ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΓΡΙΒΑ ΧΡΙΣΤΙΝΑ-ΘΕΟΔΩΡΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΓΡΙΒΑ ΧΡΙΣΤΙΝΑ-ΘΕΟΔΩΡΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Η έγκριση της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας από το Τμήμα Νοσηλευτικής δεν υποδηλώνει απαραιτήτως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

Ο/Η υποφαινόμενος/η δηλώνω υπεύθυνα ότι η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία είναι εξ’ ολοκλήρου δικό μου έργο και συγγράφηκε ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδων του Τμήματος Νοσηλευτικής. Δηλώνω υπεύθυνα ότι κατά τη συγγραφή ακολούθησα την πρέποουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία αποφυγής λογοκλοπής. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορει να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Υπογραφή

Ονοματεπώνυμο φοιτητή

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Ι. ΚΑΚΛΑΜΑΝΟΣ (επιβλέπων)

Ε. ΘΕΟΔΟΣΟΠΟΥΛΟΥ

Κ. ΜΠΙΡΜΠΑΣ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ 8

1. ΤΟ ΦΥΤΟ ΤΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ 8
2. ΤΟ ΕΝΔΟΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ 9
3. ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ, ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ 11
4. ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ 14
5. ΕΝΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ 15

II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 16

1. ΣΚΟΠΟΣ 16
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ 17

III. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ. 19

1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ 20
   - *1.1 Ναυτία και Εμετός που προέρχονται από χημειοθεραπεία 22*
   - *1.2 Κανναβινοειδή και συμπτώματα Ανορεξίας και Απώλειας βάρους 26*
   - *1.3 Πόνος σχετιζόμενος με τον καρκίνο και τη χημειοθεραπεία 29*
2. ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΗ ΑΠΟ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ 33
3. ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ PARKINSON 38
4. ΧΡΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ 44

IV. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ 51

V. ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ 52

1. Η ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ 52
2. Η ΚΑΝΝΑΒΗ ΣΤΟΝ ΕΛΛΑΔΙΚΟ ΧΩΡΟ 53

VI. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΤΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ 54

1. CANNABIS NURSING 54
2. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ 56

VII. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΈΡΕΥΝΕΣ 56

VIII. ΣΥΖΗΤΗΣΗ 58

IX. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ 60

X. ΕΠΙΛΟΓΟΣ 61

XI. ΕΙΔΙΚΟ ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ 62

XII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 63

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 73

ABSTRACT 74

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΩΝ 75

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διπλωματική αυτή εργασία έχει στόχο να διερευνήσει δεδομένα τόσο στην εγχώρια όσο και στην παγκόσμια βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση της κάνναβης ως μέσο ανακουφιστικής θεραπείας σε ογκολογικούς και νευρολογικούς ασθενείς. Μέρος της έρευνας είναι η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση σε συγκριτικές κλινικές μελέτες που δίνουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής θεραπείας - με θεραπευτική κάνναβη- με σκοπό την ανακούφιση σοβαρών συμπτωμάτων συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης, αποδεικνύεται ως ένα θέμα με μεγάλο ενδιαφέρον, η ανάλυση στοιχείων και ερευνητικών δεδομένων που αφορούν τη θεραπευτική κάνναβη, διότι παρόλο που είναι ένα ευρέως γνωστό μέσο ανακούφισης συμπτωμάτων εδώ και πάρα πολλά χρόνια, τυλίγεται από ένα πέπλο προκατάληψης και διστακτικότητας στον επιστημονικό χώρο.

Τέλος, με ιδιαίτερη προσοχή θα παραθέσουμε στοιχεία νομοθεσίας και παράγοντες επικινδυνότητας, θα εξεταστούν πιθανά ηθικά διλήμματα ή προκαταλήψεις ενάντια σε αυτό τον τύπο συμπληρωματικής – κυρίως- θεραπείας με κύριο στόχο την ανακούφιση του ασθενή και την βελτίωση της ποιότητας ζωής του. Πιθανές προτάσεις για περεταίρω έρευνα αναφέρονται αναλυτικότερα παρακάτω.

1. Το φυτό της κάνναβης

Η κάνναβη έχει κατηγοριοποιηθεί σε ψυχοτρόπο φυτό με περισσότερα από 500 συστατικά (κανναβινοειδή), από τα οποία μόνο λίγο περισσότερα από 100 έχουν αναγνωριστεί (Lafaye, Karila, Blecha, & Benyamina, 2017). Όπως αναφέρεται σε άρθρο, η κάνναβη είναι ένας πολύπλοκος συνδυασμός συστατικών με ένα μεγάλο φάσμα επιπτώσεων στο ανθρώπινο σώμα (Gurley, Aranow, & Katz, 1998). Οι ορισμοί ή το ειδικό λεξιλόγιο που θα αναφερθούν σε αυτή τη διπλωματική εργασία, υπάρχουν συγκεντρωμένα και στον πίνακα τους σχήματος 1, στο τελος της εργασίας (βλέπε σχήμα 1).

Πιο συγκεκριμένα, το πρώτο από τα 2 συστατικά είναι η ψυχοτρόπος ουσία Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και αποτελεί το βασικό ψυχοτρόπο κανναβινοειδές συστατικό της κάνναβης. Αργότερα, φαίνεται να εμφανίζεται σε μελέτες με την μη επίσημη ονομασία: Δροναβινόλη (Grotenhermen & Müller-Vahl, 2012). Από την άλλη, η κανναβιδιόλη (CBD) είναι η μη ψυχοτρόπος ουσία της κάνναβης – το δεύτερο βασικό συστατικό της κάνναβης. Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι περισσότερο εκτεθειμένο στο CBD σε σχέση με το THC (Watzl, Scuderi, & Watson, 1991).

Η Δ-THC και η CBD είναι οι ουσίες που αναφέρονται σε μελέτες για τις φαρμακευτικές τους δράσεις (Lafaye et al., 2017). Η συγκέντρωση της THC καθορίζει τη δραστικότητα της κάνναβης (Volkow, Baler, Compton, & Weiss, 2014) αλλά σε τελευταίες έρευνες τα επίπεδα της CBD φαίνεται να παίζουν επίσης ρόλο και μάλιστα φαίνεται να έχει κάποιες «προστατευτικές» ιδιότητες απέναντι σε παρενέργειες – κυρίως ψυχολογικής φύσης- του THC (Lafaye et al., 2017).

Με το πέρασμα του χρόνου και όσο περισσότεροι ερευνητές εξέταζαν το φυτό της κάνναβης και τα συστατικά του, εμφανίστηκαν βασικές πληροφορίες για την αλληλεπίδραση των συστατικών της κάνναβης με διάφορους νευροδιαβιβαστές του ανθρώπινου σώματος, όπως η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη, η ισταμίνη, το γλουταμινικό και τα οπιοειδή πεπτίδια (Machado Rocha et al., 2008).

2. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα

Τα κανναβινοειδή αναφέρονται σε χημικά συστατικά που βρίσκονται στο φυτό της κάνναβης (Cannabis sativa L.). Παλαιότερα πίστευαν ότι τα κανναβινοειδή έχουν επιρροή πάνω σε κυτταρικές μεμβράνες με μία ακαθόριστη αλληλεπίδραση(Sarfaraz, Adhami, Syed, Afaq, & Mukhtar, 2008). Μετά το 1975, και χάρη σε μία ερευνητική

ομάδα που αφορούσε τον καρκίνο του πνεύμονα, το κανναβινοειδές σύστημα μελετήθηκε και οι ειδικοί υποδοχείς κανναβινοειδών κλωνοποιήθηκαν (όπως αναφέρεται, Guzmán, 2003).
Στην κυτταρική μεμβράνη, όπου το δομικό συστατικό τους είναι τα φωσφολιπίδια, παράγονται ενδογενή μόρια λιπιδίων που συνθέτουν το ενδοκανναβινοειδές σύστημα (Hohmann, Guindon, & Hohmann, 2011).

Τα τελευταία 25 χρόνια, το ενδοκανναβινοειδές σύστημα έχει αποδειχθεί ως ένα νευρορυθμιστικό σύστημα με μεγάλη σημασία. Αυτό το σύστημα αποτελείται από ενδογενή κανναβινοειδή, υποδοχείς κανναβινοειδών και ένζυμα. Τα ένζυμα είναι οι παράγοντες που συνθέτουν ή «υποβαθμίζουν» τα ενδοκανναβινοειδή (Lu and Mackie, 2017).

Τα ενδοκανναβινοειδή είναι λιπίδια τα οποία εμπλέκονται με τους υποδοχείς κανναβινεοιδών. Αυτό επιδρά στην συμπεριφορά με έναν τρόπο που τουλάχιστον εν μέρη δικαιολογεί τις επιδράσεις των ψυχοτρόπων ουσιών της κάνναβης (THC).

Τα πρώτα ενδοκανναβινοειδή που ανακαλύφθηκαν και μελετήθηκαν είναι τα: anandamide (arachidonoyl ethanolamide) και 2- arachidonoyl glycerol (2- AG). Είναι σημαντικό να αναφερθεί το γεγονός ότι πρόδρομες ουσίες αυτών υπάρχουν σε λιπιδικές μεμβράνες.

Οι «κλασικοί» νευροδιαβιβαστές οι οποίοι συντίθενται εκ των προτέρων και αποθηκεύονται σε συναπτικά κυστίδια. Αντίθετα, κατά την ενεργοποίηση ή την αποπόλωση – συχνά- συγκεκριμένης G- πρωτεΐνης που συνδέεται με υποδοχείς, τα ενδοκανναβινοειδή ελευθερώνονται στον εξωκυτταρικό χώρο. Η ουσιαστική αποτελεσματικότητα των ενδοκανναβινοειδών ποικίλει. Για παράδειγμα η αποτελεσματικότητα του 2- AG είναι ισχυρή και για τον υποδοχέα CB1 και τον CB2, ενώ το anandamide είναι χαμηλής αποτελεσματικότητας και στους δύο υποδοχείς.

Έτσι, σε συστήματα όπου ο υποδοχέας έχει χαμηλή «έκφραση» ή όταν οι υποδοχείς «ζευγαρώνουν» πιο δύσκολα έτσι ώστε να σχηματίσουν μονοπάτια σηματοδότησης, το χαμηλής αποτελεσματικότητας ενδοκανναβινοειδές θα έχει μεγαλύτερη αποδοτικότητα.

