

Kanabinoidy – miesto v liečbe chronickej nádorovej bolesti

MUDr. Marián Nečas

Ramsay NHS TC Boston, West Business Park, Sleaford Road, Boston

Menej ako pred desiatimi rokmi ešte vôbec neexistovali dostatočné klinické dáta podporujúce výhody používania kanabinoidov v liečbe chronickej bolesti (1). Celkovo vtedy tieto klinické dáta nepodávali žiadne závery ohľadom použitia marihuany a kanabinoidov v liečbe stavov chronickej bolesti a pripúšťali len limitovaný potenciál kanabinoidov v liečbe bolesti. Tento obraz sa ale v posledných rokoch zmenil vďaka mnohým klinickým štúdiám s rôznymi kanabinoidmi. Sativex® je farmaceutický produkt so štandardizovaným obsahom, formou a dávkou, ktorý sa podáva špeciálnym aplikačným systémom testovaným v predklinických ako aj klinických skúškach. Sativex má pokrývať potreby mnohých pacientov s pokročilým rakovinovým ochorením, ktorí nemajú dostatočnú úľavu od bolesti ani pri liečbe opiátmi.

Kľúčové slová: Sativex®, kanabinoidy, endokanabinoidy, liečba nádorovej bolesti.

Cannabinoids – their role in chronic cancer pain management

Less than 10 years ago there were only very limited clinical data available on the possible benefits of cannabinoids in chronic pain (1). In sum, clinical data did not allow any conclusions on the role of cannabis and cannabinoids in chronic pain conditions at that time and suggested only a limited potential of cannabinoids in the treatment of pain. This picture changed within recent years with a number of clinical studies with different cannabinoid preparations. Sativex® is a pharmaceutical product standardized in composition, formulation, and dose, which is administered by means of an appropriate delivery system, and which has been and continues to be tested in properly controlled preclinical and clinical studies. Sativex® aims to address the needs of the many patients with advanced cancer who do not attain adequate pain relief from an opioid regimen.

Key words: Sativex®, cannabinoids, endocannabinoids, therapy of cancer pain.

Nádorová bolesť je dôsledkom zápalu, mechanickej invázie kosti alebo inej bolestivo-senzitívnej štruktúry či poškodenia nervu. Je úporná, pretrvávajúca a často rezistentná na liečbu opioídm. Približne 80 % onkologických pacientov má viac ako jeden druh bolesti, 34 % pacientov má viac ako štyri druhy bolesti rozličnej etiológie. Prevalencia je rôzna podľa typu nádoru a štádia ochorenia. V čase diagnózy a v intermediálnom štádiu má strednú až silnú bolesť 30 – 45 % pacientov, v pokročilom štádiu až 75 % pacientov (2). Rozoznávame dva základné typy bolesti: akútnu a chronickú.

Chronická nádorová bolesť predstavuje zložitý diagnostický a terapeutický problém, keďže významnú úlohu tu zohrávajú aj psychologické faktory a miera utrpenia pacienta. Zaznamenávame početné prejavy mentálnej reakcie na bolesť. Pridružuje sa depresia, strach, poruchy spánku, zhoršená koncentrácia, podráždenosť, hnev. Všetky tieto symptómy a pokračujúce fyzické zoslabovanie pacienta, následkom základného ochorenia alebo jeho liečby ďalej zhoršujú bolesť a vyžadujú ešte radikálnejšiu liečbu ako bolesť samotná. Okolo 40 % pacientov s nádorovou bolesťou trpí určitým stupňom neuropatickej bolesti (2). Všetky diagnostické a terapeutické postupy majú smerovať k zabezpečeniu komfortu pacienta. Princípom

nie je predlžovať život v chorobe, ale čas, ktorý zostáva, urobiť príjemným a zmysluplným, ako je to len možné. Nerieši sa otázka „liečiť alebo neliečiť“, ale „aká liečba je najvhodnejšia“ na zachovanie biologických rezerv chorého ako osobnosti a človeka (2).

