

SISTEMUL CANNABINOID ENDOGEN. IMPLICAȚII FARMACOLOGICE, PERSPECTIVE FARMACOTERAPEUTICE ȘI MEDICAMENTE NOI.

Aurelia Nicoleta Cristea¹, B. S. Velescu²

¹Profesor universitar, doctor în științe farmaceutice

²Preparator universitar, doctorand

Cuvinte cheie

sistemul cannabinoid endogen (SCBE), SCBE perspective farmacoterapeutice, SCBE medicamente noi, agoniști cannabinoizi, antagoniști cannabinoizi.

Lucrarea constituie un referat de sinteză asupra cunoștințelor actuale privind sistemul semnalizator cannabinoid endogen (SCBE), cu referire la: implicații farmacologice, perspective farmacoterapice și medicamente noi cu mecanisme la nivelul acestui sistem (rimonabant, nabilona, dronabinol). Acest referat continuă prezentarea SCBE, începută într-un număr anterior al revistei, privind funcțiile fiziologice și implicațiile patologice ale sistemului.

Keywords

endogenous cannabinoid system (SCBE), SCBE pharmacotherapeutical perspectives, SCBE new drugs, cannabinoid agonists, cannabinoid antagonists.

Endogenous cannabinoid system. pharmacological implications, pharmacotherapeutical perspectives and the new drugs.

This paper represents a review of the up-to-date knowledge about endogenous cannabinoid system (SCBE): pharmacological implications correlated with mechanism type (agonist, antagonist, endocannabinoid metabolize catalyzing enzymatic systems inhibitor), pharmacotherapeutic perspectives, as well as the new drugs with mechanisms on this system (rimonabant, nabilona, dronabinol), from pharmacological and therapeutical view point. New data on SCBE, opened a new possible view for the treatment of some nervous disorders (melancholic depression, epilepsy, neurodegenerative disorders as Parkinson and Alzheimer diseases), immune disorders (multiple sclerosis, Crohn's disease), cardiovascular disorders (stroke, arterial hypertension, myocardial infarction), neuropathic pain, inflammation and cancer of immune origin.

In a previous paper of this journal, the receptors, endocannabinoids, physiological functions, pathological implications and correlations with other signaling systems were presented.

1. Introducere

Cunoașterea SCBE a deschis o nouă perspectivă pentru tratamentul unei patologii foarte largi: tulburări nervoase (depresie, epilepsie, boli neurodegenerative ca bolile Parkinson și Alzheimer), boli

imune (scleroza multiplă, artrita reumatoidă, boala Crohn), boli cardiovasculare (infarct de miocard, HTA), stroke, obezitate - cașexie, anorexie - orexie, emeză (post chimioterapie anticancerosă), durere (neuropată, fantomă-postamputație, trigeminală), inflamație, cancer, adicție la tutun și alcool.

Se află în studiu avansat noi medicamente cu mecanisme la nivelul SCBE. Au fost deja introduse în terapeutică, unele medicamente, ca de ex.: *rimonabant* (antagonist sintetic al receptorilor CB1) indicat în dependența de nicotină și ca anorexigen

Adresa de corespondență

Prof. Dr. Aurelia Nicoleta Cristea

Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de

Farmacie, UMF „Carol Davila”, București, Str. Traian Vuia
6, tel. 4021- 3180754,

e-mail: farmacol_farmbuc@yahoo.com

și adjuvant în obezitate; nabilona (agonist) indicat ca antiemetic de rezervă; dronabinol (agonist, izomerul levogir al trans-delta-9-THC) indicat ca antiemetic de rezervă.

Cu toate că SCBE este un sistem semnalizator tânăr (în raport cu anul descoperirii receptorilor cannabinoizi, respectiv CB1, în 1990 și CB2, în 1993), cu datele existente actualmente în literatura de specialitate, se poate redacta chiar o monografie. În această lucrare de sinteză, vom aborda cele mai interesante aspecte farmacologice, raportate în final, la perspectiva farmacoterapeutică.

2. Mecanismele moleculare la nivel de SCBE, efectele farmacodinamice și indicațiile farmacoterapeutice corespunzătoare

Cunoașterea SCBE a deschis o nouă perspectivă pentru tratamentul farmacologic al unei patologii foarte diversificată și care nu este încă acoperită corespunzător, cu medicație eficientă și bine tolerată.

Patologia, căreia i se poate adresa medicația ce acționează la nivelul SCBE, cuprinde: tulburări nervoase (depresie, epilepsie, boli neurodegenerative ca bolile Parkinson și Alzheimer), boli imune (scleroza multiplă, artrita reumatoidă, boala Crohn), boli cardiovasculare și neurovasculare (HTA, infarct de miocard, stroke), obezitate - cașexie, anorexie – orexie, emeză (post chimioterapie anticanceroasă), durere (neuropată, fantomă-postamputație, trigeminală), inflamație, cancer, consum și adicție la tutun și alcool.⁽¹²⁾

Mecanismele la nivelul SCBE, ce pot induce efecte farmacoterapeutice, sunt următoarele (Tabel I):

- activarea receptorilor cannabinoizi CB1 sau CB2 (mecanism de tip agonist);

- blocarea receptorilor cannabinoizi CB1 (mecanism de tip antagonist);
- inhibarea enzimelor de degradare a endocannabinoizilor (mecanism indirect);
- alte mecanisme, extra-SCBE (reducerea tonusului sistemului semnalizator excitator glutamatergic etc).

2.1 Mecanismul de tip agonist

2.1.1. Efectul în depresie

Cannabinoidele stimulează neurogeneza în hipocampus de embrion și de adult, și induc efecte anxiolitice și antidepresive.⁽²²⁾

Cercetările au relevat faptul că blocada specifică farmacologică și genetică a receptorilor CB1 induce o stare fenotipică analoagă cu depresia melancolică, sugerând implicarea hipofuncției endocannabinoide în etiologia depresiei melancolice. Date recente arată că activitatea SCBE este down-reglată de stresul cronic generator de stare depresivă. Pe de altă parte, activitatea endocannabinoizilor este crescută prin antidepresive. Aceste date sugerează posibilitatea lansării unei noi linii de medicamente, de tip *agoniști CB1*, pentru tratamentul depresiei melancolice, rezistente la farmacoterapia existentă.⁽¹⁹⁾

Atenție! Antagoniștii (blocații) receptorilor CB1, ei înșiși cu potențiale indicații terapeutice, unii fiind deja introduși în terapie, pot genera efect secundar depresiv, la administrare prelungită (ca de ex.: rimonabant) !

2.1.2. Efectul în stres

Implicarea endocannabinoizilor în variate situații corelate cu stresul a fost comunicată în anul 2005, separat, de trei echipe de cercetători (Di Shi și colab din Louisiana; Soya Atsushi și colab din Japonia; Sabatier Nancy din Edimburgh, Anglia), la American Physiological Society's 2005 Conference Steamboat Springs, Colorado. (www.sciencedaily.com)

DENUMIRE	CB1	CB2
AGONIȘTI NATURALI (fitocannabinoide)	Δ^9 -THC,	Δ^9 -THC, Canabinol (CB), Canabidiol (CBD)
AGONIȘTI SINTETICI	Dronabinol, Nabilone, Levonantradol, Methanandamide, CP-55,940, HU 210, ACEA, O-1812	Nabilone, Levonantradol, Methanandamide, CP-55,940, HU 210, R(+)-WIN 55,212-2, JWH-015, JWH-133
ANTAGONIȘTI	Rimonabant, SR 141716A, LY-320135, AM251, AM281	SR 144528, AM630

Tabel I Agoniști și antagoniști ai receptorilor cannabinoizi, introduși în terapie sau în studiu

Di Shi a arătat că în situațiile de stres fiziologic sau psihologic, hormonii de stres stimulează eliberarea endocannabinoidelor în hipotalamus, iar aceștia acționează ca mediatori la nivelul hipotalamusului, în sensul inhibării rapide a secreției hormonilor tropi hipofizari și declanșării mecanismului de feedback negativ, cu reducerea răspunsului neuroendocrin la stres.

Soya Atsushi a demonstrat prin cercetări in vitro, în nucleul supraoptic, locul de sinteză al vasopresinei și oxytocinei, că CP55940, cannabinoid de sinteză, inhibă transmisiile sinaptice, atât pe cele excitatoare, cât și pe cele inhibitoare, fără tulburarea homeostaziei neuronale.