3. Κανναβινοειδή συστατικά, υποδοχείς και παράγοντες

Τα κανναβινοειδή συστατικά έχουν επιρροή σε συγκεκριμένους υποδοχείς που έχουν βρεθεί στον εγκέφαλο και τους χαρακτηρίζουμε υποδοχείς κανναβινοειδών. Εκεί έχουν καταγραφεί φαρμακολογικές αποκρίσεις πάντα σε συνάρτηση με τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή (Borgelt, Franson, Nussbaum, & Wang, 2013).

Οι επιδράσεις των ενδοκανναβινοειδών επηρεάζουν πρωταρχικά τους υποδοχείς CB1, CB2. Άλλοι υποδοχείς μεσολαβούν επίσης σε κάποιες ενέργειες των ενδοκανναβινοειδών. Οι CB1 και CB2 είναι υποδοχείς κανναβινοειδών που συνδέονται με την G- πρωτεΐνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αναστέλει την λειτουργία του ενζύμου αδενυλικής κυκλάσης και ορισμένα κανάλια ασβεστίου, ενεργοποιώντας τις MAP (Mitogen Activated Protein) κινάσες και ανοσοκατασταλτικά κανάλια καλίου, με κάποιες παραλλαγές ανάλογα τον τύπο του κυττάρου. Συμπερασματικά οι δύο προαναφερθέντες υποδοχείς μπορει να έχουν ποικίλες συνέπειες στην κυτταρική φυσιολογία, όπως π.χ. συναπτική λειτουργία, γονιδιακή μεταγραφή, κυτταρική κινητικότητα κλπ. (Lu and Mackie, 2017).

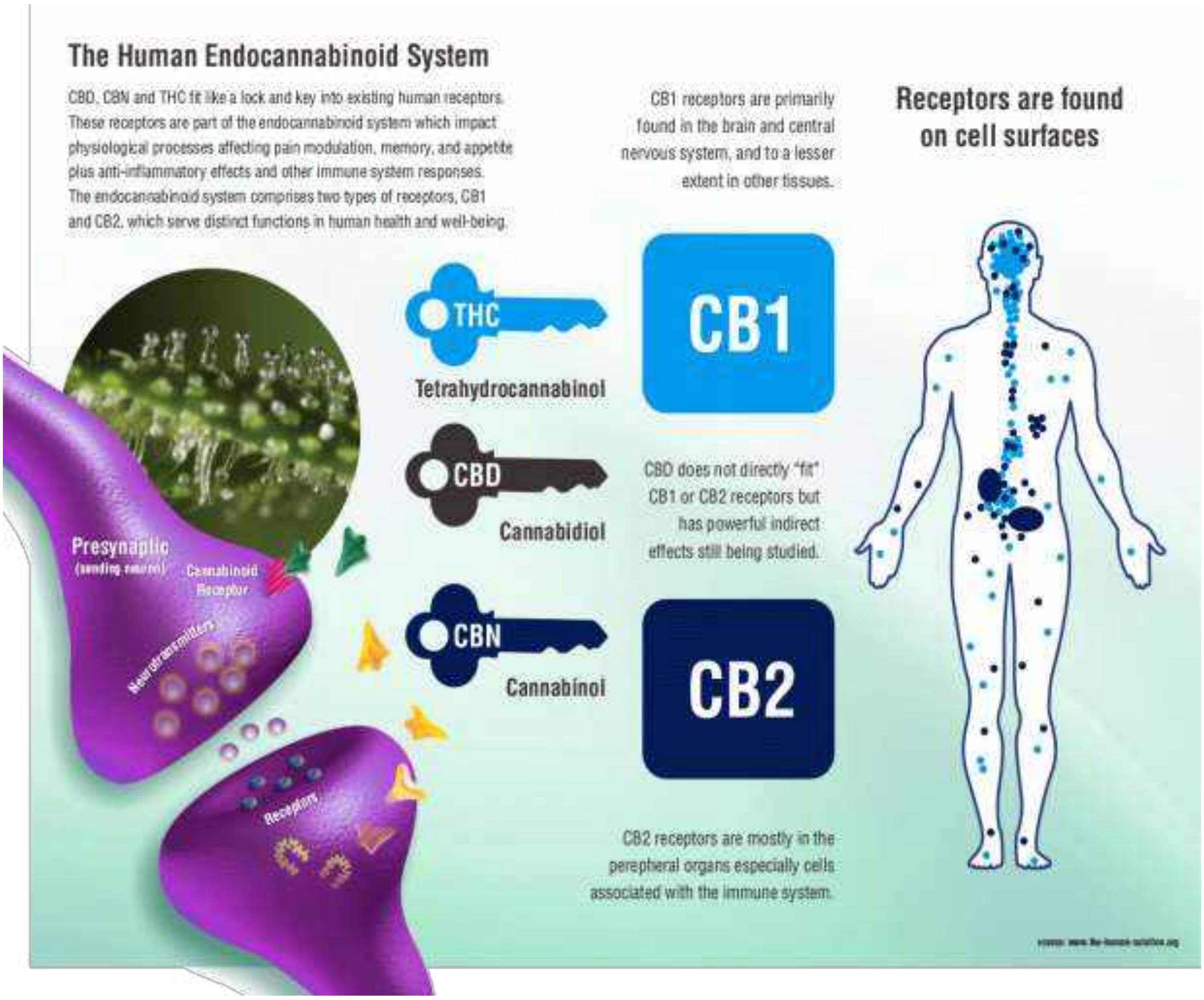
Πλέον είναι γνωστό ότι ενεργοποιώντας υποδοχείς με ζεύγη της G- πρωτεΐνης, προκαλούνται και οι επιδράσεις των κανναβινοειδών. Μετά από μελέτες πάνω σε θηλαστικά, έχουν εντοπιστεί και κλωνοποιηθεί δύο βασικοί υποδοχείς, ο «κεντρικός» CB1 και ο «περιφερειακός» CB2.

Οι υποδοχείς του CB1 βρίσκονται με μεγαλύτερη συγκέντρωση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει υψηλή συγκέντρωση στο μεταιχμιακό σύστημα και τους βασικούς πυρήνες (γάγγλια), συμπεριλαμβανομένου και του ιππόκαμπου. Τέλος, βρίσκονται στην παρεγκεφαλίδα και στο αναπαραγωγικό σύστημα και των 2 φύλων (Sarfaraz *et al.*, 2008). Οι υποδοχείς CB1 του φλοιού και του ιππόκαμπου είναι ιδιαίτερα ενισχυμένα σε χολοκυστοκινίνη (CCK - πεπτίδια γαστρεντερικού συστήματος), εκφράζονται σε χαμηλά επίπεδα – αλλά λειτουργικά σημαντικά- στους γλουταμινεργικούς νευρώνες. Οι υποδοχείς CB1 είναι άφθονοι σε μεσοσπονδύλους νευρώνες τόσο στο ραχιαίο όσο και στο κοιλιακό ραβδωτο σώμα. Οι υποδοχείς του CB1 στην παρεγκεφαλίδα, βρίσκονται σε παράλληλες και «αναρριχόμενες» ίνες (Lu and Mackie, 2017).

Σε σχέση με τους υποδοχείς του CB1, οι υποδοχείς του CB2 εκφράζονται σε πολύ μικρότερο βαθμό στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Οι υποδοχείς του δεύτερου μπορούν να εντοπιστούν κυρίως σε νευρογλοιακά και αγγειακά στοιχεία (Lu and Mackie, 2017). Οι υποδοχείς του CB2 βρίσκονται σχεδόν αποκλειστικά στο ανοσοποιητικό σύστημα και κυρίως στην σπλήνα (Sarfaraz et al., 2008). Ωστόσο, το CB2 φαίνεται να εκφράζεται από κάποιους νευρώνες, συγκεκριμένα κάτω από παθολογικές περιστάσεις, όπως για παράδειγμα σε τυχόν τραυματισμό νεύρων (Lu and Mackie, 2017). Είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι οι υποδοχείς CB2 παρουσιάζονται να είναι ιδιαίτερα επαγώγιμοι, με το CB2 να εκφράζεται 100 φορές περισσότερο σε περίπτωση τραυματισμού κάποιου ιστού ή στην περίπτωση φλεγμονής. Αναμένεται να ερευνηθεί κατά πόσο αυτή η αύξηση οφείλεται στην έκφραση του CB2 των εσωτερικών κυττάρων του ΚΝΣ ή σε κάποια μετανάστευση περιφερικών κυττάρων στο ΚΝΣ.

Ερευνητές απέδειξαν ότι τα κανναβινοειδή ως παράγοντες του φυτού της κάνναβης, μιμούνται τους ενδοκανναβινοειδείς παράγοντες ενοργοποιώντας τους ειδικούς υποδοχείς και συγκεκριμένα τον CB1 ο οποίος «κυριαρχεί» στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά και τον CB2 που υπάρχει κυρίως στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Abrams & Guzman, 2015). Το THC στην έρευνα που αναφέρεται χορηγήθηκε σαν θεραπεία για ναυτία και εμετό μετά από χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ογκολογικά νοσήματα και σε απώλεια όρεξης σε ασθενείς με AIDS. Τα κανναβινοειδή πιθανόν να είναι ευεργετικά στην καταπολέμηση του πόνου στους καρκινοπαθείς, όταν ακολουθείται και μία φαρμακευτική αγωγή με οπιούχα αναλγητικά. Συμπερασματικά, η θεραπευτική τους χρήση είναι περιορισμένη εξαιτίας των ψυχογενών χαρακτηριστικών τους και την βιοδιαθεσιμότητα τους.

Στοιχεία βιβλιογραφικής ανασκόπησης αναφέρουν τη δυνατότητα του CB2 στην ανοσοδιαμόρφωση και νευροφλεγμονή. Στην πραγματικότητα, οι θεραπείες που στοχεύουν στο ενδοκανναβινεοειδές σύστημα έχουν δείξει ότι βελτιώνουν καταστάσεις που προκύπτουν από διάφορες νευρολογικές, νευροεκφυλιστικές, διαταραχές και προβλήματα χρόνιου πόνου (Rom and Persidsky, 2013)



4. Σύντομη Ιστορική Αναφορά

Μία σύντομη ιστορική αναδρομή για τη χρήση της κάνναβης ως θεραπευτικό μέσο είναι αναγκαία, αφού υπάρχουν δεδομένα για τέτοιες ιατρικές εφαρμογές. Η χρήση της κάνναβης για φαρμακευτικούς σκοπούς πραγματοποιείται εδώ και εκατοντάδες χρόνια, με την Δυτική Ιατρική να καθυστερεί να αναγνωρίσει ωφέλιμα χαρακτηριστικά της σε συγκεκριμένες ιατρικές περιπτώσεις. Η πρώτη αναφορά για την περιγραφή της χρήσης του φυτού έγινε το 1839 (Mikuriya, T. 1973).

