

UPORABA KANABINOIDOV PRI BOLEČINI

CANNABINOIDS IN PAIN MANAGEMENT

AVTOR / AUTHOR:

prim. Gorazd Požlep, dr. med., spec.,
doc. dr. Neli Vintar, dr. med., spec.

*Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno
terapijo operativnih strok, Ambulanta za terapijo
bolečine, UKC Ljubljana,
Zaloška cesta 7 1000 Ljubljana*

KORESPONDENČNI AVTOR /
CORRESPONDENCE AUTHOR:

prim. Gorazd Požlep, dr. med., spec

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
pozlep@netscape.net

POVZETEK

Kronična bolečina predstavlja velik, še vedno nerešen problem. Zdravila in tudi druge metode lajšanja, ki jih imamo za lajšanje bolečine pogosto niso tako učinkovita kot bi si želeli. Ena od možnosti za lajšanje so tudi kanabinoidi. Delujejo preko vezave na CB1 in CB2 receptorje, ki so razporejeni tako v centralnem kot tudi perifernem živčevju. Natančen mehanizem delovanja pri lajšanju bolečine ni znan.

KLJUČNE BESEDE:

kanabinoidi, kronična bolečina, nevropatska bolečina

POVZETEK

Chronic pain represents a major, still unsolved problem. Drugs and other treatments that we use for pain relief are often not as effective as we would like it to be. One of the options for chronic pain relief are cannabinoids. They work by binding to CB1 and CB2 receptors, which are distributed both in the central and peripheral nervous systems. The exact mechanism of action in relieving pain is not known.

KEYWORDS:

cannabinoids, chronic pain, neuropathic pain

razvili sintetične kanabinoide (dronabinol, nabilon), z namenom lajšanja anksioznosti, slabosti, anoreksije in tudi bolečine. Mnenja o njihovi učinkovitosti so še vedno deljena.

1 UVOD

Kanabis se je z namenom lajšanja bolečine uporabljal verjetno že tisočletja, kar pa še ni dokaz o njegovi dejanski učinkovitosti (1). Kronična bolečina še posebej nevropatska, ostaja pomemben zdravstveni problem. Pogosto za njeno lajšanje ni dovolj, da uporabimo eno samo metodo, potrebno jih je kombinirati. Včasih zraven nemedikamentoznih metod lajšanja uporabimo tudi kombinacijo različnih zdravil, ki delujejo na različne načine. Poleg že uveljavljenih analgetikov, se v zadnjem času vse pogosteje uporabljajo tudi kanabinoidi. Že v osemdesetih letih prejšnjega stoletja so

2 ENDOKANABINOIDNI SISTEM IN BOLEČINA

Kanabinoidni sistem igra pomembno vlogo pri izvajanju sinaptične inhibicije in nastanku sinaptične plastičnosti v bolečinskih poteh, preko aktivacije kanabinoidnih CB1 in CB2 receptorjev in posledično pri nastanku zlasti nevropatske bolečine. Sestavljajo ga kanabinoidni receptorji, njihovi endogeni ligandi ter encimi potrebni za sintezo in razgradnjo teh ligandov. Medtem ko so CB1 receptorji v glavnem prisotni v centralnem živčevju in so odgovorni za psihoaktivne učinke, pa so CB2 receptorji bolj razširjeni na periferiji in jim danes pripisujemo večjo vlogo pri delovanju imunskega

sistema, v manjši meri pa so prisotni tudi v osrednjem živčevju (2). Najpomembnejša endogena liganda kanabinoidnih receptorjev sta anandamid in 2-AG (3). Sintetizirata se iz fosfolipidov celične membrane, v glavnem postsinaptično, delujeta kot retrogradna prenašalca in nadzorujeta sproščanje številnih nevrotransmiterjev. Kljub temu, da mnoge raziskave dokazujejo učinkovitost kanabinoidov pri vnetni in tudi nevropatski bolečini, pa natančen mehanizem njihovega delovanja ni pojasnjen (4, 5). Predvideva se, da bi lahko šlo za vpliv na delovanje nevronov in imunskih celic, verjetno pa gre tudi za delovanje preko potenciranja placebo učinka (4). Najbolje proučena kanabinoida sta tetrahidrokanabinol (THC), ki se pretežno veže na CB1 receptorje, ter ima zato močan psihoaktivni učinek in kanabidiol (CBD) z bistveno manjšo psihoaktivno učinkovitostjo (2). Danes se za lajšanje bolečine največ uporabljata dronabinol in nabilon, ki sta sintetična nadomestka THC-ja in pripravka, ki je kombinacija THC-ja in kanabidiola v razmerju 1:1 v obliki pršila (Preglednica 1). Kanabinoidni sistem bi naj bil vključen v placebo analgezijo, saj so dokazali da ri-

monabant, antagonist CB1 receptorjev izniči učinek placeba (6).