Menej ako pred desiatimi rokmi ešte vôbec neexistovali dostatočné klinické dáta podporujúce výhody používania kanabinoidov v liečbe chronickej bolesti (1). Niekoľko štúdií zhodnotilo ich analgetický potenciál pri ich použití v liečbe stavov akútnej bolesti, kde dokonca zvyšovali bolesť. Celkovo vtedy tieto klinické dáta nepodávali žiadne závery ohľadom použitia marihuany a kanabinoidov v liečbe stavov chronickej bolesti a pripúšťali len limitovaný potenciál kanabinoidov v liečbe bolesti ako takej, čo bolo v rozpore s osobnými skúsenosťami pacientov, ktorí marihuane užívali pri týchto stavoch ako samoordinovanú liečbu. Tento obraz sa ale v posledných rokoch zmenil vďaka mnohým klinickým štúdiám s rôznymi kanabinoidmi, ktoré ukázali ich analgetické účinky pri rôznych chronických stavoch spojených s bolesťou (3). Existujú dôkazy o tom, že endokanabinoidy produkované v mieche môžu zosilňovať bolesť tým, že tlmia aktivitu inhibičných neurónov (4). Táto bolesť podporujúca činnosť endokanabinoidov sa stráca počas vývoja chronickej zápalovej či

neuropatickej bolesti. Toto môže vysvetľovať aspoň sčasti rozdiely v účinkoch kanabinoidov pri akútnej a chronickej bolesti (3). Naše pochopenie možných mechanizmov účinkov kanabinoidmi indukovanej analgézie sa veľmi zvýšilo vďaka štúdiu kanabinoidných receptorov, endokanabinoidov, syntetických kanabinoidov a kanabinoidných antagonistov. Kanabinoidné receptory typu 1 (CB1 receptory) sa nachádzajú v centrálnom nervovom systéme (CNS) ako aj v periférnom nervovom systéme. Zvýšené množstvá CB1 receptorov, tak ako opioidných receptorov, sa nachádza na miestach v mozgu, ktoré modulujú nocicepciu (6). Naopak, kanabinoidné receptory typu 2 (CB2 receptory) sa nachádzajú najmä v periférnych tkanivách a v CNS sa nachádzajú len vo veľmi nízkych množstvách. Anandamid – prirodzený endokanabinoid – má vysokú afinitu k CB1 receptoru, zatiaľ čo ďalší prirodzený endokanabinoid 2-Arachidonylglycerol (2-AG) má afinitu k obom CB1 aj CB2 receptorom (6). Vďaka vyvinutiu receptorovo špecifických antagonistov (SR141716 pre CB1 a SR144528 pre CB2) sa získali nové informácie ohľadom úloh jednotlivých receptorov a endokanabinoidov v modulácii bolesti (7,8). Zatiaľ čo CB1 agonisti majú analgetickú aktivitu v CNS, na periférii ju majú obidva CB1 aj CB2 agonisti (9, 10). Kanabinoidy zrejme prispievajú k modu-