Sabatier Nancy a relevat că celulele oxytocinice din creierul de șobolan, despre care se știe că sunt implicate în comportamentul social, produc endocanabinoide.

Studii ulterioare aprofundate vor elucida posibilitățile terapeutice al agoniștilor cannabinoizi, în stres.

Cercetări preclinice efectuate în Polonia și Germania în 2007, au evidențiat că fitocannabinoidul anandamida inhibă semnificativ, doză-dependent, dezvoltarea ulcerului gastric indus de stres, la șobolan. *Atenție!* Administrarea unui antagonist cannabinoid sintetic a agravat ulcerarea.

2.1.3. Efectul în stroke, traumatisme cerebrale, boală Parkinson, boală Alzheimer și scleroza multiplă inflamatorie.

Cercetătorii au descoperit că, după traumatismele cerebrale, sunt eliberate endocanabinoide. *Endocannabinoizii* au manifestat efect neuroprotector în tulburări hipoxice și traumatice și au demonstrat eficacitate înaltă în modelele animale de stroke, traumatisme cerebrale, boală Parkinson și boală Alzheimer. *Analogii* de sinteză ai endocannabinoizilor ar putea fi utili în aceste stări patologice.

În acest sens mai trebuie avut în vedere faptul că boala Parkinson este caracterizată printr-o distrucție marcată la nivelul ganglionilor bazali, iar receptorii CB1 sunt larg reprezentați în ganglionii bazali și cerebel, formațiuni ce coordonează mișcarea și postura. De asemenea, noile cercetări au demonstrat că boala Alzheimer prezintă o importantă componentă inflamatorie, iar endocanabinoidele posedă și acțiune antiinflamatorie.

Studii clinice și experimentale au relevat faptul că fitocannabinoidele din marijuana, precum și endocanabinoidele protejează neuronii contra inflamației.

S-a observat că marijuana ameliorează simpto-

mele sclerozei multiple inflamatorii (MS).⁽⁴³⁾

Studiile efectuate de Ullrich Oliver și colab, publicate în 2006, au evidențiat că endocannabinoidul AEA (anandamida) are niveluri mai ridicate în țesutul cerebral al pacienților cu MS, comparativ cu țesutul cerebral sănătos. Continuând cercetările, experimental, au găsit niveluri crescute de AEA, în țesutul cerebral de șoarece, la care au provocat distrucții neuronale cu NMDA (excitant al celulelor neuronale), urmate de invazia de celule imune cerebrale (celule microgliale). Adăugând AEA la țesutul cerebral lezat, au contracarat inflamația consecutivă. Efectul antiinflamator s-a manifestat și în experiențele în care distrucția cerebrală a fost provocată prin privare de oxigen sau glucoză. Procesul inflamator a fost exacerbat, când a fost adăugat un antagonist al receptorilor cannabinoizi. Investigând mecanismul prin care AEA previne procesul inflamator cerebral, ei au descoperit că sunt activate căile ce suprimă producția de oxid de azot (NO). În concluzie, cercetătorii consideră că eliberarea de AEA (anandamidă), în țesutul cerebral lezat, funcționează ca un controlor de poartă („gatekeeper”), de tip buclă de feedback negativ în cadrul sistemului imun central, cu rolul de a diminua răspunsul inflamator și reacțiile imune neurodegenerative, consecutive afectării cerebrale primare. Endocanabinoidele suprimă astfel, agresiunea celulelor microgliale asupra neuronilor neafecțați. SCBE funcționează ca un sistem mesager local, între sistemul nervos și cel imun, fiind fiziologic implicat în controlul răspunsului imun și în neuroprotecție. Se deschide astfel o cale nouă pentru farmacoterapeutică. (www.news-medical.net)

2.1.4. Efectul în hipertensiunea arterială, tulburările cardiovasculare post șoc și remodelarea post infarct de miocard (IM)

Receptorii cannabinoizi CB1 și CB2 au fost localizați și în sistemul cardiovascular.⁽³⁶⁾

Cannabinoidele induc efect intens hipotensiv și cardiopresor bradicardizant, prin mecanism complex, direct și indirect, exercitând un rol important în reglarea hipertensiunii arteriale.^(14,27,36) Evidențele arată că efectele cardiovasculare se manifestă în principal, pe calea receptorilor CB1 periferici.^(3, 26) Se întrevide o nouă linie farmacoterapeutică în hipertensiunea arterială.

Endocanabinoidele activează eliberarea de oxid de azot (NO) constitutiv, ce exercită o serie de efecte fiziologice pozitive, la nivel cardiovascular.

Endocannabinoizii și analogii lor ar putea

limita tulburările cardiovasculare post șoc și post infarct de miocard. Ipoteza derivă din observațiile efectuate pe modele animale, în care antagoniștii receptorilor CB1 au exacerbat disfuncțiile endoteliale și au crescut mortalitatea. Wagner JA și colab. (1998-2003), experimentând efectele unor antagoniști CB1 (SR141716A și AM-251) și a unui agonist cannabinoid neselectiv (HU-210), în șocul hemoragic, endotoxic, precum și în IM și șocul cardiogen, au observat următoarele fenomene. În șocul hemoragic și endotoxic indus la șobolan, producția de endocannabinoid (AEA și 2-AG) de către plachetele sanguine și macrofage este crescută. Antagonistul SR141716A, reduce hipotensiunea în șocul hemoragic și endotoxic.⁽⁴²⁾ Antagonistul SR141716A, administrat la șobolani începând cu 24 de ore post IM, crește tensiunea sanguină în șocul cardiogen post IM, dar exacerbează disfuncția endotelială, are efecte negative asupra performanței cardiace și crește rata mortalității. Interesant este că în acest experiment, antagonistul AM-251 nu a avut efect semnificativ asupra ratei de mortalitate. Diferența dintre cei doi antagoniști constă numai în substituentul halogenat pe un ciclu fenil (clor și respectiv iod). Fenomenul observat sugerează însă că, endocannabinoidul ar putea avea efect protector în șocul cardiogen și ar putea limita mortalitatea după ischemia miocardică provocată prin ocluzia arterei coronare. De altfel se știe că, după IM, nivelurile circulante de endocannabinoid sunt crescute.⁽⁴¹⁾ Agonistul cannabinoid relativ neselectiv HU-210 a fost benefic, limitând remodelarea primară (într-un model fără reperfuzie după ocluzia arterei coronare), în cazurile în care aria infarctului a fost mai mică decât 40% din suprafața de risc, sugerând că intervenția cannabinoidelor este limitată de severitatea afectării.⁽⁴⁰⁾ Evidențele acumulate susțin rolul cannabinoidelor în reducerea disfuncției endoteliale, ameliorarea tulburărilor de ischemie-reperfuzie (IRI), reducerea fazei primare de remodelare și limitarea mortalității post IM.^(18, 40)

Atenție! Aceste observații de farmacotoxicologie preclinică, efectuate asupra antagoniștilor cannabinoidi, trebuie luate în considerare și cercetate aprofundat, în cadrul studiilor clinice privind noile medicamente de tip antagonist cannabinoid, unele deja introduse în terapeutică (ca de ex.: rimonabant), în scopul stabilirii contraindicațiilor.

2.1.5. Efectul în durere, durerea neuropată și durerea inflamatorie

Cannabinoidul reduce hiperalgezia și inflamația, pe calea receptorilor CB1 periferici.⁽³⁸⁾ *Agoniștii*

receptorilor CB1 ar putea constitui o grupă de analgezice forte, cu mecanism diferit de cel opioid.⁽⁶⁾

Efectul analgezic al fitocannabinoidului delta-9-tetrahidrocannabinoid (Δ^9 -THC) a fost demonstrat experimental. Metabolitul hidroxilat 11-OH-THC s-a dovedit analgezic mai activ. De asemenea, Δ^9 -THC potențează analgezia morfonică. Antagoniștii receptorilor cannabinoidi reduc efectul analgezic al cannabinoidelor.

Antagoniștii receptorilor opioizi *miu* nu diminuează efectul analgezic indus de cannabinoid, fapt ce exclude medierea opioidergică.

În *seria agoniștilor de sinteză biciclici* (cum este agonistul CP 55940,) s-a observat o relație între structura chimică și acțiunea analgezică. Lanțul alifatic de 7-8 atomi de carbon imprimă afinitate mare pentru receptorii CB1, precum și eficacitate analgezică maximală.

