

Małgorzata Krajnik¹, Zbigniew Żylicz^{1,2}¹Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej im. L. Rydygiera w Bydgoszczy²Hospice Rozenheuvel, Rosendaal, Holandia

Kannabinoidy w medycynie paliatywnej

Cannabinoids in palliative medicine

Streszczenie

W ostatnim czasie agoniści receptora kannabinoidowego, np. tetrahydrokannabinol (Δ -9-THC) oraz jego syntetyczne analogi, na nowo wzbudzają zainteresowanie jako potencjalne leki przeciwbólowe. W związku z tym istnieje potrzeba lepszego zrozumienia sposobu działania kannabinoidów w centralnym i obwodowym układzie nerwowym. Oprócz leczenia bólu kannabinoidy mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu anoreksji i kacheksji, duszności, spastyczności czy też w jaskrze. Obecnie jednak zastrzeżenia dotyczące jakości, skuteczności i bezpieczeństwa działania uniemożliwiają szersze stosowanie kannabinoidów. Można jednak przypuszczać, że postępy w otrzymaniu selektywnych leków i lepszych ich preparatów pozwolą na pokonanie tych barier.

Słowa kluczowe: kannabinoidy, receptor CB₁, receptor CB₂, analgeza, immunomodulacja

Abstract

Currently there is a heightened interest in the analgesic potential of cannabinoid receptor agonists such as tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) and synthetic agonists. There is a need for an improved understanding of the sites of cannabinoid receptors and mechanisms by which cannabinoids affect central and peripheral nervous system. Apart from analgesia, cannabinoids may find a place for example in the treatment of anorexia-cachexia, spasticity, dyspnea, or glaucoma. Presently, concerns about the quality, efficacy and safety of cannabinoids prevent clinical use. It is anticipated that developments in pharmaceutical agents and formulations should overcome these clinical difficulties.

Key words: cannabinoids, CB₁ receptor, CB₂ receptor, analgesia, immunomodulation

Wstęp

Endogenny układ kannabinoidów bierze udział w modulacji wielu funkcji w organizmie człowieka. Razem z opioidami i ich receptorami jest częścią endogennego układu obrony przed bólem i zapaleniem. Oprócz tego odgrywa rolę w immunomodulacji, w stymulacji apetytu, w kontroli funkcji motorycznych, w procesach uczenia się i zapamiętywania.

Marihuana i jej pochodne na nowo zaczynają przyciągać uwagę jako potencjalne leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne, zmniejszające duszność,

popudzające apetyt czy też zmniejszające jaskrę. Jednakże ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa i częste objawy uboczne poszukuje się w tej chwili leków, które w bardzo selektywny sposób działałyby na różne elementy układu kannabinoidów.

Receptory i agoniści

Receptory kannabinoidowe, podobnie jak receptory opioidowe, należą do rodziny receptorów związanych z białkiem G (ryc. 1) [1].

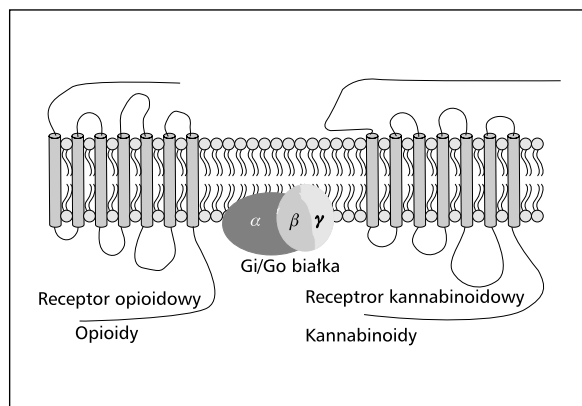
Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Krajnik

Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej AM w Bydgoszczy; e-mail: kizoppal@amb.bydgoszcz.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 2, 123–131

Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644–115X



Rycina 1. Receptory kannabinoidowe i opioidowe
Figure 1. Cannabinoid and opioid receptors

Do tej pory odkryto 2 klasy receptorów kannabinoidowych:

- CB₁, znajdujące się przede wszystkim w neuronach centralnego i obwodowego układu nerwowego i odpowiadające między innymi za przeciwbólowe działanie kannabinoidów [2, 3];
- CB₂, obecne przede wszystkim w komórkach immunologicznych, a także na zakończeniach nerwów obwodowych. Pobudzenie tych receptorów prowadzi nie tylko do zmniejszenia bólu, ale i łagodzenia objawów zapalenia [4, 5].

Należy podkreślić, że wykazano obecność receptorów CB₁ [3] i CB₂ [5] w obwodowych włóknach nerwowych w tkance zwierzęcej, natomiast nie udało się do tej pory potwierdzić tej lokalizacji w skórze człowieka.

Wśród endogennych kannabinoidów, będących agonistami CB₁, najlepiej poznano anandamid, eikozanoid wykryty po raz pierwszy w 1992 roku w mózgu świni [2] oraz 2-arachidonyl-glicerol (2-AG), otrzymany w 1995 roku [6]. Anandamid powstaje w układzie nerwowym, ale także w tkankach obwodowych, przede wszystkim w śledzionie, makrofagach, leukocytach. Nie jest on selektywnym agonistą CB₁, ponieważ prawdopodobnie pobudza także receptory CB₂. Udało się natomiast otrzymać substancję, będącą specyficznym agonistą receptora CB₂, palmitylethanolamid (PEA). Powstaje on w miejscu zapalenia i działając na receptory CB₂, wykazuje wpływ przeciwzapalny [7]. Właśnie działanie kannabinoidów w tkankach obwodowych w dużej mierze wiąże się z ich wpływem immunomodulacyjnym, np. poprzez zmianę odpowiedzi komórek immunologicznych na cytokiny, lub też wpływem na samą produkcję cytokin [8]. Kannabinoidy działają nie tylko za pośrednictwem swoich receptorów. Jako związki bardzo lipofilne mogą niespecyficznie wpływać na błonę komórkową. Anandamid na przykład indukuje

uwalnianie kwasu arachidonowego. Poza tym kannabinoidy oddziałują także na inne systemy, takie jak dopaminergiczny, acetylocholinergiczny, opioidowy, GABAergiczny, serotonergiczny i waniloidowy.