3 NEVROPATSKA BOLEČINA

Nevropatska bolečina je oblika bolečine, ki je posledica neposredne okvare ali bolezni somatosenzoričnega sistema (7). Somatosenzorični sistem posreduje informacije v štirih glavnih podsistemih modalnosti: pritisku/dotiku, propiocepciji, temperaturi in bolečini (8). Mehanizmi nastanka nevropatske bolečine še niso dokončno pojasnjeni. Vsekakor so pri njenem nastanku vključeni kompleksni mehanizmi, ki pripeljejo do periferne in centralne senzitivacije.

Poškodba perifernih živcev vključuje okvaro primarnih aferentnih živčnih vlaken in vključevanje (aktivacijo) imunskih

Preglednica 1: Najpogosteje uporabljeni kanabinoidi za lajšanje bolečine

Table 1: Cannabinoids used for the treatment of pain conditions

Najpogosteje uporabljeni kanabinoidi za lajšanje bolečine					
Kanabinoid	Oblika	Indikacija	Odmerjanje	Odmerni interval	Komentar
Dronabinol , sintetični THC	Kapsule 2,5; 5 in 10 mg	Slabost, bruhanje, anoreksija	2,5 do 5 mg/ 2X dnevno; max 20	Začetek delovanja: 30 – 60 min, Čas delovanja 4 – 6 ur	Tudi za lajšanje kronične bolečine
Nabilon , sintetični analog THC-ja	Kapsule 0,25; 0,5 in 1 mg	Slabost, bruhanje	0,25 do 2 mg/12 ur	Začetek delovanja: 60 – 90 min, Čas delovanja 8 - 12 ur	Tudi za lajšanje kronične bolečine
Nabiximols kombinacija THC in CBD	Pršilo (1vpih - 100 ml) = 2,7 mg THC in 2,5 mg CBD	Terapija spastičnosti rezistentne na drugo zdravljenje	1 vpih/4 ure; max 16 vpihov/dan	Začetek delovanja: 15 - 40 min, Čas delovanja 2-4 ure	Tudi za lajšanje kronične bolečine pri multipli sklerozi in karcinomih
Kanabis	Kajen ali inhaliran	Nima indikacije	Individualno 1 – 3 g/dan	Začetek delovanja: 5 min, Čas delovanja 2-4 ure	Nima uradne indikacije, le kjer je uporaba legalna

THC – tetrahidrokanabinol; CBD - kanabidiol



ALI STE VEDELI?

- Kronična bolečina še vedno predstavlja ogromen zdravstveni problem, ki ga težko obvladujemo, pojavnost kronične bolečine v Sloveniji je 23 %, kar nas uvršča na četrto mesto v Evropi.
- Kanabinoidi predstavljajo dodatno možnost za lajšanje predvsem kroničnih bolečin, pri bolnikih katerim z drugimi metodami bolečine nismo uspeli zmanjšati v zadostni meri. Učinkoviti so tudi pri nekaterih oblikah nevropatske bolečine.
- Hujših neželenih učinkov pri uporabi kanabinoidov, zaradi katerih bi bolniki prenehali z zdravljenjem, pri naših bolnikih nismo opazovali.

celic ki sproščajo citokine, živčni rastni faktor, in druge pomembne mediatorje. V prizadetih vlaknih se pojavi ek-topično proženje dražljajev, vlakna postanejo hiperekscitabilna, lahko tudi farmakološko disfunkcionalna. Pride tudi do pomembnih sprememb na nivoju kalijevih in natrijevih kanalčkov (9, 10). Nevropatsko bolečino zelo težko lajšamo.