Όπως αναφέρεται σε έρευνα, φαρμακευτικές αγωγές που βασίζονται στην κάνναβη χρησιμοποιήθηκαν για αιώνες από διάφορους πολιτισμούς (Grotenhermen & Müller-Vahl, 2012). Υπάρχουν αρκετές αναφορές για χρήση κάνναβης ως θεραπευτικό μέσο και στην περιοχή της Ινδίας. Για παράδειγμα μία έκθεση γραμμένη τον 15ο αιώνα από τον Ibn al-Badri, αναφέρει ότι χορηγήθηκε κάνναβη σε επιληπτικό γιο ενός γνωστού μέλους του συμβουλίου του χαλιφάτου της Βαγδάτης, με θετικά αποτελέσματα αλλά και τον εθισμό του σε αυτό (όπως αναφέρεται σε, Mechoulam, 2017).

Στην Ευρώπη χρησιμοποιήθηκε τον 19ο αιώνα για να θεραπεύσει σπασμούς, πόνο, άσθμα, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη και απώλεια όρεξης. Το πρώτο μισό του επόμενου αιώνα, όμως, η φαρμακευτική αγωγή με κανναβινοειδή δεν χρησιμοποιήθηκε και ένας βασικός λόγος ήταν η αδυναμία των ειδικών να καθιερώσουν μία δομή των συστατικών του φυτού Cannabis sativa.(Wade, Makela, Robson, House, & Bateman, 2004).

Το CBD απομονώθηκε από το φυτό της κάνναβης για πρώτη φορά στα τέλη του 1930 και η δομή του διευκρινίστηκε το 1963, αλλά δεν δημοσιεύτηκε κάτι μέχρι το 1970, όπου γινόταν λόγος κυρίως για αντισπασμωδική επίδραση της ουσίας (Mechoulam, Parker, & Gallily, 2002).

Το 1964 καθορίστηκε χημικά το βασικό ενεργό συστατικό THC και σήμανε την έναρξη επιστημονικού ενδιαφέροντος και ερευνών πάνω στη χημική σύσταση και τη λειτουργία του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος και τη σχέση του με φαρμακευτικές αγωγές που χρησιμοποιήθηκε (Wade et al., 2004). Επίσης, μεταξύ της δεκαετίας 1960-1970, πολλοί ερευνητές μελέτησαν τις θετικές επιδράσεις της, μη- ψυχοτρόπου ουσίας, κανναβιδιόλης (CBD) αλλα και της ψυχοτρόπου ουσίας (THC) και άρχισαν να κάνουν πειράματα πρώτα σε ποντίκια (Herkenham et al., 1991; Jansen, Haycock, Ward, & Seybold, 1992) για την αντιμετώπιση των σπασμών της επιληψίας (Mechoulam, 2017).

Το 1975, παρατηρήθηκαν και πιθανές αντικαρκινικές ιδιότητες των κανναβινοειδών συστατικών και τη θεραπεία ογκολογικών ασθενών με τρόπους που θα αναφερθούν παρακάτω (Sarfaraz et al., 2008).

5. Εναλλακτική θεραπεία

Η ορολογία της εναλλακτικής και συμπληρωματικής θεραπείας (Alternative and Complementary Medicine- CAM), έχουν γίνει αποδεκτές στην παγκόσμια βιβλιογραφία και αποτελούν γενικότερη κατηγορία παραδοσιακών πρακτικών ιατρικής. Σαν όρο, ο Παγόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι: ««Η εναλλακτική - συμπληρωματική ιατρική, καλύπτει ένα ευρύ φάσμα που δεν αποτελεί μέρος των παραδόσεων της χώρας και δεν έχει ενσωματωθεί στο κυρίαρχο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης» (World Health Organization (WHO), 2013).

Η εναλλακτική (ή συμπληρωματική) ιατρική αναφέρεται σε στρατηγικές για διάγνωση και θεραπεία που συνήθως ακολουθούν και εφαρμόζουν μεθόδους της κλασσικής ιατρικής. Έχουν χρησιμοποιηθεί και όροι όπως «μη συμβατική» ιατρική αφού δεν ακολουθεί τα πρότυπα της συμβατικής- σύγχρονης ιατρικής. Έχουν καταγραφεί πάνω από 150 εναλλακτικές θεραπείες των οποίων η αποτελεσματικότητα δεν είναι εμπεριστατωμένη, κυρίως λόγω μη υπαρκτών ερευνητικών αποτελεσμάτων και πρακτικών, με αυστηρά επιστημονικά κριτήρια.

Το National Centre for Complementary and Integrative Health, αναφέρει ότι 30% των Αμερικανών – μέσα σε αυτό το ποσοστό περισσότερο από το ένα τρίτο είναι παιδιά- χρησιμοποιούν κάποιο είδος εναλλακτικής θεραπείας μαζί με την συμβατική. Το κέντρο δίνει επίσης δύο ορολογίες για την εννοια της εναλλακτικής θεραπείας. Ο πρώτος είναι: «Μία μη- συμβατική πρακτική, η οποία δίνεται μαζί με την κύρια θεραπεία, θεωρείται ενναλλακτική». Ο δέυτερος: «Μία μη- συμβατική πρακτική, που αντικαθιστά μία συμβατική θεραπεία, ονομάζεται εναλλακτική» (National Centre for Complementary and Integrative Health (NIH), 2012).

Στοιχεία από επίσημες έρευνες οργανισμών υγείας δείχνουν ότι εναλλακτικές μορφές θεραπείας γίνονται ολοένα και πιο δημοφιλής. Σε όλο τον κόσμο καταγράφονται μεγάλα ποσοστά ανθρώπων που ακολουθούν συμπληρωματικές θεραπείες πέρα από τις συμβατικές μεθόδους που παρέχονται.

II. Μεθοδολογία

1. Σκοπός

Ο σκοπός της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνήσει, συγκεντρώσει, αναλύσει και αναφέρει τα στοιχεία ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί εώς σήμερα με θέμα τη χρήση της φαρμακευτικής κάνναβης σε ασθενείς με ογκολογικά και νευρολογικά νοσήματα οι οποίοι υπόκεινται σε φαρμακευτικές θεραπείες που δεν ανακουφίζουν συγκεκριμένα συμπτώματα. Ως αποτέλεσμα αυτού, υπάρχουν σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Επιπρόσθετα, ένας ακόμη σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι η ενημέρωση και η ευαισθητοποίηση κυρίως της επαγγελματικής κοινότητας για τη θεραπευτική κάνναβη και το πώς αυτή ήδη χρησιμοποιείται σε ομάδες ασθενών καθώς και η προκατάληψη, οι αρνητικές επιδράσεις, η νομοθεσία και οι πιθανές μελλοντικές πρακτικές που ακολουθούν ένα τέτοιο θέμα. Τα ερευνητικά ερωτήματα διαμορφώθηκαν ως εξής: 1) Ποια η επίδραση της θεραπευτικής κάνναβης ως μέσο ανακούφισης συμπτωμάτων σε ογκολογικούς και νευρολογικούς ασθενείς; , 2) Πώς είναι η στάση της κοινωνίας και πώς αποτυπώνεται αυτό σε ευκαιρίες έρευνας, νομοθεσίας, συνταγογράφησης και εξειδίκευσης επαγγελματιών υγείας;

2. Υλικό και μέθοδος

Για τη συγγραφή αυτής της διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε έρευνα για δημοσιευμένο υλικό που αφορά ογκολογικούς και νευρολογικούς ασθενείς που εκτός από τη συμβατική θεραπεία χρησιμοποίησαν θεραπευτική κάνναβη για την ανακούφιση συμπτωμάτων. Το χρονικό διάστημα συλλογής και εγγραφής αυτής της εργασίας υπολογίζεται περίπου στους έξι μήνες.

Πρόκειται για μία συστηματική ανασκόπηση με σύγκριση μελετών και παρατήρηση δείγματος ασθενών που επέλεξαν τη θεραπευτική κάνναβη ως συμπληρωματική θεραπεία. Οι έρευνες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν στην αγγλική γλώσσα. Οι χρονολογίες ποικίλλουν και αυτό συνέβη διότι η επιστημονική κοινότητα για χρόνια δεν πραγματοποίησε έρευνες πάνω στις επιδράσεις της θεραπευτικής κάνναβης εφόσον ήταν παράνομο να χορηγηθεί στους ασθενείς. Δεν χρειάστηκε τη συνειδητή συναίνεση συμμετεχόντων εφόσον ανήκει σε συστηματική ανασκόπηση , άρα δεν υπάρχουν φυσικά πρόσωπα που έδωσαν νέα ερευνητικά δεδομένα αλλά στοιχεία προηγούμενων ερευνών που εμπιστευόμαστε ότι έχουν τηρήσει κάθε κανόνα δεοντολογίας και προστασίας των απόρρητων δεδομένων αυτών που συνέβαλαν στην εκάστοτε έρευνα.

Η συλλογή δεδομένων έγινε από αναδρομικές και συγκριτικές (με ομάδες ελέγχου που χρησιμοποιήσαν συμβατικές θεραπείες ή θεραπείες Placebo), τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, συστηματικές και δειγματοληπτικές έρευνες που είχαν να κάνουν τη χρήση της θεραπευτικής κάνναβης όχι ως κύρια θεραπεία αλλά ως συμπληρωματική με σκοπό την ανακούφιση συμπτωμάτων σε ογκολογικούς και νευρολογικούς ασθενείς. Για το κύριο μέρος, που αφορά συγκεκριμένους τύπους ασθενών, οι έρευνες είναι σύγχρονες και ποικίλουν για τον κάθε τύπο ασθένειας Αποκλείστηκαν έρευνες που αφορούσαν έρευνες σε ζώα, έρευνες που χρησιμοποιούσαν την θεραπευτική κάνναβη ως κύρια θεραπεία και έρευνες που είχαν να κάνουν με ασθενείς με ψυχιατρικά- ψυχολογικά προβλήματα. Από αυτό τον αριθμό το τελικό αποτέλεσμα μειώθηκε στις 25 έρευνες από ασθένειες που αντιπροσωπεύουν το δείγμα των ασθενών που αναφέρθηκε. Από τις 25 έρευνες, οι 8 αφορούν την καταπολέμηση των συμπτωμάτων του καρκίνου, 3 αφορούν την επιληψία και την καταπολέμηση των κρίσεων. Στη συνέχεια, 9 έρευνες αφορούν το Parkinson και 5 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

Στην πλειοψηφία των ερευνών χρησιμοποιήθηκαν σταθμισμένα τεστ για την μέτρηση έντασης ή συχνότητας συμπτωμάτων, την παρακολούθηση επίδρασης ή την μέτρηση ποιότητας ζωής των ασθενών. Εδώ παρατίθενται αναφορικά: Visual Analogue Scale (VAS)- 6, Numeric Rating Scale (NRS-11), PGIC - Patient Global Impression of Change , τεστ Consroe, Webster Scale (καταμέτρηση συμπτωμάτων νόσου), Rush Dyskinesia Disability Scale, The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30, Odds ratios (OR) & number needed to harm (NNH) Brief Pain Inventory (BPI-SF), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), EORTC quality of life questionnaire (QLQ-C30).

