., Yan, S., Meyer, A., Haak, T., von Tresckow, J., Schiller, J., Gloyer, L., Dittrich-Salamon, M. and Kofler, D.M., 2021. Cannabinoids drive Th17 cell differentiation in patients with rheumatic autoimmune diseases. *Cellular & molecular immunology*, 18(3), pp.764-766.

Larsen, C. and Shahinas, J., 2020. Dosage, efficacy and safety of cannabidiol administration in adults: a systematic review of human trials. *Journal of clinical medicine research*, 12(3), p.129.

Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J. and Edan, G., 2010. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*, 133(7), pp.1900-1913.

Ligresti, A., Moriello, A.S., Starowicz, K., Matias, I., Pisanti, S., De Petrocellis, L., Laezza, C., Portella, G., Bifulco, M. and Di Marzo, V., 2006. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(3), pp.1375-1387.

MacDonald, K. and Pappas, K., 2016. WHY NOT POT?: a review of the brain-based risks of cannabis. *Innovations in clinical neuroscience*, 13(3-4), p.13.

Malfait, A.M., Gallily, R., Sumariwalla, P.F., Malik, A.S., Andreakos, E., Mechoulam, R. and Feldmann, M., 2000. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(17), pp.9561-9566.

Mathias, K., Amarnani, A., Pal, N., Karri, J., Arkfeld, D., Hagedorn, J.M. and Abd-Elsayed, A., 2021. Chronic Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Current Pain and Headache Reports*, 25(9), pp.1-11.

McInnes, I.B. and Schett, G., 2011. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 365(23), pp.2205-2219.

McPartland, J.M., Duncan, M., Di Marzo, V. and Pertwee, R.G., 2015. Are cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *British journal of pharmacology*, 172(3), pp.737-753.

Millar, S.A., Stone, N.L., Yates, A.S. and O'Sullivan, S.E., 2018. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Frontiers in pharmacology*, 9, p.1365.

Namdar, D. and Koltai, H., 2018. Medical Cannabis for the treatment of inflammation. *Natural Product Communications*, 13(3), p.1934578X1801300304.

Nascimento Menezes, P.M., Valença Pereira, E.C., Gomes da Cruz Silva, M.E., da Silva, B.A., de Souza Duarte Filho, L.A.M., de Lima Araújo, T.C., Bezerra Lima, K.S., Silva, F.S. and Rolim, L.A., 2019. Cannabis and Cannabinoids on Treatment of Inflammation: A Patent Review. *Recent Patents on Biotechnology*, 13(4), pp.256-267.

Nichols, J.M. and Kaplan, B.L., 2020. Immune responses regulated by cannabidiol. *Cannabis and cannabinoid research*, 5(1), pp.12-31.

Orton, S.M., Herrera, B.M., Yee, I.M., Valdar, W., Ramagopalan, S.V., Sadovnick, A.D., Ebers, G.C. and Canadian Collaborative Study Group, 2006. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*, 5(11), pp.932-936.

Palacios, N., Alonso, A., Brønnum-Hansen, H. and Ascherio, A., 2011. Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the sex ratio reinforce the evidence. *Annals of epidemiology*, 21(7), pp.536-542.

Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S. and Corsi, L., 2018. Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. *BioMed research international*, 2018.

Pertwee, R.G., 2001. Cannabinoid receptors and pain. *Progress in neurobiology*, 63(5), pp.569-611.

Phang, J.K., Kwan, Y.H., Goh, H., Tan, V.I.C., Thumboo, J., Østbye, T. and Fong, W., 2018.

Complementary and alternative medicine for rheumatic diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Complementary therapies in medicine*, 37, pp.143-157.

Pierre, M.S., Matthews, L. and Walsh, Z., 2020. Cannabis education needs assessment among Canadian physicians-in-training. *Complementary Therapies in Medicine*, 49, p.102328

Pisanti, S., Malfitano, A.M., Ciaglia, E., Lamberti, A., Ranieri, R., Cuomo, G., Abate, M., Faggiana, G., Proto, M.C., Fiore, D. and Laezza, C., 2017. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & therapeutics*, 175, pp.133-150.

