

Anna Klimkiewicz¹, Agata Jasińska²

¹Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Stowarzyszenie Młody Lekarz

Używanie kannabinoidów w wieku podeszłym i ich wykorzystanie w leczeniu choroby Alzheimera

The use of cannabinoids in the elderly and in the treatment of Alzheimer's disease

Streszczenie

Choroba Alzheimera jest zaburzeniem neurodegeneracyjnym, które cechuje agregacja β -amyloidu, hiperfosforylacja białka tau, jak również neurotoksyczność i stres oksydacyjny. Będąc najczęstszą formą zespołów otępiennych, dotyka coraz większej liczby osób, co jest związane ze starzeniem się populacji. Z danych epidemiologicznych wynika, że w 2050 r. liczba osób z rozpoznaniem choroby Alzheimera przekroczy 100 mln. Choroba zazwyczaj zaczyna się od łagodnych deficytów pamięci krótkotrwałej, komunikacji, uczenia się i orientacji przestrzennej. W umiarkowanym stadium deficyty te mają coraz większy wpływ na czynności życia codziennego, w tym na kontrolę emocjonalną. W późnych stadiach dochodzi do całościowego zakłócenia zdolności poznawczych, co w konsekwencji prowadzi do konieczności zapewnienia pacjentowi całodobowej opieki. Obecnie dostępne terapie nie odwracają postępu choroby, co skłania do poszukiwań skuteczniejszych metod leczenia, w tym z wykorzystaniem medycznych kannabinoidów. Oprócz negatywnych konsekwencji rekreacyjnego używania konopi wynikających m.in. z ich właściwości uzależniających oraz skutków długoterminowego stosowania, istnieją podstawy do kontynuowania badań nad potencjałem terapeutycznym marihuany. Prowadzone badania dotyczą m.in. stosowania

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is neurodegenerative disease characterised by β amyloid aggregation, tau protein hyperphosphorylation, oxidative stress, and neurotoxicity. Being the most common cause of dementia, AD is becoming more common due to the increasing age of the population. Epidemiological studies predict more than 100 million individuals with AD in 2050. AD typically starts from mild impairment of short-term memory, communication, learning, and spatial orientation. In moderate stage the disease influences daily activity and emotion control. In late AD cognitive functions are deeply impaired leading to disability and need for 24-hour assistance. Contemporary therapies do not stop progression of the disease. This creates the need for new therapeutic options including medical marijuana. Despite the negative health consequences of long-term marijuana recreational use and addiction, there is a rationale to continue research on medical marijuana in AD. Research is done on cannabinoids (THC and CBD) in ameliorating symptoms of AD. CBD and THC can influence factors contributing to the pathophysiology of AD. Studies have provided ambiguous results, but the efficacy of cannabinoids in neurodegenerative diseases cannot be excluded.

zawartych w konopiach kannabinoidów (THC i CBD) w leczeniu symptomów związanych z chorobą Alzheimera. Wskazuje się, że mogą one wpływać na procesy leżące u podstaw patofizjologii tego schorzenia. Niejednoznaczne obecnie wyniki badań nie przekreślają potencjalnej przydatności kannabinoidów w łagodzeniu niektórych objawów towarzyszących chorobom neurodegeneracyjnym.

Słowa kluczowe

choroba Alzheimera, zespoły otępienne, konopie indyjskie, THC, CBD, kannabinoidy

Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease* – AD) jest przewlekłą chorobą zwyrodnieniową ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się postępującym upośledzeniem pamięci i funkcji poznawczych. Przyjmuje się, że AD stanowi od 50% do 75% wszystkich przypadków zespołów otępiennych [1]. Cechami neuropatologicznymi AD są blaszki amyloidowe, często otoczone dystroficznymi neurytami, oraz neuronowe sploty neurofibrylarne. Etiologia AD pozostaje niejasna, najprawdopodobniej jest ona wynikiem działania zarówno czynników genetycznych, jak i środowiskowych [2]. Jako czynniki ryzyka wskazuje się m.in. zaawansowany wiek, płeć żeńską, niski poziom wykształcenia, występowanie allela APOE*E4, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze w wieku średnim, miażdżycę tętnic szyjnych oraz cukrzycę [1, 3]. Przez długi czas uważano, że otyłość w wieku średnim może zwiększać ryzyko występowania zespołów otępiennych, jednak wyniki niedawno przeprowadzonych badań zdają się kwestionować tę hipotezę [4].