Οι διεθνείς βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν PubMed, Science Direct, Medline, Scopus, Google Scholar και οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι: medical cannabis,symptoms relief, medical marijuana, cancer patients, multiple sclerosis, epilepsy, parkinson, THC, CBD, risk factors. Στη μηχανή αναζήτησης PubMed χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις AND/ OR.

III. Παραδείγματα παθολογικών και νευρολογικών καταστάσεων και εφαρμογή ανακουφιστικής θεραπείας με χρήση φαρμακευτικής κάνναβης.

Παρακάτω θα αναλυθούν στοιχεία για τη χρήση της κάνναβης ως θεραπευτικός παράγοντας τα οποία είναι σχετικά πρόσφατα. Η πρώτη βιβλιογραφική ανασκόπηση που προέκυψε από την έρευνα πάνω σε αυτό το θέμα δίνει στοιχεία από βιβλία, σημειώσεις επαγγελματιών υγείας και άρθρα (Gurley et al., 1998). Σε αυτή την έρευνα ερευνήθηκαν στοιχεία που έδιναν απάντηση στο αν η μαριχουάνα-κάνναβη ή παράγοντες αυτής βοηθούν στο να αμβλύνουν τον πόνο σε σοβαρές ασθένειες. Υποστηρίζει ότι οι έρευνες πάνω σε αυτό το θέμα θα βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας να κατανοήσουν την φαρμακολογία, τη χημεία για την βελτίωση της θεραπείας των ασθενών, την δοσολογία ή την αποτροπή παρενεργειών που μπορεί να προκύψουν από τη χρήση. Τέλος, σκιαγραφεί το προφίλ των ασθενών που είναι καταλληλότεροι για τη δοκιμή θεραπευτικής κάνναβης, οι οποίοι είναι αυτοί που θα έχουν τις λιγότερες παρενέργειες και που δοκιμάστηκαν και σε άλλες τεκμηριωμένες θεραπείες και απέτυχαν.

Σε σύγχρονη έρευνα διαμορφώνεται το προφίλ των ασθενών που συνήθως παραπέμπονται σε συμπληρωματική θεραπεία με κάνναβη. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό 1746 ασθενών στην Καλιφόρνια όπου έχουν νομιμοποιηθεί κάποια σκευάσματα με φαρμακευτική κάνναβη. Βρέθηκε ότι, οι επαγγελματίες υγείας αξιολόγησαν τον πόνο, την αυπνία και το άγχος ως συνήθεις συνθήκες για παραπομπή σε τέτοιου είδους θεραπείες. (Amtmann *et al.*, 2004)

Ενδεικτικά, ο πιο συχνός τρόπος χρήσης σε ασθενείς είναι το κάπνισμα της φαρμακευτικής κάνναβης. Στη φαρμακευτική κάνναβη που καπνίζεται, τα κανναβινοειδή εμφανίζονται με μορφή αερολυμάτων στον εισπνεόμενο καπνό. Αυτά απορροφούνται με μεγάλη ταχύτητα και στέλνονται στον εγκέφαλο- όπως αναμένεται από ένα φάρμακο διαλυτό σε λιπίδια. Κατά τη διάρκεια έρευνας, καταγράφηκε ότι καπνίζοντας φαρμακευτική μαριχουάνα είναι πιο άμεση η επίδρασή της και πιο εύκολη η μέτρηση της δόσης (Amtmann *et al.*, 2004). Είναι όμως γνωστό, ότι το κάπνισμα - συμπεριλαμβανομένου της μαριχουάνας- συνεπάγεται με μεγάλα ρίσκα για την υγεία. Μία πιο υγιεινή επιλογή είναι το άτμισμα.

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι να αναφέρει, να συγκεντρώσει και να αναλύσει στοιχεία ερευνών με θέμα τη χρήση θεραπευτικής κάνναβης σε παθολογικούς και νευρολογικούς ασθενείς, οι οποίοι υπόκεινται σε φαρμακευτικές θεραπείες που δεν ανακουφίζουν συγκεκριμένα συμπτώματα. Ως αποτέλεσμα υπάρχουν σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρακάτω αναλύονται βασικά στοιχεία ασθενειών όπως ο καρκίνος, η πολλαπλή σκλήρυνση, η επιληψία και η νόσος του Parkinson με τυχαία σειρά. Αναλύεται η ανακούφιση συμπτωμάτων της κάθε ασθένειας, τα οποία πολλές φορές είναι κοινά, όπως π.χ. ο πόνος. Ο λόγος που επιλέχθηκαν οι συγκεκριμένες ασθένειες είναι ότι σημειώνουν σημαντικό αριθμό χρηστών συμπληρωματικής θεραπευτικής κάνναβης – το οποίο οδήγησε και στην ανάγκη για σύγχρονες έρευνες και όχι το αντίθετο. Συζητούνται θέματα όπως η πρωτοβουλία των ασθενών για εύρεση ανακουφιστικών μεθόδων όταν δεν ανταποκρίνονται σε άλλες θεραπείες ή οι βασικές τους θεραπείες δεν καλύπτουν συμπτώματα όπως σπασμοί ή πόνος. Επίσης, σε κάποιες περιπτώσεις αναφέρεται το κόστος που επιβαρύνει τους ασθενείς σε χρόνιες καταστάσεις προκειμένου να ζήσουν με μία καλή ποιότητα ζωής. Τέλος, βασικό στοιχείο όλων των ερευνών ήταν η ανάγκη για περεταίρω έρευνα και εμπεριστατωμένα στοιχεία για νόμιμη χορήγηση της θεραπευτικής κάνναβης από ενημερωμένο προσωπικό υγείας.

1. Ασθενείς με ογκολογικά νοσήματα και ανακουφιστική θεραπεία συμπτωμάτων

Σύμφωνα με το National Cancer Institute, ο καρκίνος είναι μία οικογένεια ασθενειών με κοινά χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα σε όλους τους τύπους καρκίνου κάποια κύτταρα του σώματος πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και εξαπλώνονται και σε γειτονικούς ιστούς. Ο άνθρωπος αποτελείται από τρισεκατομμύρια σωματικά κύτταρα, πράγμα που καθιστά δυνατή μία πιθανότητα καρκίνου σε όλο το σώμα. Η φυσιολογική πορεία ζωής του κυττάρου καταστρέφεται και το σύστημα διαλογής παλιότερων- κατεστραμμένων κυττάρων δυσλειτουργεί. Τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και δημιουργούν μάζες που ονομάζονται όγκοι (National Cancer Institute, 2015).

Υπάρχουν πρόσφατα στοιχεία που δείχνουν ότι με αυτή τη συχνότητα των ανθρώπων –παγκοσμίως- που παίρνουν διάγνωση με κάποιο τύπο καρκίνου κάθε χρόνο, τα επόμενα χρόνια θα γίνει η νούμερο ένα αιτία θανάτου, ξεπερνώντας τις καρδιακές παθήσεις (Guindon and Hohmann, 2011).

Τα τελευταία χρόνια γίνεται συχνά λόγος για τη χρήση θεραπευτικής κάνναβης σε ογκολογικούς ασθενείς ως θεραπευτικό μέσο με στόχο την ανακούφιση κάποιων συμπτωμάτων και αρκετές χώρες αρχίζουν να μονιμοποιούν τη χρήση της. Η αναζήτηση ερευνών πάνω στο θέμα αυτό οδήγησε στη συγκέντρωση στοιχείων για αυτή την ομάδα ασθενών και μία ποικιλία συμπτωμάτων που θα αναλυθούν παρακάτω.

Παρότι η κάνναβη χρησιμοποιείται εδώ και δεκαετίες σαν εναλλακτικός-συμπληρωματικός τρόπος θεραπείας το με ποιον τρόπο και σε πόσο μεγάλη κλίμακα επηρεάζουν τα κανναβινοειδή / υποδοχείς κανναβονοειδών τις ανεξέλεγκτες διαδικασίες πολλαπλασιασμού, μετανάστευσης των καρκινικών κυττάρων είναι δύσκολο να τις κατανοήσουμε. Αυτό συμβαίνει διότι είναι ανεξερεύνητος και πολύπλοκος τομέας ερευνών .

Σε μία συστηματική ανασκόπηση που έγινε πάνω σε ομάδα εναλλακτικών θεραπειών ως συμπληρωματική θεραπεία σε ογκολογικούς ασθενείς, η κάνναβη μαζί με άλλες εναλλακτικές θεραπείες (ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις, μουσικοθεραπεία, κινεζική ιατρική με βότανα κλπ) αποδείχθηκαν αρκετά ευεργετικές αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να υποστηρίξουν τα παραπάνω δεδομένα (Bao *et al.*, 2014).

Μία σειρά από έρευνες έχουν επιλεχθεί με βάση την καταπολέμηση κάποιων από τα συχνότερα συμπτώματα των ογκολογικών ασθενών, τα οποία συνοδεύουν την ασθένεια και τις «κύριες» θεραπείες. Η φαρμακευτική αγωγή με κανναβινοειδή έχει εφαρμοστεί στοχευμένα για την ανακούφιση και τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής αυτών των ασθενών και παρακάτω περιγράφονται τα αποτελέσματά ελεγχόμενων ερευνών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η σειρά που αναφέρονται είναι τυχαία.