Endokannabinoidy występujące w mózgu są syntetyzowane i uwalniane pod wpływem stymulacji neuronalnej. Następnie podlegają wychwytwi zwrotnemu przy udziale białka transportującego w synapsach. Potem podlegają hydrolizie wewnątrzkomórkowej pod wpływem hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych (FAAH, *fatty acid amide hydrolase*).

Wśród egzogennych kannabinoidów najbardziej są rozpowszechnione pochodne marihuany (*Cannabis sativa*). Podczas palenia marihuany uwalnia się około 60 różnych związków kannabinoidowych o znanej lub potencjalnej aktywności farmakologicznej, z których najbardziej aktywnym jest tetrahydrokannabinol (Δ -9-THC). W niektórych krajach zarejestrowano do stosowania w różnych wskazaniach klinicznych, przede wszystkim jako leki przeciwwymiotne, doustne kannabinoidy, np. doustny THC, czyli dronabinol (USA, Kanada), albo syntetyczne pochodne Δ -9-THC, np. nabilon (Wielka Brytania, Kanada). W niektórych krajach, takich jak Kanada, dopuszcza się również na bazie oceny indywidualnej pacjenta stosowanie palenia marihuany jako formy leczenia w przypadku oporności na inne leki [9].

Potencjalne zastosowania kannabinoidów

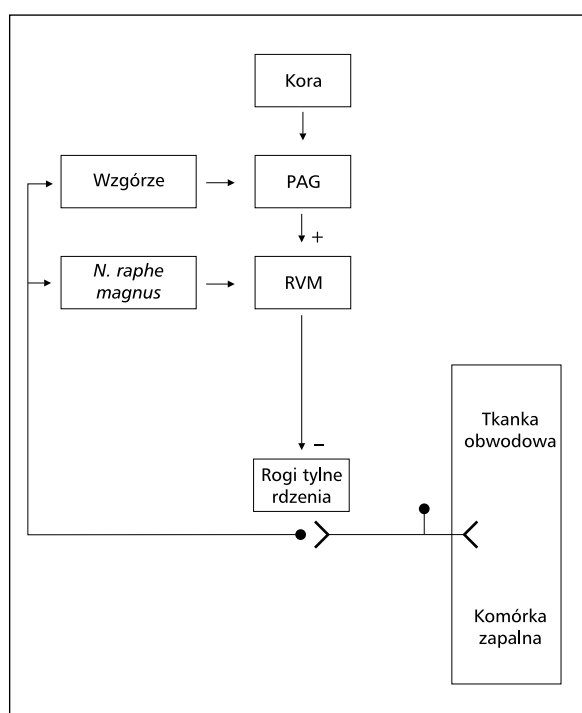
Ból — modele laboratoryjne

Wyniki badań eksperymentalnych potwierdzają anegdotyczne dotychczas doniesienia o skuteczności kannabinoidów w leczeniu bólu zapalnego i neuropatycznego (tab. 1). Kannabinoidy działają przeciwbólowo zarówno w mechanizmie mózgowym, jak i rdzeniowym i obwodowym (ryc. 2). Dwa ostatnie mechanizmy są szczególnie interesujące, ponieważ nie wiążą się z ubocznym działaniem psychotropowym.

Za przeciwbólowe działanie kannabinoidów w mózgu odpowiadają receptory CB₁. Znajdują się one w wielu strukturach, takich jak kora mózgowa, zwoje podstawy mózgu, mózdzek, hipokamp [10]. Istotne dla efektu przeciwbólowego kannabinoidów regiony mózgu to przede wszystkim wzgórze, jądro migdałowe, okołowodociągowa substancja szara (PAG, *periaqueductal gray*) oraz brzuszno-dogłowa część rdzenia przedłużonego (RVM, *rostral ventromedial medulla*). Podobnie jak opioidy, kannabinoidy wpływają na aktywność zstępujących dróg modulujących przewodzenie bólu w rdzeniu kręgowym (ryc. 2) [11]. Część tego efektu zależy od

Tabela 1. Potencjalne zastosowania kannabinoidów**Table 1. Potential use of cannabinoids**

Potencjalne wskazanie	Komentarz
Ból	Neuropatyczny
Nudności, wymioty	Po chemioterapii, przy nieskuteczności innych leków
Duszność	Przy znacznym ryzyku \uparrow PCO ₂
Kacheksja i anoreksja	AIDS
Spastyczność mięśniowa	W stwardnieniu rozsianym lub w uszkodzeniu rdzenia
Choroba Parkinsona	
Jaskra	
Neuroprotekcja mózgu	Po urazie, po zawale mózgu