W 2006 r. na świecie chorobę Alzheimera zdiagnozowano u 26,6 mln osób. Prognozy sugerują, że liczba ta osiągnie 106,8 mln do 2050 r., z czego 16,51 mln będą stanowić mieszkańcy Europy. Nowsze badania potwierdziły tendencję wzrostową – przewidują wzrost zachorowalności na zespoły otępienne w Europie o 87% w latach 2010–2050 [1]. Współczesne tendencje demograficzne prowadzące do wzrostu liczebności populacji osób starszych będą się wiązały z częstszym rozpoznawaniem zespołów otępiennych, w tym AD [2], gdyż częstość występowania tej choroby podwaja się co 5 lat po ukończeniu 65. roku życia [5]. Szacuje się, że do 2030 r. w krajach rozwiniętych odsetek osób powyżej 65. roku życia będzie wynosił 23%. W Polsce do 2030 r. populacja osób w tej grupie wiekowej osiągnie liczebność 8 mln [6]. Choroba Alzheimera stanowi

Key words

Alzheimer's disease, dementia, cannabis, THC, CBD, cannabinoids

zatem wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia i zabezpieczenia społecznego.

Zespoły otępienne są w dużej mierze odpowiedzialne za rosnące koszty zdrowotne oraz społeczne. *World Alzheimer Report* z 2016 r. przewidywał, że światowy koszt ekonomiczny związany z tą grupą chorób osiągnie bilion dolarów amerykańskich do roku 2018 [7].

Ten stan rzeczy skłania do poszukiwania nowych metod terapeutycznych, w tym takich, które nie ograniczałyby się wyłącznie do leczenia objawowego. Obecne sposoby leczenia otępienia (np. inhibitory cholinesterazy) mają umiarkowaną skuteczność, a terapie zaburzeń behawioralnych z zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych przynoszą zarówno umiarkowane korzyści, jak i istotne negatywne skutki [8].

Przetwory konopi indyjskich są najpopularniejszym narkotykiem używanym rekreacyjnie na całym świecie. Szacuje się, że w 2012 r. przynajmniej raz używało go 178 mln osób w wieku od 15 do 64 lat [9]. W 2015 r. ok. 22,2 mln Amerykanów w wieku powyżej 12 lat zgłosiło używanie w miesiącu poprzedzającym badanie konopi indyjskich [8]. Z danych zgromadzonych przez EMCDDA za rok 2016 wynika, że konopie były używane ok. 5 razy powszechniej niż inne substancje. Po konopie i ich przetwory najczęściej sięgały osoby we wszystkich grupach wiekowych. Szacuje się, że 87,6 mln mieszkańców Europy między 15. a 64. rokiem życia eksperymentowało z konopiami, a ok. 1% dorosłych Europejczyków sięgało po nie codziennie lub prawie codziennie [10]. W amerykańskim badaniu wykazano, że w okresie od przełomu lat 2006/2007 do 2012/2013 rozpowszechnienie używania konopi indyjskich wzrosło o 57,8% w grupie wiekowej 50–64 lat i o 250% w grupie ≥ 65 lat [11]. Pomimo że używanie konopi jest najpowszechniejsze wśród

młodych dorosłych, zwiększa się odsetek osób starszych stosujących marihuanę. Wynika to m.in. z faktu starzenia się populacji regularnych użytkowników narkotyków. Wskazuje się, że między rokiem 2001 a 2020 liczba osób po 50. roku życia wymagających terapii w związku z używaniem narkotyków może wzrosnąć nawet o 300% [12].

W konopiach zidentyfikowano ponad 400 składników, z czego ok. 60 stanowią farmakologicznie aktywne kannabinoidy. Wśród nich najlepiej poznane zostały Δ -9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD). THC jest substancją psychoaktywną powodującą m.in. odprężenie i stany euforii. Odpowiada za zaburzenia pamięci, koncentracji oraz percepcji. Działa na ośrodkowy układ nerwowy przez receptory kannabinoidowe CB₁ stanowiące element układu endokannabinoidowego. Występują one najliczniej w jądrach podstawy i mózdzku, korze czołowej, hipokampie i prądkowiu [13]. CBD nie wykazuje działania psychoaktywnego, jednak blokuje niektóre efekty THC.

