

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu
medicinu u Rijeci

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE – Podružnica Rijeka
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA
MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U RIJECI
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – Podružnica Rijeka

11. znanstvena tribina

KANABINOIDI U LIJEČENJU NEUROLOŠKIH BOLESTI
JESU LI DOISTA DJELOTVORNI?

CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF
NEUROLOGICAL DISEASES
DO THEY WORK?



28. lipnja 2016.
u 11 sati

Sveučilišni kampus, Sveučilišni Odjeli, dvorana O-030, Radmile Matejčić 2, Rijeka

Registracija sudionika: 10 – 11 sati

Ulaz je slobodan, a sudionici koji žele potvrđnicu HLK o sudjelovanju trebaju se registrirati.
Sudjelovanje na simpoziju vrednovat će se prema Pravilniku Hrvatske liječničke komore.

Parking je besplatan i osiguran u garaži Studentskog centra Rijeka, Radmile Matejčić 5.

Informacije

Željana Mikovčić, Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu,
Radmile Matejčić 2, Rijeka
tel. 051 584 826, e-pošta: rimed@hazu.hr

P R O G R A M
OTVORENJE (11,00 – 11,15 sati)

Uvodno slovo

Akademik Daniel Rukavina, voditelj Zavoda za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu

Riječ organizatora

Prof. dr. sc. Dinko Štimac, Klinika za neurokirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Pozdravi uzvanika

Prof. dr. sc. Davor Štimac, ravnatelj Kliničkog bolničkog centra Rijeka, Rijeka

Prof. dr. sc. Tomislav Rukavina, dekan Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

11,15 – 12,15 sati

Predsjedaju: Dinko Vitezić i Vladimira Vuletić

Prof. dr. sc. Dinko Vitezić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka
Kliničko-farmakološki aspekti kanabinoida

Prof. dr. sc. Vladimir Trkulja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
Mehanizam djelovanja kanabinoida

Stanka za kavu: 12,15 – 12,30 sati

12,30 – 14,15 sati

Predsjedaju: Dinko Štimac i Vladimir Trkulja

Kamil Detyniecki, M.D., Ph.D, Department of Neurology, Yale University, School of Medicine, New Haven, USA

Canabinoids as a treatment for epilepsy

Doc. dr. sc. Vladimira Vuletić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka
Uloga kanabinoida u skrbi oboljelih od multiple skleroze

Prof. dr. sc. Dinko Štimac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka
Kanabinoidi u liječenju tumora mozga – iskustva pacijenata

Znanstveni odbor
Daniel Rukavina, predsjednik

Organizacijski odbor
Dinko Štimac, predsjednik

KLINIČKO-FARMAKOLOŠKI ASPEKTI KANABISA I KANABINOIDA

Prof. dr. sc. Dinko Vitezić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka

Kanabis (poznat i pod nazivom marihuana) je preparat biljnog podrijetla s psihoaktivnim osobitostima, ali se u određenim indikacijama koristi i kao ljekovito sredstvo. Medicinski kanabis podrazumijeva uporabu kanabisa ili kanabinoida u svrhu medicinskog liječenja, a radi se o pripravicima biljnog ili sintetskog podrijetla. Kanabinoidi su skupina različitih tvari koje djeluju na kanabinoidne receptore koji moduliraju otpuštanje različitih neurotransmitora u mozgu. Ligandi za navedene receptore jesu endokanabinoidi (sintetiziraju se u organizmu), fitokanabinoidi (biljnog podrijetla) i već spomenuti sintetski kanabinoidi.

Najpoznatiji kanabinoid biljnog podrijetla je tetrahidrokanabinol (THC) koji je i osnovna psihoaktivna tvar kanabisa, a izolirano je više stotina različitih tvari iz biljke te gotovo 70 drugih kanabinoida. Kanabis u svijetu koristi gotovo 5% stanovništva (medicinske svrhe i zlouporaba) te se radi o najčešće zloupotrebljavanoj drogi u svijetu.

