

## MATERIAL INFORMUES

## Kanabinoidet: THC dhe CBD

Dallimet kryesore, evidenca shkencore dhe konteksti rregullator

## THC - PSIKOAKTIV DHE INTOKSIKUES

Agonist i pjesshëm i receptorëve CB1 dhe CB2. Ndikon në perceptim, kujtesë, oreks dhe përpunimin e dhimbjes.

Pertwee, 2008 [2]

## CBD - JO-INTOKSIKUES

Ka afinitet të ulët për CB1/CB2 dhe vepron përmes disa objektivave molekulare. Mekanizmi i plotë nuk është sqaruar ende.

Peng et al., 2022 [4]; EMA [9]

## HYRJJE

Bima e *Cannabis sativa L.* sintetizon mbi 100 fitokanabinoide të karakterizuara strukturalisht. Dy prej tyre mbeten objekt kryesor i kërkimit farmakologjik:  $\Delta$ 9-tetrahidrokanabinoli (THC) dhe kanabidioli (CBD). Izolimi, përcaktimi strukturor dhe sinteza e pjesshme e THC-së u realizuan në 1964 nga Gaoni dhe Mechoulam, duke hapur rrugë për kërkimin modern mbi fitokanabinoidet.

Sistemi endokanabinoid përbën një rrjet sinjalizues lipidik të ndërmjetësuar nga receptorët e bashkuar me proteinën G, CB1 dhe CB2, ligandët e tyre endogjenë, anandamidi dhe 2-arakidonoilgliceroli (2-AG), si dhe enzimët biosintetike dhe katabolike (FAAH, MAGL) që rregullojnë kohëzgjatjen e sinjalit. CB1 dominon në sistemin nervor qendror, ku ndërmjetëson transmetim retrograd sinaptik, ndërsa CB2 shpreh densitet më të lartë në kompartmentet e sistemit imunitar, pa u kufizuar ekskluzivisht në to. THC dhe CBD ndërveprojnë në mënyrë divergjente me këtë sistem, çka shpjegon dallimet e tyre farmakodinamike.

THC ( $\Delta$ 9-tetrahidrokanabinoli)

**Mekanizmi i veprimit.** THC vepron kryesisht si agonist i pjesshëm i receptorëve CB1 dhe CB2. Efekti i tij varet nga shpërndarja dhe dendësia e receptorëve, nga aktiviteti i sistemit endokanabinoid dhe nga doza. Aktivizimi i receptorëve CB1 në sistemin nervor qendror lidhet me efektet psikoaktive dhe intoksikuese të THC-së.

**Çfarë tregon evidenca klinike?** Rishikimi sistematik dhe meta-analiza e Whiting et al. (2015), që përfshiu 79 prova klinike të randomizuara me 6.462 pjesëmarrës, gjeti evidencë me cilësi të moderuar për përdorimin e kanabinoideve në dhimbjen kronike dhe spasticitet. Për të përzierat dhe të vjellat e shkaktuara nga kimioterapia, evidenca u vlerësua me cilësi të ulët.

## SAKTËSIM I RËNDËSISHËM

Ky rishikim nuk vlerësoi vetëm THC-në e izoluar. Ai përfshiu formulime dhe produkte të ndryshme, ndër to preparate me THC, kombinime THC/CBD dhe kanabinoide sintetike. Për rrjedhojë, rezultatet nuk duhet t'i atribuohen automatikisht vetëm THC-së.

**Efektet e padëshiruara.** Produktet me përmbajtje THC mund të shoqërohen me marramendje, përgjumje, çrregullime të vëmendjes dhe kujtesës, eufori, ankth ose ndryshime të perceptimit. Rreziku varet nga doza, rruga e administrimit, përbërja e produktit dhe karakteristikat individuale. Në rishikimin e Whiting et al., kanabinoidet u shoqëruan me rritje të rrezikut për efekte të padëshiruara afatshkurtra.

**Statusi rregullator.** Për shkak të efektit intoksikues dhe potencialit për keqpërdorim, THC dhe produktet që e përmbajnë u nënshtrohen kontrolleve të posaçme në shumicën e juridiksioneve. Në Shqipëri, veprimtaritë që lidhen me *cannabis*-in për qëllime mjekësore dhe industriale rregullohen nga Ligji nr. 61/2023, krahas legjislacionit të posaçëm për barnat narkotike dhe lëndët psikotrope.