Rycina 2. Prawdopodobne miejsca działania przeciwbólowego kannabinoidów; a) mózg: PAG (*periaqueductal gray* — okołowodociągowa substancja szara) oraz RVM (*rostral ventromedial medulla* — brzuszno-dogłówna część rdzenia przedłużonego); b) rdzeń kręgowy (rogi tylne rdzenia kręgowego); c) tkanka obwodowa

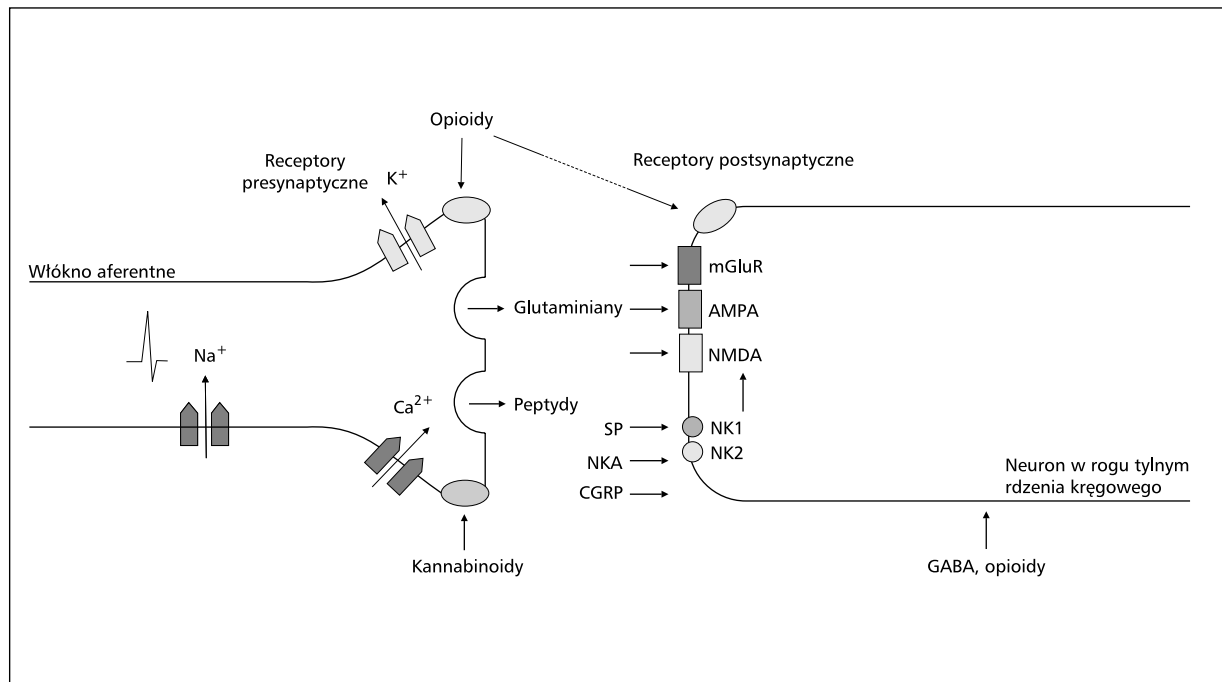
Figure 2. Sites at which cannabinoids probably induce antinociception

uwalniania noradrenaliny i jej działania na rdzeniowe receptory α_2 [12]. W jednym z ostatnich badań wykazano, że systemowe podanie selektywnego antagonisty receptora CB₁ (SR141716A) zmniejszyło aktywność komórek „off” w RVM, a przez to obniżyło próg bólowy [13].

W rdzeniu kręgowym działanie przeciwbólowe zależy przede wszystkim od receptorów CB₁ zlokalizowanych w rogach tylnych pre- oraz postsynap-

tycznie. Zarówno endogenne, jak i egzogenne kannabinoidy mogą poprzez receptory presynaptyczne modulować uwalnianie neurotransmiterów (ryc. 3). Na przykład, anandamid hamuje uwalnianie białka związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) w rogach tylnych rdzenia kręgowego po zastosowaniu kapsaicyny [14]. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że endogenne kannabinoidy, poprzez receptory CB₁ w rogach tylnych, w sposób toniczny wpływają na przewodzenie bólu w rdzeniu kręgowym [15]. Podanie dordzeniowo selektywnego antagonisty receptora CB₁ (SR141716A) spowodowało rozwój hiperalgezji na temperaturę [14]. We wstępnych badaniach doświadczalnych wykazano, że podanie dordzeniowo selektywnego agonisty receptora CB₁ (HU210) przede wszystkim hamuje nadpobudliwość włókien C i mechanizm „nakręcania bólu” [15].

Silne działanie analgetyczne kannabinoidów można wykazać nie tylko w centralnym układzie nerwowym. W mechanizmie obwodowym będzie ono zależać nie tylko od receptorów CB₁, ale i CB₂. Receptor CB₁ jest syntetyzowany w komórkach zwojowych rogów tylnych rdzenia kręgowego i transportowany na obwód w aksonach nerwów czuciowych [16], natomiast receptory CB₂ znajdują się przede wszystkim na komórkach immunologicznych, m.in. na mastocytach. Po uszkodzeniu obwodowej tkanki (zapaleniu) anandamid, uwalniany miejscowo, działa na obwodowe receptory CB₁. Razem z anandamidem z fosfolipidów jest uwalniany także PEA, który aktywuje obwodowe receptory CB₂ [17]. Co ciekawe, okazuje się, że oba te związki wykazują bardzo znaczny synergizm działania. Zmniejszają ból około 100 razy silniej niż w przypadku podawania każdego z nich osobno. Stężenia anandamidu i PEA w skórze są na tyle wysokie, że wystarcza to do tonicznej aktywacji miejscowych receptorów kannabinoidowych. Zastosowanie antagonistów CB₁ i CB₂ prowa-