Kanabinoidi se mogu primjenjivati na različite načine (pušenje, isparavanje, primjena na usta, transdermalna primjena, intravenska injekcija, sublingvalna primjena, supozitoriji), a većina se metabolizira u jetri putem sustava citokroma P450 (CYP 2C9). Neki se metaboliti mogu odrediti u organizmu i više tjedana nakon primjene budući da se radi o lipofilnim metabolitima koji se nakupljaju u masnom tkivu. Provedena klinička ispitivanja kanabinoida ukazuju na poboljšanje simptoma u određenim medicinskim stanjima, ali kvaliteta provedenih studija nije visoka te u nekima od njih nije niti iskazana statistička značajnost. Kvalitetna istraživanja kanabisa nedostaju, a zabilježene su nuspojave primjene kanabinoida koje mogu biti i ozbiljne.

Zbog nedostatka kvalitetnih, kontroliranih kliničkih ispitivanja postoji očigledna potreba za dodatnim istraživanjima u indikacijama u kojima već postoje dokazi o učinkovitosti i sigurnosti primjene.

MEHANIZAM DJELOVANJA KANABINOIDA

Prof. dr. sc. Vladimir Trkulja

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Pojam „kanabinoid“ potječe od naziva biljaka koljena Cannabis i izvorno se odnosi na terpeno-fenolne spojeve koji se u njima nalaze. Identificirano je više od 450 kemijskih komponenata, tzv. (fito)kanabinoida od kojih su tipično (ovisno o vrsti) najzastupljeniji kanabidiol (CBD) i D9-tetrahidrokanabinol (THC). Povijesno, istraživanje mehanizama bioloških učinaka kanabinoida vezano je za nastojanja da se rasvijetle mehanizmi učinaka fitokanabinoida a bilo je motivirano prvenstveno činjenicom psihotropnih učinaka koje neki pripravci nekih od vrsta biljaka iz koljena Cannabis imaju, a na kojima se temelji i zlouporaba pripravaka biljke. U konačnici, to je rezultiralo otkrićem endogenog kanabinoidnog sustava – kanabinoidnih receptora i endogenih kanabinoida, kao i razumijevanjem fizioloških uloga endogenog kanabinoidnog sustava. Sukladno tim znanjima, rastao je interes za moguću farmakoterapijsku „eksploataciju“ endogenog kanabinoidnog sustava u različitim bolesnim stanjima, u neurologiji (primjerice multipla skleroza, poremećaji pokreta, maligne bolesti središnjeg živčanog sustava, epilepsija), psihijatriji (primjerice anksiozni poremećaji,

depresija, PTSP), poremećajima prehrane (primjerice pretilost ili pak izrazita pothranjenost-kaheksija), ublažavanju boli u različitim stanjima (u onkologiji, ali i kroničnoj boli nevezanoj za maligne bolesti), u onkologiji (primjerice, citotoksičnom terapijom inducirana mučnina i povraćanje, potencijal za neke antitumorske učinke) i nekim drugim stanjima. U tu svrhu sintetiziran je i evaluiran (u animalnim modelima, ali i u kliničkim studijama) čitav niz spojeva koji zahvaćaju u kanabinoidni sustav na različite načine (agonisti/antagonisti receptora, inhibitori sintetizirajućih ili razgradnih enzima i transportnih sustava endogenih kanabinoida), a koji mnogi nisu „kanabinoidne strukture“. Danas, u medicinskoj se primjeni nalazi nekoliko proizvoda koji svi sadrže ili ekstrakte biljne droge s definiranim sadržajem THC-a i CBD-a, ili samo CBD, ili pak sintetske analoge THC. U ukupnosti, dakle, i s praktičnog stajališta, pitanje mehanizama djelovanja kanabinoida svodi se na molekularne mehanizme djelovanja THC i CBD. Oba spoja ulaze u interakcije s većim brojem ciljnih molekula – kanabinoidnim (CB1, CB2) receptorima, GRP55 receptorom, PPARg receptorom, alosterički moduliraju neke od serotoninskih, adrenergičkih, glicinskih i opioidnih receptora te inhibiraju neke (npr. COX, lipooksigenaza), a aktiviraju druge enzime (npr. PLA2), i blokiraju ili aktiviraju neke ionske kanale (primjerice T tip voltažnih kalcijских kanala, neke kalijске kanale, TRPV1 kanale). I THC i CBD (a posebno njihova „kombinacija“) u organizmu sisavaca, uključujući i ljude, imaju niz bioloških učinaka – na molekularnoj, staničnoj i fiziološkoj razini. Neki su od njih potencijalno terapijskih iskoristivi. Za sada, nije uvijek moguće jednoznačno utvrditi uzročno-posljedičnu vezu određene primarne molekularne interakcije, molekularnog/staničnog odgovora i fiziološkog fenomena. Međutim, primjerice, izravni agonizam CB1 receptora povezuje se s: ublažavanjem povraćanja, boli, sniženjem intraokularnog tlaka, pojačanim apetitom, neuroprotekcijom i protuupalnim učincima u nekim upalnim stanjima, antikonvulzivnim učincima u nekim modelima epilepsije, inhibicijom angiogeneze u nekim tumorskim modelima, nizom metaboličkih učinaka na periferiji. Čitav niz sličnih odnosa ustanovljen je i za CB1 antagonizam/inverzni agonizam i agonizam odnosno agonizam/antagonizam CB2 receptora. Ovo izlaganje sadrži pregled najpouzdanijih mehanicističkih podataka koji povezuju primarne interakcije THC-a i CBD-a s učincima na biološkoj/fiziološkoj razini.

