

PHARMACOTHERAPEUTIC CONSIDERATIONS FOR USE OF ANNABINOID TO RELIEVE SYMPTOMS OF NAUSEA AND VOMITING INDUCED BY CYTOTOXIC THERAPY

Marija Darkovska-Serafimovska

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of Macedonia
marija.darkovska@ugd.edu.mk

Tijana Serafimovska

Faculty of Pharmacy, University „St. Cyril and Methodius“ – Skopje, Republic of Macedonia

Vaso Taleski

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of Macedonia

Milka Zdravkovska

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of Macedonia

Biljana Gjorgeska

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of Macedonia

Trajan Balkanov

Faculty of Medicine, University „St. Cyril and Methodius“ – Skopje, Republic of Macedonia

Abstract: Patients suffering from malignant diseases, during the treatment, most often receive high-emetogenic chemotherapy. Effective therapeutic options, which do not cause nausea and vomiting for those patients, are limited. Cannabis preparations have been used as a remedy for thousands of years in traditional medicine. Clinical use of cannabinoid substances is restricted, due to legal and ethical reasons, as well as limited evidence showing benefits. Although cannabinoids can cause excessive nausea and vomiting, the antiemetic effect of cannabinoids in patients with malignant disease treated with emetogenic antitumour therapy is well-known. Two medicines - nabilon (Cesamet) and dronabinol (Marinol) in many countries have approved indication „prevention / treatment by chemotherapy induced nausea and vomiting“. A systematic review of thirty Randomized Controlled Trials (RCTs) that compared efficacy of nabilon and drobaninol in this indication to placebo and to phenothiazines, can be evidence who demonstrate that cannabis (Tetrahydrocannabinol) is moderately efficacious for relieve nausea and vomiting induced by cytotoxic therapy. Subsequently, a small RCT in 2010, with only 15 patients, indicated that similar effects could be expected from nabixsimols (Sativex), but Sativex was never further developed and explored in that indication. The entrance of new drugs in this indication, especially the newer generations of the 5-HT₃ receptor antagonists, and the neurokinine NK₁ receptor antagonists (aprepitant), redefined the place and importance of cannabinoids - due to the relatively high incidence of significant psychotropic effects and the need for careful dose titration. Currently, cannabinoids (nabilon, dronabinol) are considered as third or fourth line of choice, or as the last option in patients in which previous "standard" treatments do not achieve the desired effect. Unfortunately, absolutely is unknown ratio of the effectiveness of cannabinoid compared to effectiveness of conventional therapy. A small double blind RCT (a total of 61 patients randomized in three groups, first one on standard dose of ondansetron, second one on dronabinol and third one on combination of both or placebo) indicates a similar effect of dronabinol compared to ondansetron and the lack of additive effect. Based on the recommendations for the use of dronabinol and the described RCT with nabixsimols for treatment of multiple sclerosis (MS) it is to be assumed that a preparation containing similar amounts of tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) (for example 2.5/2.0 mg per dose), opposed to the preparation recommended for patients with MS, (2.5/1.25 mg per dose), could be „add-on" to standard antiemetic therapy (5-HT₃ antagonists, dexamethasone) and enable benefit for patients. Further large studies of cannabinoids is required.

Keywords: cannabis, vomiting, nausea, tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD)

ФАРМАКОТЕРАПЕВТСКИ РАЗМИСЛУВАЊА ЗА УПОТРЕБАТА НА КАНАБИНОИДИ ЗА УБЛАЖУВАЊЕ НА СИМПТОМИТЕ НА ГАДЕЊЕ И ПОВРАЌАЊЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ОД ЦИТОТОКСИЧНА ТЕРАПИЈА

Марија Дарковска-Серафимовска

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“-Штип, Република Македонија
marija.darkovska@ugd.edu.mk

Тијана Серафимовска

Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“-Скопје, Република Македонија

Васо Талески

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“-Штип, Република Македонија

Милка Здравковска

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“-Штип, Република Македонија

Билјана Ѓоргеска

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“-Штип, Република Македонија

Трајан Балканов

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“-Скопје, Република Македонија