Rycina 3. Mechanizm działania kannabinoidów w rdzeniu kręgowym. mGluR — receptor glutaminowy metabotropowy; AMPA — receptor glutaminowy AMPA; NMDA — receptor N-metyl-D-asparagianu; NK1 — receptor neurokininowy 1; NK2 — receptor neurokininowy 2; NKA — neurokinina A; CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) — białko związane z genem kalcytoniny; SP — substancja P
Figure 3. Spinal action of cannabinoids

dzi do wydłużenia i nasilenia bólu spowodowanego uszkodzeniem tkanek. Obwodowe receptory CB₁ i CB₂ biorą więc udział w endogennej kontroli bólu już tam, gdzie on powstaje, a miejscowo uwalniane anandamid i PEA są mediatorami tego działania [18]. Ten mechanizm obwodowy jest bardzo interesujący szczególnie dlatego, że wykorzystanie go nie wiąże się z centralnymi objawami ubocznymi kannabinoidów.

W pierwszych badaniach na modelach zwierzęcych oceniano obwodowe działanie kannabinoidów po podaniu kapsaicyny miejscowo [19, 20]. Kapsaicyna, agonista receptora VR₁ (waniloidowego) zlokalizowanego na włóknach C, prowadzi do nasilenia uwalniania neuropeptydów, takich jak substancja P oraz CGRP z włókna C. W efekcie dochodzi do lokalnego rozszerzenia naczyń, piekącego bólu, hiperalgizji na temperaturę w miejscu podania kapsaicyny (pierwotna hiperalgizja na gorąco), natomiast wokół pojawia się nadwrażliwość na dotyk (wtórna hiperalgizja mechaniczna). W modelach zwierzęcych te objawy zmniejszał anandamid. Nie było jednak wiadomo, czy jest to wpływ zależny od receptorów kannabinoidowych, ponieważ anandamid krzyżowo działa także na receptory VR₁ [21]. W najnowszym badaniu dotyczącym obwodowego działania kannabinoidów u zdrowych ochotników zastosowa-

no już związek będący syntetycznym agonistą receptorów CB₁/CB₂ (HU210), który nie reagował krzyżowo z VR₁ [22]. Okazało się, że zastosowanie tego kannabinoidu przed podaniem kapsaicyny istotnie zmniejszyło palący ból i hiperalgizję pierwotną na temperaturę oraz łagodziło allodynię na dotyk. Wykazano więc w tym modelu, że miejscowo podany kannabinoid hamował ból poprzez specyficzne działanie na receptory kannabinoidowe. Co więcej, okazało się, że kannabinoidy nie prowadzą do zaburzeń czucia w skórze.

Mechanizm ten wymaga jednak wyjaśnienia oraz poszukiwań selektywnych kannabinoidów. Istnieje bowiem sugestia, że w przypadku bardzo wysokich stężeń anandamidu, będącego także agonistą VR₁, w zmienionej zapalnie tkance może on wręcz nasilać hiperalgizję [23]. Poznając coraz dokładniej specyficzny mechanizm działania kannabinoidów, można przypuszczać, że będą one odgrywały rolę przede wszystkim w znoszeniu hiperalgizji zapalnej oraz allodyni i bólu neuropatycznego. W hiperalgizji zapalnej, oprócz roli receptorów CB₁ i CB₂ znajdujących się na zakończeniach nerwowych, ważne jest właśnie działanie przeciwzapalne PEA poprzez receptory CB₂ na komórkach immunologicznych. Palmitylethanolamid, gromadząc się w tkance zapalnej, aktywuje CB₂ na mastocytach, zmniejsza degra-

nulację mastocytów (czyli uwalnianie z nich serotoniny oraz histaminy), a przez to zmniejsza hiperalgezę zapalną. Wydaje się, że szczególnie istotne jest tu hamowanie uwalniania z mastocytów czynnika wzrostu nerwu (NGF, *nerve growth factor*), a przez to zapalenia i bólu zapalnego [24]. Również z badań eksperymentalnych dotyczących bólu neuropatycznego wynika, że kannabinoidy, szczególnie agoniści receptora CB₁, zmniejszają allodynię i hiperalgezę [25, 26]. Inną możliwą propozycją zastosowania kannabinoidów jest nasilenie przez nich działania przeciwbólowego opioidów. W badaniach doświadczalnych wykazano, że THC kilkakrotnie zwiększa efekt przeciwbólowy agonistów receptora μ , np. morfiny, kodeiny, hydromorfonu czy metadonu [27].

Kannabinoidy jako leki przeciwbólowe w praktyce

Do praktycznej oceny zastosowania kannabinoidów w leczeniu bólu niezbędne są oczywiście randomizowane badania kliniczne. Przeprowadzono systematyczną analizę 9 randomizowanych badań klinicznych, dotyczących kannabinoidów stosowanych u ponad 220 chorych z bólem przewlekłym nowotworowym, przewlekłym nienowotworowym lub ostrym [28]. Wykazano, że doustne podawanie 5–20 mg THC lub równoważnych dawek jego analogów było równie skuteczne jak stosowanie kodeiny w dawce 50–120 mg [29]. Oznacza to, że kannabinoidy nie były bardziej skuteczne niż kodeina w kontrolowaniu bólu, natomiast ich stosowanie wiązało się z ryzykiem objawów ubocznych wynikających z depresyjnego wpływu na centralny układ nerwowy. Nie znaleziono więc argumentów przemawiających za niespecyficznym stosowaniem kannabinoidów w bólach. Natomiast ich specyficzne zastosowanie w bólach neuropatycznych czy też wynikających ze spastyczności mięśni wymaga potwierdzenia w badaniach randomizowanych.