## CBD (kanabidioli)

**Mekanizmi i veprimit.** Ndryshe nga THC, CBD ka afinitet të ulët të drejtpërdrejtë për receptorët CB1 dhe CB2 dhe nuk prodhon efektin karakteristik intoksikues të THC-së. Literatura shkencore përshkruan ndërveprime të mundshme me disa objektiva molekulare, përfshirë TRPV1, PPAR $\gamma$ , 5-HT1A dhe GPR55. Megjithatë, mekanizmi i tij i plotë farmakologjik nuk është sqaruar përfundimisht; edhe EMA e konsideron mekanizmin antiepileptik të CBD-së jo plotësisht të kuptuar.

**Evidenca më e konsoliduar: epilepsitë e rralla.** Provat klinike të randomizuara kanë vlerësuar CBD farmaceutike të pastruar si terapi shtesë të pacientët me sindromën *Lennox-Gastaut* dhe sindromën *Dravet*. Në provat për *Lennox-Gastaut*, ulja mediane e krizave me rënie ("drop seizures") ishte rreth 37–44% me CBD, kundrejt 17–22% me placebo. Në provat për *Dravet*, ulja e krizave konvulsive ishte rreth 39–49% me CBD, kundrejt 13–27% me placebo.

### ÇFARË ËSHTË MIRATUAR NË BE?

Epidyolex® është i autorizuar në Bashkimin Evropian për trajtim shtesë të krizave të lidhura me sindromën *Lennox-Gastaut* ose *Dravet*, të pacientët 2 vjeç e lart. Ai është gjithashtu i autorizuar si terapi shtesë për kompleksin e sklerozës tuberoze, të pacientët 2 vjeç e lart. Ky autorizim i referohet një bari farmaceutik të standardizuar dhe nuk mund të përgjithësohet për çdo produkt tregtar që përmban CBD.

**Fusha të tjera kërkimore.** CBD po studiohet edhe në fusha si ankthi, gjumi, dhimbja dhe disa çrregullime neuropsikiatrike. Megjithatë, për këto përdorime evidenca mbetet heterogjene dhe përgjithësisht më pak e konsoliduar sesa për epilepsitë e rralla të përfshira në autorizimin e Epidyolex®. Rezultatet paraprake nuk duhet të paraqiten si prova të një efikasiteti të konfirmuar klinik.

**Siguria dhe monitorimi.** CBD mund të shkaktojë efekte të padëshiruara dhe ndërveprime me barna të tjera. Për formulimin farmaceutik të autorizuar janë raportuar, ndër të tjera, përgjumje, ulje e oreksit, diarre dhe rritje e enzimave hepatike. Përdorimi terapeutik kërkon përshtetshmëri, dozë të standardizuar dhe monitorim klinik sipas informacionit të miratuar të produktit.

**Statusi rregullator.** Statusi rregullator i një produkti që përmban CBD nuk përcaktohet vetëm nga emërtimi "CBD". Ai varet nga përmbajtja e THC-së, origjina e lëndës, qëllimi i përdorimit, pretendimet e bëra, kategoria e produktit, për shembull bar, produkt kozmetik ose produkt ushqimor

dhe legjislacioni i juridiksionit përkatës. Për këtë arsye, "jo-intoksikues" nuk do të thotë automatikisht "i pakontrolluar" ose "i regtueshëm pa kushte".

DALLIMET KRYESORE: THC DHE CBD

| Karakteristika       | THC                                                              | CBD                                                                              |
|----------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Efekt intoksikues    | Po                                                               | Jo                                                                               |
| Ndërveprimi kryesor  | Agonist i pjesshëm CB1/CB2                                       | Afinitet i ulët për CB1/CB2; veprim përmes disa objektivave                      |
| Evidenca klinike     | Nga formulime të ndryshme me kanabinoide; jo vetëm THC e izoluar | Më e konsoliduar për LGS, Dravet dhe TSC me formulim farmaceutik                 |
| Efekte të mundshme   | Ndryshime të perceptimit, vëmendjes, kujtesës dhe koordinimit    | Përgjumje, diarre, ulje oreksi, rritje e enzimave hepatike; ndërveprime me barna |
| Trajtimi rregullator | Substancë e kontrolluar; kërkesa të posaçme                      | Varet nga THC-ja, qëllimi, kategoria e produktit dhe juridiksioni                |

LGS: sindroma Lennox-Gastaut; TSC: kompleksi i sklerozës tuberoze.