3.1 KANABINOIDI IN NEVROPATSKA BOLEČINA PRI LJUDEH

Da derivati *Canabis sativa* povzročajo tudi analgezijo je znano že dolgo časa. Preparati kanabisa so se uporabljali za lajšanje bolečine že pred več kot 2000 leti na Kitajskem, v Grčiji, Indiji, Rimu in Izraelu (11). V zadnjih letih so naredili raziskave o njihovi učinkovitosti pri lajšanju nevropatske bolečine z ajulemsko kislino (CT3, eden od aktivnih metabolitov THC-ja), kanabidiolom, dronabinolom, levonantradolom, nabilonom in THC-jem. V glavnem so te raziskave potrdile zmerno učinkovitost pri lajšanju kronične bolečine in spastičnosti (5). Rezultati raziskav niso popolnoma enotni. Ajulemska kislina bi naj bila učinkovita pri bolečinah povzročenih z različnimi oblikami nevropatske bolečine, brez hudih neželenih učinkov (12). Dronabinol ni bil učinkovit pri neodzivni nevropatski bolečini (13), imel je zmeren učinek pri bolečini po poškodbi hrbtnjače (14). Izkušnje z nabilonom so prav tako mešane, saj je bil manj učinkovit kot dihidrokodoin, neželenih učinkov pa je bilo več (15), se je pa izkazal kot dokaj učinkovit pri lajšanju bolečine ob diabetični polinevropatiji (16). Rezultati ob kajenju ali uporabi pršila so zmerno dobri ob prav tako zmerno izraženih neželenih učinkih. Tako imamo dokaze o njihovi zmerni učinkovitosti pri s HIV-om povzročeni nevropatski bolečini (17), centralni in periferni nevropatski bolečini (18,

19) ter posttravmatski in pooperacijski nevropatski bolečini (20, 21).

Če so bili kanabinoidi v študijah na živalskih modelih kar 10 krat učinkovitejši od morfina za lajšanje tako akutne kot nevropatske bolečine, pa takšne učinkovitosti pri ljudeh niso dokazali (22). Glavni razlog za tako velik razkorak pri-pisujejo veliko manjšim odmerkom v študijah na ljudeh, manjše odmerke pri ljudeh pa so uporabili zato, da bi zmanjšali neželene psihotropne učinke (23).

3.2 KANABINOIDI ZA LAJŠANJE BOLEČIN IN KRČEV PRI MULTIPLI SKLEROZI

Kanabinoidi se že tradicionalno uporabljajo za lajšanje bolečin in mišičnih spazmov pri multipli sklerozi (MS). Raziskovali pa so tudi vlogo kanabinoidov pri zdravljenju same bolezni (24).

4 KANABINOIDI ZA ZDRAVLJENJE AKUTNE IN POOPERATIVNE BOLEČINE

Ni veliko študij o uporabi kanabinoidov za lajšanje akutne in pooperativne bolečine, izsledki si mnogokrat nasprotujejo. Beaulieu (25) je uporabil nabilon v kombinaciji z morfinom za lajšanje bolečin po različnih velikih operacijah s pričakovano hudo bolečino. Bolniki, ki so dobivali nabilon v kombinaciji z morfinom s pomočjo črpalke, katere delovanje sami nadzirajo (PCA- patient controlled analgesia), so imeli hujše bolečine kot tisti, ki so dobivali samo morfin. Ostfeld (26) in sodelavci so dajali bolnikom po ekstrakciji kočnika ali ibuprofen ali CBD 2 agonist GW842166 v dveh odmerkih 100 mg ali 800 mg ali pa placebo. CBD 2 agonist ni bil učinkovitejši od ibuprofena, nižji odmerek pa je bil statistično neznačilno učinkovitejši od placeba.

5 KANABINOIDI ZA ZDRAVLJENJE BOLEČIN PRI FIBROMIALGIJI

Fibromialgija je kronični bolečinski sindrom, ki poleg kostno mišičnih bolečin, ki se selijo in jih spremlja izrazita jutranja okorelost, vključuje sindrom kronične utrujenosti, nespečnost, pogosto pa tudi glavobole, razdražljivo črevo in mehur. Pri zdravljenju sodelujejo strokovnjaki različnih spe-

cialnosti, ki poleg različnih zdravil uporabljajo še druge pristope (psihoterapija, fizikalna terapija ipd). Poskušali so tudi s kanabinoidi in imeli različne rezultate (27). V eni od randomiziranih, s placebom kontroliranih študij (RPK) je nabilone učinkovito zmanjšal bolečine in splošno funkcionalnost, v drugi pa je izboljšal spanje, ni pa imel vpliva na bolečine. Poročajo tudi o pozitivnih učinkih THC (27).

6 KANABINOIDI ZA ZDRAVLJENJE BOLEČIN PRI REVMAOIDNEM ARTRITISU

V RPK študiji so Blake (28) in njegovi sodelavci preučevali učinkovitost kombinacije dronabinola in kanabidiola v razmerju 1:1 pri 57 bolnikih z revmatoidnim artritisom. Ob zmanjšanem vnetnem odgovoru so kanabinodi učinkovito zmanjšali bolečine in izboljšali splošno funkcionalnost.

