

Upotreba kanabinoida u multiploj sklerozi

PREPORUKE

Ivan Adamec, Tereza Gabelić, Barbara Barun, Ivana Zadro, Marija Bošnjak Pašić

Klinika za neurologiju, KBC Zagreb,

Referentni centar za demijelinizacijske bolesti Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske

UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava. U najvećem broju bolesnika, oko 85%, bolest je u početku relapsno remitirajućeg tijeka, dok kod ostalih postoji progresija neurološkog oštećenja od samog početka bolesti. Liječenje MS-a se može podijeliti na imunomodulacijsko i simptomatsko. Cilj imunomodulacijskog liječenja je smanjenje kliničke aktivnosti bolesti, odnosno smanjenje broja relapsa i usporenje progresije neurološkog oštećenja, te smanjenje radiološke aktivnosti bolesti. Postoji već velik broj registriranih imunomodulacijskih lijekova za liječenje relapsno remitirajućeg MS-a uz mnoge lijekove u fazi istraživanja. S druge strane liječenje MS-a uključuje i liječenje simptoma bolesti. Najčešći simptomi s kojima se oboljeli od MS-a javljaju su spastičnost, bol, umor, tremor, poremećaj mokrenja i stolice te seksualna disfunkcija.

Od pripravaka koji se koriste za simptomatsko liječenje MS-a od nedavno su u Hrvatskoj odobreni kanabinoidi. Njihov učinak temelji se na prisutnosti kanabinoidnih receptora u središnjem živčanom sustavu za koje se oni vežu te dovode do smanjenja koncentracije ekscitatornih neurotransmitera poput glutamata, acetilkolina i dopamine te indirektno djeluju i na serotonin, NMDA i GABA-u.

Provedeno je više istraživanja s pitanjem učinka kanabinoida na liječenje simptoma MS-a. Najviše dokaza postoji za pozitivan učinak kanabinoida na smanjenje spastičnosti i boli. Postoje dvije studije klase 1 koje su pokazale da oralni ekstrakt kanabinoida pozitivno djeluje na smanjenje subjektivnog doživljaja spastičnosti bolesnika. Nije dokazan pozitivan učinak na objektivne mjere spastičnosti poput Ashworthove skale. Također, postoje dva istraživanja klase 1 koja su pokazala

pozitivan učinak oralnog ekstrakta kanabisa na smanjenje takozvane centralne neuropatske boli i bolnih spazama oboljelih od MS-a.

U svim istraživanjima uz upotrebu kanabisa nastavljeno je i liječenje standardnom terapijom tako da nema podataka o komparativnim učincima. Zbog toga se kod liječenja spastičnosti može preporučiti upotreba kanabisa nakon što nije postignut zadovoljavajući učinak najvišom toleriranom dozom baklofena, odnosno tizanidina. Do sada provedena istraživanja nisu pokazala pozitivan učinak oralnog ekstrakta kanabisa na simptome poremećaja mokrenja niti na smanjenje tremora.

Bitno je naglasiti da niti jedno do sada učinjeno istraživanje nije pokazalo da kanabinoidi imaju utjecaj na smanjenje aktivnosti ili progresije bolesti već isključivo na smanjenje nekih od simptoma bolesti.

Osim pozitivnih učinaka, uz liječenje kanabinoidima vežu se i određene nuspojave. Najčešće su to omaglice, vrtoglavice, slabost, omamljenost, mučnina i povraćanje. Moguće su kognitivne promjene u smislu slabosti pamćenja i koncentracije. Potrebno je posebno obratiti pozornost na moguće promjene raspoloženja pa i potencijalni razvoj suicidalnih ideja. Upotreba kanabinoidna kontraindicirana je kod poznate preosjetljivosti na sastojke, kod bolesnika koji boluju od psihijatrijskih bolesti kao što su psihoza ili shizofrenija. S obzirom na nedovoljno podataka o utjecaju kanabinoida u trudnoći, njihova upotreba se ne preporuča tijekom trudnoće kao niti tijekom laktacije. Potrebno je oprez kod upotrebe kanabinoida s hipnoticima, sedativima ili drugim lijekovima sa sedirajućim sredstvima jer njihov učinak može biti aditivan. Također, potrebno je izbjegavati konzumiranje alkohola tijekom uzimanja kanabinoida zbog dodatnog učinka na smanjenje koncentracije, usporavanje brzine reakcije i pogoršanja koordinacije.