1.1 Ναυτία και Εμετός που προέρχονται από χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο είναι πολύ πιθανό να δημιουργήσει συμπτώματα όπως ναυτία και εμετό. Αυτά διαφέρουν σε συχνότητα και ένταση αλλά μπορεί να γίνουν ανυπόφορα δημιουργώντας θέματα στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών (Amar, 2006). Αυτό το σύμπτωμα το βιώνει η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο και περιγράφεται από τους ίδιους ως ο πιο στρεσσογόνος παράγοντας της χημειοθεραπείας. Επίσης, υπάρχουν σημαντικά στοιχεία ότι η ναυτία και ο εμετός που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία συχνά οδηγεί τους ασθενείς σε απελπισία, κατάθλιψη και άγχος (Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, 1982). Ωστόσο, οι έρευνες που βρέθηκαν διεξάχθηκαν σε παλαιότερες δεκαετίες και δεν υπάρχουν νεότερα δεδομένα για να αντικατασταθούν, επομένως αυτός είναι και ο λόγος που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία.

Προσωπικές μαρτυρίες ασθενών με καρκίνο υποστηρίζουν ότι η κάνναβη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμετού και βοηθάει στο να φέρουν εις πέρας την χημειοθεραπεία τους. Επίσης, είναι σημαντικό ότι σε έρευνα που έγινε σε επαγγελματίες υγείας, πάνω από το 40% έχουν προτείνει τη μαριχουάνα (ή κάνναβη) σε τουλάχιστον έναν ασθενή ως αντιεμετικό (Mechoulam, Parker and Gallily, 2002).

Από στοιχεία ερευνών που προέκυψαν από στοιχεία ερευνών σε ζώα, υποστηρίζεται ότι το THC έχει αντιεμετικές ιδιότητες έναντι ενός συγκεκριμένου αγωνιστή υποδοχέα που προκύπτει κατά τη χημειοθεραπεία και συνήθως επιφέρει ναυτία. Επίσης, μέσω των εμετικών αντανακλαστικών οδών επιδρά αποτελεσματικά στην καταπολέμησή της (Himmi *et al.*, 1996). Παρακάτω στο σχήμα φαίνεται πως επιδρά το THC στους νευρώνες.

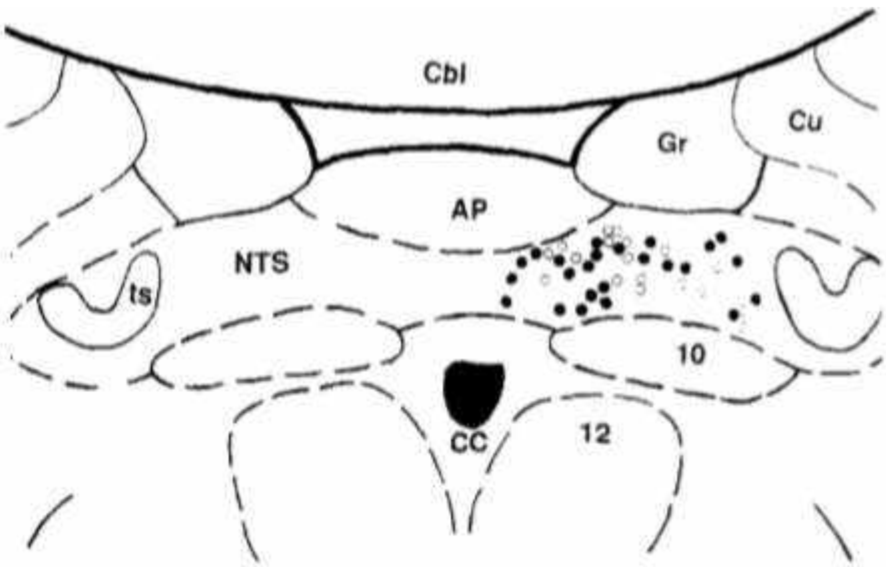
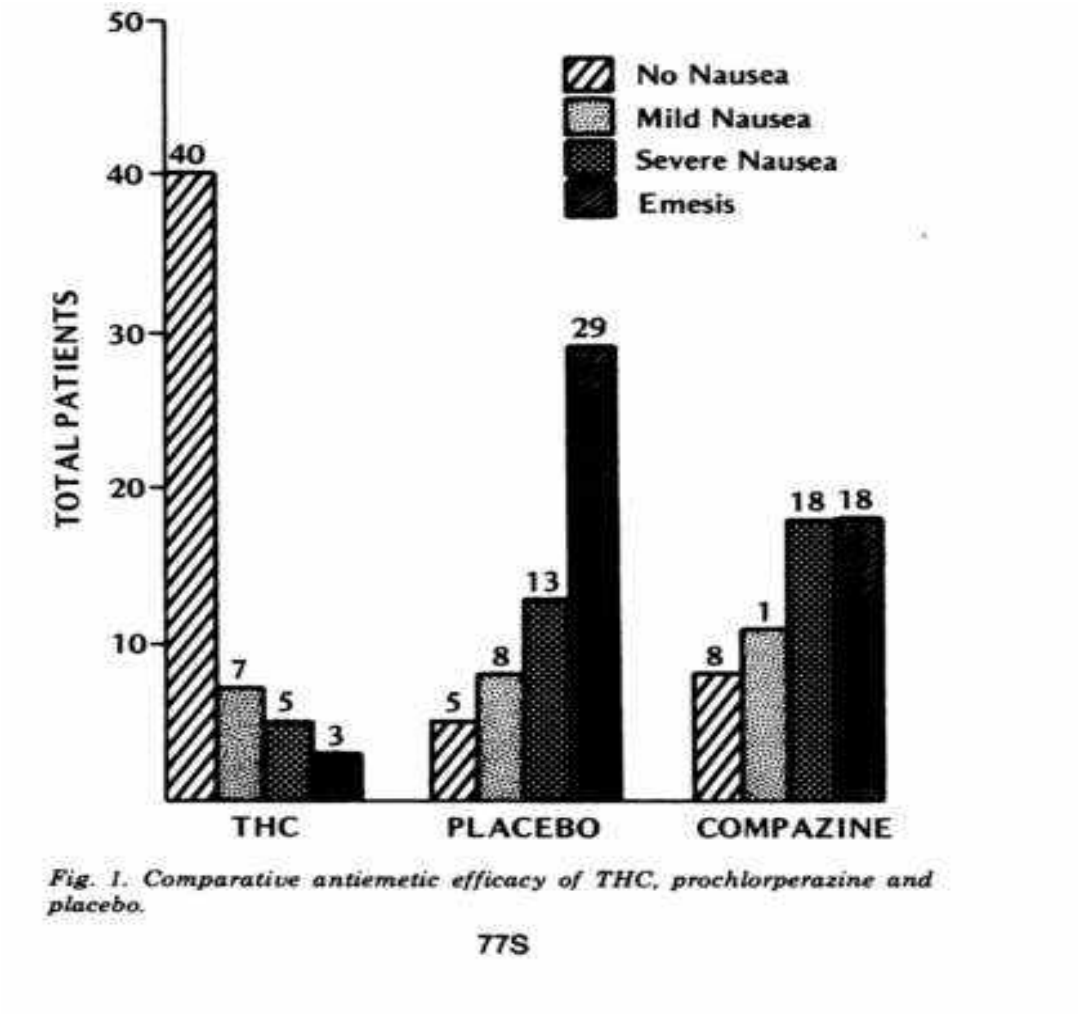


Fig. 3. Location of the 42 recorded neurons on a coronal plane passing through the area postrema. Open circles, neurons showing no response to Δ^9-tetrahydrocannabinol; filled circles, neurons that responded to Δ^9-tetrahydrocannabinol; AP, area postrema; Cbl, cerebellum; CC, central canal; Cu, nucleus cuneatus; Gr, nucleus gracilis; NTS, nucleus tractus solitarii; ts, tractus solitarius; 10, dorsal motor nucleus of the vagus nerve; 12, hypoglossal nucleus.

Εικόνα 1: Τρόπος επίδρασης του THC στους νευρώνες. (Himmi et al., 1996)

Αναζητώντας στοιχεία από βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, συλλέχθηκαν στοιχεία που υπήρχαν από έρευνες για την αντιεμετική δράση της μαριχουάνας($P<0.001$) (Sallan, Zinberg and Frei, 1975). Δηλαδή, χρησιμοποιήθηκε THC (μέσω καπνίσματος θεραπευτικής κάνναβης) και Placebo θεραπεία ως ρυθμιστικός παράγοντας. Ανάμεσα σε 20 περιπτώσεις ασθενών – οι ίδιοι κατέγραφαν την απόδοση του φαρμάκου- στην πλειοψηφία των δοκιμών με THC απάντησαν πως είχαν βελτίωση ενώ στις δοκιμές με Placebo δεν υπήρχε καμία ιδιαίτερη διαφορά. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η έρευνα αυτή είναι αρκετά παλιά και με λίγες περιπτώσεις ασθενών.

Άλλη ερευνητική ομάδα μελέτησε την επίδραση της κάνναβης στην καταπολέμηση της ναυτίας και του εμετού που επιφέρει η χημειοθεραπεία σε 55 ασθενείς. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν: THC (μαζί με σησαμέλαιο σε κάψουλες), μία συμβατική αντιεμετική θεραπεία και Placebo. Μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας είχαν οι ασθενείς που χρησιμοποίησαν THC (7mg/4hr - 40/55)($P<0.005$)(Orr and Mckernan, 1981).



Εικόνα: 2 Αποτελέσματα σύγκρισης THC, Placebo και προχλωροπεραζίνης στην καταπολέμηση της ναυτίας. (Orr and Mckernan, 1981)

Σε άλλη βιβλιογραφική αναφορά σε σχέση με τα κανναβινοειδή, αναφέρεται ότι τα πιο συνήθη αντιεμετικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν τη δεκαετία 1970-1980 είναι τα: prochlorperazine, metoclopramide, chlorpromazine, domperidone, thiethylperazine και haloperidol (Amar, 2006). Παρόλα αυτά την ίδια χρονική περίοδο άλλες ελεγχόμενες μελέτες δοκίμαζαν την αποτελεσματικότητα δύο αντιεμετικών φαρμάκων με κανναβινοειδή (nabilone- συνθετικό ανάλογο του THC και dronabinol- συνθετικό του THC). Σε αυτές τις 15 έρευνες η φαρμακευτική αγωγή με κανναβινοειδή χορηγήθηκε δια στόματος και υπήρχαν πάντα ομάδες ελέγχου με ψευδοφάρμακο ή κάποιο από τα παραπάνω αντιεμετικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το nabilone είχε ξεκάθαρη διαφορά στην αποτελεσματική θεραπεία της ναυτίας και του εμετού μετά από χημειοθεραπεία, ενώ και οι ασθενείς έδειξαν να το προτιμούν. Με τα στοιχεία αυτά και άλλη εμπορική ονομασία, το nabilone χορηγείται νόμιμα στους ασθενείς του Καναδά. Όσον αφορά το dronabinol, οι 14 έρευνες έδειξαν ίδια ποσοστά επιτυχίας με τα συμβατικά αντιεμετικά. Πάραυτα, και το dronabinol, με άλλη εμπορική ονομασία, χορηγείται στον Καναδά.