Podsumowując, objawy uboczne z centralnego układu nerwowego ograniczają możliwość stosowania większych dawek kannabinoidów, które byłyby skuteczniejsze w leczeniu bólu. Proponowane są dwa rozwiązania. Pierwsze to zsyntetyzowanie agonisty receptora kannabinoidowego, który nie przechodziłby przez barierę krew-mózg. Jest to trudne, ponieważ kannabinoidy są bardzo lipofilnymi lekami. Innym rozwiązaniem jest stosowanie selektywnych agonistów receptora CB₂. Ponieważ te receptory nie występują w centralnym układzie nerwowym, byłyby to obwodowo działające kannabinoidy [30]. Z badań przedklinicznych wynika, że selektywni agoniści CB₂ zmniejszają ból ostry, zapalny i neuropatyczny oraz wykazują działanie przeciwzapalne [30].

Nudności i wymioty

Systematyczna analiza badań dotyczących zastosowania kannabinoidów w leczeniu nudności i wymiotów po chemioterapii wykazała, że kannabinoidy mają działanie przeciwwymiotne po chemioterapii o umiarkowanym działaniu emetogennym, porównywalne do skuteczności leków antagonistów receptora dopaminergicznego [31]. Jednakże w przypadku bardzo silnie emetogenicznej chemioterapii skuteczność kannabinoidów nie różniła się od placebo. Należy także pamiętać, że badania kliniczne oceniające skuteczność kannabinoidów w tym wskazaniu odbywały się jeszcze przed wprowadzeniem antagonistów receptora 5-HT₃. W porównaniu z tymi lekami objawy uboczne kannabinoidów przeważają nad korzyściami ich stosowania. Nie ma również żadnych badań porównujących skuteczność kannabinoidów ze skutecznością antagonistów 5-HT₃. Mimo to nadal syntetyczne analogi THC są zarejestrowane w niektórych krajach w celu leczenia nudności i wymiotów po chemioterapii opornych na konwencjonalne leczenie [32]. Również w różnego typu podrećnikach nabilon czy też dronabinol podawane są na końcu listy leków, które można stosować w tym wskazaniu [33]. Nabilon w wymiotach po chemioterapii stosuje się przed, podczas oraz przez 48 godzin po każdym podaniu chemioterapii, zazwyczaj rozpoczynając od dawki 2 × 1 mg i jeśli to konieczne, zwiększając ją do 2 × 2–3 mg. Podsumowując, obecnie kannabinoidy znajdują bardzo niewielkie zastosowanie w leczeniu nudności i wymiotów po chemioterapii opornych na inne leki, a jeśli są stosowane, to jako leczenie wspomagające inne środki przeciwwymiotne [34].

Duszność

Wszystkie kannabinoidy prowadzą albo do zwiększenia wrażliwości ośrodka oddechowego na podwyższone wartości pCO₂, albo mają niewielki wpływ depresyjny na ośrodek oddechowy. Początkowe obserwacje dotyczyły palenia marihuany, która oprócz działania na ośrodek oddechowy powodowała rozkurcz oskrzeli. Okazuje się jednakże, że długotrwałe palenie marihuany prowadziło do rozwoju przewlekłego zapalenia oskrzeli. Nabilon, syntetyczny analog THC, znajduje niekiedy zastosowanie u chorych z ciężką dusznością w przebiegu chorób terminalnych, np. w stwardnieniu bocznym zanikowym. Wykorzystuje się jego unikalny zakres działania, obejmujący bronchodylatację, zwiększenie wrażliwości ośrodka oddechowego na podwyższone stężenie CO₂ oraz efekt sedacyjny na aktywność korową. Chory przyjmujący nabilon może czuć się wypoczęty, ale senny, może mieć obniżone pO₂, ale zwiększoną wrażliwość

liwość na pCO₂. Lek ten wskazany jest więc przede wszystkim u chorych ze stałą lub częstą napadową dusznością przebiegającą z lękiem, u których podawanie leków działających depresyjnie na ośrodek oddechowy wiąże się z dużym ryzykiem hiperkapnicznej niewydolności oddechowej [35]. Zalecana dawka początkowa jest o wiele mniejsza niż w przypadku wymiotów i wynosi 2 × 0,1 mg, stopniowo zwiększa się ją do 4 × 0,25 mg na dobę w zależności od skuteczności i objawów niepożądanych [36]. Możliwość wystąpienia hipotonii i tachykardii ogranicza zastosowanie nabilonu u chorych z niewydolnością serca lub migotaniem przedsionków.

