

**Fakultet medicinskih nauka,  
Univerzitet Goce Delčev, Štip**

# **Terapijski potencijal kanabinoida**

**Doc. D-r Marija Darkovska Serafimovska, spec.  
marija.darkovska@ugd.edu.mk**



# Legalizacija kanabisa

---

## Zasto je bila potrebna legalizacija kanabisa u RM?

- ✓ zbog činjenice da je mnogo pacijenata u MK kupovalo proizvode kanabisa na crno
- ✓ zbog potrebe da se pomogne svim tim ljudima i omogući da poboljšaju kvalitet svog života



# Legalizacija kanabisa

---

- **Zasto je bila potrebna legalizacija kanabisa u RM?**
  - ✓ **Član 39 - Ustav RM:** “Svakom građaninu ne samo što se priznaje pravo na zdravlje, nego se smatra da ima dužnost da unapređuje sopstveno zdravlje“
  - ✓ **Član 215 - Krivični zakon RM:** "onaj koji neovlašćeno proizvodi, prerađuje, prodaje ili nudi za prodaju ili zbog prodaje kupuje ili na drugi način neovlašćeno pušta u promet narkotične supstance, psihotropne supstance i prekursore, kazniće se zatvorom od tri do deset godina



# Legalizacija kanabisa

---

- **Zašto je bila potrebna legalizacija kanabisa u RM?**

**Promene postojećeg zakona:**

- ✓ kako bi se omogućila upotreba preparata na bazi kanabisa
- ✓ na tržištu u R. Makedoniji da imamo strogo kontrolisane proizvode na bazi kanabisa
- ✓ u isto vreme da se spreči zloupotreba



# Status preparata na bazi kanabisa u Americi

---

- Dva leka koja sadrže ove komponente su odobrene od strane FDA
- **Dronabinol (Marinol®) kapsule - Solvay Pharmaceuticals**
  - ✓ sadrži sintetički dronabinol (tetrahydrocannabinol)
  - ✓ odobren za terapiju mučnine i povraćanja indukovanih hemioterapijom kod pacijenata koji ne odgovaraju na konvencionalne antiemetike i za terapiju anoreksije udružene sa ekstremnim gubitkom telesne težine kod pacijenata sa HIV
  - ✓ dostupan je na lekarski recept u velikom broju zemalja van Amerike
  - ✓ proizvode ga još dve nemačke kompanije, THC Pharm and Delta 9 Pharma



# Status preparata na bazi kanabisa u Americi

---

- **Nabilone (Cesamet®) kapsule - Valeant Pharmaceuticals International**
  - ✓ ima odobrenje od FDA za nivo II kontrolisane supstance
  - ✓ sadrži sintetičke kanabinoide slične tetrahydrocannabinol-u
  - ✓ odobreno za tretman mučnine i povraćanja indukovanih hemoterapijom kod pacijenata koji ne odgovaraju na konvencionalne antiemetike



# Status preparata na bazi kanabisa u Americi

---

- Početkom 2014 - FDA je dodelila poseban status preparata:

## **Epidiolex™- GW Pharmaceuticals iz Engleske**

- ✓ aktivna komponenta u ovom preparatu je pročišćeni tečni ekstrakt kanabisa
- ✓ lek je namenjen za terapiju posebno teških formi dečje epilepsije
- ✓ ovaj status omogućuje preparatu Epidiolex™ da bude uključen u skraćeni postupak kliničkih ispitivanja, a sa ciljem – dobijanje odobrenja za puštanje u promet u Americi
- ✓ u ovom momentu ovaj preparat se koristi na nekoliko pedijatriskih klinika u Americi, koje su uključene u klinička ispitivanja



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

---

Na sajtu Evropske Aencije za lekove (EMA), navodi se da kanabidiol može imati pozitivni “outcome” za sledeće indikacije:

1) lečenje Dravetovog sindroma kao retke bolesti (epileptični napadi koji se javljaju u prvoj godini života i povezuju se sa visokom tmperaturom) – odobreno 15.10.2014 (EU/3/14/1339):

✓ U tom momentu odobravanja lek Diacomit (stiripentol) je bio jedini odobren u EU kao “add-on” terapija za generalizovane tonicno-klonične napade kod dece sa Dravetovim sindromom

✓ Sponzor: GW Pharma Ltd, United Kingdom - pružio dovoljno informacija da kanabidiol može biti od značaja za pacijente sa Dravetovim sindromom, kada se koriste zajedno sa postojećim tretmanima

✓ Mehanizam dejstva: smatra se da deluje na t.z. "kanalni" protein nazvan VDAC1 koji se nalazi na mitohondrijama i igra ulogu u kretanju kalcijuma u ćelijama, što je važno za prenos električnih signala u nekim nervnim ćelijama.





# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

Na sajtu Evropske Agencije za lekove (EMA), stoji da kanabidiol može imati pozitivni “outcome” za sledeće indikacije:



10 November 2014  
EMA/COMP/557465/2014  
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation  
Cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome

On 15 October 2014, orphan designation (EU/3/14/1339) was granted by the European Commission to GW Pharma Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of Dravet syndrome.

An orphan designation is not  
a marketing authorisation



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

---

- 2) terapija perinatalne asfiksije (javlja se kod beba kao rezultat nedostatka kiseonika u krvi), takođe retka bolest – odobreno 28.07.2015 (EU/3/15/1520):**
- ✓ **U tom momentu odobravanja nije bilo odobrene terapije za ovu indikaciju. Bebe sa perinatalnom asfiksijom nakon porođaja su bile držane u hipotermiji u trajanju od 12 do 72 sata, s ciljem smanjenja stepena oštećenja izazvane asfiksijom.**
  - ✓ **Sponzor: GW Pharma Ltd, United Kingdom**
  - ✓ **Mehanizam dejstva: smatra se da kanabidiol ima zaštitni efekat na nervne ćelije zbog očekivanog antiinflamatornog dejstva i sposobnost da se suprotstavi dejstvu toksičnih proizvoda koji sadrže kiseonik**



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

---



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2015  
EMA/COMP/427063/2015  
Committee for Orphan Medicinal Products

## Public summary of opinion on orphan designation

Cannabidiol for the treatment of perinatal asphyxia

On 28 July 2015, orphan designation (EU/3/15/1520) was granted by the European Commission to GW Pharma Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of perinatal asphyxia.

An orphan designation is not  
a marketing authorisation



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

---

**3) tretman glioma (tumor koj zahvata glija ćelije) – odobreno 17.02.2016 (EU/3/16/1621):**

- ✓ **U tom momentu odobravanja nekoliko lekova su bila odobrena za terapiju glioma (hemoterapija), kao i hirurgija, radioterapija i kortiko terapija**
- ✓ **Sponzor: GW Research Ltd, United Kingdom**
- ✓ **Mehanizam dejstva: Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) - blokator dejstva proteina t.z. "mTORC1 kompleks i na taj način sprečava proizvodnju proteina potrebnih za glioma ćelije da raste. Kanabidiol smanjuje proizvodnju drugih proteina potrebnih da tumorske ćelije rastu (MMP-2 i MMP-9)**



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 November 2015  
EMA/COMP/607076/2015  
Committee for Orphan Medicinal Products

31 March 2016  
EMA/COMP/72100/2016  
Committee for Orphan Medicinal Products

## Public summary of opinion on orphan designation Dronabinol and cannabidiol for the treatment of glioma

### Public summary of opinion on orphan Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol from *sativa* L. plant for the treatment glioma

On 9 October 2015, orphan designation (EU/3/15/1564) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for dronabinol and cannabidiol for the treatment of glioma.