Резиме: Пациентите кои страдаат од малигни заболувања, најчесто примаат хемотерапија која е пропратена со несакани ефекти од типот на гадење и повраќање. Ефективни терапевтски опции кои не предизвикуваат гадење и повраќање за третман на малигни заболувања се ограничени. Препаратите на канабис се користат како лек илјадници години во традиционалната медицина. Клиничката употреба на канабиноидните супстанции е ограничена, поради легално-правни и етички причини, како и ограничените докази кои покажуваат беневит од употребата. Иако канабиноидите може да предизвикаат прекумерно гадење и повраќање сами по себе, антимеметичкиот ефект на канабиноидите кај пациенти со малигна болест третиран со антитуморна еметогена терапија е добро познат. Постојат два лека - nabilon (Cesamet) и dronabinol (Marinol) кои во многу земји се одобрени за индикацијата „превенција / третман со гадење и повраќање предизвикано од хемотерапија“. Систематските прегледи на триесетина рандомизирани контролирани испитувања (RCTs) во кои се споредува ефикасноста на nabilon и dronabinol за оваа индикација во однос на плацебо и фенотијазини, покажале дека канабисот (тетрахидроканабинол) е умерено ефикасен за ублажување симптомите на гадење и повраќање предизвикани од цитотоксична терапија. Дополнително, мала рандомизирана контролирана студија, изведена во 2010 година (со само 15 пациенти), покажала дека слични ефекти може да се очекуваат и од nabiximols (Sativex), но Sativex-от никогаш повеќе не бил развиван и истражуван во таа насока, за таа индикација. Воведувањето на нови лекови за оваа индикација, особено воведувањето на новите генерации на антагонисти на 5-HT₃ рецепторите и антагонисти на рецепторот NK₁ рецепторите (aprepitant), го рedefинираа местото и важноста на канабиноидите - поради релативно високата инциденца на значајни психотропни ефекти и потребата за внимателно дозирање. Во моментот, канабиноидите (nabilon, dronabinol) се сметаат за трета или четврта линија на избор, или како последна опција кај пациенти кај кои претходните „стандардни“ третмани не го постигнувале посакуваниот ефект. За жал, апсолутно е непознат односот на ефикасноста на „канабиноиди / канибабис“ во споредба со ефикасноста на конвенционалната терапија. Мала двојно слепа рандомизирана контролирана студија (вкупно 61 пациент рандомизирани во три групи, првата група прима стандардна доза на ondansetron, втората на dronabinol и третата комбинација на двата или плацебо) укажува дека dronabinol има сличен ефект во споредба со ondansetron и нема адитивен ефект кога ondansetron се комбинира со dronabinol. Врз основа на препораките за употреба на dronabinol и опишаните рандомизирани контролирани студии со nabiximols за третман на мултиплекс склероза (МС), може да се претпостави дека препарат кој содржи слични количини на тетрахидроканабинол (THC) и канабидиол (CBD) (на пример 2,5 / 2,0 mg по доза), што е обратно од препораките за третман на МС (2,5 / 1,25 mg по доза) може да биде „додаток“ на стандардна антиметечка терапија (антагонисти на 5-HT₃, дексаметазон) кој ќе овозможи одредена корист кај пациентите. Секако, во иднина потребни се дополнителни студии за потврда на оправданоста за употреба на канабиноидите за оваа индикација.

Клучни зборови: канабис, повраќање, гадење, тетрахидроканабинол (THC), канабидиол (CBD)