Kacheksja i anoreksja

W badaniu kontrolowanym obejmującym chorych z AIDS wykazano, że dronabinol w dawce 2,5 mg podawany 2 razy dziennie w porównaniu z placebo poprawiał apetyt, nastrój i zmniejszał nudności, bez znaczącego przyrostu masy ciała [37]. Na podstawie innych obserwacji dotyczących tej grupy chorych stwierdzono poprawę apetytu oraz wzrost masy ciała [38, 39]. Efekt terapeutyczny obserwowano nawet dopiero po 4 tygodniach. Rozpoczynano od małych dawek i stopniowo je zwiększano do osiągnięcia zamierzonego rezultatu. Niestety, u niektórych chorych, zwłaszcza starszych, skuteczne klinicznie dawki powodowały euforię lub dysfориę. Kannabinoidy lepiej tolerowali pacjenci, którzy wcześniej palili marihuanę. Być może palenie marihuany było bardziej skuteczne, ponieważ wchłanianie po podaniu doustnym THC jest zmienne. Jednakże palenie marihuany, szczególnie przez chorych z AIDS, wiąże się z poważnym ryzykiem uszkodzenia tkanki płucnej i immunosupresją, a przez to z częstszymi epizodami zapaleń płuc na podłożu *Pneumocystis carini*, bakteryjnych i grzybiczych [40]. Niezbędne są dalsze badania kliniczne, aby określić miejsce kannabinoidów w leczeniu anoreksji i kacheksji w AIDS, a tym bardziej w chorobie nowotworowej.

Spastyczność mięśniowa w stwardnieniu rozsianym lub uszkodzeniu rdzenia

Stosowanie nabilonu w tym wskazaniu nadal jest przedmiotem badań. Ich wyniki są kontrowersyjne, a same próby kliniczne obejmują niestety niewielkie grupy chorych. Niemniej obserwacje niektórych z nich przemawiają za rolą kannabinoidów w obiektywnym i subiektywnym łagodzeniu spastyczności, bólu, drżenia i nocnego oddawania moczu u chorych ze stwardnieniem rozsianym lub uszkodzeniem rdzenia [42]. W tej chwili nie można jednak jednoznacznie rekomendować stosowania kannabinoidów w leczeniu bólu związanego ze spastycznością.

Migrena

Stosowanie marihuany już w przeszłości traktowano jako objawowe i profilaktyczne leczenie migrenowych bólów głowy (patrz praca przeglądowa [9]). Ostatnio ponownie próbowano ocenić jej przydatność w tym wskazaniu [42]. Nie przeprowadzono jednak żadnego randomizowanego badania klinicznego w celu wykazania skuteczności kannabinoidów w migrenie. Nie wiadomo, jaki miałby być mechanizm ich działania, chociaż sugeruje się, że mogą one hamować uwalnianie serotoniny i stabilizować płytki krwi podczas napadów migrenowych [43]. Opisywane są pojedyncze przypadki chorych, u których zaprzestanie palenia marihuany prowokowało migrenowe bóle głowy [44].

Choroba Parkinsona

Receptory CB₁ w mózgu odgrywają istotną rolę w modyfikowaniu transmisji glutaminergicznej, GABAergicznej i dopaminergicznej w zwojach podstawy mózgu. Badania doświadczalne na modelach zwierzęcych pokazują, że przynajmniej częściowo za powstawanie objawów choroby Parkinsona oraz dyskinez wywołanych przyjmowaniem lewodopy odpowiada narastanie stężeń endokannabinoidów w mózgu i pobudzanie receptorów CB₁ w zwojach podstawnych [45]. Okazuje się, że antagoniści receptora CB₁, poprzez hamowanie wzmożonej transmisji kannabinoidergicznej mogą zmniejszać objawy choroby Parkinsona oraz dyskinez wywołanych lewodopą. Jednocześnie egzogeni agonści receptora CB₁ mogą niwelować zaburzenia przewodnictwa odpowiedzialne za rozwój pewnych form dyskinez zależnych od lewodopy. W pierwszym pilotażowym badaniu klinicznym, podwójnie ślepy i kontrolowanym placebo, wykazano, że nabilon znacząco łagodził zaburzenia ruchów dowolnych wywołanych lewodopą, a szczególnie zmniejszał dyskinezę dwubiegunową [46].

Padaczka

Pewne badania sugerują, że specyficzne kannabinoidy mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie jako leki przeciwdrgawkowe. Niemniej, na podstawie obecnych badań, nie można rekomendować palenia marihuany albo stosowania doustnych form THC w leczeniu przewlekłym padaczki, ani w monoterapii, ani w połączeniu z innymi lekami. Co więcej, THC oraz marihuana mogą obniżyć próg drgawkowy szczególnie w okresie abstynencyjnym [9].

Jaskra

Wstępne pojedyncze doniesienia sugerowały, że marihuana zmniejsza objawy jaskry. Wyniki badania randomizowanego wskazują, że kannabinoidy sto-

sowane u zdrowych ochotników obniżają ciśnienie śródgałkowe w sposób zależny od dawki [47]. W innym badaniu krople z THC w sposób zależny od dawki obniżały ciśnienie wewnątrzgałkowe z niewielkimi objawami ubocznymi, jednakże fakt, że efekt ten obserwowano także w drugim nieleczonym oku, sugeruje działanie systemowe. W jednym z ostatnich badań selektywny agonista receptora CB₁ podawany w kroplach skutecznie obniżał ciśnienie wewnątrzgałkowe [48]. Nadal trwają poszukiwania bardziej udoskonalonych preparatów miejscowych i doustnych kannabinoidów jako leków możliwych do zastosowania u osób z jaskrą [49].

