

lääkeinfo

TOIMITTANEET: TIMO KLAUKKA,
ARJA HELIN-SALMIVAARA, RISTO HUUPPONEN,
JUHANNA E. IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ

Kannabinoidit – muutakin kuin huumetta

- ▶ Elimistön tuottamat endokannabinoidit säätelevät useita elimistön toimintoja. Niiden vaikutus on lyhyt ja paikallinen.
- ▶ Endokannabinoidit osallistuvat mm. ruokahalun, syömisen ja metabolian säätelyyn sekä kipuaistimuksen syntyyn. Niillä on myös psyykeen kohdistuvia vaikutuksia.
- ▶ Kannabinoidireseptorin salpaaja rimonabanti on äskettäin hyväksytty lihavuuden hoitoon.

Kannabinoideja saadaan mm. Cannabis sativa -hampusta. Niistä tunnetuimmalla $\Delta 9$ -tetrahydrokannabinolilla on lukuisia psykotrooppisia vaikutuksia. Tämän lisäksi tunnetaan kymmeniä muita kasviperäisiä kannabinoideja. Sekä eläinten että ihmisten elimistössä on kasviperäisten aineiden tapaan vaikuttavia endokannabinoidia, kuten anandamiidi (AEA) ja 2-arakidonyyli glyseroli (2-AG) (1). Yhdisteet sitoutuvat elimistössä kannabinoidireseptoreihin, joiden löytäminen on selvittänyt kannabinoidien fysiologisia vaikutuksia ja avannut samalla oven lääkekehitykselle. Kannabinoidireseptori 1:n salpaaja (tai paremmin käänteisagonisti) rimonabanti on jo rekisteröity huomattavan ylipainon hoitoon (2). Sitä on tutkittu myös tupakointia vähentävänä valmisteena.

Endokannabinoidijärjestelmä

Endokannabinoidijärjestelmä koostuu kannabinoidireseptoreista (CB_1 ja CB_2), niiden endogeenisistä ligandeista (AEA ja 2-AG) sekä endokannabinoidien biosynteesistä ja hajoituksesta vastaavista entsyymeistä. CB_1 -reseptoreja on keskushermoston ohella ääreiskudoksissa, mm. rasvassa, maha-suolikanavassa, maksassa sekä perifeerisissä hermoissa. Useimmat kannabinoidien vaikutukset välittynevät tämän reseptorialatyyppin kautta. CB_2 -reseptoreja on löydetty lähinnä immuunijärjestelmän kudoksista ja soluista. Osa kannabinoidien vaikutuksista näyttää välittyvän vielä tuntemattomien kannabinoidireseptorien kautta tai kokonaan niistä riippumattomalla mekanismilla.

Toisin kuin klassiset hermovälittäjäaineet, endokannabinoidia tuotetaan paikallisesti kulloiseenkin tarpeeseen, ts. hermosolujen toiminta aktivoi endokannabinoidia syntetisoivia entsyymejä. Endokannabinoidit vapautuvat vielä huonosti tunnetulla tavalla postsynaptiselta puolelta synapsirakoon ja vaikuttavat pääasiassa presynaptisen hermopäätteen CB_1 -reseptoreihin estäen muiden välittäjäaineiden vapautumista (retrogradinen transmissio). Keskushermostossa vaikutus kohdistuu erityisesti glutamatergiseen ja GABA-ergiseen hermotoimintaan. Endokannabinoidien vaikutus on lyhyt ja paikallinen, sillä entsyymit inaktivoivat ne tehokkaasti.

Vaikutukset elimistössä

Endokannabinoidijärjestelmä säätelee elintoimintoja kahtalaisesti. Osa säätelystä on jatkuvaa, toonista. Tällä tavoin endokannabinoidien arvellaan mm. estävän verenpaineen nousua. Toisaalta järjestelmä aktivoituu stressitilanteissa niissä elimistön osissa, missä tarvetta on. Esimerkiksi ravinnon saannin vähentyessä endokannabinoidit vaimentavat aivoissa ruokahalua heikentäviä signaaleja, jolloin ruokahuu kasvaa (3).

Endokannabinoidit säätelevät stressitilanteissa keskeisen hypotalamus-

aivolisäke-lisämunuaisakselin hormonieritystä ja glukokortikoidien siihen kohdistuvaa negatiivista takaisinkytkentää (4,5). Endokannabinoidien stressitilanteessa edullinen vaikutus voi kääntyä haitalliseksi, mikäli se (esim. ruokahalun lisääntyminen) jatkuu häiriötilan korjaantumisen jälkeinkin.

Eläinkokeissa ja in vitro -malleissa endokannabinoidille on elimistössä identifioitu lukuisia muitakin potentiaalisia vaikutuksia (3), mutta kliinisesti merkittäviksi niistä on osoittautunut vasta muutama. Tähän asti kannabinoidijärjestelmän kautta vaikuttavia yhdisteitä on hyödynnetty lähinnä vaikean kivun hoidossa sekä silmän sisäisen paineen alentamiseen. Endokannabinoidien ruokahalua ja metaboliaa säätelevien vaikutusten tuntemus on nyt laajentamassa käyttömahdollisuuksia myös merkittävän ylipainon hoitoon.