Вовед: Лековитите препарати од растително потекло имаат долга традиција во превенција и лекување во целиот свет. Денес, нивното производство во голема мера е врзано за фармацевтската индустрија и најчесто се регистрираат во категоријата традиционални хербални лекови. Препаратите на канабис се користат како лек илјадници години во традиционалната медицина. Клиничката употреба на канабиноидните супстанции е ограничена, поради легално-правни и етички причини, како и ограничените докази кои покажуваат бенефит од употребата. Медицинската употреба на канабис во реалноста најмногу го привлече вниманието на пациентите кои страдаат од малигни заболувања. За разлика од сите други состојби каде употребата на канабисот се гледа првенствено од аспект на ублажување на симптомите на болеста, кај малигните болести канабисот неретко се перцепира како „лек“, односно како тераписки принцип кој може да излекува. Прашањето за врската на канабис и малигните болести е контроверзна. Од една страна, до сега не постои ниту еден доказ (ниту еден публикуван труд) дека канабисот сам или во комбинација со конвенционалната терапија може кај луѓе да излекува било која малигна болест. Од друга страна, постојат екстремно голем број публикации кои ги потврдуваат антитуморските ефекти на канабисот на клеточни култури и анимални модели.^[1-3] Овој антитуморски потенцијал кај некои модели е јасно прикажан, кај некои нема ефект, а кај некои канабисот покажува „про-туморско“ влијание. Свкупно, подрачјето е многу контрадикторно. Меѓутоа, и во случај кога сите наоди се недвосмислени во смисла на антитуморскиот потенцијал на канабисот, сепак клеточните култури и анималните модели се далеку од било каков рационален показател за тераписка ефикасност кај луѓе. Научна оправданост или било какво позитивно искуство од употребата на канабисот кај пациенти со малигни заболувања има за: ублажување на мачнина, гадење и повраќање поврзани со примена на цитотоксична терапија, ублажување на болка и стимулација на апетитот (лечење на кахексија) како последица на постоење на малигна болест. Бенефитот од терапијата со канабиноиди за наведените индикации е покажан во голем број контролирани клинички студии.^[4]

Критички осврт: Гадењето и повраќањето предизвикано од хемотерапија (CINV) се најчестите симптоми со кои како несакани ефекти се соочуваат пациентите со малигна болест. Истите можат да бидат спречени или намалени со ординирање на соодветни лекови. Антиеметски опции за ублажување на симптомите на CINV се: кортикостероиди, антагонисти на серотонински рецептори и антагонисти на неврокинински рецептори, како и многу други алтернативни лекови кои се користат за превенција и менаџирање на CINV, како што се: антихистаминици, бензодиазепини, антиконвулзиви, канабиноиди и антагонисти на допамински рецептори. Лековите кои припаѓаат на овие класи обично имаат пониска ефикасност и се поврзани со појава на повеќе негативни ефекти.^[5-6]

Антимеметичкиот ефект на канабиноидите кај пациенти со малигна болест третиран со антитуморна еметогена терапија е добро познат, иако канабиноидите може да предизвикаат прекумерно гадење и повраќање сами по себе. Хроничната употреба на канабис може да резултира со синдром на хиперемеза што се карактеризира со циклично повраќање без какви било други препознатливи причини.^[7-10] Канабиноидите го остваруваат својот антиеметички ефект делувајќи агонистички на CB_1 рецепторите.^[11] Во моментот два готови лекови на база на канабиноиди nabilon (Cesamet) и dronabinol (Marinol) се регистрирани и одобрени во многу земји.

CESAMET (nabilone) е синтетски канабиноид за орална примена одобрен од FDA (USA). Тој е аналог на dronabinol, а достапен е слободно во Канада (категоризиран во ниво II на контролирани супстанции). Одобрени индикации му се: лекување на мачнина и повраќање поврзани со хемотерапија кај малигни болни и тоа кај оние пациенти кои не одговориле соодветно на конвенционалната антиеметичка терапија (18-65 години).

MARINOL (dronabinol) е синтетски THC за орална примена одобрен од FDA (USA). Како лек на рецепт достапен е во неколку држави: САД, Холандија и Германија. Во САД Marinol е третиран како ненаркотична дрога со многу слаб ризик за физичка и ментална зависност (категоризиран во ниво III на контролирани супстанции). Одобрени индикации му се: лечење на анорексија поврзана со губење на тежината кај ХИВ пациенти, мачнина и повраќање поврзана со хемотерапија кај пациенти со малигни заболувања кај кои стандардната антиеметичка терапија не дала резултати. Иако, dronabinol е одобрен за третман на хиперемеза индуцирана од хемотерапија, некои клинички студии, покажуваат дека тој може да индуцира емесис.^[12]