Please note that this product was withdrawn from the Community Register of designated Orphan Medicinal Products in November 2015 on request of the Sponsor.

On 17 February 2016, orphan designation (EU/3/16/1621) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol from extracts of the *Cannabis sativa* L. plant for the treatment of glioma.



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

---

**4) za prevenciju t.z. graft-versus-host bolesti (komplikacija koja se javlja kod pacijenata nakon alogenske transplantacije hematopoetske (krvne) matične ćelije za lečenje leukemija) – odobreno 28.04.2016 (EU/3/16/1645 ) i 29.08.2016 (EU/3/16/1718):**

- ✓ **U tom momentu odobravanja za tretman ovog stanja dostupne su bile: ciclosporin and antilymphocyte immunoglobulins**
- ✓ **Sponzor: Richardson Associates Regulatory Affairs Ltd, UK**
- ✓ **Mehanizam dejstva: Kanabidiol deluje na smanjenje zapaljenja i drugih štetnih imunoloških efekata**



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

---



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 September 2016  
EMA/COMP/505608/2016  
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation  
Cannabidiol for the treatment of graft-versus-host disease

An orphan designation is not  
a marketing authorisation



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

---

**5) za tretman Lennox-Gastaut sindroma (teški oblik epilepsije koji počinje u detinjstvu između 2 i 5 god.) – odobreno 20.03.2017 (EU/3/17/1855 ):**

- ✓ **U tom momentu odobravanja za tretman ovog stanja dostupne su bile: clonazepam, felbamate, lamotrigine, rufinamide, and topiramate**
- ✓ **Sponzor: GW Research Ltd, United Kingdom**
- ✓ **Mehanizam dejstva: deluju na mete koje igraju ulogu u kretanju kalcijuma u ćelijama, što je, zauzvrat, važno za prenos električnih signala u nekim nervnim ćelijama**





# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

---



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 May 2017  
EMA/143020/2017  
Committee for Orphan Medicinal Products

## Public summary of opinion on orphan designation Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome

On 20 March 2017, orphan designation (EU/3/17/1855) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome.

An orphan designation is not  
a marketing authorisation



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

---

**6) za tretman West sindroma (epileptički poremećaj u kome mala deca imaju redovne epilepsije (uklapa se) pod nazivom "infantilni spazmi") – odobreno 16.10.2017 (EU/3/17/1920):**

- ✓ **U tom momentu odobravanja za tretman ovog stanja dostupne su bile: clonazepam, felbamate, lamotrigine, rufinamide, and topiramate**
- ✓ **Sponzor: GW Research Ltd, United Kingdom**
- ✓ **Mehanizam dejstva: deluju na mete koje igraju ulogu u kretanju kalcijuma u ćelijama, što je, zauzvrat, važno za prenos električnih signala u nekim nervnim ćelijama**



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 January 2018  
EMA/625004/2017

## Public summary of opinion on orphan designation

Cannabidiol for the treatment of West syndrome

On 16 October 2017, orphan designation (EU/3/17/1920) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of West syndrome.

An orphan designation is not  
a marketing authorisation



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

---

**7) za tretman tuberkulozne skleroze (genetska bolest koja uzrokuje razvoj benignih tumora u različitim organima tela, uključujući mozak, pluća, srce, bubrege, kožu i oči) – odobreno 17.01.2018 (EU/3/17/1959):**

- ✓ **U tom momentu odobravanja za tretman ovog stanja dostupne su bile: Votubia (everolimus), vigabatrin and corticotropin**
- ✓ **Sponzor: GW Research Ltd, United Kingdom**
- ✓ **Mehanizam dejstva: očekuje se da će smanjivanjem aktivnosti mTOR-a, proteina koji je prekomerno aktivan kod pacijenata sa tuberoznom sklerozom, poboljšati stanje**



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

8 March 2018  
EMA/5287/2018

## Public summary of opinion on orphan designation Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis

On 17 January 2018, orphan designation (EU/3/17/1959) was granted by the European Commission to GW Research Ltd, United Kingdom, for cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis.

An orphan designation is not  
a marketing authorisation



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi



Medicines

Human regulatory ▾

Veterinary regulatory ▾

Committees ▾

News & events ▾

Partners & networks ▾

About us ▾

## Medicines

Search

Download

What we publish and when

Medicines under evaluation

Medicines for use outside the EU

🔍 cannabinoI

Search



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

## Categories


Human (2)


## Medicine

Orphan designations (2)


## Active substance

## First published

From:  

To:  

## 2 results

KEYWORD  

Sort by



Orphan designation: (6aR, 10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydro-cannabinol-9-carboxylic acid for: Treatment of systemic sclerosis

Decision date: 12/01/2017, Positive

Orphan designation: (6aR,10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid- for: Treatment of cystic fibrosis

Decision date: 14/10/2016, Positive



# Status preparata na bazi kanabisa u Evropi

---

- **Za ostale indikacije od strane EMA odobrene su kliničke studije za:**
  - 1) terapiju bola (odobrenje broj P/0298/2014) - studija se završava Jula 2026**
  - 2) terapiju spasticiteta kod multiple skleroze (odobrenje broj P/0290/2012) – studija je završena u Decembru 2017 (Sativex)**





# STATUS SATIVEX-a

---

- U 2005 god. u Kanadi, a od 2010 god. i u Engleskoj pušta se u promet prvi evropski preparat koji sadrži prirodne kanabidnoide
- Sativex® oralni sprej - GW Pharmaceuticals iz Engleske
  - ✓ prvi lek u svetu baziran na prirodnom ekstraktu kanabisa
  - ✓ sadrži tetrahidrokanabinol (THC) zajedno sa kanabidiolom (CBD)
  - ✓ proizvodi se u potpuno standardizovanoj formulaciji
  - ✓ nalazi se u prometu u Nemačkoj, Austriji, Engleskoj, Danskoj, Kanadi i Švajcarskoj – registrovan je MRP postupkom



## STATUS SATIVEX-a

---

- ✓ **namenjen je za lečenje spastičnosti kod pacijenata sa multiplom sklerozom**
- ✓ **odobren je za upotrebu za ublažavanje neuropatskog bola kod pacijenata sa srednjim do teškim oblikom spastičnosti i to kod pacijenata koji nisu adekvatno odgovarali na drugu konvencionalnu terapiju**
- ✓ **GW Pharmaceuticals takođe saraduje sa kompanijama Bayer i Novartis za prodaju proizvoda**
- ✓ **ona je potpisala Ugovor sa japanskom farmaceutskom kompanijom Otsuka kako bi se odobrio ovaj lek u Americi, gde je trenutno u fazi III kliničkih ispitivanja za ovu indikaciju**



## STATUS OF SATIVEX

---

### Pozitivna klinička iskustva Sativex-a u terapiji hroničnog bola opisana su u brojnim studijama:

Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe C. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, tolerability and safety of Sativex in patients with advanced cancer. *ClinicalTrials.gov*, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262655>.

Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Moore D, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain in patients with advanced cancer: A randomised, double-blind, parallel group, placebo controlled, comparative study of the efficacy and tolerability of Sativex and Tetranabinex in patients with advanced cancer. *ClinicalTrials.gov*, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262655>.

Johnson JR, Potts R. Cannabis-based medicines in the treatment of cancer pain: A randomised, double-blind, parallel group, placebo controlled, comparative study of the efficacy and tolerability of Sativex and Tetranabinex in patients with advanced cancer. *ClinicalTrials.gov*, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262655>.

A study of Sativex\_ for relieving persistent pain in patients with advanced cancer. *ClinicalTrials.gov*, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262655>.

A study of Sativex\_ for relieving persistent pain in patients with advanced cancer. *ClinicalTrials.gov*, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262655>.

A study of Sativex\_ for relieving persistent pain in patients with advanced cancer. *ClinicalTrials.gov*, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262655>.

A study of Sativex\_ for relieving persistent pain in patients with advanced cancer. *ClinicalTrials.gov*, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262655>.

Sativex\_ for relieving persistent pain in patients with advanced cancer (SPRAY III). *ClinicalTrials.gov*, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262655>.

Effects of sativex and oral THC on attention, affect, working memory, reversal learning, physiology and brain activation. *ClinicalTrials.gov*, 2011. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01262655>.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex [R], as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010;16:707-14.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex [R], as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010;16:707-14.

Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:707-14.

# Legalizacija kanabisa

- U tom pravcu je bilo potrebno:

1) da se izvrše izmene Zakona o opojnim drogama i psihotropnim supstancama

2) da se izvrše izmene u Listama za klasifikaciju lekova i psihotropnih supstanci

Schedules	Harmfulness	Degree of control	Examples of listed drugs
I	Substances presenting a high risk of abuse, posing a particularly, serious threat to public health which are of very little or no therapeutic value	Very strict; use is prohibited except for scientific or limited medical purposes	LSD, MDMA (ecstasy), mescaline, psilocybine, tetrahydrocannabinol
II	Substances presenting a risk of abuse, posing a serious threat to public health which are of low or moderate therapeutic value	Less strict	Amphetamines and amphetamine-type stimulants
III	Substances presenting a risk of abuse, posing a serious threat to public health which are of moderate or high therapeutic value	These substances are available for medical purposes	Barbiturates, including amobarbital, buprenorphine
IV	Substances presenting a risk of abuse, posing a minor threat to public health with a high therapeutic value	These substances are available for medical purposes	Tranquillisers, analgesics, narcotics, including allobarbital, diazepam, lorazepam, phenobarbital, temazepam



# Legalizacija kanabisa

---

According to the valid drug regulation (NN 156/2014), the cannabis is in schedule I which means: "use of drugs in vary limited medical purposes" - treatment is only available for experimental purposes.

**CANNABIS PRODUCTS TO BE MOVED FROM SCHEDULE I  
- AVAILABLE ONLY FOR EXPERIMENTAL PURPOSES  
TO SCHEDULES II OR III - SOLD/ISSUED TO INDIVIDUALS WITH  
A MEDICAL PRESCRIPTION ONLY**



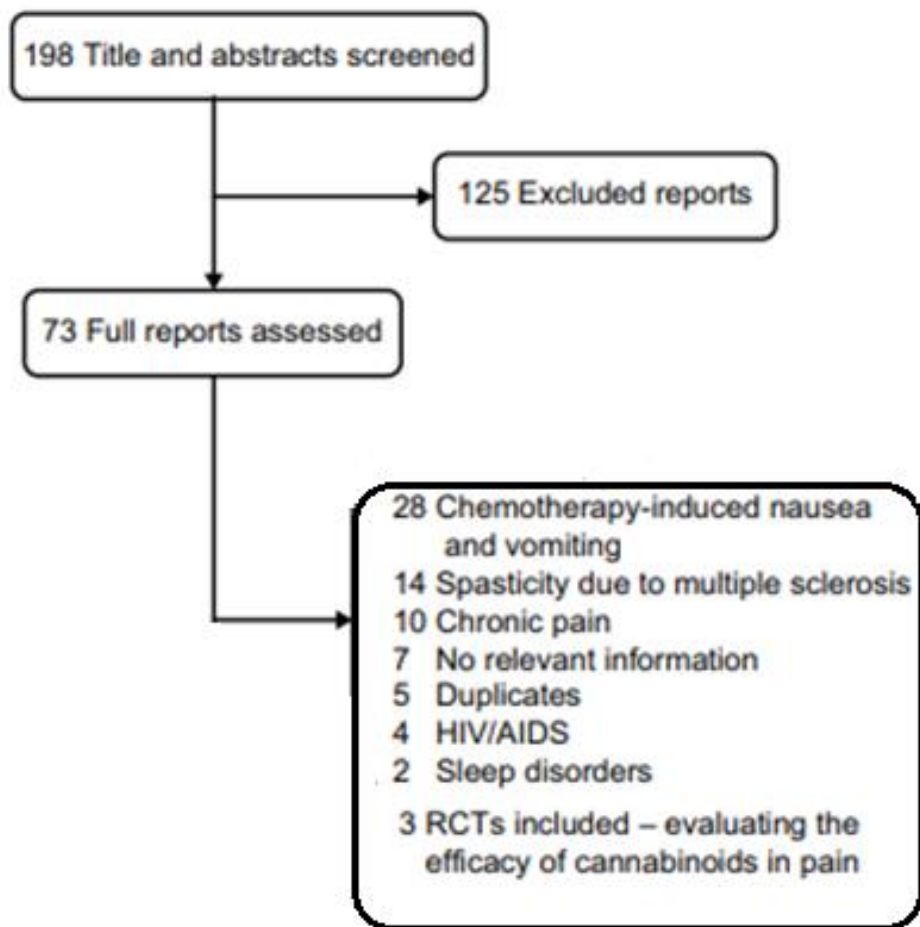
# Terapijski potencijal kanabinoida

---

- Ima li dovoljno dokaza baziranih na medicini zasnovanoj na dokazima za pozitivne efekte kanabinoida?
- Za koje indikacije imamo dovoljno pozitivna iskustva bazirana na medicinskim dokazima?



# Terapijski potencijal kanabinoida



**Elektronska pretraga pre svega literature objavljene do juna 2017 god. napravljena na Medline/Pubmed, Embase, The Cochrane Controlled Trials Register i određenim web stranicama posvećenim kanabisu**



# Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

---

PubMed.gov

US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed

Advanced

Format: Abstract ▾

[Lancet Neurol](#). 2013 Sep;12(9):857-865. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70159-5. Epub 2013 Jul 13.