Agoniștii receptorilor CB2 ar putea constitui o grupă nouă de medicamente antiinflamatoare. **CBN** (*cannabinol*) și **CBD** (*cannabidiol*) sunt fitocannabinoid bioactive nonpsihotropice, dar induc unele dintre efectele antiinflamatoare și imunologice cunoscute pentru cannabis. Aceste efecte sunt mediate de receptorii cannabinoidi CB2 din celulele imune. Mecanismele efectului antiinflamator produs de cannabis sunt reprezentate de: creșterea ratei de proliferare și supraviețuire a celulelor imune și de scăderea producției de citokine. Ca atare, **CBN** și **CBD** pot reprezenta compuși de referință pentru designul de medicamente noi antiinflamatoare, cu mecanism cannabinoidergic, fără efecte secundare psihotrope.

Agoniștii receptorilor CB2 ar putea constitui o nouă clasă de medicamente pentru durerea inflamatorie și neuropatică. De asemenea, ar putea ameliora și bolile autoimune caracterizate printr-o reacție puternică a celulelor T- helper, așa cum sunt: scleroza multiplă, artrita reumatoidă, boala Crohn. Acest potențial este investigat pentru *agoniștii de sinteză*: CP 55940 și WIN 55212-2. Agonistul WIN 55212-2 prezintă o selectivitate moderată pentru receptorii CB2.

Atenție! Viitoarele medicamente de tip agonist cannabinoid, unele deja introduse în terapeutică (ca de ex.: dronabinol și nabilona, indicate ca orexigene și antiemetice) ar putea avea unele contraindicații, bazate pe efectele secundare reliefate și ar trebui să fie investigate atent, în acest sens. Dintre aceste contraindicații probabile, notăm: starea de graviditate, obezitatea, predispoziția spre adicție la nicotină sau alcool.

2.1.6. Efectul în reflux acid gastric, colici, sindrom de colon iritabil, boala Chron

Cercetările preclinice indică faptul că SCBE ar putea fi o țintă terapeutică pentru aceste boli gastrointestinale. Cercetări preclinice au evidențiat faptul că activarea SCBE antrenează: hipomotilitate gastrointestinală, reducerea refluxului acid gastric, efect antiinflamator. Cercetări efectuate în Polonia (Krakovia) și Germania (Nuremberg), în 2007, au demonstrat că administrarea endocannabinoidului anandamidă inhibă doză-dependent, dezvoltarea ulcerelor induse prin stres la șobolani și crește fluxul sanguin în mucoasa gastrică. Administrarea unui antagonist de sinteză anulează efectul anandamidei și agravează leziunile gastrice.

2.1.7. Efectul în cancer

Cercetări experimentale *in vitro* și *in vivo* pe tumori murine de origine imună (EL-4, LSA, P815) au evidențiat faptul că agoniștii receptorilor cannabinoidi cercetați (Δ 9-THC, Anandamida, HU 210) au stimulat apoptoza celulelor tumorale și a crescut rata de supraviețuire a șoarecilor. Studii *in vitro*, pe linii celulare tumorale umane cu leucemie și limfoame, au demonstrat susceptibilitatea acestora la cannabinoidi (Δ 9-THC, anandamida și HU 210), care au indus apoptoza. JWH-015, agonist selectiv al receptorilor CB2, a avut deosebita efect. Pretratarea cu un antagonist CB2 (SR144528) a antagonizat parțial apoptoza indusă de Δ 9-THC. Examinarea liniilor celulare tumorale umane studiate (Jurkat, Molt-4, Sup-T1) a relevat prezența receptorilor cannabinoidi CB2, și nu a celor CB1. Aceste rezultate demonstrează că receptorii cannabinoidi CB2, existenți în celulele maligne ale sistemului imun, pot reprezenta ținte potențiale pentru noi medicamente anticanceroase, selective pentru cancerul de origine imună.⁽³⁰⁾

Studiile cu ligand-radioactiv au relevat un număr semnificativ de receptori CB2 în splina normală. Cercetări experimentale, efectuate pe celule splenice normale de șoarece sau celule cu leucemie mieloidă au demonstrat că o funcție majoră a receptorilor CB2 este reprezentată de stimularea migrării. Ligandul endogen specific este 2-AG (2-arahidonoilglicerol) și acționează ca agent chemokinet. A fost pusă în evidență migrarea limfocitelor B și celulelor NK (Natural Killer), indusă de 2-AG.^(23, 25) S-a observat un sinergism de activitate între 2-AG și interleukina-3.

Alte cercetări au adus însă la lumină, efectul nefast al agoniștilor cannabinoidi (de origine vegetală, endogenă sau de sinteză), în sensul in-

ducerii proliferării celulelor canceroase, în unele linii celulare tumorale (glioblastom, cancer de sân). (31) De altfel, studii epidemiologice au evidențiat incidența înaltă de cancer de anumite tipuri (pulmonar, glioblastom, de prostată), la utilizatorii de cannabis ca drog.⁽¹¹⁾

2.1.8. Efectul în stări de greață și vomă

Efectul antiemetic al fitocannabinoidului delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC), în emeza indusă cu 5-hidroxitriptofan, are mecanism central și periferic.⁽¹⁰⁾

Medicamente cu mecanism agonist cannabinoid au fost deja autorizate (nabilona, dronabinol) în unele state (Canada, SUA, UK), ca antiemetice de rezervă, în profilaxia grețurilor și vomei induse de chimioterapia anticanceroasă.^(28,39) (A se vedea la punctul 3).

Atenție ! Trebuie excluși pacienții cu tipuri de cancer în care cannabinoidii stimulează proliferarea celulelor canceroase (conform cercetărilor recente: punctul 2.1.7).

2.2. Mecanismul de tip antagonist

2.2.1. Efectul în obezitate

Endocannabinoidii, pe calea receptorilor CB1 de la nivelul hipotalamusului, controlează pozitiv apetitul, consumul de alimente și balanța energetică.^(13, 34)

Blocajul receptorilor CB1 reduce consumul de alimente cu gust foarte bun.

Blocantele receptorilor CB1, modulând funcția cannabinoidă, au dovedit eficacitate în obezitate. În această direcție, a fost deja introdus în terapie un nou medicament, denumit *rimonabant (DCI)*, având ca indicații obezitatea și dependența de nicotină.

La ora actuală, se manifestă o nevoie acută de medicamente noi, eficiente și bine tolerate, pentru tratamentul obezității. deoarece obezitatea reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. În ceea ce privește obezitatea, prevalența acesteia s-a triplat din anul 1980, în țările dezvoltate, datele statistice arătând că 2/3 dintre bărbați și 1/2 dintre femei sunt supraponderali sau chiar obezi.

În tratamentul obezității, derivații amfetaminici anorexigeni, cu mecanism central dopaminergic, au efecte secundare de tip dopaminergic și simpatomimetic, la nivel central (insomnie, agitație) și periferic (hipertensiune, tahicardie, aritmii), precum și o sferă largă de contraindicații (boli psihice, hipertiroidie, tulburări ale somnului, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, aritmii, arterite). În

această categorie sunt anorexigenele: amfepramonom (Regenon®) și sibutraminum (Reductil®).

Orlistat, un alt medicament recomandat în obezitate, este inhibitor specific al lipazelor digestive și favorizează eliminarea lipidelor nedigerate prin scaun, dar nu are eficacitate în toate cazurile. În unele cazuri, după trei luni de tratament, greutatea nu scade cu minim 5%.

SCBE pare a fi un sistem cheie în obezitate.^(8,13) În acest sens pledează următoarele date din literatura de specialitate.

Tămăduitorii tradiționali utilizau cannabis ca stimulant al apetitului. Consumatorii de cannabis raportează adesea foame. *Tetrahidrocannabinoid (THC)* tratează pierderea în greutate la pacienții cu SIDA și cancer. Cannabinoidele cresc consumul de alimente cu gust foarte bun, la animale înfometate. SCBE pare a fi up-reglat la rozătoarele cu obezitate indusă genetic.

Hormonul adipocitar anorexigen, leptină, ce se află în concentrație înaltă în stare de sațietate, reglează negativ sinteza hipotalamică de anandamidă și de 2-AG, suprimând astfel semnalul endocannabinoid hipotalamic, la șobolani normali.