Систематските прегледи на триесетина рандомизирани контролирани испитувања (RCTs) во кои се споредува ефикасноста на nabilon и dronabinol за оваа индикација во однос на плацебо, во кои биле вклучени 1366 пациенти кои примале хемотерапија, покажале дека канабисот (тетрахидроканабинол) е умерено

ефикасен за ублажување симптомите на гадење и повраќање предизвикани од цитотоксична терапија.^[13] Како антимиетици канабиноидите се поефикасни од , опишани во систематски прегледи на 32 ревијални труда, се подобри prochlorperazine, metoclopramide, chlorpromazine, thiethylperazine, haloperidol, domperidone или alizapride (сооднос на ризик: 1.38; 95%, интервал на доверба: 1.18 до 1.51).^[14]

Дополнително, мала рандомизирана контролирана студија, изведена во 2010 година (со само 15 пациенти), покажала дека слични ефекти може да се очекуваат и од nabiximols (Sativex), но Sativex-от никогаш повеќе не бил развиван и истражуван во таа насока, за таа индикација.^[15] Воведувањето на нови лекови за оваа индикација, особено воведувањето на новите генерации на антагонисти на 5-HT₃ рецепторите и антагонисти на рецепторот NK₁ рецепторите (арепитант), го рedefинираа местото и важноста на канабиноидите - поради релативно високата инциденца на значајни психотропни ефекти и потребата за внимателно дозирање. Во моментот, канабиноидите (nabilon, dronabinol) се сметаат за трета или четврта линија на избор, или како последна опција кај пациенти кај кои претходните „стандардни“ третмани не го постигнувале посакуваниот ефект.^[16-22] За жал, апсолутно е непознат односот на ефективност на „канабиноиди / канабис“ во споредба со ефективност на конвенционалната терапија. Мала двојно слепа рандомизирана контролирана студија (вкупно 61 пациент рандомизирани во три групи, првата група прима стандардна доза на ondansetron, втората на dronabinol и третата комбинација на двата или плацебо) укажува дека dronabinol има сличен ефект во споредба со ondansetron и нема адитивен ефект кога ondansetron се комбинира со dronabinol.^[23]

Во регулаторно одобрените клинички студии, dronabinol е работен исклучиво сам во споредба со плацебо и/или најчесто фенотијазини (не како додаток на постоечката конвенционална антиеметичка терапија). Значи во случај, кога стандардната терапија за третман на гадење и повраќање кај малигни болни кои примаат хемотерапија не делува, dronabinol би бил трета или четврта линија на терапија и тоа исклучиво како монотерапија, затоа што можноста за „add-on“ терапија не е посебно тестирана.

Во плацебо контролираната (RCT) студија, за nabiximols за оваа индикација^[10], биле вклучени 16 пациенти со тумори кои примале високо еметогена хемотерапија, од кои седум биле на nabiximols и девет на плацебо. Истовремено, примале и стандардна антиеметичка терапија (5-HT₃ антагонисти). Nabiximols во оваа студија е титриран како додаток на стандардната терапија во вкупна доза од 8.1 mg THC /7.5 mg CBD, распоредена во три еднакви актуации и тоа: 2.7 mg THC и 2.5 mg CBD два часа пред хемотерапијата, втората доза е давана после 30 минути од првата (ако се поднесува) и третата после 120 минути од првата (ако се поднесува). Сите седум пациенти ги примиле сите три дози. Симптомите на гадење и повраќање исчезнале после три часа. Од сите седум пациенти, несакани ефекти од терапијата биле нотирани само кај еден пациент кој станал анксиозен, сомнолентен и конфузен со видливи халуцинации.

Заклучок: Имајќи во вид дека 12 земји од Европската унија, овозможиле употреба на канабисот во медицински цели, при тоа воведувајќи ефикасни контролни механизми со кои би се спречила злоупотребата, врз база на достапните податоци од систематските прегледи на триесетина рандомизирани контролирани испитувања (RCTs), може да се заклучи дека постои оправданост за користење на канабисот во многу ограничени медицински цели: третман на МС, хронично умерена до средно тешка болка кај пациенти со напреднат малигном, ублажување на симптомите на гадење и повраќање кај пациенти со малигни заболувања кои примаат хемотерапија и лечење на кахесија/анорексија кај ХИВ болни. Бенефитот од терапијата со канабиноиди во сите случаи се должи на употребата на стандардизирани и/или синтетички канабиноидни препарати. Нема доволно научни докази, ниту за еден лек чиј терапевтски принцип се темели на активацијата на канабиноидните рецептори, за лечење или трајно излекување на малигна болест.

