

NABILONE: ANTI-EMETİK ETKİLİ CANNABINOID

NABILONE: CANNABINOID WITH ANTI EMETIC ACTIVITY

Heinrich KOCH*

Çeviren :

Solmaz DOĞANCA**

Hint keneviri bitkisi (*Cannabis sativa* var. *indica*) insanlar tarafından uzun zamandan beri bilinmektedir ve çiçek uçlarındaki rezinli ifrazat —ki genellikle haşhiş olarak adlandırılır— ile marihuana olarak bilinen kesilmiş yaprak ve sapları çeşitli fizyolojik etkileri ve oluşturduğu heyecan duygusu dolayısı ile ya sigara gibi içilmiş ya da oral olarak kullanılmıştır. Hint keneviri bitkisinin tıbbi amaçla astım, migren ve jinekolojik düzensizliklerde kullanıştı takriben 5000 yıl öncesine, eski Çin'e kadar uzanır. *Cannabis* Batı tıbbına 1800 lü yılların ortasında girmiş fakat tıbbi kullanımı 1937 de kaldırılmıştır.

Kenevir bitkisi insanlarda ve hayvanlarda çeşitli farmakolojik etkiler oluşturan 20 den fazla cannabinoid taşımaktadır. Esas aktif komponent olan Δ^9 —tetrahydrocannabinol (THC), devamlı kullanımdan (kullanım suistimalinden) sonra tedricen meydana çıkan fizyolojik bağımlılığın sebebidir. Bununla beraber cannabinoidlerin uygun özellikleri de vardır ve geçen birkaç yıl içinde pek çok araştırmanın yapılmasına neden olmuştur.

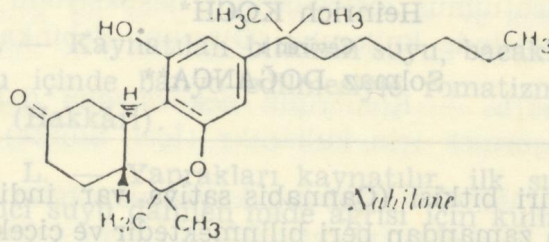
Cannabinoidlerin tedaviye ait değerli özelliklerinden biri antiemetik etkileridir, birçok durumda cannabinoidler bilhassa kanser kemoterapisi ile ilgili bulantı, kusma ve iştahsızlığın standart tedavisinden çok daha etkilidir. Bununla beraber THC gibi madde-

* Institute of Pharmaceutical Chemistry, Univ. of Vienna, Austria. Pharmacy International, Vol. 5, No. 5, 111-112, (1984).

** Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

lerin santral sinir sistemi ve kardiovasküler sistem üzerine zıt etkileri, bunların anti-emetik ilaç olarak kullanılmasına mani olur. Bu sebepten tıbbi araştırmalar başlıca tabii cannabinoidlerin yan etkilerini taşımayan fakat anti-emetik etkileri bulunan sentetik türevler ve benzerleri üzerinde yapılmaktadır.

Bu maddelerden biri birkaç yıl önce ticari adı «Cesamet» olarak üretilmiş nabilone'dur (Eli Lilly, Indianapolis) ve sitotoksik ilaçların sebep olduğu bulantı ve kusma tedavisinde tercih edilen bir ilaç olmağa hazırlanmaktadır.



Nabilone kimyasal yapısı $(\pm)$ -3-(1,1-dimethylheptyl)-6-6a β , 7, 8, 10, 10a α -hexahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-9H-dibenzo [b,d] pyran-9-one olan sentetik bir cannabinoidtir. Bu bileşik THC'un farmakolojik aktivitelerinden bazılarını bilhassa santral sinir sistemine olan etkilerini gösterir fakat tabii cannabinoidlerin meydana getirdiği taşikardi ve kardiovasküler yan etkileri oluşturmaz.

Nabilone ve THC kimyasal yapıları dibenzo [b,d] pyran olarak bilinen gruptandır. Dimethylheptyl yan zincirinin varlığı nabilone'u diğer tüm tabii cannabinoidlerden ayırmakla kalmaz aynı zamanda THC veya diğer cannabis yapılarına kimyasal dönüşümü de önler. Kimyasal yapısının diğer bir önemli özelliği halka sistemin 9 nolu pozisyonunda bir keto gurubunun varlığıdır.

Farmakolojik çalışmalar göstermiştir ki, antikanser ajan carmustin, chlormethine, veya cisplatin almış kedilerde bulantı, kusmayı önlemekte nabilone prochlorperazine'den çok daha fazla etkilidir. Nabilone ve diğer cannabinoidlerin anti-emetik etkisi alışılmış anti-emetiklere göre değişik bir mekanizma ile oluşmaktadır. Nabilone'un etki alanının ön beyin ve medulla oblongata olduğu ileri sürülmektedir. Sıçanlarda nabilone diğer cannabinoidlerle birlikte tolerans ve çapraz toleransı hızlı ilerleyen belirgin hipotermi meydana getirir. Aynı zamanda öforiye ve salya

azalmasına neden olur ki, bu normal olarak toleransın ilerleme sebebidir.