Activarea receptorilor endocannabinoidi CB1 crește nivelul semnalului endogen orexin.

SCBE are un rol important în homeostazia energetică, cu extensie asupra factorilor de risc cardiovascular. Cercetările efectuate la Bethesda, SUA, pe rozătoare obeze leptin-deficiente sau receptor CB1-deficiente demonstrează că endocannabinoidele, pe calea receptorilor CB1, provoacă creșterea preluării de mâncare în stare de înfometare, iar acțiunea este negativ reglată de leptină, în regiunile creierului implicate în controlul apetitului (hipotalamus, sistemul limbic și amigdala). Se remarcă șoarecii CB1-deficienți, ca fiind suplii, deci rezistenți la dietă ce induce obezitatea (DIO), în pofida preluării nutrițional-energetice similare cu șoarecii nepriviți de receptori CB1. Aceste studii experimentale sugerează că reglarea greutății corporale de către endocannabinoidele, pe calea receptorilor CB1, include pe lângă controlul central al apetitului și mecanisme metabolice periferice la nivelul ficatului și țesutului adipos.^(32,37) Astfel, receptorii CB1 din adipocite sunt implicați în controlul secreției de adiponectină și în activitatea lipoproteinlipazei. Endocannabinoidele și receptorii CB1 prezenți în ficat sunt up-reglați în caz de DIO. Activarea receptorilor CB1 crește *de novo* lipogeneza hepatică, prin activarea căilor de biosinteză a acizilor grași și reduce sensibilitatea la

insulină. Calea de biosinteză a acizilor grași pare să reprezinte o țintă moleculară comună, atât pentru efectul central asupra apetitului cât și pentru efectele periferice metabolice ale endocannabinoidelor. Blocanții receptorilor CB1 au efecte opuse.

2.2.2. Efectul în adicția la nicotină

Blocajul receptorilor CB1 reduce adicția la nicotină și motivația de continuare a fumatului. *Blocanții receptorilor CB1*, modulând funcția cannabinoidă, au dovedit eficacitate în adicția la nicotină. În această direcție, a fost deja introdus în terapeutică un nou medicament, denumit *rimonabant (DCI)*, având ca indicații dependența de nicotină și obezitatea.⁽²⁰⁾

La ora actuală, se manifestă o nevoie acută de medicamente noi, eficiente și bine tolerate, pentru oprirea fumatului, deoarece fumatul reprezintă una dintre problemele majore de sănătate publică.

Statisticile din UK arată că, fumatul este responsabil de 1 din 5 morți, omorând un număr de cca 114 000 persoane, anual. Aproximativ 70% dintre fumătorii adulți doresc să renunțe, dar renunțarea este dificilă datorită simptomelor declanșate de sevraj. (BHF, www.heartstats.org).

În tratamentul adicției la nicotină, terapia cu nicotină (gumă masticabilă) nu este eficientă în toate cazurile. Terapia cu bupropionum, indicat în sevrajul tabagic, are efecte secundare. Bupropion este un antidepresiv, inhibitor al recaptării noradrenalinei, serotoninei și dopaminei. Prezintă risc crescut de convulsii și este contraindicat în epilepsie. De asemenea este contraindicat și în anorexie nervoasă și bulimie.

SCBE pare a fi un sistem cheie în adicția la nicotină.

Mecanismele neurobiochimice implicate în adicția la fumat sunt următoarele. Consumul cronic de nicotină stimulează continuu SCBE, în nucleul accumbens, parte a căii mesolimbice a plăcerii corelată cu învățarea stimulată de răsplată și efectele hedoniste ale medicamentelor adictive. Dopamina eliberată în nucleul accumbens contribuie la motivația fumătorilor de a beneficia de efectele nicotinei.

2.2.3. Efectul în consumul și adicția la alcool

SCBE, pe calea receptorului CB1, pare a avea rol în *comportamentul de consum excesiv de alcool, precum și dezvoltarea adicției și toleranței la alcool.*^(1,2)

În acest sens, cercetări experimentale recente au evidențiat creșterea biosintezei de endocan-

nabinoizi, AEA și 2-AG, prin tratament cronic cu alcool. Consecutiv, stimularea persistentă a receptorilor CB1, de către concentrațiile crescute de AEA și 2-AG, antrenează compensator reglarea down a receptorilor CB1, cu instalarea toleranței la alcool.

Aceste date au fost confirmate și de cercetările ulterioare, care au demonstrat că activarea receptorilor CB1 antrenează dorința de alcool, iar blocarea receptorilor CB1, cu antagonistul SR 141716A, suprimă preluarea voluntară de alcool de către șobolani. În consecință, *blocantele receptorilor CB1* pot fi utilizate în managementul consumului și adicției la alcool.

Atenție! Observațiile de farmacotoxicologie preclinică, efectuate asupra antagoniștilor cannabinoidi, în diverse modele experimentale, trebuie luate în considerare și cercetate intensiv și extensiv, în cadrul studiilor clinice, pre- și post-marketing, privind noile medicamente de tip antagonist cannabinoid. *Pentru antagoniștii cannabinoidi, deja introduși în terapeutică (așa cum este rimonabant), este absolut necesar să se inițieze studii postmarketing de farmacoepidemiologie, privind potențialul farmacoepidemiologic datorat efectelor secundare demonstrate deja (depresie melancolică, anxietate, pierdere în greutate până la cașexie, exacerbarea disfuncțiilor endoteliale și creșterea mortalității cardiovasculare, etc).*

2.3. Mecanismul indirect, de creștere a nivelurilor de endocannabinoidi, prin inhibarea enzimelor de degradare a endocannabinoidilor

2.3.1. Efectul în anxietate, durere, boli neurodegenerative și cancer

Inhibitorii enzimelor ce catalizează degradarea endocannabinoidelor (FAAH și MAGL) ar putea avea utilitate terapeutică, ca urmare a creșterii concentrației și efectelor endocannabinoidelor, în țesuturile în suferință (stres celular sau degenerare celulară), posibil fără efecte în alte țesuturi.

Astfel, *inhibitorii anandamid- hidrolazei* (enzima ce degradează anandamida) ar putea fi utili în managementul anxietății, durerii, unor boli neurodegenerative și cancer.⁽⁶⁾

De asemenea, monitorizarea nivelurilor enzimei ar putea oferi markerul molecular dorit pentru femeile gravide predispuse la avort spontan. Anandamid hidrolaza acționează ca un punct de control la intersecția dintre hormonii și citokinele ce controlează sarcina. Progesteronul crește nivelurile de anandamid hidrolază și astfel reduce concentrația de anandamidă.

Atenție! Trebuie reținute posibilele contraindicații ale acestor inhibitori ai enzimelor ce degradează endocannabinoidele, fundamentate pe reacțiile adverse induse de nivelurile crescute de endocannabinoid. Astfel, de exemplu, s-a observat că nivelurile joase de anandamid-hidrolază par a contribui la avortul spontan. Acest fenomen poate fi un efect secundar al anandamidei, care pe calea receptorilor CB1 poate induce, la concentrații ridicate, moartea celulară și sistarea implantării blastocitelor. Ca urmare, o probabilă contraindicație a viitoarelor medicamente inhibitoare de anandamid – hidrolază este sarcina.

2.3.2. Efectul în hipertensiunea arterială

Cercetări experimentale recente evaluează potențialul farmacoterapeutic al inhibitorilor enzimei FAAH, în tratamentul hipertensiunii arteriale.

În acest scop, a fost cercetată performanța cardiacă, la șoareci FAAH-knockout comparativ cu șoarecii normali. Parametrii cardiovasculari bazali, funcția sistolică și diastolică, precum și sensibilitatea baroreflexelor a fost similară la cele două categorii de șoareci. Totuși, la șoarecii FAAH-knockout efectele cardiovasculare ale anandamidei administrate au fost potențate, înregistrându-se efecte mai intense hipotensive și deprimante ale contractilității cardiace, comparativ cu șoarecii normali. Nivelurile miocardice ale endocannabinoidelor AEA (anandamida) și OEA au fost mai înalte la șoarecii FAAH-knockout, dar nu și cele ale endocannabinoidului 2-AG.⁽³³⁾

Alte mecanisme, extra-SCBE

2.4.1. Efectul anticonvulsivant, antiepileptic

Cannabis a fost utilizat în medicina tradițională, inclusiv pentru tratamentul epilepsiei. Efectul anticonvulsivant a fost evidențiat experimental pentru cannabidiol (*CBD*), care a prezentat efect anticonvulsivant similar fenitoiniei. Mecanismul efectului anticonvulsivant al *CBD*, a fost relevat cu dexanabinol (cannabinoid de sinteză), care s-a comportat ca antagonist al receptorilor NMDA ai glutamatului.⁽⁵⁾

Blocajul receptorilor CB1 induce activitate epileptică, în lobul temporal. *Atenție!* trebuie acordată medicamentelor antagoniste CB1 (ca de ex. rimonabant), care administrate în timpul sarcinii, pot induce la făt sau nou-născut, sindrom epileptic.