Η πιο πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση πάνω στις αντιεμετικές ιδιότητες των κανναβινοειδών που αναφέρθηκαν για ογκολογικούς ασθενείς, αναγράφει τα αποτελέσματα τους σε σχέση με συμβατικά αντιεμετικά φάρμακα. Χωρίστηκε σε κατηγορίες ανάλογα με το κανναβινοειδές σκεύασμα συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία ή το Placebo. Έτσι αναφορικα υπήρχαν οι εξής κατηγορίες: 1)dronabinol σε αντίθεση με Placebo, 2) dronabinol σε σύγκριση με neuroleptics, 3) nabinol σε σύγκριση με neuroleptics, 4) levonantradol σε σύγκριση με neuroleptics και 5) προσωπική προτίμηση του ασθενή σε κάνναβη ή κάποιο άλλο φάρμακο. Τα συμπεράσματα ήταν ότι το dronabinol είχε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τα neuroleptics. Επίσης παρατηρήθηκε πολύ μικρή διαφορά υπέρ του dronabinol σε σχέση με το Placebo. Μικρή διαφορά υπέρ του nabinol και levonantradol σημειώθηκε. Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα κανναβινοειδή έχουν μία πιο αποτελεσματική αντιεμετική δράση σε σχέση με άλλα σκευάσματα αλλά αυτό εξαρτάται και από το είδος της χημειοθεραπείας, ενώ σε κάποιες έρευνες τα αποτελέσματα δεν έδειξαν κάποια διαφορά μεταξύ των φαρμακευτικών αγωγών. Οι ασθενείς έδειχναν μεγαλύτερη προτίμηση σε κανναβινοειδή ως αντιεμετικά κατά τη διάρκεια χημειοθεραπειών Σε ότι αφορά, όμως παρενέργειες που καταγράφηκαν ως πιο συχνές και πιο έντονες ήταν από ασθενείς που χορηγήθηκαν κανναβινοειδή σε σχέση με ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε άλλη φαρμακευτική αγωγή (Machado Rocha *et al.*, 2008).

Θα πρέπει να επισημανθεί όμως, ότι η χορήγηση και χρήση των δύο κανναβινοειδών φαρμάκων γίνεται ακόμα με επιφύλαξη αφενός γιατί δεν υπάρχουν ακόμα αρκετές έρευνες για την ορθότερη χρήση (δοσολογία κλπ) και αφετέρου λόγω μερικών ανεπιθύμητων παρενεργειών.

1.2 Κανναβινοειδή και συμπτώματα Ανορεξίας και Απώλειας βάρους

Η απουσία όρεξης και η απώλεια βάρους είναι πολύ σύνηθες σύμπτωμα σε προχωρημένα στάδια καρκινοπαθών και ασθενών με AIDS. Παρακάτω θα δούμε παραδείγματα ερευνών.

Σε δύο έρευνες από την παρακάτω συστηματική ανασκόπηση, ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου πήραν φαρμακευτική αγωγή με κανναβινοειδή, με σκοπό την καταπολέμηση της ανορεξίας και της απώλειας βάρους. Σε σχέση με το ψευδοφάρμακο που χορηγήθηκε, με τη χρήση του THC καταγράφηκαν θετικά αποτελέσματα (Amar, 2006). Στο σχήμα φαίνονται στοιχεία από τις δύο έρευνες που αφορούν ασθενείς με καρκίνο αλλά και ασθενείς με HIV/AIDS της συστηματικής έρευνας που αναφέρθηκε .

Table 2
Controlled studies evaluating the appetite stimulant effects of cannabinoids in cancer or HIV/AIDS patients

Study	Country	Number of patients affected	Type of study	Product and dosage	Efficacy	Adverse effects
Regelson et al. (1976)	United States	54 adults with advanced cancer (ages: 21–73)	Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled	Oral THC: 0.1 mg/kg t.i.d., i.e. 5–22.5 mg/day	THC stimulated appetite and helped retard chronic weight loss associated with cancer: on THC: total weight gain of 1.25 lb; on placebo: total weight loss of 21.25 lbs	The side effects limiting the use of THC in 25% of the patients were dizziness, confusion, drowsiness and dissociation
Struwe et al. (1993)	United States	12 men with symptomatic HIV infection and weight loss of 2.3 kg or more	Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled	Oral THC: 5 mg b.i.d.	THC stimulated appetite but the weight variation observed on THC and on placebo was statistically insignificant: on THC: median weight gain of 0.5 kg; on placebo: median weight loss of 0.7 kg	Two patients exhibited sedation and mood disorders and withdrew from the study
Beal et al. (1995)	United States	139 patients with AIDS and weight loss of 2.3 kg or more	Randomized, double-blind, parallel groups, placebo-controlled	Oral THC: 2.5 mg b.i.d.: 72 patients; placebo: 67 patients	THC induced a marked, statistically significant stimulation of appetite. It tended to stabilize weight, while patients on placebo continued to lose weight	Generally minor or moderate. Main side effects: euphoria (12,5%), dizziness (7%), confusion (7%), drowsiness (6%)
Jatoi et al. (2002)	United States	469 adults with advanced cancers, weight loss of 2.3 kg or more over the past 2 months and/or intake of less than 20 calories/kg/day	Randomized, double-blind, parallel groups	Oral THC: 2.5 mg b.i.d.: 152 patients; oral megestrol (synthetically derived progesterone): 800 mg die: 159 patients; oral THC: 2.5 mg b.i.d. + oral megestrol 800 mg die: 158 patients	In monotherapy, megestrol stimulated appetite in 75% of the subjects and induced a weight gain in 11% of the subjects, while oral THC stimulated appetite in 49% of the patients and caused a weight gain in 3% of the patients. These two differences were statistically significant; combined therapy did not confer additional benefits	Main side effects: THC: drowsiness (36%), confusion (24%), loss of coordination (15%); megestrol: drowsiness (33%), confusion (21%), male impotence (18%), fluid retention (18%), loss of coordination (16%); THC + megestrol: drowsiness (39%), confusion (21%), loss of coordination (18%), male impotence (14%), fluid retention (13%)

Εικόνα 3: Πίνακας αποτελεσμάτων διέγερσης της όρεξης. (Amar, 2006)

Συνεχίζοντας, σε συγκριτική μελέτη η ουσία THC χρησιμοποιήθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία για την καταπολέμηση της ανορεξίας ασθενών με ογκολογικά νοσήματα (Strasser *et al.*, 2006). Στόχος ήταν να υπάρξει βελτίωση στην όρεξη και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Για την μέτρηση χρησιμοποιήθηκαν σταθμισμένα τεστ και ερωτηματολόγια για τους δύο παράγοντες που αναφέρθηκαν (η όρεξη μετρήθηκε με visual analog scale (VAS) και η ποιότητα ζωής μετρήθηκε με το European Organisation for Research και το ερωτηματολόγιο Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30). Οι συμμετέχοντες ήταν 243 αλλά μόνο οι 164 τελείωσαν τη έρευνα. Χορηγήθηκαν 3 θεραπείες: η πρώτη με 2.5mg THC, η δεύτερη με 2.5 mg THC και 1mg CBD και η τρίτη με Placebo. Δυστυχώς δεν υπήρχαν μεγάλες διαφορές ή ενδεικτικά αποτελέσματα για την απόδοση της φαρμακευτικής κάνναβης. Περίπου στη μέση του πειράματος, στη μέτρηση που έγινε εκείνη την εβδομάδα, οι ασθενείς και τον τριών ομάδων είχαν ελαφρως αυξημένη όρεξη. Όμως, η γενική εικόνα (για την όρεξη) δεν ξέφυγε πολύ από την αρχική τιμή της (η ομάδα THC σε σχέση με το Placebo $P<.43$, CBD με Placebo $P<.80$ και CBD και THC $P<.90$) .Στο σχήμα που φαίνεται από κάτω φαίνονται οι 3 ομάδες με κανναβινοειδή και Placebo σε σχέση με τον χρόνο.

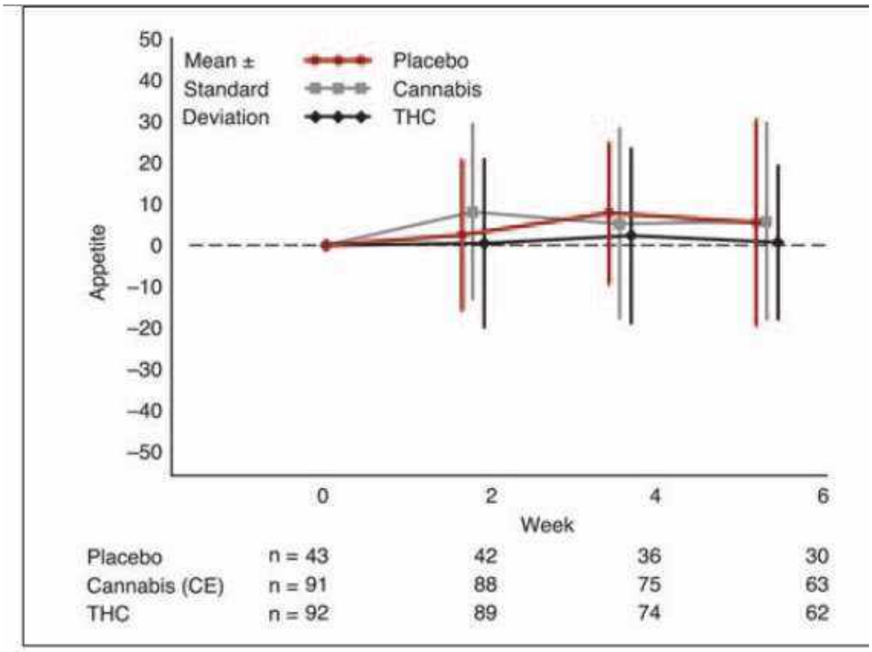


Fig 2. Changes in visual analog scale (VAS) scores from baseline for appetite the intent-to-treat population. THC, delta-9-tetrahydrocannabinol. Appetite repı sents mean of daily appetite VAS scores for the 7 days of week 2 in ea biweekly period of the 6-week study period.