Nabilone insan ve hayvanlarda oral ya da parenteral olarak alındığında etkilidir. Sağlıklı gönüllülerde radyoaktif işaretli ilacın tamamı yaklaşık 2 saatlik bir yarılanma süresiyle plazmadan kaybolur, halbuki total radyoaktivitenin yarılanma süresi 20 saat dolayındadır. Bu bulgulardan nabilone metabolizmasında mühim bir kısmın in vivo oluştuğu sonucuna varılır. İlacın işlevinin devamını açıklayabilmek için metabolitlerden bazıları aktif olmalıdır. İdrarda en az 6 metabolitin varlığı kromatografik olarak belirlenmiş, ana metabolit 9-keto grubunun redüksiyonu ve buna haveten dimethylheptyl yan zincirinde sondan bir önceki karbon atomunun oksidasyonu ile oluşmuş bir diol olarak saptanmıştır. Nabilone'un bir dozunun % 65 i feçesten elimine edilirken, idrarda sadece % 20 si ortaya çıkar.

Hayvanlarda yapılan toksikolojik tetkikler tedavide nabilone kullanıldığında önlem alınması gerektiğini göstermektedir. Köpeklerde devamlı nabilone tedavisi, ilacın verilmeye başlanmasından 56 gün sonra santral sinir sistemi toksisitesine bağlı olarak beklenmeyen ölümlerle sonuçlanmıştır. Hamile sıçanların tedavisi, anada toksik etki, yeni doğmuş sıçanlardan hayatta kalanların azalması ile sonuçlandı. Dikkatli klinik çalışmalarda nabilone uygun bir şekilde tolere edildi, fakat uykusuzluk, baş dönmesi, ağız kuruması, öfori, dengesizlik, depresyon, hayal görme, baş ağrısı, uyku rahatsızlıkları, ortostatik hipotansiyon, halusinasyon, dezorientasyon gibi birçok yan etkisi görüldü.

Nabilone'un, kanser kemoterapisinden sonra meydana gelen bulantı ve kusmanın sıklık ve şiddetini azaltma etkisini ölçmek için bir seri klinik çalışma yapıldı. Örneğin cisplatin ile tedavi edilen 33 hastanın olduğu bir grupta nabilone prochlorperazine ile karşılaştırıldı; sonuçlardan nabilone'un kemoterapiden kaynaklanan bulantı ve kusmada etkisinin üstün olduğu saptandı. Cisplatin, chlormethine, streptozocin veya dactinomycin ile tedavi edilmekte olan 37 hastanın bulunduğu 2. çift-kör çalışmada nabilone anti-kanser ajanlarla normal dozlarda kullanıldığında, prochlorperazine'den daha tesirli bir anti-emetik olduğu ve yüksek dozda cisplatin alan hastalarda kullanılan prochlorperazine ile aynı etkiye sahip olduğu bulundu. Üçüncü bir çalışmada da normal anti emetik tedaviye cevap vermeyen hastalarda bulantı ve

kusmanın sıklık ve şiddetinde azalma sağladı. Son yıllarda yapılan diğer birçok araştırmada da benzer yararlı sonuçlar elde edildi.

Kanser kemoterapisinde oluşan şiddetli bulantıyı hafifletme tedavisinde 1 mg lık oral dozlarda günde iki defa nabilone verilmesi önerilmektedir. 1 mg lık kapsüller uygundur. Nabilone santral sinir sistemi depresanları ile birlikte verildiğinde ve geçmişinde psikolojik rahatsızlıklar olan hastalarda dikkati dağıttığından önlem alınmalıdır. Şiddetli karaciğer hastalığı bir kontrindikasyon olarak düşünülür. Nabilone alanlarda ilaca bağımlılık ihtimali maymunlarda ve insanlarda kontrol edildi. Maymunlara 3 hafta üzerinde nabilone verildiğinde belirli derecede tolerans; morfine olmayan fakat THC a çapraz tolerans meydana getirdiği tesbit edildi. İnsanda nabilone'un oluşturduğu öfori, THC ile oluşan öforiden daha azdır. 4 haftaya kadar günde 8 mg dolayında nabilone alan hastalarda semptomlarda objektif bir azalma olmadığı belirtilmiştir.

Bu bulgular ve diğer deneysel ve klinik tetkiklerden, kanser kemoterapisinin istenmeyen yan etkilerini bertaraf etmekte nabilone'un etkili ve faydalı olduğu sonucuna varılabilir. İlaç araştırmaları alanında son yenilikler arasında «büyük başarı» sayılabılır, fakat çağdaş ilaç terapisindeki küçük boşlukları doldurmada tıbbi kimya alanında önemli bir yer tutar.