

Medicinska uporaba kanabinoida / kanabisa u neurološkim bolestima osim multiple skleroze – epilepsija (konvulzije) i poremećaji pokreta

Prof.dr.sc. Vladimir Trkulja, dr.med.

Zavod za farmakologiju

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Šalata 11

vtrkulja@mef.hr

Tijekom posljednjih 15-tak godina publiciran je niz istraživanja učinka pojedinih sastojaka kanabisa, a prvenstveno Δ^9 -tetrahidrokanabinola (THC) i kanabidiola (CBD) ili njihove kombinacije, u različitim životinjskim i *in vitro* modelima epilepsije (konvulzija) i poremećaja pokreta, no ne niti približno toliko kao u modelima multiple skleroze. Ta su istraživanja informativna, ali samo na razini tzv. nekliničkih „proof-of-the concept“ (PoC) studija, tj. informacija koje naznačuju da bi (možda) „nešto moglo biti“ potencijalno iskoristivo u humanoj medicini. Stoga se ovaj izvještaj ne bavi takvim istraživanjima.

Publiciran je i određen broj kliničkih studija, iako znatno manje nego vezano za multiplu sklerozu, u kojima su pripravci kanabinoida/kanabisa – industrijski ili magistralni – različitog kvalitativnog sastava (prvenstveno: samo THC, samo CBD ili njihova kombinacija u različitim omjerima) i kvantitativnog sastava (pojedinačne doze, ukupne doze) davani bolesnicima s epilepsijom (konvulzivnim stanjima) i različitim poremećajima pokreta. Većina tih publikacija su ili opisi slučajeva ili serije slučajeva (ili nekontrolirane kohorte). I epilepsije (konvulzivna stanja) i poremećaji pokreta (u najširem smislu), su stanja promjenjivog tijeka. Stoga se, načelno, takve „nekontrolirane“ studije mogu shvatiti isključivo kao humane PoC studije koje eventualno naznačuju da možda postoji neki „nezavisni“ efekt intervencije. Shodno tome, ovaj se izvještaj nastoji baviti prvenstveno eksperimentalnim kliničkim studijama, tj. kontroliranim kliničkim pokusima, budući da je to jedini dizajn koji omogućuje da se određene promjene simptomatologije / tijeka bolesti pripisu upravo intervenciji, te da se omogući kvantifikacija efekta intervencije. No, za različite neurološke poremećaje / bolesti, različiti oblici kliničkih studija mogu imati različitu „težinu“.

Sredinom 2014.g., *American Academy of Neurology (Guideline Development Subcommittee)* objavio je smjernice o uporabi metoda komplementarne i alternativne medicine (CAM) u liječenju neuroloških bolesti, te posebno i smjernice o uporabi „medicinske marijuane“ u neurološkim bolestima [1]. Temelje se na sustavnom pregledu kliničkih dokaza djelotvornosti i sigurnosti (razni oblici koji sadrže kanabinoide kao djelatni princip) u različitim neurološkim bolestima. Ovaj dokument prikazuje suštinu nalaza, a nadopunjeno je podacima iz studija koje nisu obuhvaćene AAN pregledom. Načelno, sav identificirani materijal kvalitativno je ocijenjen prema kriterijima *Cochrane Collaboration* za vrednovanje kliničkih studija terapijskih intervencija [2] i GRADE sustavu vrednovanja dokaza o djelotvornosti/sigurnosti terapijskih intervencija [3].

AAN je sve primarne studije klasificirao prema kvaliteti:

Klase 1 – RCT u kojima je rizik sustavne greške (*bias; sampling, selection, treatment allocation, ascertainment, attrition, selective reporting*) minimalan, s adekvatnom statističkom analizom.

Klasa 2 – RCT u kojima je rizik za *sampling/selection* i *ascertainment bias* minimalan, a mogući su neki drugi *biasi*, ili prospektivne „matched-cohort“ studije (nerandomizirane), u kojima su rizici za različite *biase* minimalni.

Klasa 3 – nerandomizirane kontrolirane studije (dobro izabrana „no-treatment“ kontrola), s minimalnim rizikom *sampling/selection* i *ascertainment biasa*.

Klasa 4 – sav ostali klinički materijal, uključujući i ekspertno mišljenje.

GRADE sustav vrednuje kvalitetu cjelokupne mase dokaza, na čemu se temelji i preporuka o uporabi /neuporabi (odnos koristi / štete) pojedine terapijske intervencije (tablica 1).

Tablica 1. GRADE sustav vrednovanja dokaza o vrijednosti terapijske intervencije.