Rajesh, M., Mukhopadhyay, P., Bátkai, S., Hasko, G., Liaudet, L., Drel, V.R., Obrosova, I.G. and Pacher, P., 2007. Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 293(1), pp.H610-H619.

Richardson, D., Pearson, R.G., Kurian, N., Latif, M.L., Garle, M.J., Barrett, D.A., Kendall, D.A., Scammell, B.E., Reeve, A.J. and Chapman, V., 2008. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 10(2), pp.1-14.

Roberts, J.A. and Mandl, L.A., 2020. Complementary and alternative medicine use in psoriatic arthritis patients: a review. *Current Rheumatology Reports*, 22(11), pp.1-8.

Robson, P., 2005. Human studies of cannabinoids and medicinal cannabis. *Cannabinoids*, pp.719-756.

Scheau, C., Badarau, I.A., Mihai, L.G., Scheau, A.E., Costache, D.O., Constantin, C., Calina, D., Caruntu, C., Costache, R.S. and Caruntu, A., 2020. Cannabinoids in the pathophysiology of skin inflammation. *Molecules*, 25(3), p.652.

Schulze-Schiappacasse, C., Durán, J., Bravo-Jeria, R., Verdugo-Paiva, F., Morel, M. and Rada, G., 2022. Are Cannabis, Cannabis-Derived Products, and Synthetic Cannabinoids a Therapeutic Tool for Rheumatoid Arthritis? A Friendly Summary of the Body of Evidence. *Journal of Clinical Rheumatology*, 28(2), p.e563.

Sekar, K. and Pack, A., 2019. Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects. *F1000Research*, 8.

Silins, E., Horwood, L.J., Patton, G.C., Fergusson, D.M., Olsson, C.A., Hutchinson, D.M., Spry, E., Toumbourou, J.W., Degenhardt, L., Swift, W. and Coffey, C., 2014. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *The Lancet Psychiatry*, 1(4), pp.286-293.

Smolen, J.S., Breedveld, F.C., Burmester, G.R., Bykerk, V., Dougados, M., Emery, P., Kvien, T.K., Navarro-Compán, M.V., Oliver, S., Schoels, M. and Scholte-Voshaar, M., 2016. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(1), pp.3-15.

Smolen, J.S., Landewé, R.B., Bijlsma, J.W., Burmester, G.R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I.B., Sepriano, A., Van Vollenhoven, R.F., De Wit, M. and Aletaha, D., 2020. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(6), pp.685-699.

Tsang, J., Silverberg, O., Machhar, R., Pollock, R., Pereira, D., Sutton, M., Gladman, D.D. and Rosen, C.F., 2022. Exploring cannabis use and perspectives among psoriatic disease patients. *Clinical Rheumatology*, pp.1-7.

Wade, D.T., Makela, P., Robson, P., House, H. and Bateman, C., 2004. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 10(4), pp.434-441.

Ware, M.A., Adams, H. and Guy, G.W., 2005. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *International journal of clinical practice*, 59(3), pp.291-295.

Wipfler, K., Simon, T., Katz, P., Wolfe, F. and Michaud, K., 2019, October. Cannabis Use Among Patients in a Large US Rheumatic Disease Registry. In *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY* (Vol. 71). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.

Xie, L., Xie, H., Chen, C., Tao, Z., Zhang, C. and Cai, L., 2019. Inhibiting the PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B signal pathway with nobiletin for attenuating the development of osteoarthritis: in vitro and in vivo studies. *Food & function*, 10(4), pp.2161-2175.

Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A., Thompson, A. and UK MS research group, 2003. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The lancet*, 362(9395), pp.1517-1526.

Naftali, T., Schleider, L.B.L., Dotan, I., Lansky, E.P., Benjaminov, F.S. and Konikoff, F.M., 2013.

Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(10), pp.1276-1280.