Paliat. med. liec. boles., 2011, 4(3): 90–93

lácii bolesti aj cez protizápalové mechanizmy, CB2 receptorovým účinkom, kde kanabinoidy účinkujú na receptoch na mastocytoch, kde zoslabujú uvoľňovanie zápalových mediátorov ako histamín, serotonín, ale aj na keratocytoch, kde zosilňujú zase uvoľňovanie analgeticky pôsobiacich opioidov (11, 12). Centrálny analgetický mechanizmus sa odlišuje od opioidného tým, že nemôže byť blokovaný opioidnými antagonistami. Potenciál pre ich aditívny analgetický efekt s opioidmi, ako aj ich potenciál redukovať nauzeu a zvyšovať chuť do jedla, ich predurčuje ako adjuvancií pri liečbe pacientov opioidmi. Mnohé štúdie potvrdili účinok THC v dávkach už od 10 mg s tým, že pri vyšších dávkach ako 15 či 20 mg sa k analgetickému účinku pripája aj antiemetický a apetít stimulujúci účinok (13). Pri dávkach od 20 mg ale boli prítomné aj nežiaduce účinky ako depersonalizácia či sedácia (13). U niektorých objektov experimentu delta 9-tetrahydrokanabinol (THC) v týchto dávkach mal aj pozitívne vedľajšie účinky ako zlepšenie nálady, pocit zdravia či menej anxiety (14). THC v dávke 10 mg a 20 mg je analgetickým ekvivalentom kodeínu 60 mg, resp. 120 mg (15). Neuropatická bolesť je veľmi problémovým symptómom u onkologických pacientov, najmä liečených platinou či taxánmi (16). Klinické skúšanie sublinguálne v spreji aplikovaného THC a/alebo jeho kombinácie s kanabidiolom (CBD) ukázalo 41 %-nú redukciiu bolesti v porovnaní s 22 %-nou redukciiou pri placebe (17). Popisovalo sa aj zlepšenie kvality spánku pri použití sublinguálneho spreja s THC. Keďže kanabinoidy a opioidy pôsobia synergicky, je zrejme, že nižšie dávky opioidov by mohli pôsobiť dlhšie, s menším výskytom vedľajších nežiaducich účinkov pri ich kombinovaní v liečbe, čo by bola veľká výhoda pre pacientov s nádorovou bolesťou (18). Tento synergizmus bol dokázaný už na mnohých zvieracích modeloch v experimentoch (19, 20). Antinociceptívne účinky morfinu sú predominantne mediované m1 receptormi, ale môžu byť zosilňované delta 9-THC aktiváciou kappa a delta opioidných receptorov (20). Ďalej sa z experimentov uvádza, že kanabinoid : opioid receptorová interakcia sa zrejme objavuje na úrovni ich signálnej transdukcie (21). Receptory oboch tried týchto látok sú párované s veľmi podobným intracelulárnym signálnym prenosom, ktorý vedie k zníženiu cAMP produkcie cestou aktivácie Gi proteínu. Existujú dôkazy, že kanabinoidy by mohli zvyšovať syntézu alebo uvoľňovanie endogénnych opioidov, alebo oboje (22). V klinických skúškach s kanabisom je ako najčastejší nežiaduci účinok udávaná eufória. Niektorí pacienti ale pocitu-

jú dysfóriu s alebo bez paranoje a pre týchto pacientov liečba kanabisom zrejme nebude klinickým prínosom. Somnolencia je ďalším bežným vedľajším účinkom, ktorý môže byť ale pozitívom pre pacientov najmä vo večerných či nočných podaniach medikácie. Ak pacient trpí nechutenstvom k jedlu či anorexiou, nauzeou, bolesťou, depresiou, anxiou a nespavosťou, tak jeden liek, ktorý by vedel zabezpečiť úľavu od týchto symptómov by bol pozitívnym a hodnotným prínosom v našom armementáriu. Mnohé z týchto podmienok by mohol spĺňať Sativex®.

Sativex® bol vyvinutý ako špecifická odpoveď na nesúhlas požiadaviek populácie pacientov so sclerosis multiplex hlásajúcich potrebu preskripčnej formy liečiv na báze kanabinooidov. Je indikovaný ako prídavná liečba k existujúcej liečbe na zlepšenie symptómov u pacientov so strednou až silnou spasticitou pri sclerosis multiplex, ktorí neodpovedali dostatočne na iné antispastické prípravky, a ktorí ukázali klinicky signifikantné zlepšenie spasticity a k nej pridrúženým symptómom počas úvodnej skúšky danej liečby. Sativex® je extrakt z celej rastliny cannabis sativa, zo špeciálne vykultivovaného chemovaru(ov), indikovaný k zmierneniu symptómov sclerosis multiplex a k liečbe ťažko zvládnuteľnej neuropatickej nádorovej bolesti. Ukázalo sa, že Sativex® má potenciál pokrývať potreby mnohých pacientov s pokročilým rakovinovým ochorením, ktorí nemajú dostatočnú úľavu od bolesti ani pri liečbe opiátmi (23). GW Pharmaceuticals kultivuje dva primárne klony rastliny cannabis sativa, ktoré sa normálne v prírode nenachádzajú. V jednom je predominantný nepsychoaktívny kanabinooid kanabidiol (CBD) (má protizápalový, antikonvulzívny, antipsychotický, antioxidačný, neuroprotektívny, imunomodulačný účinok), ktorý význačne zoslabuje vedľajšie účinky navodzované delta 9-tetrahydrokanabinolom (delta 9-THC) ako tachykardia a psychoaktívne účinky (24). V druhom klone je predominantný delta 9-THC (má analgetický, antispastický, antitremorózný, protizápalový, apetít stimulujúci, antiemetický účinok) ako aktívna látka.