Kvaliteta dokaza	Opis/definicija
Visoka (⊕⊕⊕⊕)	Visoka sigurnost da procjena efekta odgovara stvarnom efektu. Nije vjerojatno da će nove studije izmijeniti procjenu ili stupanj pouzdanosti procjene.
Umjerena (⊕⊕⊕○)	Umjerena sigurnost da procjena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni efekt vjerojatno je blizu procjene, ali mogao bi biti i različit. Nove studije moguće bi promijeniti procjenu ili stupanj pouzdanosti procjene.
Niska (⊕⊕○○)	Niska sigurnost da procjena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni efekt mogao bi biti bitno različit od procjene. Nove studije (bolje kvalitete) vjerojatno će izmijeniti procjenu ili stupanj pouzdanosti procjene.
Vrlo niska (⊕○○○)	Posve je nesigurno da procjena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni je efekt vrlo vjerojatno različit od procjene. Nove studije (bolje kvalitete) sasvim sigurno će izmijeniti procjenu/pouzdanost procjene.

1. Koppel BS, Brust JM, Fife T et al. Systematic review: Efficacy and safety of medicinal marijuana in selected neurologic disorders. Neurology 2014; 82:1556-63. HTA 2015; 19(12).
2. 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.
3. GRADE Working Group. J Clin Epidemiol 2011; 64:383-94; 401-406; 407-415.

Sadržaj

1. Svrha	1
2. Epilepsija (konvulzivna stanja)	3
3. Poremećaji pokreta	4
3.1. Koreza u Huntingtonovoj bolesti	4
3.2. Cervikalna distonija	5
3.3. Tourette sindrom	6
3.4. Levodopom inducirane diskinezije u Parkinsonovoj bolesti	7

1. Svrha

Kako je naznačeno u tablici 2, samo jedan od lijekova-gotovih proizvoda (proizvodi farmaceutske industrije) temeljen na terapijskom načelu „kanabinoida“ ima regulatorno odobrenje za primjenu nekoj neurološkoj bolesti – Sativex (nabiksimols) u multiploj sklerozi.

Tablica 2. Lijekovi-gotovi proizvodi („industrijski“) koji sadrže kanabinoide i imaju regulatorna odobrenja (npr. FDA, EMA, nacionalne agencije „core“ EU zemalja, Kanada, Australija).

Generički naziv	Naziv / proizvođač	Djelatne tvari (po dozi)	Način primjene	Indikacije i doze
Dronabinol	Marinol / Solvay	(-) -trans izomer THC 2.5 mg	Oralno (tablete)	<u>Stimulacija apetita u AIDS</u> (2x2.5 mg do najviše 2x10 mg/dan, ovisno o podnošljivosti). <u>Antiemeza u bolesnika na citostaticima</u> (3-4x5 mg/dan, do najviše 40 mg/dan).
Nabilon	Cesamet / Meda/Valeant	nabilon (dimetilheptil analog THC) 1 mg	Oralno (tablete)	<u>Antiemeza u bolesnika na citostaticima</u> (3x1mg do 3x2 mg/dan)
Nabiksimols	Sativex / GW	THC 2.7 mg CBD 2.5 mg	Sublingvalni sprej	<u>Simptomatsko ublažavanje spastičnosti u MS</u> (postupna titracija od 0 / 1 do 5 / 7 uštrcaja ujutro / uvečer) (32.4 mg THC+30.0 mg CBD/dan)

Osim navedenih, AAN pregled je evaluirao i nekoliko pripravaka ekstrakata kanabisa, od kojih je jedan pripravljan kao industrijski proizvod (Cannador, IKF Berlin), a drugi kao magistralni pripravci u istraživačke svrhe (tablica 3).

Tablica 3. Pripravci „ekstrakta kanabisa“ evaluirani u AAN smjernicama.

Generički naziv	Naziv / proizvođač	Djelatne tvari (po dozi)	Način primjene	Status
Ekstrakt kanabisa	Cannador / IKF Berlin	THC 2.5 mg CBD 1.25	Oralno (kapsule)	Evaluiran za postoperativnu bol, post-herpetičnu bol, spazam u MS, ali nikada odobren (nepovoljan benefit-risk).
Ekstrakt kanabisa	Nepoznato	THC 2.5 mg CBD 0.9 mg	Oralno	Nepoznat.
Ekstrakt kanabisa	Nema / NIH, Bethesda	CBD 100 mg ili 200 mg	Oralno	Nepoznat
Marihuana	Nepoznato	Biljna droga s 3-9% THC	Pušenjem ili inhalacijom	---

Lijekovi-proizvodi farmaceutske industrije s regulatornim odobrenjem mogu se koristiti samo u indikacijama i na način koji je odobren. Stoga, stoga niti jedan o postojećih gotovih lijekova-proizvoda nije primjereno za uporabu u bilo kojoj neurološkoj bolesti / poremećaju, osim Sativexa u multiploj sklerozi.