Este interesant de cercetat o eventuală și posibilă implicație a SCBE în potențialul antiepileptic al organismului, prin mecanismul indirect, de feed-back

negativ asupra eliberării de glutamat în sinapsele glutamatergice. Mecanismul este cunoscut și descris pentru endocannabinoidele biosintetizate și eliberate din postsinapsa glutamatergică, via receptorilor CB1 situați la nivelul presinapsei glutamatergice. ^(9,29)

3. Medicamente noi, cu mecanisme de acțiune la nivelul SCBE

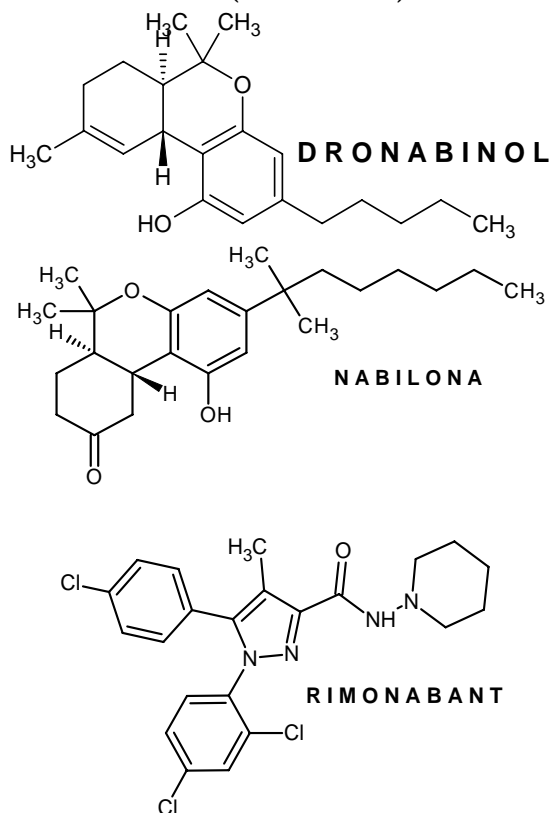
Medicamente noi, cu mecanisme la nivelul SCBE, sunt deja introduse în terapeutică sau se află în studiu avansat (Tabelul I, Figura 1, figura 2).

3.1. Medicamente noi, introduse în terapeutică

Sunt:

- Rimonabant (*antagonist sintetic al receptorilor CB1*) indicat ca anorexigen și adjuvant în tratamentul obezității, și în adicția la nicotină;
- Dronabinol (*agonist sintetic al receptorilor CB1*) indicat ca antiemetic și orexigen;
- Nabilona (*agonist sintetic al receptorilor CB1*) indicat ca antiemetic și orexigen.

RIMONABANT (SR 141716)



Antagonist de sinteză al receptorilor CB1, într-o **Figura 1.** Structurile chimice pentru agonști (dronabinol, nabilona) și antagoniști (rimonabant) cannabinoizi, introduși în terapeutică

dus de Rinaldi- Carmona și colab., în anul 1994.

Mecanism:

Are mecanism direct de acțiune, fiind antagonist sintetic al receptorilor de tip CB1.

Conform studiilor *in vitro*, antagoniștii cannabinoizi par să acționeze ca *agoniști inverși* (agoniști ce transformă conformația inactivă a receptorului, în conformația cea mai slab activă). De altfel, s-a observat faptul că cca 85% dintre medicamentele încadrate ca antagoniști par să fie *agoniști inverși*. ⁽²⁴⁾

Farmacodinamie:

Se cunoaște că fitocannabinoidul THC (tetrahidrocannabinoid) scade pragul de stimulare a hipotalamusului lateral necesar pentru antrenarea alimentării, generând astfel efect orexigen. Endocannabinoidul anandamidă, administrat în hipotalamusul ventromedial, stimulează apetitul la șobolani. ⁽²¹⁾

Rimonabant, ca și semnalul anorexigen endogen leptina (adipocitokină), crește pragul de stimulare a hipotalamusului lateral necesar pentru antrenarea alimentării, având astfel efect anorexigen și scăzând stimularea hrănirii. Leptina suprimă cannabinoizii hipotalamici. Rimonabant blochează alimentarea indusă de orexigenul endogen Orexin- A prin activarea receptorilor Orexin (Ox1r).

Asocierea rimonabant (antagonist al receptorilor cannabinoizi CB1) cu naloxon (antagonist al receptorilor opioizi μ și κ) potențează semnificativ supresia preluării de hrană, prin blocajul celor două sisteme orexigene.

Efectul major al rimonabantului este de reducere preferențială a consumului de alimente gustoase. Dar diminuează și consumul celor mai puțin gustoase.

Este de reținut faptul că, experimental, rimonabant a indus efect anti-supt, în primele 24 de ore de la naștere, reversibil la tratament cu un agonist al receptorilor CB1. Se cunoaște că endocannabinoidele AEA (anandamida) și 2-AG sunt prezente în laptele matern animal și uman, având un rol stimulator în supt. ⁽¹⁶⁾

Rimonabant, prin blocarea receptorilor cannabinoizi din țesutul adipos, induce experimental expresia genelor pentru adiponectină, adipocitokină cu efecte antiaterosclerotice și antidiabetice.

Farmacoterapie:

Medicamentul rimonabant a fost autorizat în USA de către FDA, cu indicații ca anorexigen și adjuvant în tratamentul obezității, precum și în dependența de nicotină.

În UE a fost autorizat de către EMEA (în iulie

2006), fiind indicat la următoarele categorii de pacienți:

- obezi cu indexul de masă corporală BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$;
- supraponderali cu indexul de masă corporală BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ și cu factori de risc asociați (dislipidemie, diabet tip 2).

Posologie: 5-20 mg/zi, înainte de micul dejun; adulți peste 18 ani, 20 mg/zi.

La oprirea tratamentului cu rimonabant, se poate înregistra un revers gradat al pierderii în greutate.

Farmacotoxicologie:

Efecte adverse semnificate:

greață, vomă, diaree, gură uscată, anorexie; **depresie** (vezi mai jos), anxietate, iritabilitate, nervozitate, dereglări de somn, slăbirea memoriei, amețeli, parestezie, hipoestezie, sciatică, valuri de căldură, astenie, slăbirea atenției; tendonite, crampe musculare; prurit, hiperhidroză; *mai puțin obișnuit* sughițuri, furie, agresivitate, ideeație de suicid; *rar* halucinații.

Depresia:

Pacienții și supraveghetorii vor fi informați asupra riscului de depresie și sfătuiți să oprească tratamentul și să ceară sfatul medicului, dacă simptomele apar.

Precauții:

epilepsie; istoric de ideeație de suicid ori de stări depresive (se evită cu excepția lipsei de alternativă terapeutică); vârstnici peste 75 de ani; insuficiență hepatică (se evită dacă este severă).

Contra-indicații:

boli depresive majore, tratament concomitent cu antidepresive; boli psihiatrice necontrolabile; insuficiență renală severă; sarcină; alăptare

Interacțiuni: concentrația plasmatică a rimonabantului este crescută de ketoconazol, care este inhibitor enzimatic.