CANABINOIDS AS A TREATMENT FOR EPILEPSY

Kamil Detyniecki, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Yale University, School of Medicine, New Haven, USA

Epilepsy is one of the most common, serious neurological disorders, affecting an estimated 50 million people worldwide. The condition is typically treated using antiepileptic drugs, of which there are 20 in widespread use. Despite this plethora of drugs about one third of epileptic patients become drug resistant. (Kwan 2000, Mohanraj 2006).

There is a great need for new medications, in particular those agents that affect novel receptors. Cannabinoid compounds have been used as a natural remedy for nearly 2000 years. There has been an increased interest in the use of marijuana for medical purposes, which led to advances in medical marijuana laws.

In 1974, Karler et al. found that delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), the primary psychoactive compound in marijuana, displayed anticonvulsant properties in maximal electroshock-induced tonic-clonic convulsions. The non-psychoactive marijuana constituent cannabidiol (CBD), was also shown to be protective in this seizure model.

Since this initial research, several cannabimimetic compounds have been synthesized and evaluated in vitro for their effects on neuronal hyperexcitability. The studies assessing the effects of THC, CBD, and other derivatives on seizure threshold and kindling reveal marked variability for the different derivatives in different models with anti - or proconvulsive effects.

Preliminary, uncontrolled clinical studies suggest that cannabidiol may have antiepileptic effects and appear to be safe in humans. Given the body of animal research that suggests an anticonvulsant effect of cannabinoids and the insufficient amount of clinical human data there is an important need for large, properly designed, high quality clinical trials.

In this talk I will first describe the effects of cannabinoids in in vitro & in vivo models of epilepsy. I will then explore the human evidence on the use of cannabinoids for the treatment of epilepsy with updates from recent clinical trials.

ULOGA KANABINOIDA U SKRBI OBOLJELIH OD MULTIPLE SKLEROZE

Doc. dr. sc. Vladimira Vuletić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja pogađa mlađe dobne skupine. Obično se javlja u dobi od dvadeset do četrdeset godina i češće kod žena. Vodeći je uzrok onesposobljenosti kod mladih. Misli se da oko 2 miliona ljudi u svijetu imaju MS a u Hrvatskoj oko 4 000. Glavna obilježja uključuju demijelinizaciju, aksonalni gubitak, inflamaciju i gliozu. Tijek može biti relapsan (česta pogoršanja različitog stupnja) s oštećenjima mijelina SŽS-a i neuronalnom disfunkcijom te širokim spektrom neuroloških simptoma (spastičnost, dvoslike, slabosti ekstremiteta, smetnje hoda, urinarni problemi, bol, umor, itd). Smatra se da nastaje interakcijom brojnih gena i okolišnih čimbenika. Nema lijeka za multiplu sklerozu. S obzirom da se radi o vrlo učestaloj bolesti čiji je uzrok još uvijek nepoznat, liječenje je usmjereno na imunosne mehanizme koji sudjeluju u razvoju bolesti.