Međutim, ključno pitanje kojim se bavi ovaj izvještaj jest – mogu li se i pod kojim uvjetima u nekim neurološkim bolestima, osim MS, koristiti **magistralni pripravci**, tj. pripravci koji koriste određenu „biljnu drogu“ kao osnovu za dostavu „kanabinoida“?

Informacije koje mogu poslužiti za racionalan odgovor na to pitanje potječu iz:

- Kliničkih pokusa odgovarajuće kvalitete, u kojima su rabljeni „magistralni pripravci“ ili „ekstrakti kanabisa“;
- Eventualnih kliničkih pokusa s „industrijskim lijekovima“, po načelu moguće ekstrapolacije.

To nastojanje izrazito otežavaju dvije činjenice:

- (i) U studijama „ekstrakata kanabisa“ ili „magistralnih pripravaka korišteni su IZRAZITO različiti pripravci, i oblikom (kruti oralni pripravci, pripravci za inhalacije u vaporizatorima, pripravci za pušenje) i sastavom (različit sadržaj THC; samo CBD; mješavine THC/CBD u različitim omjerima i absolutnim količinama).
- (ii) Za većinu krutih oralnih oblika NISU POZNATI detalji formulacije. Primjerice, ako je pripravak deklariran kao tableta, tada se izvjesno radi o „suhom ekstraktu“, no sastav pomoćnih tvari praktično nigdje nije naveden. Vrlo vjerojatno se radi o jednostavnim formulacijama s tek nešto punila, možda nešto glidanda i sl., međutim, absolutno je NEMOGUĆE ustanoviti ili tvrditi da dva takva pripravka istog deklariranog sastava (kvalitativnog i kvantitativnog) „kanabinoida“ – doista omogućuju i „istu“ sistemsku eksposiciju, pa stoga i djelotvornost i sigurnosti. Također, ako se radi o kapsulama, tada se moguće radi o suhom ekstraktu, ali možda i o „ulju“, primjerice (ekstrahiranom iz biljne droge). Nemoguće je tvrditi da jedna oralna formulacija npr. mekih kapsula s uljnom otopinom daje istu sistemsku eksposiciju (čak i kad ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav) kao tableta suhog ekstrakta. Sazvime izvjesno, zadanošću farmaceutskog oblika, između tih formulacija postoji razlika, ako ništa drugo onda u brzini apsorpcije. Nadalje, za pojedine oblike za inhalacije u vaporizatoru, svojstva/performansa vaporizatora izvjesno se odražava na sistemsku eksposiciju, pa za neke učinka opažene pod jednim uvjetima, teško je ili nemoguće tvrditi da ih treba očekivati pod nekim drugim uvjetima dostavnog sustava.

2. Epilepsija

AAN sustavni pregled identificirao je dvije studije „kanabinoida“ u epilepsiji. Cochrane sustavni pregled (Gloss 2014) identificirao je iste dvije i još dvije dodatne studije. U svima je rabljen oralni pripravak CBD-a.

U prvoj studiji, 15 bolesnika s verificiranom temporalnom iritativnom aktivnošću koji su imali barem jedan generalizirani napad tjedno tijekom barem 1 godine, randomizirano je da primi CBD (200 ili 300 mg u suncokretovom ulju/dan) (n=8) ili placebo (n=7). Tretman je trajao 4.5 mjeseca. Nisu uočene razlike u podnošljivosti. Nije bilo definirano „evaluacijsko razdoblje“. Na kraju 4.5 mjeseca (prepostavlja se, na tjednoj osnovi), 1/7 bolesnika na placebo i 4/8 na CBD-u nisu imali napade.

U drugoj studiji 12 bolesnika s mentalnom retardacijom i čestim konvulzijama, primali su CBD (n=6) (300 mg/dan prvi tjedan te 200 mg/dan tijekom iduća 3 tjedna) ili placebo (n=6). Tijekom zadnjeg tjedna, nije bilo razlike u učestalosti napada. Nije bilo razlika u podnošljivosti, osim nešto izraženije blage pospanosti uz CBD.