(British National Formulary: http://www.bnf.org/bnf/bnf/55/3387.htm#_3387.1; <http://www.bnf.org/bnf/bnf/55/129841.htm#this>; <http://www.bnf.org/bnf/bnf/55/41001i1071.htm>;

EMA: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/acomplia/acomplia.htm>)

Rezultatele studiilor preclinice, cu rimonabant:

- Cercetările preclinice, efectuate pe animalele de laborator, au evidențiat următoarele efecte, pentru rimonabant:
- Administrat intracerebroventricular, rimonabant scade apetitul la șobolani în stare de sațietate sau la post;

- În administrare periferică, rimonabant diminuează preluarea de hrană, mărește consumul de energie, descrește lipogeneza semnificativ, cu scăderea depunerilor adipoase, dar cu conservarea masei musculare;⁽⁸⁾
- Rimonabant atenuează hiperfagia indusă de anandamidă sau tetrahidrocannabinol, prin blocajul receptorilor CB1 implicați în orexie; Șoarecii CB1-knock out mănâncă mai puțin în comparație cu cei normali și sunt mai supli, au rezistență la dieta de inducere a obezității (DIO);⁽³⁷⁾ Șoarecii CB1-knock out prezintă un comportament hiperdipsic redus la soluția gustoasă de sucroză
- Șoarecii nou-născuți, tratați cu rimonabant, la fel ca cei CB1-knock out, sunt lipsiți de comportamentul de inițiere a suptului, în primele 24 de ore, cu consecințe fatale; efectul anti-supt este reversibil la tratament cu un agonist al receptorilor CB1;
- Blocajul CB1 realizat de rimonabant are eficiență mai mare la șoarecii înfomețați sau privați de hrană. În aceste condiții, sunt crescute eliberarea cannabinoidelor endogene și exprimarea receptorilor CB1. Ori s-a demonstrat că eficacitatea unora dintre antagoniști este mai înaltă dacă receptorul antagonizat este up-reglat sau over-exprimat;
- Înaintarea în vârstă pare să scadă acțiunile centrale ale cannabinoidelor; Dacă o scădere similară corelată cu vârsta, se demonstrează la om, s-ar putea explica apariția anorexiei la vârstnici;
- Șobolani tratați cu rimonabant, după 5 zile, dezvoltă toleranță la efectul asupra apetitului, dar pierderea în greutate persistă;
- La șobolani Zucker-obezi, care au niveluri înalte hipotalamice de endocannabinoid 2-AG, rimonabant provoacă efecte mai mari de inhibiție a preluării hranei și de scădere în greutate, precum și o dezvoltare a toleranței mai întârziată, comparativ cu șobolani normali (13 zile, față de 4 zile).
- Întreruperea tratamentului cu rimonabant induce un efect advers hiperfagic de tip rebound, manifestat după 4-5 zile de la sistare, consecutiv instalării unei sensibilizări a receptorilor cu externalizarea acestora (reglare – up); Recurența hiperfagiei în perioada de întrerupere a tratamentului nu antrenează creșterea în greutate, iar pierderea în greutate continuă;
- Animalele tratate cu rimonabant scad mai

mult în greutate, comparativ cu perechile lor netratate, deși ingerează cantități similare de hrană; Acest fenomen sugerează existența altui mecanism de acțiune al rimonabantului pentru efectul de pierdere în greutate, pe lângă cel de scădere a preluării calorice prin hrană; Astfel, la șoarecii deveniți obezi prin dieta impusă și tratați cu rimonabant, s-a înregistrat o creștere a oxidării acizilor grași, însoțită de scăderea nivelului acizilor grași liberi plasmatici, fenomen ce ar putea fi mediat printr-o stimulare a activității simpatice în hipotalamus;

- Creșterea sensibilității insulinei indusă de rimonabant este mediată pe calea receptorilor CB1 și efectul este absent la șoareci CB1-knock out.
- Toate aceste rezultate sugerează rolul important al SCBE, în comportamentul de hrănire și în modularea preluării der hrană în corelație cu simțul gustului.

Rezultatele studiilor clinice, cu rimonabant:

Studiul clinic RIO-LIPIDS, de eficacitate în sindromul metabolic ⁽¹⁷⁾

Se consideră că pacienții cu sindrom metabolic prezintă o constelație de factori de risc cardiovascular, ce cresc dramatic probabilitatea unui atac de cord, deoarece țesutul adipos secretă o serie de adipocitokine, dintre care unele au rol proinflamator (TNF, PCR). Cel puțin trei din următorii factori de risc trebuie să fie prezenți:

- obezitate abdominală (apreciată prin circumferința taliei);
- hipertensiune arterială;
- niveluri crescute de trigliceride;
- niveluri scăzute de HDL;
- creșterea rezistenței la insulină, cu niveluri anormale de glucoză, pe nemâncate;

Rimonabant poate controla sindromul metabolic, prin următoarele efecte:

- scade greutatea corporală și obezitatea abdominală (circumferința taliei);
- îmbunătățește concentrațiile de lipide și glucoză sanguină (marker de rezistență la insulină), la pacienți obezi și supraponderali.

Studiul *RIO-LIPIDS* a fost multicentric (67 centre, din 8 state), randomizat, dublu-orb, controlat vs placebo, extins p timp de 2 ani (2001-2003). La începutul studiului, cei 1036 de pacienți cu sindrom metabolic incluși au avut indexul de masă corporală (BMI) între valorile 27-40 kg/m², iar raportul colesterol total/HDL peste 4,5 la femei și

peste 5 la bărbați. Dieta a fost hipocalorică, pe tot timpul studiului.

După un an de tratament cu rimonabant sau placebo, procentele de pacienți cu sindrom metabolic, înregistrate, au fost respectiv de: 26% (pentru rimonabant 20 mg/ zi), 40% (pentru rimonabant 20 mg/zi) și 41% (pentru placebo).

Reacțiile adverse înregistrate mai frecvent au fost: greață, amețală, infecții respiratorii, anxietate, diaree, insomnie.

Studiul clinic RIO-NORTH AMERICA, de eficacitate asupra greutateii corporale și factorilor de risc cardiometabolici, la pacienți supraponderali și obezi ⁽³⁵⁾

Studiul a fost de fază III, multicentric (64 centre din SUA și 8 din Canada), dublu-orb, randomizat, controlat vs. placebo, extins pe timp de doi ani (august 2001 – aprilie 2004). Studiul a investigat efectul tratamentului cu rimonabant (5 mg/zi sau 20 mg/zi) asociat cu dietă hipocalorică, asupra greutateii corporale și factorilor de risc cardiometabolici, la 3045 pacienți supraponderali (BMI > 27) sau obezi (BMI > 30).

Rimonabant a demonstrat eficacitate în: reducerea foamei, îmbunătățirea nivelurilor HDL și sensibilității insulinei. Efectele tratamentului cu 20mg/zi rimonabant, privind reducerea greutateii corporale și circumferinței corporale, au fost modeste dar susținute. Factorii de risc cardiometabolic (trigliceride și HDL) au fost influențați favorabil. Efectele au avut semnificație statistică, față de placebo.

După primul an de studiu, pacienții obezi cu indice de masă corporală peste 30 (BMI > 30), tratați cu rimonabant în dozele de 5 mg sau 20 mg, au avut pierderi medii în greutate de 3,4 kg și respectiv 6,6 kg, comparativ cu cei tratați cu placebo la care scăderea a fost de numai 1,7 kg.

Factorii de risc CV (HTA și nivelurile de LDL) nu au fost îmbunătățiți în acest studiu RIO, în pofida așteptărilor după cercetările preclinice pe șobolan.

Reacțiile adverse semnalate au fost: greață, diaree, rinofaringită, anxietate, insomnie.

Studiul clinic STRATUS – US, de eficacitate în dependența de nicotină ⁽¹⁷⁾

Studiul a inclus indivizi ce fumau în medie 23 de țigări pe zi.

Tratamentul cu rimonabant a dublat cazurile de renunțare la fumat, acestea reprezentând 28% în grupul tratat, față de 16% în grupul placebo. Grupul tratat cu rimonabant a rămas abstinent timp de 4

săptămâni, după întreruperea tratamentului.

Creșterea în greutate, la indivizii cu indici de masă corporală normali, a fost în medie, de 1,7 Kg la lotul placebo și 0,5 Kg la tratați. La pacienții obezi, creșterile au fost în medie de 2,1 Kg pentru lotul placebo și respectiv 0,4 Kg la tratați.

NABILONA (DCI)

Este *cannabinoid de sinteză, cu structură triciclică* incluzând benzopiranol dimetilat, întâlnit și în structura fitocannabinoidului THC.

Farmacodinamie:

Are mecanism direct, fiind agonist farmacologic al receptorilor endocannabinoidilor.