Sativex® obsahuje špecifické pomery týchto kanabinooidov s etanolom a propylén glykolom: CBD a delta 9-THC zo spomínaných chemovarov rastliny cannabis sativa v pomere 1,08 : 1 (9-THC : CBD). Jedna sprejová dávka obsahuje presne 100 mikrolitrov Sativexu® (2,7 mg delta-9-THC a 2,5 mg CBD) (25). Je štandardizovaný čo sa týka obsahu a dávky a dodáva sa v malých sprejových flaštičkách. Zložky obsiahnuté v Sativexu® sa ukázali ako aktívne látky viažuce sa na kanabinoidné receptory, ktoré sú distribuované v CNS

a na bunkách imunitného systému (23). Podáva sa ako dávkovaný oromukozálny sprej (strieľa sa do úst, a to buď na bukálnu sliznicu, alebo pod jazyk). Má flexibilný dávkovací režim. Nástup účinku po aplikácii je 15 – 40 minút, čo je dostatočne rýchle na to, aby chronicky chorý mohol titrovať svoju dávku, ale zase nie tak rýchly, aby sa zneužíval pre euforizujúce účinky. Finálny produkt obsahuje vysokošpecifikované pomery ďalších látok ako terpeny, betakarotén, mastné kyseliny, rastlinné vosky, vitamín E, flavonoidy.

K získaniu oficiálneho schválenia liečebného produktu musí liečebný produkt počas celého procesu jeho výroby spĺňať atribúty vyhovujúce kontrole kvality, musí byť štandardizovaný v zmysle obsahu aktívnych a iných látok, dávkovania, musí byť testovaný preklinicky, klinicky a musí mať vhodnú formu aplikácie a dávkovania. V skratke, musí spĺňať rigorózne štandardy kvality, bezpečnosti a účinnosti stanovené regulačnými a schvaľovacími orgánmi, napríklad ako FDA (Food and Drug Administration) v USA. Surová marihuana nikdy nebude spĺňať tieto kritériá, keďže skladba a obsah aktívnych látok sa mení podľa použitého rodu, podtypu, spôsobu kultivácie rastliny, spôsobu zberu, skladovania či prípravy surovej drogy, nehovoriac o možnej kontaminácii škodlivými pesticídmi, ťažkými kovmi, čo môže mať potenciál poškodiť pacienta. Surová marihuana a spôsoby jej aplikácie nespĺňajú minimálne štandardy vyžadované pre legítimne lieky, a preto nepatria do systému našej modernej lekárskej praxe. Moderná lekárska prax je založená na dôkazoch. Keď lekár radí pacientovi, tak jeho rady sa opierajú o výsledky kontrolovaných klinických štúdií či skúšok založených na vedeckých princípoch. V preklinických štúdiách a v skorých klinických štúdiách – fáza I – sa demonštruje, či ten-ktorý produkt je škodlivý pre ľudí. Randomizované, dvojito slepé placebom kontrolované klinické skúšky (fáza II a III), tzv. zlatý štandard vedeckého výskumu, poskytujú informáciu o bezpečnosti a účinnosti produktu. Takýmto klinickým skúškam bol a stále je podrobovaný liek Sativex® na liečbu symptómov sclerosis multiplex ako spasticita, ďalej dysfunkcia močového mechúra (26), tremor, spazmy, prerušovaný spánok (27), bolesť (28), neuropatická bolesť rôzneho pôvodu ako trauma miechy, diabetická neuropatia, avulzia brachiálneho plexu (29), ďalej reumatoidná artritída (30) a nádorová bolesť (23). Vo fáze III placebom kontrolovaných štúdiách na okolo 350 pacientoch so sclerosis multiplex sa ukázalo, že podávanie Sativex-u® ako sublinguálneho spreju je bezpečná a účinná liečba k uvoľneniu sym-

ptómov. Pri porovnaní s placebom, signifikantne viac pacientov v Sativex línii štúdie malo redukované symptómy neuropatickej bolesti, spasticity a prerušovaného spánku (23). V roku 2007 začali štúdie so Sativexom® u pacientov s pokročilou rakovinou, ktorých bolesti sa nedajú korigovať opioidmi, najmä neuropatická zložka nádorovej bolesti. V USA sa taktiež začala fáza II/III klinického skúšania bukalného spreju Sativex® na veľkom súbore pacientov s nádorovou bolesťou.