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się medycznemu działaniu marihuany, która jest jednym z przetworów konopi indyjskich (*Cannabis sativa/indica*). Prowadzone badania obejmują również możliwość stosowania kannabinoidów w terapii zespołów otępiennych i towarzyszących im objawów. System endokannabinoidowy zwrócił uwagę badaczy AD, ponieważ jego działanie jest związane z regulacją różnych procesów kluczowych dla patofizjologii tej choroby, w tym ze stresem oksydacyjnym, aktywacją komórek glejowych i usuwaniem makromolekuł. CBD wykazuje działanie neuroprotekcyjne, ma właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne; zmniejsza hiperfosforylację białka tau oraz reguluje migrację komórek mikrogleju. Co więcej, udowodniono, że CBD chroni przed neurotoksycznością związaną z obecnością β -amyloidu i neurotoksycznością aktywowanego mikrogleju. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że CBD odwraca deficyty poznawcze w zwierzęcym modelu choroby Alzheimera i zapobiega ich dalszemu rozwojowi [14, 15].

Dowodzono w badaniach *in vitro* i *in vivo*, że THC hamuje enzym acetylocholinoesterazę (AChE) i zapobiega agregacji β -amyloidu. Według niektórych doniesień THC może być nawet efektywniejszym inhibitorem AChE niż leki stosowane rutynowo w terapii AD. THC i jego analogi mogą zatem działać terapeutycznie w AD, zwiększając poziom acetylocholino, zapobiegając degradacji neurotransmiterów i redukując odkładanie β -amyloidu [16]. Istnieją

doniesienia o wyraźnym zmniejszeniu liczby splotów neurofibrylarnych u myszy z nadekspresją genu białka tau po długotrwałej ekspozycji na Sativex®, lek zawierający THC i CBD.

Liczne badania wykazały związek między dysfunkcją mitochondrialną a chorobami neurodegeneracyjnymi, w tym AD. Zmiana funkcji mitochondriów pojawia się wcześniej w AD, nawet przed charakterystycznymi objawami klinicznymi. Ostatecznie prowadzi ona do upośledzenia funkcji neuronów w wyniku zmniejszonej produkcji energii, zwiększonego zapotrzebowania na energię i nadmiernego stresu oksydacyjnego.

Właściwości antyoksydacyjne pochodnych konopi indyjskich, w szczególności CBD, zostały wykazane wiele lat temu. Z badań wynika, że CBD zapobiega wytwarzaniu wolnych rodników i peroksydacji lipidów w komórkach neuronalnych ekspozowanych na β -amyloid. CBD zmniejszał również nasilenie apoptozy neuronów poprzez wpływ na funkcję kaspaz i przeciwdziałanie indukowanemu przez β -amyloid wzrostowi wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia. CBD zmniejszało poziomy aktywnego NO, a także ekspresję iNOS – jednego z enzymów odpowiedzialnych za syntezę NO.

Większość badań, których wyniki potwierdzają potencjalną skuteczność kannabinoidów w terapii AD, przeprowadzono na modelach komórkowych i zwierzęcych. Jednak nawet nieliczne dane kliniczne mogą wskazywać na korzystne działanie związków kannabinoidowych w leczeniu niektórych objawów behawioralnych związanych z AD. W badaniach tych testowano analog Δ 9-THC (nabilon lub dronabinol). W jednym z nich, obejmującym 15 pacjentów z AD, wykazano zmniejszenie nasilenia zaburzeń zachowania i wzrost masy ciała u pacjentów odmawiających jedzenia po 6 tygodniach leczenia dronabinolem. Objawy niepożądane związane ze stosowaniem kannabinoidów ograniczały się do euforii, senności i zmęczenia, ale nie były powodem przerwania leczenia. W dwóch pilotażowych badaniach z udziałem 8 pacjentów podczas stosowania dronabinolu zaobserwowano zmniejszenie pobudzenia nocnego i zaburzeń behawioralnych, bez negatywnych skutków. U jednego pacjenta z zaawansowaną AD, u którego stosowano nabilon i który był oporny na leki przeciwpsychotyczne oraz przeciwłękowe, zaobserwowano zmniejszenie pobudzenia i zachowań agresywnych [17].