Rezultatele studiilor clinice arată că eficacitatea antiemetică a nabilonei este superioară antiemeticelor cu mecanism antidopaminergic (cum sunt proclorperazina, tioproperazina și metoclopramid).

Farmacoterapie:

Înregistrat ca antiemetic de rezervă, în profilaxia grețurilor și vomiei induse de chimioterapia anticanceră, în: Canada, USA, UK și Mexic.

Indicații:

greață și vomă provocată de chimioterapia citotoxică, rezistentă la antiemeticile convenționale (sub supraveghere atentă, preferabil în spital)

Posologie: 1-2 mg x 2/zi.

Inițial 1mg de 2ori/zi, crescând dacă este necesar la 2mg de 2ori/zi, pe tot parcursul ciclului de terapie citotoxică și, dacă este necesar, încă 48 ore după ultima doză a fiecărui ciclu; maxim 6 mg zilnic, luate divizat în 3 doze. Prima doză trebuie luată în noaptea dinaintea inițierii tratamentului citotoxic și a doua doză cu 1-3 ore înaintea primei doze de medicament citotoxic; Pentru copii și adolescenți sub 18 ani se consultă protocolul local de tratament (de uz fără licență).

Farmacotoxicologie:

Efecte adverse:

Somnolență, vertij, euforie, gură uscată, ataxie, tulburări de vedere, dificultăți de concentrare, tulburări de somn, disforie, hipotensiune, durere de cap și greață; deasemenea confuzie, dezorientare, halucinații, psihoză, depresie, scăderea coordonării, tremor, tahicardie, scăderea apetitului alimentar, și durere abdominală.

Atenție ! Efectele de comportament:

Pacienții trebuie să fie făcuți conștienți privind posibilele modificări ale stării de dispoziție (euforie, disforie) și alte efecte adverse de comportament

(*halucinații, psihoză*). Efectele adverse asupra stării mentale pot persista timp de 48–72 ore după sistarea tratamentului.

Precauții:

Istoric de tulburări psihiatrice; vârstnici; hipotensiune; boală cardiacă; sarcină; conducători auto. Somnolența poate afecta performanța îndemănarilor (ex. șofaj); Efectele alcoolului sunt potențate.

Contra-indicații: insuficiență hepatică severă, alăptare la sân.

Interacțiuni:

Asocierea nabilonei cu alcool, anxiolitice și hipnotice potențează efectul sedativ al nabilonei. (British National Formulary: <http://www.bnf.org/bnf/bnf/55/3449.htm#this>; <http://www.bnf.org/bnf/bnf/55/41001i629.htm>;

WIKIPEDIA: <http://en.wikipedia.org/wiki/Nabilone>)

DRONABINOL (DCI)

Este *izomerul levogir al fitocannabinoidului trans-delta-9-THC*, oficializat în Farmacopeea Americană (USP).

Farmacodinamie:

Are mecanism direct, fiind agonist farmacologic al receptorilor endocannabinoidilor.

Rezultatele studiilor clinice arată că eficacitatea antiemetică a dronabinolului este similară sau chiar superioară antiemeticelor cu mecanism antidopaminergic (cum sunt proclorperazina, tioproperazina și metoclopramid).

Farmacoterapie:

Este autorizat în USA, de către FDA și este indicat:

- din 1985, ca antiemetic de rezervă, în cazurile refractare de grețuri și vărsături induse de chimioterapia anticanceră;⁽²⁸⁾
- din 1992, ca orexigen, în cașexia bolnavilor cu SIDA.⁽⁴⁾

Posologie: 5 mg x 2 / zi, pre-prandial, la pacienți HIV pozitivi.

Farmacotoxicologie:

Efectele secundare psihotrope semnalate sunt minime și dispar în intervalul de timp dintre doze.

3.2. Medicamente noi, în studiu clinic, pre-marketing

În faza a III-a, se află studiile clinice pentru eficacitate în tratamentul durerii neuropatice și

canceroase. (ver <http://www.gwpharm.com>)

Medicamentul *Sativex*[®], asociere de două fitocannabinoidoide (THC și cannabidiol), urmează să fie înregistrat în Canada și UK, cu indicație în:

- boli neurodegenerative ca scleroza multiplă, pentru tratamentul durerii neuropate și tulburărilor de mișcare (contractii musculare și tremurături); recuperarea traumatismelor craniocerebrale. (ver <http://www.cannabis-trial.plymouth.ac.uk>; ver <http://www.pharmoscorp.com>)

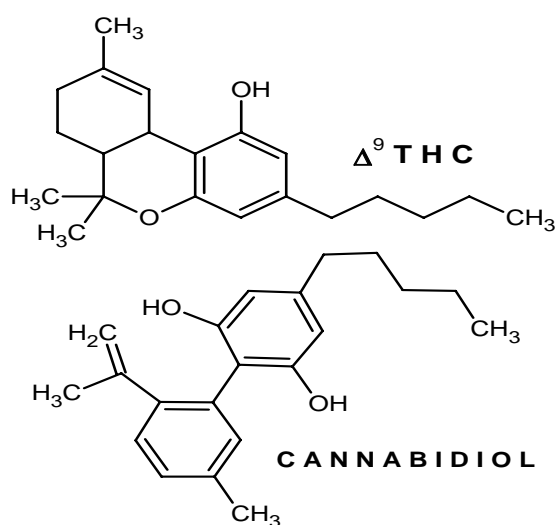


Figura 2. Structurile chimice pentru fitocannabinoidoidele asociate (9-THC și cannabidiol) în medicamentul *Sativex*, introdus în terapeutică

3.3. Medicamente noi, în studiu preclinic

În studiu preclinic, de fază I, se află compusul URB597, cercetat pentru efectul antidepresiv, la McGill University, SUA. Mecanismul este indirect. URB597 acționează prin creșterea nivelurilor de endocannabinoidoide, ca urmare a inhibării degradării acestora. Autorii consideră URB597 este non-psihotrop și non-adictiv.

Acest tip de mecanism ar putea deschide era unei noi serii de antidepresive, cu mecanism cannabinoid de ridicare a tonusului timic.

4. Medicamente clasice, cu mecanism adiacent cannabinoid

Cercetări experimentale recente, pe animale de laborator, au evidențiat un mecanism de acțiune agonist pe receptorii cannabinoidoizi, adiacent celui deja cunoscut, pentru trei medicamente clasice și anume ⁽¹⁵⁾:

- indometacin (AINS);
- flurbiprofen (AINS injectabil intraspinal);
- propofol (anestezic general).

Este acum evident faptul că, antiinflamatorul indometacin produce astfel efecte secundare induse nu numai de mecanismul cunoscut anterior de tip inhibitor neselectiv al ciclooxigenazei (COX), ci și de mecanismul nou descoperit activator al SCBE.

În plus, a fost demonstrat faptul că antiinflatoarele nesteroidiene (AINS) inhibitoare neselective sau specifice de COX-2, inhibă și FAAH (enzima de degradare a endocannabinoidoidelelor amide, ca AEA), la concentrațiile relevante farmacologic. Prin acest mecanism, medicamentele AINS pot crește concentrațiile de endocannabinoidoide și tonusul SCBE. La pH-ul acid din țesuturile inflamate, AINS-urile cu structură de acizi carboxilici au potență sporită inhibitoare FAAH.

Date recente arată că, endocannabinoidoidele (AEA și 2-AG) pot fi biotransformate și de ciclooxigenază-subtipul 2 (COX-2), enzimă ce intervine în biosinteza prostaglandinelor proinflamatorii. Astfel, medicamentele antiinflamatoare, inhibitoare specifice de COX-2 (cum sunt coxibele), dar într-o anumită măsură și cele neselective clasice, pot crește nivelurile de cannabinoidoide, chiar prin mecanismul lor propriu de acțiune antiinflamatoare. Este posibil ca unele dintre RA descoperite postmarketing pentru coxibe să se datoreze acestui fenomen, exacerbând printr-o farmacoterapie agresivă.

5. Concluzii

Utilizarea în terapeutică a unor medicamente cu acțiune la nivelul SCBE (agoniști, antagoniști sau modulatori enzimatici) necesită și depinde de o cunoaștere completă și înțelegere profundă a acestui sistem semnalizator atât de complex și contradictoriu, din punct de vedere al implicațiilor fiziologice și patologice.