Na hrvatskom tržištu prisutan je oralni pripravak ekstrakta kanabinoida. Tableta sadrži tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD) u omjeru 1:1. Pripravak dolazi u dvije doze. Niža sadrži 2,5 mg THC-a i 2,5 mg CBD-a. Viša doza sadrži 5 mg THC-a i 5 mg CBD-a. Liječenje je potrebno započeti kapsulom niže jačine u dozi od jedne kapsule dva puta dnevno (2x2,5 mg). Doza se može povećati svaka tri do četiri dana za 2x2,5 mg na dan. Maksimalna dnevna doza iznosi 30 mg THC-a i 30 mg CBD-a dnevno, odnosno 2x15 mg. Četiri do pet tjedana nakon početka liječenja potrebno je procijeniti učinak terapije koristeći tzv. NRS (*numeric rating scale*) odnosno vizualno

analognu skalu (VAS). Ako je došlo do poboljšanja za ili više od 30% liječenje treba nastaviti. Ako nije došlo do tolikog poboljšanja, treba povisiti dozu ili ako je postignuta najviša doza, odustati od liječenja jer ono nema učinka. U slučaju pojave nuspojava doza se može ponavljati idućih pet do šest dana jer je moguće da će se one povući. Ako se to ne dogodi, potrebno je smanjiti dozu na onu koja je bila dobro podnošena ili ako su tegobe previše izražene, odustati od liječenja.

Preporuke:

Niti za jedan pripravak čiji se terapijski princip temelji na aktivaciji kanabinoidnih receptora, nije pokazano da utječe na progresiju MS, niti u kliničkom niti u morfološkom smislu. Kao što je navedeno neki pripravci mogu ublažiti neke od simptoma MS. Jedini pripravak s regulatornim odobrenjem za primjenu u MS jest lijek Sativex (2.7 mg THC/2.5 mg CBD po dozi). U Hrvatskoj je dostupan "magistralni" pripravak kao moguća alternativa, te se za njegovu uporabu donose sljedeće preporuke:

1. Kanabinoidi se mogu koristiti u MS-u kao dodatak standardnoj terapiji za liječenje spastičnosti, centralne boli i bolnih spazama. Pripravak treba biti za oralnu primjenu, po mogućnosti kapsulirana ulja otopina ekstrakta.

Biljna droga treba biti standardizirana na način da jedinična doza (kapsula) sadrži 2.5 mg THC (u rasponu +/- 10%), i CBD oko 1.25 mg (prihvatljiv je širi raspon).

2. Liječenje počinje dozom od 2x2,5 mg na dan. Potrebna je polagana titracija, povećanje za ukupno 5 mg dnevno svaka tri do četiri dana, uz redovitu procjenu učinka. Nastanu li neželjeni učinci koji ne prolaze spontano u kratkom roku i predstavljaju smetnju za bolesnika, dozu treba sniziti za jednu „stepenicu“. Ukupna doza dnevna doza ne bi smjela prijeći 25-30 mg THC (npr. 2x5 ili 2x6 kapsula dnevno).

3. Kandidati za liječenje su bolesnici s tegobama vezanim za spasticitet u kojih uobičajena terapija (barem jedan konvencionalni tretman) ne daje zadovoljavajući rezultat. Pripravak kanabinoida treba primijeniti kao „add-on“ terapiju, a očekivani

učinak je u pogledu subjektivnog smanjenja tegoba od strane spasticiteta, a ne samog spasticiteta kao takvog.

4. Bolesnike je potrebno odabrati sukladno predloženom algoritmu, a unutar prva 2-4 tjedna liječenja:

a) voditi evidenciju o intenzitetu subjektivnih tegoba primjenom VAS ili NRS skale, uz napomenu da se ista treba odrediti prije početka liječenja

b) titrirati dozu (kao što je navedeno) u prvih 2-4 tjedna liječenja, a nakon 4, a najviše 6 tjedana liječenja ponoviti VAS ili NRS skor. Liječenje se može smatrati učinkovitim jedino ukoliko sniženje iznosi više od 30% od početnog VAS/NRS skora

c) ukoliko je prilikom procjene VAS/NRS skor manji od 30% od onoga na početku liječenja, terapiju treba (sukladno preporukama) povisiti ili ukoliko to nije moguće, ukinuti budući da se učinak nije postigao odnosno da se izgubio.

5. U bolesnika u kojih postoje i smetnje u smislu hiperaktivnog mokraćnog mjehura, postoji mala mogućnost da pripravak nakon 12-14 tjedana liječenja blago olakša smetnje, u smislu smanjenja broja epizoda inkontinencije/dan, broja noćnih pražnjenja mjehura i subjektivnog ukupnog doživljaja tegoba s mokraćnim mjehurom. Međutim, gdje su tegobe hiperaktivnog mjehura vodeći problem, ovaj se pripravak ne može preporučiti kao terapijska opcija.

6. U oko četvrtine do polovice bolesnika očekuju se nuspojave u smislu omaglica, suhih usta, umora, psihijatrijskih poremećaja tipa promjena raspoloženja pa čak i do suicidalnih ideja.

7. S obzirom na moguće nuspojave, rizike uzimanja ove terapije, kao i nedovoljno kliničko iskustvo u primjeni terapije, preporuča se da liječnik prilikom prvog uvađanja ove terapije bolesniku da na uvid i potpis priloženi informirani pristanak.