Sativex® dostal oficiálne schválenie príslušnými orgánmi v Kanade v roku 2005 k jeho použitiu k liečbe a úľave symptómov sclerosis multiplex a v roku 2007 ako adjuvantné analgetikum u dospelých pacientov s pokročilou nádorovou bolesťou, ktorí majú nedostatočne tlmenú bolesť opioidmi. Vtedy bol Sativex® vo fáze II/III klinického skúšania k jeho použitiu za účelom úľavy pri nádorovej bolesti.

V novembri 2010 začala fáza III klinického skúšania Sativexu® (GW Pharmaceuticals) v liečbe bolesti u pacientov s pokročilou rakovinou, ktorí majú bolesť nedostatočne tlmenú počas optimalizovanej chronickej liečby opioidmi. Ide o dve línie fázy III klinického (randomizovaného, placebom kontrolovaného, multicentrického a multinacionálneho) skúšania Sativexu®. Každá z línií fázy III klinického skúšania obsahuje 380 pacientov a má zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť Sativexu® voči placebo počas 5-týždňovej liečby. Každá línia fázy III klinickej skúšky zahŕňa pacientov z Európy, Severnej Ameriky, Latinskej Ameriky ako aj z Ázie. Hlavným výskumníkom v prvej línii fázy III je profesor Marie Fallon, profesor paliatívnej starostlivosti na Univerzite v Edinburghu. Hlavným výskumníkom v druhej línii fázy III je Dr. Russel K. Portenoy, riaditeľ oddelenia medicíny bolesti a Paliatívnej starostlivosti v Beth Israel Medical Centre v New York City. Primárnym meradlom na zhodnotenie účinnosti Sativexu® vo fáze III klinickej skúšky je pacientom zhodnotená bolesť na stupnici od 0 do 10 a primárna analýza percentuálneho zlepšenia (tzv. analýza trvalej odpovede) bolesti na všetkých jej úrovniach odpovedí. Táto analýza získala štatisticky signifikantné výsledky vo fázach IIa a IIb klinického skúšania Sativexu® (n = 177) a stala sa kľúčovým parametrom účinnosti diskutovaným pri schvaľovaní liekov proti bolesti v USA. Dávkovanie v týchto klinických skúškach Sativexu® bolo 3 – 10 sprejových strekov za deň. Vo fáze IIb klinického skúšania sa hodnotili 3 stupne dávkovania Sativexu® – nízka dávka (1 – 4 sprejové streky denne), stredná dávka (6 – 10 sprejových strekov denne) a vysoká dávka (11 – 16 sprejových strekov) počas 5-týždňovej

liečby. Vo fáze IIa sa klinicky skúšal Sativex® počas 3 týždňov na 177 pacientoch. V týchto klinických skúškach analýza trvalej odpovede ukázala signifikantné štatistické zlepšenie v skupine Sativex® voči placebo v zlepšení priemernej dennej bolesti – IIa fáza (p = 0,044) – ako aj v skupinách nízkej a strednej dávky Sativexu® IIb fázy (p = 0,008, p = 0,038). Pri kombinácii nízkej a strednej dávky Sativexu® bolo zlepšenie voči placebo v redukcii bolesti (primárnom meradle účinnosti v hodnotení bolesti na stupnici 0 – 10) (p = 0,006) ako aj v sekundárnom meradle účinnosti – redukcii prerušovania nočného spánku (p = 0,016) (23). Parciálne výsledky prvej časti III. fázy klinického skúšania Sativexu® ukázali signifikantné zlepšenie bolesti v skupine Sativex® v porovnaní s placebom (p = 0,0024). Neboli žiadne signifikantné zlepšenia bolesti v THC skupine v porovnaní s placebom (p = 0,24). Vo všeobecnosti 2x viac pacientov liečených Sativexom® dosiahlo klinicky významné zlepšenie skóre bolesti o 30 % alebo viac, pri porovnaní s placebom (43 % Sativex® vs 21 % placebo – redukcia v strednom numerickom skóre bolesti o 1,39 Sativexom®) – 40 % pacientov v Sativex® skupine malo väčšie než 30 %-né zlepšenie skóre bolesti (p = 0,0024). Rozdiel medzi odpoveďou v Sativex® a placebo skupinami bol vysoko štatisticky signifikantný (p = 0,006). Výsledky THC skupiny boli podobné placebo (23 % vs 21 % – redukcia v strednom numerickom skóre bolesti o 1 (THC extrakt), resp. 0,7 (placebo)). Primárnym cieľovým bodom účinnosti v štúdiu bol rozdiel v strednom zlepšení skóre bolesti (0 – 10) medzi každou skupinou. Sledovala sa skupina 177 pacientov spolu v troch ramenách štúdie (Sativex®, THC extrakt a placebo).