Este de subliniat faptul că au fost deja introduse pe piața farmaceutică, medicamente cu efecte la nivelul SCBE (ca: rimonabant, nabilona, dronabinol), în pofida cunoașterii încă incomplete a acestui sistem endogen. Cu atât mai mult, sunt necesare pentru aceste medicamente, cercetări fundamentale mai aprofundate, precum și studii clinice mult mai exhaustive, inclusiv de farmacoepidemiologie postmarketing, în faza a IV-a.

La evaluarea efectelor secundare previzibile, a patologiei iatrogene și potențialului farmacoepidemiologic, trebuie luate în considerație sfera largă de

efecte ale SCBE, precum și corelațiile complexe cu alte sisteme semnalizatoare.

Ca și în cazul celorlalte sisteme semnalizatoare endogene, farmacoterapia agresivă poate antrena tulburări, fie prin exacerbarea, fie prin anihilarea unor funcții ale sistemului. Pentru a evalua corect farmacografia ce respectă echilibrul fiziologic al SCBE, sunt necesare evidențe relevate de studii extinse, supuse metaanalizei statistice.

Deasemenea să nu minimalizăm faptul că SCBE, ca și sistemul opioid endogen, permite și este legat istoric de riscul de abuz și dependență, precum și de potențialul inducerii de stări psihotice.

În final, considerăm că rămâne în discuție dilema primordială, care însoțește și va însoți mereu creația științifică a omului, evident și în domeniul farmacoterapiei cannabinoid: „a se deschide sau nu, această cutie a Pandorei”?!

BIBLIOGRAFIE

1. **Basalingappa L, Hungund, Basavarajappa BS.** Role of Endocannabinoids and Cannabinoid CB1 Receptors in Alcohol-Related Behaviors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004;1025:515-527
2. **Basavarajappa BS et al.** Rol of the endocannabinoid system in the development of tolerance to alcohol. *Alcohol.* 2005;40(1):15-24
3. **Batkai S, Pacher P, Osei-Hyiaman D, Radaeva S, Liu J, Harvey-White J, Offertaler L, Mackie K, Rudd A, Bukoski RD, Kunos G.** Endocannabinoids acting at CB1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation.* 2004;110: 1996-2002.
4. **Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al.** Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10:89-97
5. **Bradley EA.** Endocannabinoids and Their Implications for Epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2004;4(5): 169-173
6. **Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, et al.** Are cannabinoids an effective and safe treatment - option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323:13-16
7. **Conti S, Costa B, Colleoni M, Parolaro D, Giagnoni G.** Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol.* 2002;135:181-187.
8. **Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thone-Reineke C, Ortman S, Tomassoni F, Cervino C, Nisofi E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U.** The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *Clin Invest.* 2003 Aug;12(3):423-31
9. **Cristea AN, Velescu Br S.** Sistemul cannabinoid endogen. Funcții fiziologice, implicații patologice și perspective

farmacologice. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology* 2008; XII (1):141-147

10. **Darmani NA, Johnson C.** Central and peripheral mechanisms contribute to the antiemetic actions of delta-9-tetrahydrocannabinol against 5-hydroxytryptophan-induced emesis. *Eur J Pharmacol* 2004;488:201-212
11. **de Jong FA, Engles FK, Mathijssen RJH, van Zuylen L, Verweij J, Peters, RPH, Sparreboom A.** Medicinal cannabinoids in oncology practice: Still a bridge too far?. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(13):2886-2891
12. **di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L.** The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3: 771-784.
13. **di Marzo V, Matias I.** Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci.* 2005;8:585-89
14. **Ford WR, Honan SA, White R, Hiley CR.** Evidence of a novel site mediating anandamide-induced negative inotropic and coronary vasodilator responses in rat isolated hearts. *Br. J. Pharmacol* 2002; 135:1191-1198.
15. **Fowler CJ.** Possible involvement of the endocannabinoid system in the actions of three clinically used drugs. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(2):59-61
16. **Fride E, Bregman T, Kirkham TC.** Endocannabinoids and Food Intake: Newborn Suckling and Appetite Regulation in Adulthood. *Experim Biology and Medicine.* 2005;230:225-234
17. **Greener M.** A gift from the gods ? *Pharmacy update* 2005;1: 23 – 25
18. **Hiley CR, Ford WR.** Endocannabinoid as mediators in the heart: a potential target for therapy of remodeling after myocardial infarction?; *British Journal of Pharmacology* 2003; 138:1183-1184
19. **Hill MN, Gorzalka BB.** Is there a role for the endocannabinoid system in the etiology and treatment of melancholic depression; *Behav Pharmacol.* 2005; 16(5-6):333-52
20. **Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, et al.** Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:322-328.
21. **Jamshidi N, Taylor DA.** Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol.* 2001; 134(6): 1151-4
22. **Jiang W, Zhang Y, Xiao L.** Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J. Clin. Invest.* 2005 ;115 (11): 3104–16.
23. **Jorda MA, Verbakel SE, Valk PJM, Vankan-Berhoudt YV, Maccarrone M, Finazzi-Agro A, Lowenberg B, Delwel R.** Hematopoietic cells expressing the peripheral cannabinoid receptor migrate in response to the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol; *Blood* 2002;99(8):2786-2793
24. **Kenakin T.** Efficacy as a vector: the relative prevalence and paucity of inverse agonism. *Mol. Pharmacol.* 2004;65: 2 – 11
25. **Kishimoto S, Muramatsu M, Gokoh M, Oka S, Waku K, Sugiura T.** Endogenous Cannabinoid Receptor Ligand Induces the Migration of Human Natural Killer Cells; *J. Biochem.* 2005; 137(2): 217 - 223.
26. **Lake KD, Compton DR, Varga K, Martin BR, and**

- Kunos G.** Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats is mediated by CB1-like cannabinoid receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997; 281, 1030-1037.
- 27. Lake KD, Martin BR, Kunos G, and Varga K.** Cardiovascular effects of anandamide in anesthetized and conscious normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*, 1997; 29, 1204-1210
- 28. Lane M, Vogel CL, Ferguson J, et al.** Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6:352-359
- 29. Lutz B.** On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochem pharmacol*. 2004;68 (9):1691-1698
- 30. McKallip RJ, Lombard C, Fisher M, Martin BR, Ryu S, Grant S, Nagarkatti PS, Nagarkatti M.** Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblast disease; *Blood* 2002;100(2):627-634
- 31. McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS.** Delta-9-Tetrahydrocannabinol enhances Breast cancer growth and metastasis by suppression of antitumor immune response. *J. Immunol*. 2005;174(6):3281-3289.
- 32. Osei-Hyiaman D, Depetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S,Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, Kunos G.** Endocannabinoid action at hepatic CB1 receptors regulates fatty acid synthesis: role in diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2005; 115:1298-1305.
- 33. Pacher P, Batkai S, Osei-Hyiaman D, Offertaler L, Liu J, Harvey-White J, Brassai A, Jarai Z, Cravatt BF, Kunos G.** Hemodynamic profile, responsiveness to anandamide, and baroreflex-sensitivity of mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H533-H541
- 34. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R.** The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*. 2006;27(1):73 -100.
- 35. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J.** RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients; *JAMA*. 2006; 295:761-775.
- 36. Randall MD, Harris D, Kendall DA, Ralevic V;** Cardiovascular effects of cannabinoids, *Pharmacol. Ther*. 2002;95:191-202.
- 37. Ravinet Triilou C, Delgorge C, Menet C, Arnone M, Soubrie P.** CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(4):640-8
- 38. Richardson JD, Kilo S, Hargreaves KM.** Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. *Pain*. 1998;75:111-119
- 39. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, et al.** Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: Quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323:16-21
- 40. Wagner JA, Hu K, Karcher J, Bauersachs J, Schafer A, Laser M, Han H, Ertl G.** CB1 cannabinoid receptor antagonism promotes remodelling and cannabinoid treatment prevents endothelial dysfunction and hypotension in rat with myocardial infarction. *Br.J.Pharmacol*. 2003;138:1253-60.
- 41. Wagner JA, Jarai Z, Batkai S, Kunos G.** Hemodynamic effects of cannabinoids: coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB(1) receptors. *Eur J Pharmacol*, 2001; 423: 203-210.
- 42. Wagner JA, Varga K, Kunos G.** Cardiovascular actions of cannabinoids and their generation during shock. *J. Mol Med*. 1998;76:824-836
- 43. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al.** Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1517-1526