Studije kažu da kanabinoidi imaju antiupalni potencijal u neuroinflamatornim stanjima tj. imunomodulacijska svojstva. Isto tako se nakon studija na životinjama govori o neuroprotektivnim svojstvima kanabinoida. Kliničke studije provedene u populaciji mlađih osoba, koje su na početku bolesti i s manjim stupnjem onesposobljenosti, pokazuju nešto slabiju progresiju bolesti, a za dokaze su potrebna daljnja istraživanja.

Danas se kanabinoidi u MS-u koriste kao simptomatska terapija (gdje je to odobreno), uglavnom kod bolesnika s uznapredovalim oblikom bolesti, s povišenim tonusom (spastičnost) i jakim bolovima, te s izraženim umorom kada ostala medicinska terapija ne pokaže zadovoljavajuću kontrolu simptoma. Odobreni lijek od kanabinoida biljnog porijekla u liječenju spastičnosti je Sativex (nabiximol), koji je dostupan u 24 zemlje (nije u Hrvatskoj), a smanjuje bolove i spastičnost kod oko 37 posto bolesnika. Prema epidemiološkim studijama od 20-40% oboljelih od MS-a koristi stalno kanabinoide a 90% ih proba barem jednom tijekom bolesti.

O djelotvornosti kanabisa na progresiju MS-a provode se i dalje brojne kliničke studije a najviše se spominje povoljan učinak na spastičnost, bol, tremor i raspoloženje. Svakako treba biti svjestan mnogobrojnih nuspojava kanabinoida kao što su sedacija, konvulzije, smanjena sposobnost za vožnju, pogoršanje koordinacije, itd.

Ovo predavanje je pregled članaka o primjeni kanabinoida u simptomatskom liječenju multiple skleroze (MS) i rezultatima kliničkih ispitivanja.

KANABINOIDI U LIJEČENJU TUMORA MOZGA – ISKUSTVA PACIJENATA

Prof. dr. sc. Dinko Štimac

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Pacijenti s malignim tumorima mozga posebno su osjetljivi na ishod svoje bolesti. Uz standardnu onkološku terapiju (radioterapija sa ili bez kemoterapije) često samoinicijativno uzimaju i dodatnu (adjuvantnu) terapiju u grozničavom traženju lijeka za svoju bolest. Tijekom kliničkog praćenja, neki od njih, na konstataciju da odlično izgledaju i puni optimizma, nakon toliko godina otkada je otkrivena i početa tretirati maligna bolest njihovog središnjeg živčanog sustava – u strahu i nevjerici priznaju: “Doktore, znate, ja pored ove onkološke terapije na svoju ruku koristim i ... (neki od preparata Cannabis sative).

Da li taj pozitivan stav pripisati uporabi kanabinoida? Poznato je da su kanabinoidi skupina tvari koje djeluju na kanabinoidne receptore koji moduliraju otpuštanje raznih neurotransmitera u mozgu. Najpoznatiji kanabinoid, otkriven 1974., je tetrahidrokanabinol (THC). On je i osnovna psihoaktivna tvar biljke Cannabis sativa.

Obzirom na dominantan psihotropni učinak kanabinoida, pozitivan stav i “dobar izgled” pacijenata oboljelih od maligne bolesti, može se pripisati sedativnom i analgetskom učinku kanabinoida, ublažavanjem povraćanja, poboljšavanjem apetita, smanjenjem umora. Neke studije na laboratorijskim životinjama govore čak o neuroprotektivnim svojstvima kanabinoida. Mehanizam djelovanja kanabinoida svodi se na djelovanje THC i CBD molekula koje ulaze u interakcije s kanabinoidnim receptorima. Učinak tih molekula evaluiran je na animalnim modelima i (rijetkim) kliničkim studijama.

Biljka Cannabis sativa koristila se stoljećima kao prirodni lijek za razna oboljenja, a danas se ponovno vraća interes za njegovom širom uporabom u medicini. Pri tome moramo biti svjesni i rizika zlouporabe.

Očigledno postoji potreba za provedbom kvalitetnih prospektivnih kliničkih studija u cilju evaluacije mehanizama utjecaja kanabinoida na pacijente s malignom bolešću.

Ovo predavanje je kratki pregled iskustva nekih od neurokirurških pacijenata s malignom bolešću koji su samoinicijativno uzimali kanabinoide.