"Entourage effect"

Termi "entourage effect" u përdor fillimisht nga Ben-Shabat et al. në vitin 1998, në kontekstin e ndërveprimeve ndërmjet endokanabinoideve dhe përbërësve të lidhur me to. Në vitin 2011, Ethan Russo shqyrtoi hipotezën se fitokanabinoidet dhe terpenet e bimës mund të ndërveprojnë në mënyrë sinergjike. Megjithëse kjo hipotezë është me interes shkencor, rëndësia e saj klinike nuk është konfirmuar plotësisht nga prova të mëdha, të mirëkontrolluara dhe të randomizuara. Për këtë arsye, "entourage effect" nuk duhet të paraqitet si mekanizëm terapeutik i provuar.

KONTEKSTI RREGULLATOR NË SHQIPËRI

Kërkimi mbi THC-në dhe CBD-në ka vlerë shkencore dhe farmaceutike, por nuk nënkupton disponueshmëri për konsum personal në Shqipëri. Sipas nenit 29, pika 2, të Ligjit nr. 61/2023, nënproduktet dhe produktet e prodhuara në vend janë të destinuara vetëm për eksport. Neni 5 ndalon shitjen, shpërndarjen, përvetësimin dhe konsumin në territorin e Republikës së Shqipërisë të nënprodukteve ose produkteve përfundimtare për qëllime mjekësore.

Agjencia Kombëtare e Kontrollit të Cannabis-it mbikëqyr, kontrollon dhe inspekton veprimtaritë në fushën e kultivimit, përpunimit dhe prodhimit, si dhe monitoron zbatimin e kuadrit ligjor. Kërkesat teknike zbatohen sipas fazës dhe natyrës së aktivitetit:

- kultivimi dhe përpunimi fillestar - sipas kërkesave të EU-GACP
- kontrolli i cilësisë dhe analizimi i lules së tharë - sipas akteve kombëtare, metodave të zbatueshme dhe, kur aplikohet, monografisë "Cannabis flower" 3028 të Farmakopesë Evropiane;
- fazat që përbëjnë prodhim farmaceutik - sipas kërkesave të zbatueshme të EU-GMP;
- gjurmueshmëria, marrja e mostrave dhe analizimi laboratorik

THC dhe CBD kanë profile të ndryshme farmakologjike dhe rregullatore. Evidenca për një përbërës, dozë ose formulim të standardizuar nuk duhet të përgjithësohet për të gjitha produktet e *cannabis*-it. Cilësia, përbërja, gjurmueshmëria dhe kontrolli laboratorik janë thelbësore për çdo vlerësim të sigurisë dhe përputhshmërisë.

---

## REFERENCA

---

- [1] Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 86(8), 1646–1647.
- [2] Pertwee, R.G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*, 153(2), 199–215.
- [3] Whiting, P.F., et al. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 313(24), 2456–2473.
- [4] Peng, J., et al. (2022). A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 130(4), 439–456.
- [5] Devinsky, O., et al. (2018). Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 378, 1888–1897.
- [6] Thiele, E.A., et al. (2018). Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *The Lancet*, 391, 1085–1096.
- [7] Devinsky, O., et al. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 376, 2011–2020.
- [8] Miller, I., et al. (2020). Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome. *JAMA Neurology*, 77(5), 613–621.
- [9] European Medicines Agency. Epidyolex: European Public Assessment Report and product information.
- [10] Ben-Shabat, S., et al. (1998). An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoylglycerol cannabinoid activity. *European Journal of Pharmacology*, 353(1), 23–31.
- [11] Russo, E.B. (2011). Taming THC: potential *cannabis* synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1344–1364.
- [12] Ligji nr. 61/2023 "Për kontrollin e kultivimit dhe përpunimit të bimës së *cannabis*-it dhe prodhimit të nënprodukteve të saj për qëllime mjekësore dhe industriale".
- [13] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Ph. Eur. monograph 3028: *Cannabis* flower.
- [14] Udhëzimet nr. 2, nr. 3 dhe nr. 4, datë 20.01.2025, të publikuara në seksionin "Legjislacioni" të AKKC-së.

*Ky material ka qëllim informues dhe shkencor. Ai nuk përbën këshillë mjekësore, rekomandim terapeutik, reklamë ose nxitje për përdorimin e cannabis-it apo produkteve të tij.*