Neuroprotekcja mózgu

Po uszkodzeniu neuronów dochodzi do aktywacji komórek mikrogleju, które wędrują w miejsce uszkodzenia i „uprzążają” martwicze komórki. Przy nadmiernej stymulacji neuronów przez glutaminiany gwałtownie wzrastają stężenia jednego z endokannabinoidów, 2AG, który stymulując receptory CB₂ na komórkach mikrogleju, powoduje nadmierną migrację mikrogleju i niszczenie tkanki nerwowej [50]. Wykazano, że antagonizowanie CB₂ (np. przez stosowanie kannabidiolu) ochrania tkankę mózgową. Kannabinoidy mogą działać protekcyjnie na komórki centralnego układu nerwowego nie tylko poprzez hamowanie aktywności CB₂, ale także jako silne antyoksydanty, chroniące neurony przed śmiercią komórkową pod wpływem glutaminianów bez aktywacji receptorów kannabinoidowych [51]. Być może kannabinoidy staną się środkami pomocniczymi w chorobie Parkinsona także przez to, że będą ochraniać neurony dopaminergiczne [52]. Trwają badania kliniczne nad zastosowaniem jednego z syntetycznych kannabinoidów (HU-211) w pourazowych uszkodzeniach mózgu oraz udarach.

Objawy uboczne

Obecnie dostępne kannabinoidy nie charakteryzują się, niestety, korzystnym profilem objawów ubocznych. Do częstych objawów niepożądanych należą: senność, zawroty głowy, euforia, zaburzenia widzenia, zaburzenia koncentracji, zaburzenia snu, suchość w jamie ustnej, ataksja, duszność, hipotonia, bóle głowy, nudności. Rzadko zdarzają się inne, takie jak: halucynacje, psychozy, depresja czy tachykardia. W ciągu kilku dni może rozwinąć się tolerancja na psychotropowe działanie kannabinoidów. Ryzyko występowania tych objawów powoduje bardzo ograniczone wskazania kliniczne. Na przykład, według brytyjskiego *Palliative Care Formulary 2* nabilon mógłby znaleźć zastosowanie w przypadku [53]:

- nudności i wymiotów po chemioterapii opornych na inne metody,
- duszności,
- spastyczności, przede wszystkim w stwardnieniu rozsianym.

W żadnym z tych wskazań nie jest to lek I ani nawet II rzutu.

Przyszłość

Cztery białka układu kannabinoidów, tzn. receptory CB₁, CB₂, hydrolaza amidu kwasu tłuszczowego oraz transporter anandamidu, mogą stanowić punkt uchwytu działania dla nowych leków stosowanych w różnych wskazaniach klinicznych, takich jak ból, immunosupresja, choroby naczyń obwodowych, nasilenie lub hamowanie apetytu, choroby motoryczne. W ciągu ostatniego dziesięciolecia udało się zsyntetyzować ligandy dla każdego z tych białek. Otrzymanie leków o bardzo selektywnym punkcie uchwytu działania może wreszcie doprowadzić do tego, że korzyści z ich stosowania przeważą nad objawami ubocznymi kannabinoidów.

Piśmiennictwo

1. Glass M., Felder C.C. Concurrent stimulation of cannabinoid CB₁ and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB₁ receptor. *J. Neurosci.* 1997; 17: 5327–5333.
2. Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G. i wsp. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946–1949.
3. Pertwee R.G. Evidence for the presence of CB₁ cannabinoid receptors on peripheral neurons and for the existence of neuronal non-CB₁ cannabinoid receptors. *Life Sci.* 1999; 65: 597–605.
4. Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61–65.
5. Griffin G., Fernando S.R., Ross R.A., McKay N.G., Ashford M.L., Shire D. i wsp. Evidence for the presence of CB₂-like cannabinoid receptors on peripheral nerve terminals. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 339: 53–61.
6. Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A., Nakane S., Shinoda A., Itoh K. i wsp. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 215: 89–97.
7. Klein T.W., Lane B., Newton C.A., Friedman H. The cannabinoid system and cytokine network. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 2000; 225: 1–8.
8. Molina-Holgado F., Molina-Holgado E., Guaza C. The endogenous cannabinoid anandamide potentiates IL-6 production by astrocytes infected with Theiler's murine encephalomyelitis virus by a receptor mediated pathway. *FEBS Letter* 1998; 433: 139–142.
9. Bagshaw S.M. Medical efficacy of cannabinoids and marijuana: a comprehensive review of the literature. *J. Palliative Care* 2002; 18 (2): 111–122.
10. Herkenham M., Lynn A.B., Johnson M.R., Melvin L.S., de Costa B.R., Rice K.C. Characterisation and localisation of

- cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J. Neurosci.* 1991; 11: 563–583.
11. Holdcroft A., Hargreaves K.M., Rice A.S.C., Pertwee R.G. Cannabinoids and pain modulation in animals and humans. W: *Proceedings of the 9th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*, tom 16. Devor M., Rowbotham M.C., Wiesenfeld-Hallin Z. red. IASP Press, Seattle 2000; 915–926.
 12. Lichtmann A.H., Martin B.R. Cannabinoid induced antinociception is mediated by a spinal alpha-2-noradrenergic mechanism. *Brain Res.* 1991; 559: 309–314.
 13. Meng I.D., Manning B.H., Martin W.J., Fields H.L. An analgesic circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998; 395: 381–383.
 14. Richardson J.D., Aanonsen L., Hargreaves K.M. Antihyperalgesic effects of spinal cannabinoids. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 345: 145–153.
 15. Chapman V. The contribution of the cannabinoid CB1 receptor to spinal nociceptive processing. W: *Proceedings of the 9th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*, tom 16. Devor M., Rowbotham M.C., Wiesenfeld-Hallin Z. red. IASP Press, Seattle 2000; 927–934.
 16. Hohmann A.G., Herkenham M. Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neuroscience* 1999; 92: 1171–1175.
 17. Piomelli D., Giuffrida A., Calignano A., Rodriguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000; 21: 218–224.
 18. Calignano A., La Rana G., Giuffrida A., Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998; 394: 277–281.
 19. Koo M.C., Woods J.H. Local administration of delta-9-tetrahydrocannabinol attenuates capsaicin — induced thermal nociception in rhesus monkeys: a peripheral cannabinoid action. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 143: 322–326.
 20. Johaneck L.M., Heitmiller D.R., Turner M., Nader N., Hodges J., Simone D.A. Cannabinoids attenuate capsaicin evoked hyperalgesia through spinal and peripheral mechanisms. *Pain* 2001; 93: 303–315.
 21. Zygmunt P.M., Petersson J., Andersson D.A., Chuang H., Sorgard M., Di Marzo V. i wsp. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999; 400: 452–457.
 22. Rukwied R., Watkinson A., McGlone F., Dvorak M. Cannabinoid agonists attenuate capsaicin-induced responses in human skin. *Pain* 2003; 102: 283–288.
 23. Hillard C. Biochemistry and pharmacology of the endocannabinoids arachidonylethanolamide and 2-arachidonylglycerol. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2000; 61: 3–18.
 24. Nagy I. and Rice A.S.C. Applied physiology of inflammatory pain. W: *Clinical pain management: Acute pain*. Rowbotham D.J., Macintyre P.E. red. Arnold, 2003; 16–41.
 25. Herzberg U., Eliav E., Bennet G.J., Kopin I.J. The analgesic effects of R(+)-WIN55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci. Lett.* 1997; 221: 157–160.
 26. Bridges, D., Ahmad, K., Rice, A.S. The synthetic cannabinoid WIN55,212-2 attenuates hyperalgesia and allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133: 586–594.
 27. Cichewicz D.L., Martin Z.L., Smith F.L., Welch S.P. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta 9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 289: 859–867.
 28. Campbell F.A., Tramer M.R., Carroll D., Reynolds D.J., Moore, R.A., McQuay, H.J. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 13–16.
 29. Noyes., Burn K.F., Avery D.H., Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 18: 84–89.
 30. Malan T.P., Ibrahim M.M., Lai J., Vanderah T.W., Makriyanis A., Porecca F. CB2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects? *Current Opinion in Pharmacology* 2002; 3: 62–67.
 31. Tramer M.R., Carroll D., Campbell F.A., Reynolds D.J.M., Moore R.A., McQuay H.J. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systemic review. *BMJ* 2001; 323: 16–21.
 32. British National Formulary 39, British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London 2000.
 33. Hasler W.L. Nausea, vomiting and indigestion. W: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Wyd. 15. Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. red. McGraw-Hill, 2001; 236–240.
 34. Berger A.M., Clark-Snow R.A. Chemotherapy-related nausea and vomiting. W: *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*. Wyd. 2. Berger A.M., Portenoy R.K., Weissman D.E. red. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002; 207–221.
 35. Ahmedzai S. Palliation of respiratory symptoms. W: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Doyle D., Hanks G.N. red. Oxford University Press, Oxford 1998; 583–616.
 36. Twycross R. Respiratory symptoms. W: *Symptom management in advanced cancer*. Wyd. 3. Robert Twycross. Radcliffe Medical Press, 2001; 141–179.
 37. Beal J.E., Olson R., Laubenstein L., Morales J.O., Bellman P., Yangco B. i wsp. Dronabinol as a treatment for anorexias associated with weight loss in patients with AIDS. *J. Pain Symptom Manage* 1995; 10: 89–97.
 38. Beal J.E., Olson R., Lefkowitz L., Laubenstein L., Bellman P., Yangco B. i wsp. Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J. Pain Symptom Manage* 1997; 14: 7–14.
 39. Abrams D.I., Leiser R.J., Shade S.B., Hilton J., Elbeik T. (THC Study Group). Short term effects of cannabinoids on HIV-1 viral load. *Proc World AIDS Congress*, 2000.
 40. Ohlsson A., Lindgren J.E., Wahlen A., Agurell S., Hollister L.E., Gillespie H.K. Plasma delta 9-THC concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 28: 409–416.
 41. Pertwee R.G. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacology and Therapeutics* 2002; 95: 165–174.
 42. Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain* 1998; 76: 3–8.
 43. Volfe Z., Dvilansky A., Nathan I. Cannabinoids block release of serotonin from platelets induced by plasma from migraine patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1985; 5: 243–246.
 44. El-Mallakh R.S. Marijuana and migraine. *Headache* 1987; 27: 442–443.
 45. Brotchie J.M. CB1 Cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease. *Current Opinion in Pharmacology* 2003; 3: 54–61.
 46. Sieradzan K.A., Fox S.H., Hill M., Dick J.P., Crossman A.R., Brotchie J.M. Cannabinoids reduce levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology* 2001; 57: 2108–2111.

47. Merritt J.C., Crawford W.J., Alexander P.C., Anduze A.L., Gelbart S.S. Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology* 1980; 87: 222–228.
48. Porcella A., Maxia C., Gessa G.L., Pani L. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13: 409–412.
49. Green K. Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 116: 1433–1437.
50. Walter L., Franklin A., Witting A., Wade C., Xie Y., Kunos G. i wsp. Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *J. Neurosci.* 2003; 23: 1398.
51. Hampson A.J., Grimaldi M., Axelrod J., Wink D. Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 8268–8273.
52. Croxford J.L. Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs* 2003; 17: 179–202.
53. Twycross R., Wilcock A., Charlesworth S., Dickman A. *Palliative Care Formulary*. Wyd. 2. Radcliffe Medical Press, Oxon 2002.