7 KANABINOIDI ZA ZDRAVLJENJE BOLEČIN PRI RAKAVIH BOLEZNIH

Rezultati številnih študij kažejo, da je uporaba kanabinoidov v kombinaciji z drugimi analgetiki smiselna pri težko obvladljivi in nevropatski bolečini zaradi rakave bolezni. Kanabinodi so se v okviru obravnave bolnikov z rakavo boleznijo uveljavili za zmanjšanje slabosti ob kemoterapiji, za izboljšanje apetita in splošnega počutja (29, 30).

8 VARNOST KANABINOIDOV

Vsa zdravila, ki delujejo na centralni živčni sistem imajo tudi potencialne neželene učinke. Enako velja za kanabinoide, morda še nekoliko bolj, saj smo vajeni njihove dolgotrajne uporabe in zlorabe v »rekreacijske namene«. Zato je verjetno najpomembnejša omejitev za širše predpisovanje kanabinoidov z namenom lajšanja bolečine strah pred pojavom odvisnosti in na splošno varnostni profil teh učinkovin. Kratkotrajni neželeni učinki so predvsem omotičnost, suha usta, slabost, utrujenost, zaspanost, euforičnost, bruhanje, neorientiranost, omotičnost, zmedenost, izguba ravnotežja in halucinacije (31). Ob kronični uporabi so opisani

primeri novega pojavljanja psihičnih obolenj ali pa poslabšanja le teh. Opisani so tudi simptomi depersonifikacije, pojava paničnih napadov, izgube motivacije, ter odtegnitvenega sindroma, ki se kaže z anksioznostjo, razdražljivostjo, različnimi fizičnimi simptomi in zmanjšanim apetitom ter posledično izgubo teže (32). Epidemiološke študije so pokazale na povezavo med rekreativno uporabo kanabisa in shizofrenijo in tudi večjo verjetnostjo miokardnega infarkta (33, 34). Vendar pa večina tega znanja prihaja od rekreativnih uživalcev kanabinoidov in ne bolnikov, ki jih jemljejo zaradi lajšanja bolečine. Večja verjetnost nastanka neželenih učinkov je tudi pri starejših, kot tudi bolnikih z zmanjšano ledvično in jetrno funkcijo. Tako bodo mnenja glede njihove varnosti še nekaj časa precej deljena, potrebne bodo nove raziskave, ki bodo stanje podrobneje razjasnile.

9 NAŠE IZKUŠNJE

Kanabinoide so za zdravljenje centralnih bolečin po možganski kapi, in za bolečine, povezane z MS, že pred leti začeli uporabljati na Nevrološki kliniki v Ljubljani. Za lajšanje bolečin s kanabinoidi so se odločili pri izbranih bolnikih, pri katerih vse druge metode niso bile uspešne in so za vsakega posebej zdravilo interventno uvozili. Od marca 2015 pa je medicinsko konopljo možno pisati na bel recept in jo kot narkotik vpisujemo v knjigo narkotikov. V letu dni smo v Protibolečinski ambulanti UKCL predpisali medicinsko konopljo 24 bolnikom (od aprila 2015 do konca leta 14 bolnikom, letos v 3 mescih 10 bolnikom), od katerih jih je 8 s centralno bolečino po možganski kapi, 10 z bolečinami ob krčih pri MS in 6 s težko obvladljivo bolečino in hujšanjem ob napredovali rakavi bolezni. Predpisujemo kombinacijo dronabinola (THC) in kanabidiola v razmerju 1 : 1. V lekarni učinkovino pripravijo v raztopini, ki jo bolniki zaužijejo *per os* v obliki kapljic. Petim od osmih bolnic s centralno bolečino medicinska konoplja učinkovito lajša bolečine, prav tako bolnicam z MS. Prav tako se pohvalijo bolniki s težko obvladljivimi bolečinami ob napredovali rakavi bolezni, poleg zmanjšanja bolečin se jim je povrnilo veselje do življenja in apetit. Hujših neželenih učinkov, zaradi katerih bi prenehali z jemanjem zdravila, naši bolniki niso imeli.

Zdravilo je plačljivo, vendar pa bolnik lahko zavarovalnico zaprosi za povrnitev stroškov zdravljenja. Praviloma zavarovalnica prošnjo odobri in povrne 70 % stroškov.