U trećoj studiji, 9 bolesnika s nekontroliranom temporalnom epilepsijom u kojih je prethodno liječenje višestrukim antiepilepticima bilo neuspješno, randomizirano je da na postojeću terapiju primi dodatno CBD (n=4) (200 mg/dan tijekom 3 mjeseca) ili placebo (n=5). Nisu uočene razlike u podnošljivosti. U skupini na CBD-u, 2/4 bolesnika bili su bez napada tijekom sva 3 mjeseca, a u skupini na placebo 0/5.

U četvrtoj studiji 12 bolesnika s nekontroliranom epilepsijom primalo je CBD 300 mg/dan ili placebo u 2x2 križnoj studiji (kao „add-on“) tijekom 6-mjesečnih razdoblja. Nisu uočene razlike u podnošljivosti. Nisu uočene razlike u obrascima i učestalosti napada.

Ukupno, sve 4 studije su stare (iz 1970-tih i 80-tih), vrlo niske kvalitete izvještavanja i puno je elemenata nepoznato. Radi se o izrazito malom broju liječenih bolesnika (i kontrola), tijekom kratkih vremenskih razdoblja. Stoga apsolutno nije moguće zaključiti ništa o tome ima li CBD kakvog „antikonvulzivnog/antiepileptičkog“ potencijala. U najbenevolentnijoj ocjeni, moglo bi se zaključiti kako bi CBD (200-300 mg/dan, oralno) „možda mogao“ imati neki potencijal u temporalnoj epilepsiji, no takve konstrukcije izvan su svrhe ovog izvještaja.

Reference:

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

Preporuka

Ne može se preporučiti uporaba pripravaka kanabinoida /kanabisa za liječenje epilepsije / konvulzivnih stanja.

3. Poremećaji pokreta

3.1. Korea u Huntingtonovoj bolesti

AAN sustavni pregled iz 2014, kao i sustavni pregled AAN iz 2012 (Armstrong 2012) specifično usmjeren na liječenje Huntingtonove bolesti, identificirao je samo jednu studiju „kanabinoida“ za ublažavanje koree u Huntingtonovoj bolesti u kojoj je rabljen lijek Cesamet (nabilon, sintetski analog THC).

2x2 križna, randomizirana dvostruko-slijepa placebo kontrolirana studija uključila je 44 bolesnika s HD, od kojih je 22 randomizirano u sekvencu nabilon/placebo (1 nije primio tretman u periodu 1, 1 odustao u periodu 1 zbog izražene sedacije), a 22 u skevencu placebo/nabilon (4 nije primilo tretman u periodu 1, 1 odustao u periodu 1, na placebo, zbog astme i palpitacija) (Curtis 2009). Ukupno, 37 bolesnika je završilo cijelu studiju: dva 5-tjedna razdoblja tretmana s postepenim povećanjem doze od 0.25 mg nabilona 1x/dan do ukupno 1 mg (0.5 mg bid) ili 2 mg (1 mg bid) dnevno, razmaknuta 5-tjednim razdobljem „ispiranja“. Na početku i na kraju svakog razdoblja, bolesnici su ocijenjeni primjenom UHDRS (*Unified Huntington's Disease Rating Scale*). Bolesnici su mogli nastaviti liječenje već postojećim lijekovima. Dvije doze nabilona ostvarile su gotovo identične efekte. Stoga je usporedba nabilon vs. placebo temeljena kumulativno za obje doze:

- U odnosu na placebo, nabilon **nije značajno poboljšao ukupni motorički skor** (razlika između „razlika poslije-prije“ 0.86, 95% CI -1.8 do 3.5, p=0.5);

- U odnosu na placebo, nabilon **nije značajno poboljšao/pogoršao kognitivnu funkciju** (UHDRS *cognition subscore*, razlika između „razlika poslije-prije“ 3.6, 95% CI -3.4 do 10.6, p=0.3);
- U odnosu na placebo, nabilon je **pokazao tendenciju poboljšanja bihavioralnog skora** (UHDRS *behavior subscore*, razlika između „razlika poslije-prije“ 4.0, 95%CI -0.1 do 8.1, p=0.06);
- U odnosu na placebo, nabilon je **značajno poboljšao neuropsihijatrijski status** (UHDRS *neuropsychiatric inventory*, razlika između „razlika poslije-prije“ 6.4, 95% CI 0.2 do 12.7, p=0.04);
- U odnosu na placebo, nabilon je **značajno poboljšao korea skor** (UHDRS *chorea subscore*, razlika između „razlika poslije-prije“ 1.7, 95%CI 0.4 do 2.9; p=0.009).

Nije bilo razlika u podnošljivosti nabilona i placeboa.

Ukupno, studija naznačuje da bi nabilon „možda mogao“ omogućiti određenu terapijsku korist u ublažavanju simptoma koree u HD bolesnika, no takve konstrukcije izvan su fokusa ovog izvještaja.