## **Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial.**

[Zajicek J](#)<sup>1</sup>, [Ball S](#)<sup>2</sup>, [Wright D](#)<sup>2</sup>, [Vickery J](#)<sup>2</sup>, [Nunn A](#)<sup>3</sup>, [Miller D](#)<sup>4</sup>, [Cano MG](#)<sup>2</sup>, [McManus D](#)<sup>4</sup>, [Mallik S](#)<sup>4</sup>, [Hobart J](#)<sup>2</sup>; [CUPID investigator group](#).





# Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

**PubMed.gov**  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed

Format: Abstract ▾

Health Technol Assess. 2015 Feb;19(12):vii-viii, xxv-xxxii, 1-187. doi: 10.3310/hta19120.

**The Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory brain Disease (CUPID) trial: a randomised double-blind placebo-controlled parallel-group multicentre trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis.**

Ball S<sup>1</sup>, Vickery J<sup>2</sup>, Hobart J<sup>2</sup>, Wright D<sup>1</sup>, Green C<sup>3</sup>, Shearer J<sup>3</sup>, Nunn A<sup>4</sup>, Cano MG<sup>1</sup>, MacManus D<sup>5</sup>, Miller D<sup>5</sup>, Mallik S<sup>5</sup>, Zajicek J<sup>2</sup>.

- ✓ U toj primarnoj publikaciji i naknadnom detaljnom Health Technology Assessmentu jasno je pokazano da THC nema učinak na progresiju bolesti
- ✓ U isto vreme, rezultati prikazani u ovom izvještaju pokazuju povoljne simptomatske učinke

**STUDIJE U KOJIMA SE MERI EFEKAT  
NA SIMPTOME BOLESTI**



# Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed

Advanced

Format: Abstract ▾

[Neurology](#), 2014 Apr 29;82(17):1556-63. doi: 10.1212/WNL.0000000000000363.

**Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology.**

[Koppel BS](#)<sup>1</sup>, [Brust JC](#), [Fife T](#), [Bronstein J](#), [Youssof S](#), [Gronseth G](#), [Gloss D](#).

- ✓ American Academy of Neurology (AAN) (Guideline Development Subcommittee) objavila je smernice o upotrebi komplementarnih i alternativnih lekova (CAM) u lečenju neuroloških bolesti, a naročito smernica o upotrebi "medicinske marihuane" u neurološkim bolestima



# Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

Higgins JPT, Altman D, Sterne JAC. Assessing the risk of bias. In: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** Version 5.1.0, Higgins JPT, Green S (eds) [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

- ✓ **Temelje se na pregledu kliničkih dokaza efikasnosti i bezbednosti**
- ✓ **prikazuje suštinu nalaza vezano za multiplu sklerozu, a nadopunjen je podacima iz studija koje nisu obuhvaćene AAN pregledom**
- ✓ **sav identifikovani materijal kvalitativno je ocenjen prema kriterijima Cochrane Collaboration za vrednovanje kliničkih studija terapijskih intervencija i GRADE vrednovanja dokaza o efikasnosti/bezbednosti terapijskih intervencija**

 PubMed

US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

Format: Abstract ▾

[J Clin Epidemiol](#). 2011 Apr;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015. Epub 2011 Jan 5.

**GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence.**

[Balshem H](#)<sup>1</sup>, [Helfand M](#), [Schünemann HJ](#), [Oxman AD](#), [Kunz R](#), [Brozek J](#), [Vist GE](#), [Falck-Ytter Y](#), [Meerpohl J](#), [Norris S](#), [Guyatt GH](#).



# Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

## *GRADE vrednovanja dokaza o efikasnosti/bezbednosti terapijskih intervencija*

Kvalitet dokaza	Opis/Definicija
<b>Visoka (⊕⊕⊕⊕)</b>	Visoka bezbednost da procena efekta odgovara stvarnom efektu. Nije verovatno da će nove studije izmeniti procenu ili stepen pouzdanosti procene
<b>Umerena (⊕⊕⊕○)</b>	Umerena bezbednost da procena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni efekt verovatno je blizu procene, ali mogao bi biti različit. Nove studije mogle bi promeniti procenu ili stepen pouzdanosti procene
<b>Niska (⊕⊕○○)</b>	Niska bezbednost da procena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni efekt mogao bi biti bitno različit od procene. Nove studije (boljeg kvaliteta) verovatno će izmeniti procenu ili stepen pouzdanosti procene
<b>Veoma niska (⊕○○○)</b>	Po svemu je nesigurno da procena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni je efekt vrlo verovatno različit od procene. Nove studije (boljeg kvaliteta) sasvim sigurno će izmeniti procenu ili stepen pouzdanosti procene



# Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

AAN pregled je evaluirao i nekoliko preparata ekstrakata kanabisa, od kojih je jedan pripremljen kao industrijski proizvod (Cannodor, IKF Berlin), a drugi kao magistralni u istraživačke svrhe

Generički naziv	Naziv/ proizvođač	Aktivne supstance	Način primene	Status
Ekstrakt kanabisa	Cannodor / IKF Berlin	THC 2,5 mg CBD 1,25 mg	Oralno (kapsule)	Evaluiran za postoperativni bol, post-herpetični bol, spazam kod MS, ali nikad odobren (nepovoljan <i>benefit-risk</i> )
Ekstrakt kanabisa	Nepoznato	THC 2,5 mg CBD 0,9 mg	Oralno	Nepoznat
Ekstrakt kanabisa	Nema / NIH, Bethsda	CBD 100 mg ili 200 mg	Oralno	Nepoznat
Marihuana	Nepoznato	Biljna droga sa 3-9% THC	Pušenjem ili inhalacijom	---



# Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

Lekovi-gotovi proizvodi („industrijski“) koji sadrže kanabinoide i imaju regulatorna odobrenja (FDA, EMA, nacionalne agencije „core“ EU zemalja, Kanada, Australija).

Generički naziv	Naziv/ proizvođač	Aktivne supstance (po dozi)	Način primene	Indikacije i doze
<b>Drobaninol</b>	Marinol / Solvay	(-)-trans isomer THC 2,5 mg	Oralno (tablete)	<u>Stimulacija apetita u AIDS</u> (2x2,5 mg do najviše 2x10 mg/dan, zavisno od podnošljivost <u>Antiemetik kod pacijente na citostaticima</u> (3-4x5mg/dan do najviše 40mg/dan)
<b>Nabilon</b>	Cesamet / Meda/Valeant	Nabilon (dimetil-heptyl analog THC) 1mg	Oralno (tablete)	<u>Antiemetik kod pacijente na citostaticima</u> (3x1mg do 3x2mg/dan)
<b>Nabiksimols</b>	Sativex / GW	THC 2,7 mg CBD 2,5 mg	Sublingvalni sprej	<u>Simptomatsko ublažavanje spastičnosti kod MS</u> (potpuna titracija od 0/1 do 5/7 akucija ujutro/uveče) (32,4 mg THC + 30 mg CBD/dan)



# Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

## Glavna svojstva 5 ključnih studija efikasnosti Sativexa za ublažavanje spasticiteta

- ✓ Tri studije su sprovedene kod pacijenata bez prethodnog iskustva sa kanabinoidnim
- ✓ Dve kod pacijenata koji su prethodno pokazali subjektivno smanjenje težine
- ✓ U svim studijama, Sativex i placebo su titrirani na performanse i toleranciju
- ✓ Pacijenti, pored Sativex, u terapiji takođe su koristili razne druge "konvencionalne" lekove za spastičnost

Studija	Dizajn/ trajanje	Ispitanici	Spasticitet
Wade 2004	DB, RCT, 6 nedelja	<b>Naivni</b> Sativex n=80 Placebo n=80	Subjektivno: VAS, 100 mm Objektivno: Ashworth (modifikacija)
Collin 2007	DB, RCT, 6 nedelja	<b>Naivni</b> Sativex n=124 Placebo n=65	Subjektivno: NRS 11 nivoa Objektivno: Ashworth (modifikacija)
Collin 2010	DB, RCT, 14 nedelja	<b>Naivni</b> Sativex n=166 Placebo n=169	Subjektivno: NRS 11 nivoa Objektivno: Ashworth (modifikacija)
Novotna 2011	DB, RCT, 12 nedelja	<b>Responderi (4 nedelje)</b> Sativex n=124 Placebo n=117	Subjektivno: NRS 11 nivoa Objektivno: Ashworth (modifikacija)
Notcutt 2012	DB, RCT, 4 nedelja	<b>Responderi (više nedelja)</b> Sativex n=18 Placebo n=18	Subjektivno: NRS 11 nivoa Objektivno: Ashworth (modifikacija)

# Medicinska upotreba kanabinoida kod multiple skleroze

---

## Zaključak

- ✓ Niti za jedan preparat čiji se terapijski princip temelji na aktivaciji kanabinoidnih receptora („industrijski“ ili „magistralni“, sintetski analog ili „ekstrakt kanabisa“) nije pokazano da utiče na progresiju MS
- ✓ Za neke preparate pokazano je da ublažavaju neke od simptoma MS
- ✓ Jedini preparat koji ima regulatorno odobrenje za primjenu u MS je Sativex (2.7 mg THC/2.5 mg CBD po dozi)

**Postoji terapijska opravdanost**

- ✓ „magistralni ekstrakt kanabisa“ za moguću primjenu u MS kao alternative bi trebalo da imaju sastav sličan Sativex-a





# Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima

---

- **Pitanje kanabisa i malignih bolesti verovatno je najspornije**
- **"marihuana" se često percipira kao "droga" kao terapijski princip koji može da izleči**
- **za sada nema dokaza da "kanabis" kao terapijski princip može izlečiti (sam ili u kombinaciji sa "klasičnom" terapijom) neku malignu bolest**
- **S druge strane, postoji izuzetno veliki broj publikacija koje se odnose na ćeliske kulture i animalne modele**



# Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima

Dovepress

open access to scientific and medical research

Cancer Management and Research

Dove Medical Press

This Article

Subscribe

Submit a Manuscript

Search

Follow

[Cancer Manag Res](#). 2013; 5: 301–313.

Published online 2013 Aug 30. doi: [\[10.2147/CMAR.S36105\]](#)

PMCID: PMC3770515

PMID: [24039449](#)

Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management

[Belinda J Cridge](#) and [Rhonda J Rosengren](#)

[J Neuroimmune Pharmacol](#). 2015 Jun;10(2):255-67. doi: 10.1007/s11481-015-9608-y. Epub 2015 Apr 28.

**The Antitumor Activity of Plant-Derived Non-Psychoactive Cannabinoids.**

[McAllister SD](#)<sup>1</sup>, [Soroceanu L](#), [Desprez PY](#).

PubMed.gov

US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed

Advanced

Format: Abstract ▾

[Clin Pharmacol Ther](#). 2015 Jun;97(6):575-86. doi: 10.1002/cpt.108. Epub 2015 Apr 17.

**Cannabis in cancer care.**

[Abrams DI](#)<sup>1</sup>, [Guzman M](#)<sup>2</sup>.

- **Zaključak ovih procena je da:**
  - ✓ mehanizmi dejstva nisu sasvim jasni, ali receptori CB2 su posebno zanimljivi
  - ✓ područje je veoma kontradiktorno (neki modeli pokazuju jasan potencijal protiv tumora, neki nemaju efekte)



# Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima

---

- kod malignih pacijenata, pozitivna iskustva kod ljudi ima za:
  - ✓ mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom
  - ✓ tretman bola
  - ✓ stimulaciju apetita / lečenje kaheksije zbog malignih bolesti



## **Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za tretman bola**

---

- ✓ **dokazana je uloga endokanabinoidnog sistema u regulisanju senzacije bola**
- ✓ **klasični analgetici (NSAIL ili opiodi, paracetamol, antidepresivi) povećavaju aktivnost endokanabinoidnog Sistema**
- ✓ **pokazan je sinergizam između stimulacije opijata i kanabinoidnog sistema**



# Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za tretman bola

Journal of Pain Research

Dovepress

open access to scientific and medical research

REVIEW

Open Access Full Text Article

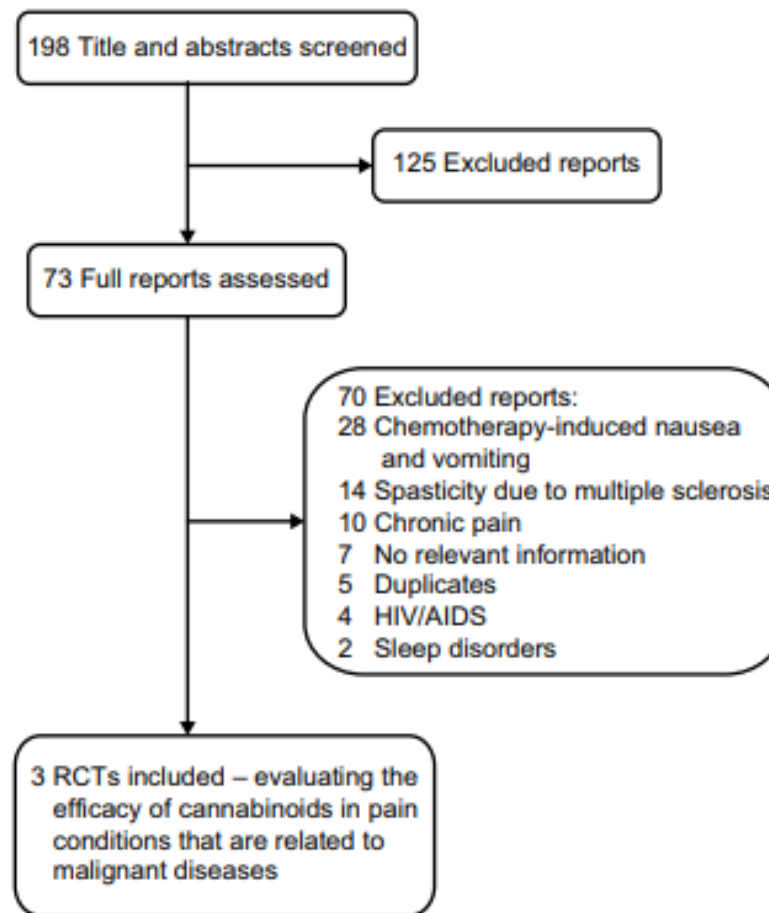
## Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases

This article was published in the following Dove Press journal:  
Journal of Pain Research

Marija  
Darkovska-Serafimovska<sup>1</sup>  
Tijana Serafimovska<sup>2</sup>  
Zorica Arsova-Sarafinovska<sup>1</sup>

**Purpose:** The aim of this review was to assess the efficacy of cannabis preparations for relieving pain in patients with malignant diseases, through a systematic review of randomized controlled trials (RCTs), which were predominantly double-blind trials that compared cannabis preparation to a placebo.