10 SKLEP

Kronična bolečina žal še vedno predstavlja ogromen zdravstveni problem, ki ga težko obvladujemo. Večkrat moramo uporabiti različne načine zdravljenja oziroma lajšanja in vsaka dodatna možnost je dobrodošla. Kanabinoidi vsekakor niso zdravila prvega izbora za lajšanje kronične bolečine, bomo jih pa v prihodnosti zelo verjetno vse pogosteje uporabljali, kot koanalgetike.

Prihodnost uporabe kanabinoidov je usmerjena selektivnemu vplivu na CB1 in CB2 receptorje, inhibiciji ponovnega prevzemanja endokanabinoidov in njihovega metabolizma v nekaterih tkivih, proučevanju sinergističnega učinka med kanabinoidi in opioidi ter izboljšanim strategijam njihovega vnosa (20, 21).

11 LITERATURA

- Fankhauser M. History of cannabis in Western medicine. In: Grotenhermen F, Russo EB, editors. *Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology and therapeutic potential*. Binghamton: Haworth Press; 2002. p. 37–51.
- Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids and pain. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4:e0022.
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10: 895–926.
- Lever IJ, Rice AS. Cannabinoids and pain. In: *Handbook of experimental pharmacology*. Springer 2007. p. 256–306.
- Whiting PF, Wolf RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(24): 2456–2473.
- Benedetti F, Amanzio M et al. Nonopioid analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 2011; 17: 1228–1230.
- Geber C, Baumgärtner U et al. Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *Am J Med* 2009; 122: S3–S12.
- Štrucl M: <http://www.mf-fizio.si/strucl/sensor.htm#lek8>. Dostop: 22-03-2016.
- Laedermann CJ, Cachemaille M, et al. Dysregulation of voltage-gated sodium channels by ubiquitin ligase NEDD4-2 in neuropathic pain. *J Clin Invest* 2013; 123: 3002–3013.
- Tsantoulas C, Zhu L et al. Sensory neuron downregulation of the Kv9.1 potassium channel subunit mediates neuropathic pain following nerve injury. *J Neurosci* 2012; 32: 17502–17513.
- Iversen L. *The science of marijuana*. Oxford: Oxford University, 2000.
- Karst M, Salim K, Burstein S, et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1757–1762.
- Attal N, Brasseur L, Guirmand D, et al. Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? *Eur J Pain* 2004; 8: 173–177.
- Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. Effect of dronabinolon central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehab* 2010; 89: 840–848.
- Frank B, Serpell MG, Hughes J et al. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008; 336: 199–201.
- Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *PAIN* 2012; 153: 2073–2082.
- Abrams DI, Jay CA, Shade SB et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 515–521.
- Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R et al. Low dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain* 2013; 14: 136–148.
- Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008; 9: 506–521.
- Ware MA, Desroches J. Medical cannabis and pain. *PAIN* 2014; 22: 1–7.
- Ware MA, Adams H, Guy GW. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 291–295.
- Fox A, Kersingland A, Gentrym C et al. The role of central and peripheral cannabinoid 1 receptors in the antihyperalgesic activity of cannabinoids in a model of neuropathic pain. *Pain* 2001; 92: 91–100.
- Mazanares J, Julian MD, Carracosa A. Role of cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol* 2006; 4: 239–257.
- Downer EJ, Clifford E, Gran B, Hendrik J. Identification of the Synthetic Cannabinoid RWIN55,212-2 as a Novel Regulator of IFN Regulatory Factor 3 Activation and IFN- Expression. Relevance to therapeutic effects on models of multiple sclerosis. *J Biol Chem* 2011; 286: 10316–10328.
- Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth* 2006; 53: 769–775.
- Ostenfeld T, Price J, Albanese M et al. A randomized, controlled study to investigate the analgesic efficacy of single doses of the cannabinoid receptor-2 agonist GW842166, ibuprofen or placebo in patients with acute pain following third molar tooth extraction. *Clin J Pain* 2011; 27: 668–676.
- Buskila D, Ablin JN. Fibromyalgia syndrome – novel therapeutic targets. *Maturitas* 2013; 75: 335–340.
- Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy and tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 50–52.
- Farquhar-Smith WP. Do cannabinoids have a role in cancer pain management? *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3: 7–13.
- Huskey A. Cannabinoids in cancer pain management. *J Pain & Palliat Care Pharmacoth* 2006; 20: 43–46.
- Whiting PF, Wolf RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use. *JAMA* 2015; 313: 2456.
- Wilson N, Cadet JL. Comorbid mood, psychosis and marijuana abuse disorders: a theoretical review. *J Addict Dis* 2009; 28: 309–319.

33. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319–328.

34. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103: 2805–2809.