Reference:

Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. Neurology 2012; 79:597-603.

Curtis A, Mitchell I, Patel M et al. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. Mov Dis 2009; 24:2254-2259.

Preporuka

Ne može se preporučiti uporaba pripravaka kanabinoida /kanabisa za ublažavanje koree ili drugih tegoba u Huntingtonovoj bolesti.

3.2. Cervikalna distonija

AAN sustavni pregled identificirao je jednu malu 2x2 križnu studiju dronabinola (Marinol) za ublažavanje simptoma cervikalne distonije. 9 bolesnika je uključeno, 7 je završilo oba period studije.

Doza dronabinola iznosila je 15 mg/dan. Dronabinol nije imao nikakav učinak niti na jedan objektivni ili subjektivni pokazatelj stanja bolesti (Zadikoff 2011).

Reference:

Zadikoff C, Wadia P, Miyasaki J et al. Cannabinoid, CB1 agonist in cervical dystonia: failure in a phase IIa randomized controlled trial. *Basal Ganglia* 2011; 1:91-95.

Preporuka

Ne može se preporučiti uporaba pripravaka kanabinoida /kanabisa u liječenu cervikalne dystonije.

3.3. Tourette sindrom

AAN sustavni pregled identificirao je dvije male studije u kojima je rabljen tabletirani pripravak THC. Iste dvije studije identificirao je i Cochrane sustavni pregled (Curtis 2009).

U **prvoj** studiji, 2x2 križnoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj, 12 bolesnika primilo je jednokratnu dozu THC od 5, 7.5 ili 10 mg, ili placebo. Nisu zabilježeni neželjeni učinci. Po jednoj od 3 primijenjene ocjenske ljestvice (TSGS, STSS i YGTSS) za težinu tikova, poboljšanje simptoma pokazalo je tendenciju veće promjene uz THC nego uz placebo, no bez statističke značajnosti. Subjektivno, bolesnici su stanje tikova ocijenili nešto bolje nakon THC nego nakon placebo.

U **drugoju** studiji (dvostruko slijepoj) (isti autori), 6 ispitanika iz prve studije i 18 novih dodatnih (ukupno 24), randomizirano je (1:1) na placebo ili tabletirani THC (postupna titracija doze do 10 mg/dan) tijekom 6 tjedana. Sveukupno, nije bilo razlike između THC i placebo u težini tikova (na temelju istih ocjenskih ljestvica kao i u prvoj studiji), međutim u pojedinim točkama tijekom studije, kada su bolesnici uzimali najvišu dozu, na temelju nekoliko ljestvica i analize video snimaka, težina tikova je bila blago ali statistički značajno manja uz THC nego uz placebo. Nije bilo razlike u podnošljivosti THC i placebo.

Ukupno, podaci ukazuju da bi oralni THC (do 10 mg/dan) možda mogao imati neki terapijski potencijal u ublažavanju tikova u bolesnika s Tourette sindromom, međutim takve konstrukcije izvan su svrhe ovog izvještaja.

Reference:

Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's syndrome. Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. *Cannabinoids for Tourette's Syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006565. DOI: 10.1002/14651858.CD006565.pub2.

Preporuka

Ne može se preporučiti uporaba pripravaka kanabinoida /kanabisa u liječenu Tourrete sindroma.

3.4. Levodopom uzrokovane distonije u Parkinsonovoj bolesti

Identificirana je jedna randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija u kojoj je evaluiran preparat Cannador (etanolni esktrakt kanabisa u obliku uljne otopine u mekim kapsulama [Imwitor 742], 2.5 mg THC/1.25 CBD po kapsuli) (Carroll 2004). U prvoj fazi studije, tijekom 4 tjedna, doza Cannadora je postupno povećavana do ciljanih 0.17 mg/kg/dan THC. Uključeno je 6 ispitanika, a u svrhu procjene podnošljivosti. Glavna studija, 2x2 križna, uključila je ukupno 17 ispitanika koji su završili 2 4-tjedna perioda tretmana, s razdobljem ispiranja od 2 tjedna. Koristeći subskalu za diskinezije u UPDRS upitniku (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), ustanovljeno je da je Cannador blago, ali ne statistički značajno, **pogoršao** simptome diskinezije.

Reference:

Carroll CB, Bain PG, Teare L et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease. Neurology 2004; 63:1245-1250.

Preporuka

Ne može se preporučiti uporaba pripravaka kanabinoida /kanabisa u liječenu diskinezija u Parkinsonovoj bolesti.