Εικόνα 4: Διάγραμμα για τη συγκριση της διεγερτικής ικανότητας ανάμεσα σε κανναβινοειδή και Placebo. (Strasser et al., 2006)

Τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν ότι ενώ υπάρχουν ενδείξεις για αποτελεσματική θεραπεία μέσω της θεραπευτικής κάνναβης, δεν είναι ακόμα αρκετά ή επαρκή για την ευρεία χρήση της. Παρόλο που υπάρχουν στοιχεία ότι η κάνναβη χρησιμοποιείται –και από «δυτικές» χώρες- τα στοιχεία δεν είναι επαρκή και χρειάζεται περεταίρω έρευνα με σταθμισμένα τεστ.

1.3 Πόνος σχετιζόμενος με τον καρκίνο και τη χημειοθεραπεία

Ο πόνος είναι το κύριο σύμπτωμα των ασθενών με καρκίνο και αυτό που έχει επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής τους αφού τους συνοδεύει από τις επίπονες διαγνωστικές εξετάσεις, θεραπείες και του όγκου που επηρεάζει νεύρα όργανα και οστά. Μέχρι και 90% των ασθενών δηλώνουν ότι ο πόνος είναι το κύριο σύμπτωμα καθ' όλη τη διάρκεια της ασθένειας τους και υπάρχουν στοιχεία ότι το 50% των ασθενών δεν χορηγούνται με κάποια αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή (Bao *et al.*, 2014).

Η συμβατική ιατρική βασίζεται σε φαρμακευτικές αγωγές με οπιούχα για τον πόνο του καρκίνου. Η αποτελεσματικότητα τους είναι ορατή αλλά με πολύ σοβαρές παρενέργειες. Κάποιες από αυτές είναι η δυσκοιλιότητα, η σεξουαλική δυσλειτουργία, η ναυτία, το παραλήρημα, η κατακράτηση υγρών, η αναπνευστική καταστολή κλπ. (Bao *et al.*, 2014).

Έχουν καταγραφεί αρκετές έρευνες που αφορούν την καταπολέμηση του οξέος ή χρόνιου πόνου με κανναβινοειδή σε ζώα (Duran, Laporte and Capellà, 2004; Iversen, 2007).

Επίσης, επιστήμονες υποστηρίζουν την ενέργεια των κανναβινοειδών ως αναλγητικό για τον πόνο του καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, ο υποδοχέας CB1 που όπως αναφέρθηκε έχει υψηλη συγκέντρωση στο κεντρικό νευρικό σύστημα έχει την ιδιότητα να αναστέλλει τον πόνο με έναν τρόπο που μοιάζει με αυτόν των οπιούχων (Fine and Rosenfeld, 2013). Σε συστηματική ανασκόπηση συγκεντρώθηκαν στοιχεία από έρευνες πάνω σε περιπτώσεις χρόνιου πόνου (πάνω από 6 μήνες) χρησιμοποιήθηκαν κανναβινοειδή σε διάφορες μορφές και ομάδα ελέγχου με Placebo για μικρό χρονικό διάστημα. Τα αποτελέσματα έδειξαν εμφανή μείωση του πόνου σε ογκολογικούς ασθενείς σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Ωστόσο, τα θετικά αποτελέσματα υπέρ των κανναβινοειδών (P = 0.05) συνόδευαν και παρενέργειες (Martín-sánchez *et al.*, 2009).

Άλλη έρευνα υποστηρίζει ότι, σε συγκριτική έρευνα χρησιμοποιήθηκε εκχύλισμα κάνναβης με 1:1 αναλογία Δ9- THC : CBD, Δ9- THC και Placebo σε 117 ασθενείς με πόνο προκαλούμενο από καρκίνο οι οποίοι έπαιρναν χρόνια οπιούχα φάρμακα για την καταπολέμηση του χωρίς να έχουν κάποια βελτίωση. Για την μέτρηση του πόνου χρησιμοποιήθηκε η σταθμισμένη κλίμακα Numerical Rating Scale (NRS) και για την μέτρηση άλλων παραγόντων τα επίσης σταθμισμένα Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) και Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30). Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε 28 Ευρωπαϊκά κέντρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αναλογία μείωσε τον πόνο αισθητά σε σχέση και με το φάρμακο Placebo και με Δ9- THC μόνο του (Johnson *et al.*, 2010). Μεγάλο εύρημα της έρευνας είναι ότι η πλειοψηφία των ασθενών συνέχιζαν να παίρνουν τη συνταγογραφούμενη οπιούχα φαρμακευτική αγωγή για τον πόνο με συνέπεια σε καθημερινή βάση. Με την χρήση των κανναβινοειδών η συχνότητα λήψης των οπιούχων μειώθηκε σημαντικά. Παρακάτω φαίνεται ο πίνακας με τους παράγοντες μέτρησης, τις διαφορές των ομάδων και τη στατιστική σημαντικότητα. Ο παράγοντας του πόνου έχει επισημανθεί με χρώμα.

Table 3

Primary and Secondary Endpoints Showing Baseline Score, Change from Baseline, Treatment Difference, and Statistical Significance of the Difference in Change From Baseline for THC:CBD, THC, and Placebo

Endpoint	Treatment Group	Baseline	Change From Baseline	Comparison with Placebo: Treatment Difference	Comparison with Placebo: Statistical Significance, P-value
Mean pain severity NRS score (coprimary)	THC:CBD	5.68	−1.37	−0.67[a]	0.014
	THC	5.77	−1.01	−0.32[a]	0.245
	Placebo	6.05	−0.67	—	—
Breakthrough medication: no. of days used (coprimary)	THC:CBD	—	—	OR = 0.96[a]	0.697
	THC	—	—	OR = 1.20[b]	0.555
	Placebo	—	—	—	—
Breakthrough medication: mean daily dose	THC:CBD	0.91	−0.19	−0.04[a]	0.688
	THC	1.10	−0.14	0.01[b]	0.899
	Placebo	0.80	−0.15	—	—
Mean sleep quality NRS score	THC:CBD	4.33	−0.57	−0.31[a]	0.346
	THC	4.46	−0.24	0.02[b]	0.95
	Placebo	4.17	−0.26	—	—
Mean nausea NRS score	THC:CBD	2.44	0.26	0.49[b]	0.110
	THC	2.04	0.24	0.46[b]	0.126
	Placebo	1.98	−0.22	—	—
Mean memory NRS score	THC:CBD	3.02	0.63	0.65[b]	0.045
	THC	2.98	0.66	0.62[b]	0.053
	Placebo	2.90	0.01	—	—
Mean concentration NRS score	THC:CBD	3.59	0.33	0.68[b]	0.021
	THC	3.53	0.29	0.64[b]	0.028
	Placebo	3.37	−0.35	—	—
Mean appetite NRS score	THC:CBD	4.83	0.24	0.83[b]	0.016
	THC	4.58	0.06	0.66[b]	0.056
Pain control assessment proportion with pain controlled	THC:CBD	50%	1%	OR = 1.70	0.488
	THC	54%	−2%	OR = 1.76	0.400
	Placebo	36%	−4%	—	—
Mean BPI-SF total pain in last 24 hours	THC:CBD	20.88	−0.17	−1.04[a]	0.619
	THC	21.29	−3.20	−4.07[a]	0.048
	Placebo	23.48	0.87	—	—
Mean BPI-SF total interference by pain in last 24 hours	THC:CBD	46.63	−3.53	−4.84[a]	0.325
	THC	39.39	−4.50	−5.81[a]	0.275
	Placebo	51.05	1.31	—	—
Mean QLQ-C30 global health status	THC:CBD	29.74	7.23	2.47[a]	0.443
	THC	27.05	5.60	0.84[a]	0.793
	Placebo	25.29	4.77	—	—
Mean QLQ-C30 physical functioning	THC:CBD	40.34	−6.92	−4.23[b]	0.108
	THC	35.56	−3.94	−1.25[b]	0.631
	Placebo	34.14	−2.69	—	—
Mean QLQ-C30 role functioning	THC:CBD	29.02	−0.02	3.31[a]	0.415
	THC	28.65	−0.12	3.21[a]	0.434
	Placebo	25.00	−3.33	—	—
Mean QLQ-C30 emotional functioning	THC:CBD	24.44	7.70	6.73[a]	0.084
	THC	22.41	6.19	5.22[a]	0.174
	Placebo	25.37	0.98	—	—
Mean QLQ-C30 cognitive functioning	THC:CBD	50.57	−5.33	−9.01[b]	0.022
	THC	56.32	−6.77	−10.46[b]	0.008
	Placebo	50.85	3.68	—	—
Mean QLQ-C30 social functioning	THC:CBD	29.02	3.19	1.61[a]	0.679
	THC	29.89	9.66	8.08[a]	0.038
	Placebo	25.71	1.58	—	—
Mean QLQ-C30 fatigue	THC:CBD	71.55	−3.92	−2.71[a]	0.422
	THC	70.69	−1.36	−0.15[a]	0.965
	Placebo	64.56	−1.21	—	—
Mean QLQ-C30 nausea and vomiting	THC:CBD	25.57	5.13	8.56[b]	0.020
	THC	22.13	−3.41	0.02[b]	0.997
	Placebo	21.75	−3.43	—	—
Mean QLQ-C30 pain	THC:CBD	83.62	−15.64	−6.34[a]	0.107
	THC	79.60	−15.71	−6.41[a]	0.103
	Placebo	81.64	−9.30	—	—

Εικόνα 5: Πίνακας στατιστικής σημαντικότητας για την καταπολέμηση του πόνου ανάμεσα σε CBD, THC και Placebo. (Johnson et al., 2010)

Από την άλλη, πραγματοποιήθηκε έρευνα για την επίδραση της θεραπευτικής κάνναβης σε 9 δοκιμές από τις οποίες οι 5 αφορούν πόνο που επιφέρει ο καρκίνος στους ασθενείς, 2 σε μη-κακοήθη πόνο και 2 σε μετεγχειρητικό πόνο (Campbell *et al.*, 2001). Οι 5 δοκιμές είχαν συνολικά 128 ασθενείς. Χρησιμοποιήθηκε THC από το στόμα, κωδεΐνη, συνθετικό ανάλογο του THC άζωτο, λεβοναντραδόλη , βενζοπυρανοπεριδίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα κανναβινοειδή δεν ήταν πιο αποτελεσματικά από την κωδεΐνη στον έλεγχο του πόνου και υποστηρίζουν ότι έχει κατασταλτική επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η έρευνα καταλήγει στο ότι ενώ το THC ήδη προτείνεται για την καταπολέμηση του πόνου, θα πρέπει να ερευνηθεί περισσότερο γιατί υπάρχουν πολλά στοιχεία για αρκετές παρενέργειες. Το σχήμα της έρευνας δείχνει στοιχεία που ήδη ήταν γνωστά και σε τι προσθέτει η συγκεκριμένη συστηματική έρευνα.