Bezpečnosť a vedľajšie účinky

Kanabinoidy majú extrémne priaznivý bezpečnostný profil (31). Nie ako opioidné receptory, kanabinoidné receptory sa nenachádzajú v mozgovom kmeni na miestach, kde by pôsobili na riadenie dýchania, takže smrteľné predávkovanie kvôli supresii dýchania sa neobjaví. V experimentoch na zvieracích modeloch sa potvrdilo, že stále tolerovateľná nesmrteľná dávka (3 000 mg/kg) THC pre človeka (70 kg) po perorálnom užití – čo zhruba odpovedá 21 kg 1 % marihuany alebo 5 % hašiša v množstve 10 kg skonzumované perorálne naraz – sa javí veľmi extrémna a nereálna dosiahnuť, tak ako aj porovnateľné inhalovanie dymu 1 % marihuany v množstve 1,28 kg naraz – čo je okolo 250 000-násobok normálnej dávky používanej k navodeniu stavu eufórie, či viac ako miliónnásobok minimálnej účinnej dávky

(ak zohľadníme 50 % stratu účinnosti THC pri horení) (33). Intravenózna dávka THC 92 mg/kg v experimentoch na opiciach sa potvrdila ako bezpečná. LD50 pre človeka (70 kg) odhadnutá z experimentálnych zvieracích modelov pre inhalovanie dymu 1 % marihuany je cca 680 kg vyfajčených za 15 minút (32). Tak dôkazy zo zvieracích modelov a kazuistiky z humánnych prípadov ukazujú, že pomer smrteľnej dávky k liečebne účinnej dávke je pomerne veľký. Tento pomer je oveľa priaznivejší ako pomer iných bežných psychoaktívnych látok ako alkohol či barbituráty. Nežiaduce účinky pri klinickom skúšaní Sativexu® (n = 177) popisovalo 85 % pacientov so Sativexom® ako aj 75 % pacientov v skupine s placebom (23). Najčastejšie udávané vedľajšie účinky (> 10 %) boli somnolencia (15 % Sativex® vs. 13 % placebo); nauzea (12 % Sativex® vs. 11 % placebo) a závrať (12 % Sativex® vs. 5 % placebo) (23). Vážnejšie vedľajšie účinky udávané viac ako jedným pacientom dostávajúcim Sativex® bola retencia moču (n = 2) a progresia základného nádorového ochorenia (n = 6) (23). Ďalšie nežiaduce účinky uvedené na príbalovom letáku sú vertigo, sucho v ústach, orálna bolesť, bolesť v mieste aplikácie, ulcerácie v ústnej dutine, hnačka, slabosť, pocit opitosti, letargia, smäd, zvýšená chuť do jedla, zmeny v koncentrácii a pozornosti, závrať, ospalosť, dezorientácia, euforické zmeny nálady, disociácia, faryngitída. Abstinénny syndróm po vysadení Sativex-u® spĺňajúci Budney-ho kritériá sa nepopísal ani v jednom prípade (8). Muselo byť prítomných 4 a viac symptómov z nasledujúceho (použitie Budney-ho kritériá k stanoveniu abstinénnych symptómov): hnev alebo agresia, znížená chuť do jedla alebo strata na váhe, podráždenosť, nervozita alebo anxieta, nepokoj, poruchy spánku alebo divné sny, pocity chladu, depresia, bolesti žalúdka, tras, potenie, plus dôkaz, že tieto symptómy spôsobujú signifikantnú úzkosť, pocit tiesne alebo dysfunkciu pre pacienta (33).