Врз основа на препораките за употреба на dronabinol и опишаните рандомизирани контролирани студии со nabiximols за третман на мултиплекс склероза (МС), може да се претпостави дека препарат кој содржи слични количини на тетрахидроканабинол (THC) и канабидиол (CBD) (на пример 2,5 / 2,0 mg по доза), што е обратно од препораките за третман на МС (2,5 / 1,25 mg по доза) може да биде „дodatок“ на стандардната антиеметичка терапија (антагонисти на 5-HT₃, дексаметазон) кој ќе овозможи одредена корист кај пациентите. Секако, во иднина потребни се дополнителни студии за потврда на оправданоста за употреба на канабиноидите за оваа индикација.

РЕФЕРЕНЦИ

- [1] Cridge BJ, Rosengren RJ. Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management. *Cancer Management Res* 2013; 5:301-315.

- [2] McAllister SD, Soroceanu L, Desperz PY. The antitumor activity of plant-derived non-psychoactive cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015; DOI 10.1007/s11481-015-9608-y
- [3] Abrams DI, Guzman M. Cannabis in cancer care. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97:575-586.
- [4] Franjo Grotenhermen, Kirsten Müller-Vahl. The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Jul; 109(29-30): 495–501.
- [5] Megan Brafford May, Ashley E Glode. Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting unresponsive to antiemetics. *Cancer Manag Res.* 2016; 8: 49–55.
- [6] Natale J. Reviewing current and emerging antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis. *Hosp Pract.* 2015;43(4):226–234.
- [7] Jennifer L. Jones, Karen E. Abernathy. Successful Treatment of Suspected Cannabinoid Hyperemesis Syndrome Using Haloperidol in the Outpatient Setting. *Case Reports in Psychiatry Volume 2016 (2016), Article ID 3614053, 3 pages*
- [8] D. A. Simonetto, A. S. Oxentenko, M. L. Herman, and J. H. Szostek, “Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients,” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 87, no. 2, pp. 114–119, 2012.
- [9] Carla Contreras Narváez, Mola Gilbert M, Batlle de Santiago E, Bigas Farreres J, Gine Serven E, Canete Crespillo J. Cannabinoid hyperemesis syndrome. A report of six new cases and a summary of previous reports. *Adicciones* [02 Mar 2016, 28(2):90-98]
- [10] T. Venkatesan, J. Sengupta, A. Lodhi et al., “An Internet survey of marijuana and hot shower use in adults with cyclic vomiting syndrome (CVS),” *Experimental Brain Research*, vol. 232, no. 8, pp. 2563–2570, 2014.
- [11] Todaro B. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *JNCCN.* 2012;10(4):487–492.
- [12] U. Bonnet, “An overlooked victim of cannabis: losing several years of well-being and inches of jejunum on the way to unravel her hyperemesis enigma,” *Clinical Neuropharmacology*, vol. 39, no. 1, pp. 53–54, 2016.
- [13] Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323:16-21.
- [14] D.I. Abrams. Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol.* 2016 Mar;23(S2):S8-S14
- [15] Duran M, Perez E, Abanades S, Vidal X et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70:656-663.
- [16] Hall W, MacDonald C, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation and palliation. *Lancet Oncol* 2005; 6:35-42.
- [17] Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: a review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol* 2006; 105:1-25.
- [18] Davis MP. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Exp Opin Investig Drugs* 2008; 17:85-95.
- [19] Todaro B. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10:487-92.
- [20] Health Canada. Information for health care professionals. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 2013.
- [21] Navari RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2013; 73:249-262.
- [22] Duran M, Perez E, Abanades S, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:656–63.
- [23] Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, Barbato LM et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007; 3:533-543.