Sistematski pregled identifikovao je 3 RCT-ova koji procenjuju efikasnost "kanabinoida / kanabisa" u za terapiju bola kod malignih pacijenata u poređenju sa placeboom



# Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za tretman bola

---

## ***Double-blind, 2-week, multicenter RCT, placebo control study***

Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. J Pain Symptom Manage 2010; 39:167-179.

## ***Extension of the main Double-blind, 2-week, multicenter RCT, placebo control study***

Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M et al. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. J Pain Sympt Manage 2013; 46:207-218.

## ***Multicentre, double blind, placebo-controlled RCT, 3 different of Sativex***

Portenoy RK, Banae-Motan ED, Allende S et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized placebo-controlled dose-graded trial. J Pain 2012; 13:438-449.



# Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za tretman bola

---

## Rezultati:

- ✓ Ova ispitivanja su pokazala značajan analgetički efekat kanabinoida u odnosu na placebo
- ✓ Najčešće prijavljeni neželjeni efekti (pospanost, mučnina, povraćanje i suva usta) su u principu dobro tolerisani, blago do umereno
- ✓ Procenat "respondera" (pacijenti koji su na kraju 2 nedelje terapije prijavili smanjenje intenziteta bola na skali od 0 do 10, koji se smatra klinički vaznim) iznosio je 43% u odnosu na placebo (21 %)

**Postoji terapijska opravdanost**



# **Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za ublažavanje mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom**

---

- **Mučnina i povraćanje su najčešći neželjeni efekti pri hemioterapiji (CINV)**
- **Antiemetici za ublažavanje simptoma CINV su kortikosteroidi, antagonisti receptora serotonina, neurokininskih receptora i mnogi drugi alternativni lekovi kao antihistaminici, benzodiazepini, antikonvulzivi, kanabinoidi i antagonisti dopaminskih receptora**
- **Kanabinoidi ostvaruju svoj antiemetski efekat delujući agonistički na CB1 receptore**





# Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za ublažavanje mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom

---

- **Dva leka - nabilon (Cesamet) i dronabinol (Marinol) su u mnogim zemljama odobreni za indikacije "prevencije / lečenja mučnine i povraćanja izazvane hemoterapijom"**
- **2001. godine sistematski pregled je identifikovao 30 RCT-ova koji su pokazali efikasnost nabilona i dronabinola kod ove indikacije - u poređenju sa placebom i fenotiazinom (Tramer et al., 2001)**

[BMJ. 2001 Jul 7;323\(7303\):16-21.](#)

**Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review.**

[Tramer MR<sup>1</sup>](#), [Carroll D.](#), [Campbell FA.](#), [Reynolds DJ.](#), [Moore RA.](#), [McQuay HJ.](#)



# Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za ublažavanje mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom

---

- **Kasnije meta-analizom potvrđeno je to (Machado Rocha et al., 2008)**

[Eur J Cancer Care \(Engl\)](#). 2008 Sep;17(5):431-43. doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.00917.x. Epub 2008 Jul 9.

**Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis.**

[Machado Rocha FC](#)<sup>1</sup>, [Stéfano SC](#), [De Cássia Haiek R](#), [Rosa Oliveira LM](#), [Da Silveira DX](#).

- **Posle toga, mali RCT od samo 15 pacijenata pokazao je da se slični efekti mogu očekivati od nabisiimola (Sativex) (Duran i sar. 2010), iako Sativex nikada nije bio ispitivan za ovu indikaciju.**

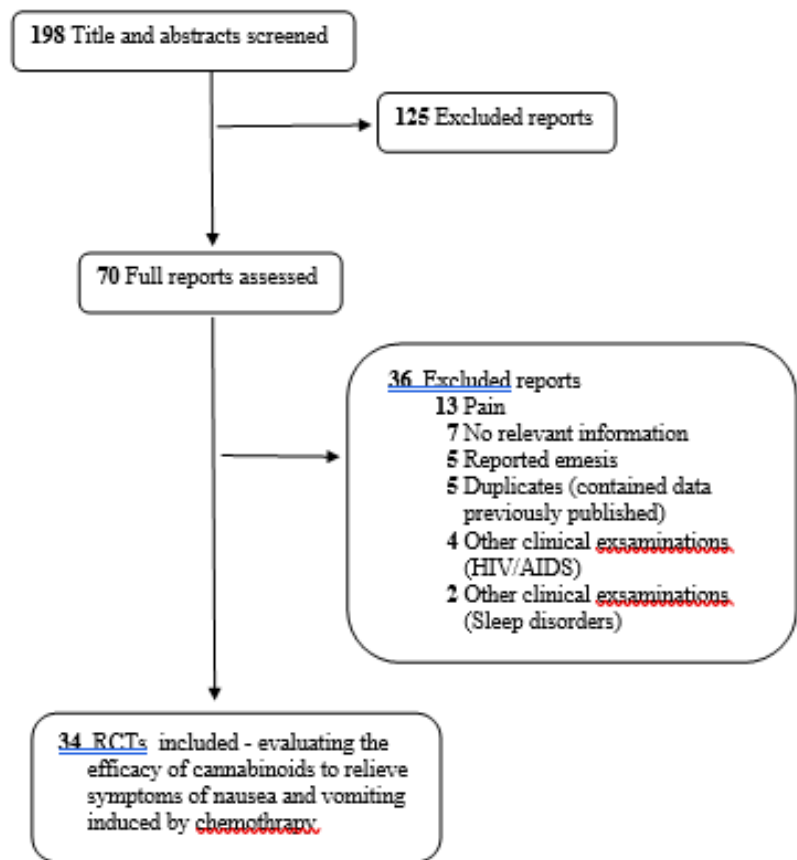
[Br J Clin Pharmacol](#). 2010 Nov;70(5):656-63. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x.

**Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting.**

[Duran M](#)<sup>1</sup>, [Pérez E](#), [Abanades S](#), [Vidal X](#), [Saura C](#), [Majem M](#), [Arriola E](#), [Rabanal M](#), [Pastor A](#), [Farré M](#), [Rams N](#), [Laporte JR](#), [Capellà D](#).



# Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za ublažavanje mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom



34 RCTs koji upoređuju efikasnost preparata kanabisa za ove indikacije

- ✓ oralni nabilon u 16 ispitivanja,
- ✓ oralni dronabinol u 13 ispitivanja i
- ✓ intramuskularni levonantradol u jednom ispitivanju)

Ispitivanje je u odnosu na placebo i druge antiemetike

- ✓ prochlorperazin u 12 ispitivanja,
- ✓ metoklopramid u 4 ispitivanja,
- ✓ hlorpromazin u 2 ispitivanja,
- ✓ tietilperazin u jednom ispitivanju,
- ✓ haloperidol u jednom ispitivanju,
- ✓ domperidon u 2 ispitivanja i
- ✓ alizaprid u jednom ispitivanju

Obuhvata 1366 pacijenata sa hemioterapijom



# **Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za ublažavanje mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom**

---

- **Nijedna od ovih ispitivanja ne upoređuje efikasnost kanabinoida sa novijim antiemetičnim lekovima kao što je ondansetron**
- **Doze Nabilona kretale su se od 1 mg na 24 sata (kod dece) do 8 mg na 24 sata (kod odraslih)**
- **Dronabinol je dat prema površini tela u m<sup>2</sup>, u dozama od 10 mg / m<sup>2</sup> dva puta dnevno do 15 mg / m<sup>2</sup> šest puta dnevno**
- **Period posmatranja je bio jasno definisan kao 24 sata (akutna antiemetička efikasnost).**



# Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za ublažavanje mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom

---

## Zaključak:

- u poređenju sa placebom:
  - ✓ potpuno odsustvo povraćanja je prijavilo ukupno 168 pacijenata i
  - ✓ potpuno odsustvo mučnine i povraćanja je prijavilo ukupno 288 učesnika (tri studije)
- u poređenju sa drugim antiemeticima:
  - ✓ nije bilo dokaza o razlici između kanabinoida i prochlorperazina
  - ✓ 258 učesnika nisu prijavili mučninu (5 studije)
  - ✓ 209 učesnika nisu prijavili povraćanje (4 studija) i
  - ✓ potpuno odsustvo oba prijavilo je 414 pacijenata (4 studija)
- kvalitet dokaza bio je nizak do umeren



# Medicinska upotreba kanabinoida kod pacijenata sa malignim oboljenjima za ublažavanje mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom

---

## Zaključak:

- postoji opravdanost za upotrebu kanabinoida za ublažavanje mučnine i povraćanja povezanih sa citotoksičnom terapijom
- moramo naglasiti da još uvijek nema dovoljno podataka koji bi podržali rutinsku upotrebu kanabinoida kao antiemetika
- neželjeni efekat kanabinoida takođe mora biti ozbiljno razmatran (posebno psihotropni efekti)
- sa bezbednim i efikasnim raspoloživim antiemetikom (5HT3 i NK1 antagonisti), kanabinoidi se ne mogu preporučiti kao terapija prve ili druge linije za ublažavanje simptoma mučnine i povraćanja indukovanih citotoksičnom terapijom.

**Postoji terapijska opravdanost**



# Medicinska upotreba kanabinoida za stimulacija apetita u liječenju anoreksije

---

- **Trenutno jedini lek koji ima regulatorno odobrenje u nekim zemljama za ovu indikaciju (HIV / AIDS pacijenti) je Marinol (dronabinol, THC, 2,5mg, 5mg ili 10 mg tablete)**
- **Tri publikacije čine osnovu za opravdanost upotrebe kanabinoida za stimulaciju apetita u lečenju anoreksije:**
  - ✓ **Dokument Kanadskog ministarstva zdravlja (Health Canada) iz 2013. godine. koja detaljno analizira podatke o medicinskoj upotrebi kanabisa / kanabisa (Health Canada 2013)**
  - ✓ **Kohrane saradnja Sistematski pregled medicinske primene kanabisa kod pacijenata sa HIV / AIDS-om (2013) (Lutge et al., 2013)**
  - ✓ **Sistematski pregled i meta-analiza randomizovanih kontrolisanih studija terapije periferne neuropatije kod pacijenata sa HIV-om (Phillips et al., 2010)**



# Medicinska upotreba kanabinoida za stimulacija apetita u liječenju anoreksije

---

- **Ukupno, 6 studija je procenilo dejstvo dronabinola u lečenju anoreksije kod pacijenata sa HIV / AIDS-om:**
  - ✓ **5 studija u odnosu na placebo**
  - ✓ **3 sa placebom i pušenjem marihuane,**
  - ✓ **jedan u poređenju sa megestrol acetatom**
- **Samo je jedna studija (Beal 1995) bila „klasična“ placebo-kontrolisana studija efikasnosti u smislu korekcije telesne težine**





# Medicinska upotreba kanabinoida za stimulacija apetita u liječenju anoreksije

[Ann Intern Med.](#) 2003 Aug 19;139(4):258-66.

## Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial.

[Abrams DJ<sup>1</sup>](#), [Hilton JF](#), [Leiser RJ](#), [Shade SB](#), [Elbeik TA](#), [Aweeka FT](#), [Benowitz NL](#), [Bredt BM](#), [Kosel B](#), [Aberg JA](#), [Deeks SG](#), [Mitchell TF](#), [Mulligan K](#), [Bacchetti P](#), [McCune JM](#), [Schambelan M](#).

[Ann Pharmacother.](#) 1993 Jul-Aug;27(7-8):827-31.

## Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection.

[Struwe M<sup>1</sup>](#), [Kaempfer SH](#), [Geiger CJ](#), [Pavia AT](#), [Plasse TF](#), [Shepard KV](#), [Ries K](#), [Evans TG](#).

[J Pain Symptom Manage.](#) 1995 Feb;10(2):89-97.

## Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS.

[Beal JE<sup>1</sup>](#), [Olson R](#), [Laubenstein L](#), [Morales JO](#), [Bellman P](#), [Yangco B](#), [Lefkowitz L](#), [Plasse TF](#), [Shepard KV](#).

[Psychopharmacology \(Berl\).](#) 2005 Aug;181(1):170-8. Epub 2005 Oct 15.

## Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood.

[Haney M<sup>1</sup>](#), [Rabkin J](#), [Gunderson E](#), [Foltin RW](#). [J Acquir Immune Defic Syndr.](#) 2007 Aug 15;45(5):545-54.

## Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep.

[Haney M<sup>1</sup>](#), [Gunderson EW](#), [Rabkin J](#), [Hart CL](#), [Vosburg SK](#), [Comer SD](#), [Foltin RW](#).

[AIDS Res Hum Retroviruses.](#) 1997 Mar 1;13(4):305-15.

## The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative.

[Timpone JG<sup>1</sup>](#), [Wright DJ](#), [Li N](#), [Egorin MJ](#), [Enama ME](#), [Mayers J](#), [Galletto G](#).