INFORMIRANI PRISTANAK ZA MEDICINSKI KANABIS

Poštovani,

od Vašeg nadležnog neurologa dobili ste preporuku za liječenje pripravcima medicinskog kanabisa. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava te zbog zaštite Vašeg zdravlja i zdravlja ljudi oko Vas, molimo Vas da pažljivo pročitate te svojim potpisom potvrdite suglasnost s niže navedenim:

1. Obavezujem se da ću onemogućiti pristup pripravcima medicinskog kanabisa djeci i adolescentima zbog moguće opasnosti po njihovo zdravlje i dobrobit. Čuvat ću pripravke medicinskog kanabisa u zaključanim ormarićima kako bih spriječio/-la njihovu zloupotrebu.
2. Svjestan/-na sam činjenice da neki ljudi ne mogu kontrolirati vlastitu upotrebu kanabisa. Jedan od primjera toga je korištenje kanabisa u svrhe koje su različite od onih za koje je propisan, na primjer u cilju drogiranja. Ovakva zloupotreba može dovesti do izostanaka s posla ili neizvršavanja kućanskih poslova. Obavezujem se, ukoliko se ovo dogodi, da ću isto raspraviti sa svojim liječnikom.
3. Ukoliko mi od nadležnog neurologa nije drugačije preporučeno, svjestan/-na sam da se trebam ustegnuti od upotrebe pripravaka medicinskog kanabisa u sljedećim slučajevima:
 - A) trudna sam ili u generativnoj dobi
 - B) srednje sam ili starije životne dobi i bolujem od kardio/cerebrovaskularnih bolesti ili srčanih aritmija
 - C) imam anamnezu ozbiljne psihijatrijske bolesti (npr. shizofrenije, manije, epizoda deluzija ili halucinacija)
4. Da bih smanjio/-la rizik od plućnih bolesti izbjegavat ću pušenje medicinskog kanabisa s duhanom, izbjegavat ću duboko udisanje ili zadržavanje daha s istim. Koristit ću raspršivač radije nego pušiti „joint“ ili nargilu. (vrijedi za inhalacijske pripravke)
5. Nakon upotrebe pripravaka medicinskog kanabisa neću voziti automobil niti upravljati teškim strojevima 3-4 sata, a po potrebi i duže ukoliko su propisane više doze ili dok još traje nepovoljan učinak istog. Koristit ću vozača za prijevoz automobilom ako moram napustiti vlastiti dom prije nego isteknu 3-4 sata nakon uzimanja lijeka.
6. Budući da se učinak pripravaka medicinskog kanabisa znatno razlikuje među pojedincima, koristit ću najmanju dozu koja je dovoljna da ublaži moje tegobe. Ukoliko počinjem koristiti novi pripravak (vrstu) kanabisa, počet ću s vrlo malim količinama i pričekat ću barem 10 minuta da vidim kako utječe na mene.

7. Ukoliko mi to predloži nadležni liječnik, razmislit ću o zamjeni prirodnog kanabisa lijekom koji sadrži sintetski delta 9 THC, a odobren je od nadležnih farmakoloških institucija.
8. U slučaju naglog prestanka uzimanja pripravaka medicinskog kanabisa svjestan/-na sam moguće pojave sindroma ustezanja koji mogu potrajati do 2 tjedna. Problemi sa spavanjem i izljevi bijesa mogu biti znak da se trebam postupno odvikavati od kanabisa.
9. Nakon što započnem upotrebu medicinskog kanabisa, pristajem da nadležni neurolog redovito procjenjuje tijek liječenja.
10. Neću koristiti pripravke medicinskog kanabisa na javnim mjestima osim ukoliko je to izričito dopušteno zakonom.
11. Svjestan/-na sam činjenice da će tijekom uzimanja pripravaka medicinskog kanabisa toksikologija urina na isti biti pozitivna. U ovom slučaju ne postoji zakonska odredba koja bi me štitila od gubitka radnog mjesta ako poslodavac zatraži toksikološku analizu urina.
12. Razumijem da nadležni neurolog može zatražiti od mene da smanjim ili prestanem uzimati opioide (narkotike), sedativne hipnotike (benzodiazepine) i/ili alkohol. Ovo se radi u cilju smanjenja rizika od nuspojava koje se mogu javiti kao posljedica korištenja kombinacije lijekova koje djeluju na središnji živčani sustav.
13. Pristajem u cijelosti snositi troškove liječenja pripravkom medicinskog kanabisa te za isto neću tražiti refundaciju troškova od liječnika koji je terapiju propisao.

Datum i potpis bolesnika:

Potpis liječnika, datum:

Literatura

1. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82:1556-63.

2. Prof.dr.sc. Vladimir Trkulja, Medicinska uporaba kanabinoida / kanabisa u multiploj sklerozi.

Izvor:<https://zdravlje.gov.hr/userdocsimages/arhiva/files/121227/01%20Medicinska%20uporaba%20kanabisa%20u%20multiploj%20sklerozi.pdf>

3. Prof.dr.sc. Vladimir Trkulja, Preporuke za doziranje krutih oralnih pripravaka kanabinoida sukladno smjernicama ministarstva zdravlja republike hrvatske.

Izvor:<https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Tekstovi%20razni/D OZIRANJE.pdf>