Dávkovacie a aplikačné systémy

Keď už je štandardizovaný obsah a pomery jednotlivých látok v lieku, tak tento musí byť aj aplikovaný spôsobom, ktorý zaručuje pacientovi podanie spoľahlivej dávky a predpovedateľný účinok. Dôležité je najmä to, aby si pacient vedel prispôsobiť jednoducho dávkovanie tak, aby bola zaručená úľava symptómov ako aj minimalizácia vedľajších účinkov, najmä tých psychoaktívnych. Dôležité je, aby spôsob aplikácie a dávkovacej formy nevystavoval pacienta príjmu vedľajších substancií, ako napríklad rôznym pyrolytickým produktom. Pálenie

a následné inhalovanie dymu, teda fajčenie, je jednoducho len toxickou alternatívou aplikácie vysokých dávok 9-THC s vedľajším aplikovaním karcinogénnych aromatických uhľovodíkov (34). Rýchle vzostupy krvných hladín 9-THC sú spájané s väčšou tendenciou k intoxikácii – teda k výskytu psychoaktívnych účinkov, a tým aj závislosti (34). Keďže delta 9-THC je psychoaktívna látka, je dôležité, aby produkt obsahujúci THC zaručoval aplikačnú formu, ktorá umožní pacientovi zostať v tzv. terapeutickom okne, t. j. dosiahnuť úľavu od symptómov bez prítomnosti nežiaducich CNS účinkov. Pacienti s chronickými obmedzujúcimi ochoreniami nechcú „vymeniť jedno obmedzenie za ďalšie“, napr. bolesť za intoxikáciu, oni chcú pracovať, starať sa o rodinu, proste byť produktívnymi.

Takáto aplikačná forma má nielen zaručiť štandardizované dávkovanie, ale musí zaručiť lekárovi a pacientovi pohodlné a bezpečné zvyšovanie dávky. Tak bola vyvinutá oromukozálna sprejová forma aplikácie pre Sativex®. Počas skúšok sa monitorovali prípady intoxikácií u pacientov s úľavou symptómov, a tie neboli vyššie ako tie pri skupine s placebo. Mnoho pacientov užívalo Sativex® v dĺžke od 1 do 4 rokov bez toho, aby zvyšovali dávku počas daného obdobia (35). Hoci dôkazy ukazujú, že ľudia, ktorí užívajú marihuanu pre jej euforické účinky, sa môžu stať tolerantnými na psychoaktívne účinky Sativexu® a tak budú nútení zvyšovať dávku, ale u pacientov užívajúcich Sativex® sa nevyvíja tolerancia na jeho terapeutické účinky. Tento spôsob aplikácie má určité výhody v porovnaní s perorálnym spôsobom dávkovania. Gastrointestinálna absorpcia po orálnom podaní delta 9-THC exponuje liečivo tzv. first pass efektu – hepatálnej metabolizácii na 11-hydroxy-THC, ktorý je dokonca psychoaktívne potentnejší ako delta 9-THC (36). Táto perorálna aplikácia má nepredvídateľný a hlavne pomerne dlhý nástup účinkov (36). Pacienti tak nemôžu spoľahlivo titrovať svoje dávky, aby sa vyhli psychoaktívnym nežiaducim účinkom (37). Pri oromukozálnej forme aplikácie je nástup dostatočne rýchly s tým, že pacienti sa časom naučia titrovať dávku počas dňa tak, aby si udržovali terapeuticky potrebné krvné hladiny. Kvôli bezpečnosti pacientov a ochrane lekárov musíme vedieť určiť hranicu medzi oficiálne schválenými či licencovanými liečivami a substanciami, ktoré sa užívajú za účelom dosiahnutia euforických stavov či pocitov. Sativex® je schválený v UK, Španielsku, Nemecku, Dánsku, Kanade, Novom Zélande k liečbe spasticity pri sclerosis multiplex. Očakáva sa skoré schválenie pre toto použitie vo Švédsku, Českej republike, Rakúsku. Žiadosť

o schválenie pre indikáciu Sativexu® v liečbe nádorovej bolesti v USA bude podložená dátami z oboch línií fázy III jeho klinického skúšania. V apríli 2011 bolo v USA patentovým úradom vydané oznámenie o povolení používať Sativex® ako liečbu nádorovej bolesti, čo znamená, že za pár mesiacov Sativex® ako registrovaná značka na danú indikáciu bude disponovať patentom.