Powyższe badania nie zostały włączone do metaanalizy dotyczącej efektywności kannabinoidów w leczeniu symptomów związanych z zespoła-

mi otępiennymi przeprowadzonej przez *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine*. Autorzy metaanalizy zidentyfikowali jedno badanie spełniające przyjęte kryteria metodologiczne. Uczestniczyło w nim 50 pacjentów z AD, którym przez 3 tygodnie podawano THC w dawce 1,5 mg trzy razy dziennie. Nie odnotowano poprawy w zakresie objawów neuropsychiatrycznych, pobudzenia, jakości życia czy w wykonywaniu codziennych czynności. Próba była o ponad połowę mniejsza od zakładanej, ale autorzy badania wskazali, że zwiększenie liczby uczestników mogłoby wpłynąć na klinicznie istotne objawy neuropsychiatryczne co najwyżej o 5% [8].

Kannabinoidy wykazują aktywność plejotropową, ukierunkowaną równolegle na kilka procesów, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju AD. Ze stosowaniem pochodnych konopi indyjskich w medycynie wiążą się obawy dotyczące psychoaktywnego wpływu THC, wywoływania zaburzeń pamięci krótkotrwałej i operacyjnej oraz innych procesów poznawczych. Mówi się także o potencjalnym rozwoju zależności po długotrwałym stosowaniu THC. Skutki terapeutyczne kannabinoidów powinny jednak zostać wyraźnie oddzielone od ryzyka nadużywania i uzależnienia, wynikającego z rekreacyjnego wykorzystania pochodnych konopi indyjskich. Należy podkreślić, że agonistów receptorów kannabinoidowych CB₁ w cytowanych badaniach podawano w dawkach znacznie niższych niż te, które wywołują efekty psychoaktywne i prowadzą do rozwoju uzależnienia od konopi indyjskich. Ponadto korzystna terapeutycznie kombinacja kannabinoidów zawiera relatywnie duże stężenia CBD, o którym wiadomo, że znosi psychoaktywne działanie THC [17].

Podsumowując – pomimo ograniczeń dotychczas przeprowadzonych badań z użyciem kannabinoidów, wynikających z przyjętej metodologii, braku ewaluacji czy niewielkich prób, ich wyniki są obiecujące i uzasadniają dalsze poszukiwania terapeutycznego potencjału tych substancji.

Piśmiennictwo

1. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: a meta-analysis. *Neurologia* 2017; 32: 523-532.
2. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a006239.

3. Xu W, Tan L, Wang HF i wsp. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 1299-1306.
4. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME i wsp. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabet Endocrinol* 2015; 3: 431-436.
5. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2018; 25: 59-70.
6. Opala G. Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimera w Polsce. Raport RPO. Biuro Rzecznika Praw Obywatelskich, Warszawa 2016.
7. World Alzheimer Report 2016. Improving healthcare for people living with dementia. Coverage, quality and costs now and in the future. *Alzheimer's Disease International* 2016.
8. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. The National Academies Press, Washington 2017.
9. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S i wsp. Cannabinoids for medical use. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2456-2473.
10. Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii. Europejski raport narkotykowy 2018: Tendencje i osiągnięcia. Urząd Publikacji Unii Europejskiej, Luksemburg 2018.
11. Han BH, Sherman S, Mauro PM i wsp. Demographic trends among older cannabis users in the United States, 2006–13. *Addiction* 2017; 112: 516-525.
12. Gossop M. Substance use among older adults: a neglected problem. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* 2008.
13. Oberbarnscheidt T, Miller NS. Pharmacology of Marijuana. *J Addict Res Ther* 2016; S11: 012.
14. Watt G, Karl T. In vivo Evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 2017; 8: 20.
15. Karl T, Garner B, Cheng D. The therapeutic potential of the phytocannabinoid cannabidiol for Alzheimer's disease. *Behav Pharmacol* 2017; 28 (2 and 3-Spec Issue): 142-160.
16. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE i wsp. A Molecular Link Between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology. *Mol Pharm* 2006; 3: 773-777.
17. Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front Pharmacol* 2014; 5: 37.
18. Köfalvi A, Lemos C, Martín-Moreno AM i wsp. Stimulation of brain glucose uptake by cannabinoid CB2 receptors and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2016; 110: 519-529.

Adres do korespondencji:

dr Anna Klimkiewicz
Katedra i Klinika Psychiatryczna
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowowiejska 27
00-665 Warszawa
tel.: 22 825 12 36
e-mail: anna.klimkiewicz@wum.edu.pl