# Medicinska upotreba kanabinoida za stimulacija apetita u liječenju anoreksije

---

STUDIJA	REZULTAT
Struwe 1993	Na dronabinolu, svih 5 povećalo TT, na placebo 3 smanjilo (radi se o promeni količine masnog tkiva)
Beal 1995	Dronabinol n=50 (+0,1 kg porast), placebo n=38 (-0,4 kg pad)
Timpone 1997	Dronabinol 2x2,5mg (-2kg pad), megestrol 750mg/dan (+6,5kg porast)
Abrams 2003	Dronabinol n=22 (+3kg porast), marihuana n=20 (+3,2kg porast), placebo n=20 (+1,1kg porast)
Haney 2007	Tekom 4 dana više doze dronabinola (4x10kg/dan) +1,2kg porast, Tekom 4 dana više doze marihuana (3,9%) +1,1kg porast



# Medicinska upotreba kanabinoida za stimulacija apetita u liječenju anoreksije

---

## Zaključak:

- U ključnoj regulatornoj studiji dronabinola (Beal 1995), na kraju 6 nedelje lečenja samo je 88 bolesnika bilo evaluirano za promenu telesne težine
- U svim ostalim placebo-kontrolisanim studijama „telesna masa“ je bila sekundarni ili „usputni“ nalaz
- Donabinol, uglavnom u dozama  $>5$  mg/dan, stimuliše porast telesne težine
- Uporedna studija s megestrolom pokazala je izostanak efekta dronabinola u dozi od  $2 \times 2.5$  mg/dan tokom 12 nedelja (dronabinol je bio „lošiji“ od megestrola)

**Postoji terapijska opravdanost**



# Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

---

- **AAN pregled identifikovao je dve studije „kanabinoida“ u epilepsiji**
- **Cochrane pregled (Gloss 2014) identifikovao je iste dve i još dve dodatne studije**
- **U svima je ispitivan oralni preparat CBD-a.**



# Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

---

## REFERENCA:

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art.No.: CD009270. DOI: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.

- **U prvoj studiji, 15 bolesnika s verifikovanom temporalnom iritativnom aktivnošću koji su imali barem jedan generalizovani napad nedeljno tokom 1 godine:**
  - ✓ **Primili su CBD (200 ili 300 mg u suncokretovom ulju/dan) (n=8) ili placebo (n=7)**
  - ✓ **Terapija je trajala 4.5 meseca**
  - ✓ **Nisu uočene razlike u podnošljivosti**
  - ✓ **Na kraju 4.5 meseca, 1/7 bolesnika na placebo i 4/8 na CBD-u nisu imali napade**



# Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

---

## REFERENCA:

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art.No.: CD009270. DOI: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.

- **U drugoj studiji 12 bolesnika s mentalnom retardacijom i čestim konvulzijama:**
  - ✓ **Primili su CBD (n=6) ) (300 mg/dan prve nedelje, pa onda 200 mg/dan tokom iduće 3 nedelje) ili placebo (n=6)**
  - ✓ **U toku zadnje nedelje, nije bilo razlike u učestalosti napada**
  - ✓ **Nije bilo razlika u podnošljivosti**
  - ✓ **Nešto izraženije blage pospanosti uz CBD**



# Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

---

## REFERENCA:

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art.No.: CD009270. DOI: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.

- **U trećoj studii, 9 bolesnika s nekontrolisanom temporalnom epilepsijom u kojih je prethodno lečenje višestrukim antiepilepticima bilo neuspešno:**
  - ✓ **na postojeću terapiju primili su dodatno CBD (n=4) (200 mg/dan tokom 3 meseca) ili placebo (n=5)**
  - ✓ **nisu uočene razlike u podnošljivosti**
  - ✓ **2/4 bolesnika koji su primali CBD bili su bez napada tokom sva 3 meseca**
  - ✓ **0/5 bolesnika na placebo bili su bez napada tokom sva 3 meseca**



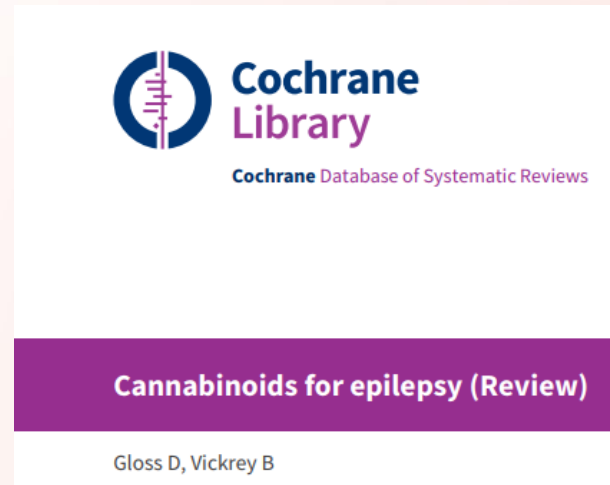
# Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

---

## REFERENCA:

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art.No.: CD009270. DOI: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.

- U četvrtoj studiji 12 bolesnika s nekontrolisanom epilepsijom:
  - ✓ primalo je CBD 300 mg/dan ili placebo u 2x2 (kao „add-on“) tokom 6-meseci
  - ✓ nisu uočene razlike u podnošljivosti
  - ✓ nisu uočene razlike u učestalosti napada





# Medicinska upotreba kanabinoida za tretman epilepsije

---

- **Zaključak:**
  - ✓ **ove 4 studije (iz 1970-tih i 80-tih) su vrlo niskog kvaliteta izveštavanja**
  - ✓ **puno je elemenata nepoznato**
  - ✓ **izrazito mali broj lečenih bolesnika ( i kontrola), tokom kratkog vremenskog perioda**
  - ✓ **apsolutno nije moguće zaključiti ništa o tome da li CBD ima bilo kakav „antikonvulzivni/antiepileptički“ potencijal**
  - ✓ **moglo bi se zaključiti da bi CBD (200-300 mg/dan, oralno) „možda mogao“ imati neki potencijal u temporalnoj epilepsiji**

**Ne može se preporučiti**



# Medicinska upotreba preparata na kanabinoida

---

- **Medicinska upotreba preparata na bazi kanabisa bila je ispitivana i za:**
  - ✓ **poremećaje pokreta (Huntigntonova bolest, Cervikalna distonija, Tourette sindrom, Parkinsonova bolest)**
  - ✓ **psihijatrijskih poremećaja (lečenje psihoza/psihotičnih stanja/shizofrenije, lečenje anksioznih / depresivnih poremećaja)**

**Ne može se preporučiti primena preparata  
CBD-a za terapiju ovih stanja**



# Odobreni preparati na bazi kanabisa u Republici Makedoniji

---

- U RM odobrene i dostupne su 4 različite formulacije preparata na bazi kanabisa (za 4 indikacije):
  - ✓ za terapiju bola kod malignih bolesti - (CBD:THC=1:1)
  - ✓ za terapiju MS - (CBD:THC=1:2 i CBD:THC=5:1)
  - ✓ za stimulaciju apetita kod HIV pacijenata (CBD:THC=1:2,5)
  - ✓ za terapiju teških epileptičnih napada kod dece (CBD:THC=15:1)



## UMESTO ZAKLJUČKA

---

**MEDICINSKA UPOTREBA PREPARATA NA BAZI  
KANABISA NE MOŽE BITI ZAMENA ZA  
KONVENCIONALNU TERAPIJU**



---

**HVALA**