Literatúra

1. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323(7303): 13–6.
2. Kulichová M. Bolesť u onkologického pacienta – diferenciálno-diagnostické spracovanie. *Onkológia (Bratisl.)* 2007; 2(5): 287–291.
3. Hazekamp A, Grotenhermen F. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005–2009. Submitted for publication.
4. Christie MJ, Mallet C. Endocannabinoids can open the pain gate. *Sci Signal* 2009; 2(88): 57.
5. Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *LifeSci* 1999; 65: 665–673.
6. Grotenhermen F. „Cannabinoids“. *Current Drug Targets. CNS & Neurological Disorders* 2005; 4(5): 507–30.
7. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HJ. An analgesic circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998; 395: 381–383.
8. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K and Sanudo-Pena MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96.
9. Calignano A, LaRana G, Giuffrida A and Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998; 394: 277–281.
10. Fields HL and Meng ID. Watching the pot boil. *Nature Medicine* 1998; 4: 1008–9.
11. Facci L, Dal Toso R, Romanello S et al. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3376–3380.
12. Richardson J, Kilo S, Hargreaves K. Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. *Pain* 1998; 75: 111–119.
13. Noyes R, Brunk S, Baram D, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Clinical Pharmacology* 1975; 15: 139–143.
14. Noyes R, Baram D. Cannabis analgesia. *Compr. Psychiatry* 1974; 15: 531.
15. Noyes R, Brunk S, Avery D, Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1975; 18: 84–89.
16. Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ, Kopin IJ. The analgesic effect of R(+)-WIN55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters* 1997; 221: 157–160.
17. Rog DJ, Nurmikko TJ, Fride T, Young CA. Randomized, controlled trial of can-nabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 812–819.
18. Cichewicz DL. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid anal-gesics. *Life Sci* 2004; 74(11): 1317–24.
19. Smith FL, Cichewicz D, Martin ZL, Welch SP. The enhancement of morphine antinociception in mice by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60(2): 559–66.
20. Manzanera J, Corchero J, Romero J, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20(7): 287–94.

21. Pugh G, Jr., Smith PB, Dombrowski DS, Welch SP. The role of endogenous opio-ids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta 9-tetrahydrocannabinol and morphine in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279(2): 608–16.
22. Russo EB, Guy GW, Robson PJ. Can-nabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex(r), a can-nabis-based medicine. *Chemistry & Biodiversity* 2007; 4: 1729–1743.
23. Johnson J, et al. A new treatment for multiple sclerosis and cancer pain sufferers. *Journal of Pain and Symptom Management* 39(2): 167–179.
24. Ashton CH, Moore PB, Gallagher P, Young AH. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *Journal of Psychopharmacology* 2005; 19(3): 293–300.
25. Robson P, Guy GW. Clinical studies of cannabis-based medicine. In: Guy GW, Whittle BA, Robson P, editors. *Medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. London: Pharmaceutical Press 2004: 229–70.
26. Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study of cannabis based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 425–33.
27. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. 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. *Mult Scler* 2004; 10(4): 434–41.
28. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation* 2003; 17: 18–26.
29. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 112(3): 299–306.
30. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(1): 50–2.
31. Adams IB and Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996; 91: 1585–1614.
32. Phillips RN, Turk RF, Forney RB. Acute toxicity of A' Tetrahydrocannabinol in rats and mice. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine* 1971; 136(1): 260–263.
33. Budney AJ, et al. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 2004; 161(1): 1967–77.
34. Gieringer D, St. Laurent J, Goodrich S. Cannabis vaporizer combines efficient delivery of THC with effective suppression of pyrolytic compounds. *Journal of Cannabis Therapeutics* 2004; 4(1): 7–27.
35. Lakhan, Shaheen A. and Marie Rowland. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurology* 2009.
36. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, Δ9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol. *Cannabinoids* 2005; 168(168): 657–90.
37. Joy JE, Watson SJ, Benson JA, Jr. Marijuana and medicine: Assessing the science base. Washington, DC: Institute of Medicine 1999: 203.

MUDr. Marián Nečas

Ramsay NHS TC Boston,
West Business Park
Sleaford Road, Boston, Lincolnshire,
PE21 8EG, GB
marian.necas@ramsayhealth.co.uk