Ruokahalun, syömisen ja metabolian säätely

Ruokahalun säätely keskushermostossa muodostuu monimutkaisesta ruokahalua lisäävien ja vähentävien välittäjäaineiden verkostosta, jossa myös endokannabinoidit ovat mukana. Lihavilla endokannabinoidijärjestelmän aktiivisuus on kohonnut ja CB₁-reseptorin salpaus vähentää ruokahalua (6). Endokannabinoidien ruokahalua lisäävän vaikutuksen mekanismeja ei vielä tarkoin tunneta. Tiedetään kuitenkin, että ruokahalua vähentävän leptiinin pitoisuuden aleneminen nostaa endokannabinoidipitoisuutta aivojen ruokahalua säätelevissä keskuksissa (5,6).

Endokannabinoidien vaikutukset metaboliaan keskushermoston ulkopuolella on havaittu vasta äskettäin. Rasvasoluissa ja maksassa CB₁-reseptorien aktivaatio lisää rasvojen uudismuodostusta ja rasvakudoksessa adiponektiinin eritysvähennee, jolloin rasvahappojen polttaminen energiaksi β-oksidaation avulla hiipuu (3,4,7) ja varastorasvan määrä kasvaa.

Endokannabinoidijärjestelmän hyödyntäminen lääkehoidossa

Toistaiseksi lääkkeinä on käytetty endokannabinoidireseptorien agonisteja tai antagonisteja, mutta jatkossa vaikutuskohta voi löytyä myös välittäjäaineen hajoamista säätelevästä entsyymistä tai sen soluunottoa säätelevästä kuljetusproteiinista.

Pisimmällä endokannabinoidijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytössä ollaan ylipainon hoidossa. CB₁-reseptorien salpaaja rimonabantti on rekisteröity käytettäväksi ruokavalion ja liikunnan ohella lihavuuden hoidossa, erityisesti mikäli henkilöllä on samanaikaisesti muita lihavuuteen liittyviä riskitekijöitä. Rimonabanttia käsiteltiin yksityiskohtaisemmin Lääkärilehden numerossa 41/2007 (8).

Kannabinoidilla on sekä kipua poistavaa että tulehdusta hillitsevää vaikutusta. Kanadassa on niitä sisältävä valmiste hyväksytty MS-tautiin liittyvän kivun hoitoon. Kannabinoidit vaikuttavat merkittävästi mielialaan ja ahdistuksen kokemiseen, mutta anoksen ja käyttöympäristön mukaan vaihdellen. Rimonabantilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin haittavaikutuksena depressiota ja ahdistusta (2), ja endokannabinoidien normaalin vaikutuksen arvellaankin olevan anksiolyyttinen. Pahoinvointi on toinen tyypillinen rimonabantin haitta (2). Tämä ei ole yllättävää, sillä CB₁-agonisti tetrahydrokannabinoli estää erällä potilailla tehokkaasti solunsalpaajien tai sädehoidon aiheuttamaa pahoinvointia (3). Kannabinoidit ja useat niiden synteettiset johdokset alentavat silmän sisäistä painetta. Bronkodilatoivan ja tulehdusta hillitsevien ominaisuuksiensa takia kannabinoideilla voisi olla käyttöä astman hoidossa, mutta hoitotulokset ovat jääneet vaatimattomiksi (3).

Normotensiossa endokannabinoidijärjestelmä ei näytä merkittävästi osallistuvan verenpaineen säätelyyn, mutta paineen kohotessa tilanne voi muuttua. Endokannabinoidijärjestel-

mä hillitsee verenpaineen nousua vasodilataation ja mahdollisesti sydämeen kohdistuvan negatiivisen inotropin vaikutuksen kautta. Syövä tai sen hoidon aiheuttamien oireiden lievittymisen lisäksi kannabinoideilla on lukuisissa kokeellisissa tutkimuksissa havaittu olevan syöpäsolujen kasvua estävää ominaisuutta (3). Endokannabinoidijärjestelmän toimintaa jarruttavien lääkkeiden pitkäaikaisvaikutuksia onkin syytä seurata huolellisesti.

Kirjallisuutta

- 1 Di Marzo V, De Petrocellis L. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006;57:553–74.
- 2 Summary of product characteristics (www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/H-666-Pl.en.pdf)
- 3 Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006;58:389–462.
- 4 Cota D, Marsicano G, Tschöp M ym. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423–31.
- 5 Pagotto U, Marsicano G, Cota D ym. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Rev* 2006;27:73–100.
- 6 Duffy D, Rader D. Endocannabinoid antagonism: blocking the excess in the treatment of high-risk abdominal obesity. *Trends Cardiovasc Med* 2007;17:35–43.
- 7 Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P ym. Endocannabinoid activation at hepatic CB₁ receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115:1298–305.
- 8 Varis T. Rimonabantti lihavuuden hoidossa. *Suom Lääkäril* 2006;62:3750–3.

Risto Huupponen

professori

Turun yliopisto ja TYKSLAB, farmakologia, lääkekehitys ja lääkehoito

Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jarmo T. Laitinen

dosentti

Kuopion yliopisto, biolääketieteen laitos, fysiologian yksikkö