What is already known on this topic

Three quarters of British doctors surveyed in 1994 wanted cannabis available on prescription

Humans have cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system

In animal testing cannabinoids are analgesic and reduce signs of neuropathic pain

Some evidence exists that cannabinoids may be analgesic in humans

What this study adds

No studies have been conducted on smoked cannabis

Cannabinoids give about the same level of pain relief as codeine in acute postoperative pain

They depress the central nervous system

Εικόνα 6: Γνωστά και άγνωστα στοιχεία πάνω στη χρήση φαρμακευτικής κάνναβης. (Campbell et al., 2001)

Τα κανναβινοειδή χρησιμοποιούνται εδώ και χρόνια κυρίως ως θεραπεία για την ανακούφιση συμπτωμάτων που προκύπτουν από την ασθένεια ή/ και από τις θεραπείες (π.χ. χημειοθεραπεία). Επίσης, κατά τη διάρκεια της αναζήτησης επιστημονικών μελετών, συναντήσαμε 4 έρευνες και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις που έκαναν αναφορά στην χρήση φαρμακευτικής κάνναβης ως αντικαρκινική θεραπεία, αλλά αποκλείστηκαν.

Λόγω των αναλγητικών ιδιοτήτων τους, τα κανναβινοειδή προτείνονται ως αποτελεσματική θεραπεία για την «υποστήριξη» της κύριας συμβατικής θεραπείας (Hart, Fischer and Ullrich, 2004). Φυσικά, όπως τονίζεται παραπάνω τα στοιχεία δεν είναι αρκετά και έτσι η θεραπεία αυτή δίνεται με επιφύλαξη και σε λίγα μόνο κράτη χορηγείται νόμιμα με συνταγή επαγγελματιών.

2. Ανακούφιση από επιληπτικές κρίσεις

Η επιληψία είναι μια ασθένεια του εγκεφάλου και παρουσιάζεται με μία από τις παρακάτω μορφές: 1) Τουλάχιστον δύο μη προκληθείσες κρίσεις με διαφορά εικοσιτετράωρου μεταξύ τους. 2) Μία μη προκληθείσα κρίση και η πιθανότητα (πάνω από 60%) περαιτέρω κρίσεων μετά από δύο μη προκληθείσες, σε διάστημα 10 ημερών , 3) Διάγνωση επιληπτικού συνδρόμου (Fisher *et al.*, 2014). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι κρίσεις μπορεί να είναι μεμονωμένα περιστατικά. Η ασθένεια της επιληψίας συνδέεται με αυθόρμητη επανάληψη επιληπτικών κρίσεων.

Μία επίσης επίσημη ορολογία για την επιληψία συμπεραίνει ότι: «επιληψία είναι η διαταραχή του εγκεφάλου η οποία χαρακτηρίζεται από μία συνεχή προδιάθεση για τη δημιουργία επιληπτικών κρίσεων και από νευροβιολογικές, γνωστικές ψυχολογικές και κοινωνικές συνέπειες αυτής της κατάστασης. Ο ορισμός της επιληψίας απαιτεί την εμφάνιση τουλάχιστον μίας επιληπτικής κρίσης» (Fisher RS *et al.*, 2005).

Αυτή την στιγμή, σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα για την επιληψία, οι λύσεις που προτείνονται για την καταπολέμηση των επιληπτικών κρίσεων – ανάλογα με τον τύπο επιληψίας, τις κρίσεις και τον κάθε ασθενή ξεχωριστά- είναι το χειρουργείο, ηλεκτρονικές συσκευές, φάρμακα που αποτρέπουν τις κρίσεις ή ειδικά διαιτολόγια (Epilepsy Foundation, 2018).

Η χορήγηση φαρμακευτικής κάνναβης για τον έλεγχο και την ανακούφιση από τις επιληπτικές κρίσεις αναφέρεται από πολύ παλιά. Ωστόσο, δεν έγιναν πολλές προσπάθειες για μελέτες και εμπεριστατωμένες αποδείξεις για την αποτελεσματικότητά της. Κατά την ανασκόπηση ερευνητικών πηγών βρέθηκαν πολύ λίγες κλινικές μελέτες, οι οποίες έγιναν σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών. Ωστόσο οι πιο σύγχρονες και μεγαλύτερες (2) αναφέρονται πιο αναλυτικά, διότι έχουν σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον.

Σύμφωνα με ερευνητικό συμπέρασμα, μετά από θεραπευτικές αποτυχίες με τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που υπάρχουν και χρησιμοποιούνται αυτή τη στιγμή και την τοξικότητα που έχουν, είναι αναγκαία η εύρεση μη- τοξικών φαρμάκων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Επομένως, είναι πολύ σημαντικός στόχος στην έρευνα για την επιληψία να βρεθεί μία άλλη διέξοδος. Η CBD με την μη- τοξική της σύσταση και τις αντισπασμωδικές ιδιότητές της, την καθιστά ως το πιο ιδανική υποψήφια- προς έρευνα φαρμακευτική ουσία, έτσι ώστε να ενισχύσουν το θεραπευτικό της δυναμικό ως αντιεπιληπτικό (Karler and Turkanis, 1979).

Στη σύγχρονη ιατρική οι πρώτες έρευνες σε ποντίκια, απομονώνοντας τόσο το CBD όσο και το THC, έδειξαν ότι η χορήγηση κάνναβης είχε αντιεπιληπτικές ιδιότητες (Mechoulam and Shvo, 1963). Η πρώτη έρευνα σε ασθενείς έγινε στα τέλη της δεκαετίας του 1970, όπου ερευνητές απομόνωσαν καθαρό CBD από ποικιλία χασίς και την χορήγησαν σε ενήλικες με επιληψία που δεν ανταποκρίνονταν σε άλλη φαρμακευτική αγωγή και σε υγιείς εθελοντές. Οι ασθενείς συνέχισαν να παίρνουν την αντιεπιληπτική αγωγή τους καθ'όλη τη διάρκεια του προγράμματος. Οι εθελοντές χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (από 8 άτομα) και χορηγήθηκαν με 3mg CBD ή 3mg Placebo για 30 ημέρες. Οι επιληπτικοί ασθενείς που συμμετείχαν χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα (8 συμμετέχοντες) χορηγήθηκε με 200-300 mg CBD και η δεύτερη (7 συμμετέχοντες) με 200-300 mg Placebo για περίπου 5 μήνες. Τα αποτελέσματα των εθελοντών δεν έδειξαν παρενέργειες. Η ομάδα των ασθενών με επιληψία που χορηγήθηκε CBD κατέγραψε θετικά αποτελέσματα. Σε 7 από τους 8 ασθενείς (που χορηγήθηκε CBD) δεν καταγράφηκε καμία κρίση κατά τη διάρκεια του πειράματος, σε 3 ασθενείς υπήρξε αισθητή βελτίωση στην κλινική τους εικόνα και μόνο σε μία περίπτωση δεν καταγράφηκε κάποια βελτίωση. Καμία παρενέργεια δεν καταγράφηκε ούτε στους ασθενείς (Cunha et al., 1980). Στο σχήμα που ακολουθεί περιγράφονται τα κριτήρια για την αξιολόγηση της επίδρασης των κανναβινοειδών.

Table II. Criteria used to evaluate clinical efficacy of cannabidiol in epileptic patients

Score	Clinical significance
0	complete improvement
1	partial improvement
2	small improvement
3	without improvement

0 = Total absence of convulsive crises and self-reported subjective improvement.
1 = Absence of generalization of crises and self-reported subjective improvement.
2 = Only self-reported subjective improvement.
3 = No reduction in crises and no self-reported improvement.

Εικόνα 7: Πίνακας κριτηρίων αξιολόγησης φαρμακευτικής κάνναβης σε επιληψία. (Venderova et al., 2004)

Η ανάγκη για αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων την δεκαετία του 80 ήταν μεγάλη. Σε συμβατικές θεραπείες π.χ. πενικιλίνη, όταν σε μικρής κλίμακας έρευνες υπήρχαν θετικά αποτελέσματα, οι ερευνητικές αναζητήσεις συνεχίζονται σε περισσότερους ασθενείς και για πιο εμπεριστατωμένα αποτελέσματα. Αυτό όμως δεν ίσχυσε στην περίπτωση της θεραπευτικής κάνναβης για πάνω από 30 χρόνια (Mechoulam, 2017). Πρόσφατα και μετά από πρωτοβουλία γονέων με επιληπτικά παιδιά, άρχισε η CBD να έρχεται ξανά στο προσκήνιο για τις θεραπευτικές αντιεπιληπτικές της ιδιότητες και κάποιες οικογένειες άρχισαν να μετακομίζουν σε περιοχές του Κολοράντο για να την προμηθεύονται νόμιμα. Αυτό το γεγονός πυροδότησε μία μεγαλύτερης κλίμακας παιδιατρική κλινική έρευνα λίγα χρόνια πριν, με ομοσπονδιακή έγκριση.

Είναι γεγονός ότι περίπου το ένα τρίτο των επιληπτικών ασθενών απορρίπτει μορφές συμβατικών θεραπειών για τον έλεγχο και τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων. Αυτό οδηγεί σε μεγάλα επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας. Επομένως, ο στόχος που τέθηκε ήταν η αναζήτηση για το εάν με την πρόσθεση των κανναβινοειδών στις ήδη υπάρχουσες θεραπείες θα είναι ασφαλής και ανεκτή από παιδιά και νέους ενήλικες με επιληψία και κυρίως αποτελεσματική. Η έρευνα του 2016, αποτελεί την πρώτη μεγαλύτερης κλίμακας έρευνα με 162 συμμετέχοντες με επιληπτικές κρίσεις διαφόρων τύπων - μεταξύ άλλων ασθενείς με σύνδρομο Dravet και Lennox-Gastaut. Τα αποτελέσματα της έρευνας είναι θετικά και ελπιδοφόρα αφού χρησιμοποιώντας καθαρή CBD η συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων μειώθηκε σημαντικά ($p=0{,}01$) και αποδείχθηκε ασφαλής για τον πληθυσμό των ασθενών με ανθεκτικές- σε άλλη θεραπεία- κρίσεις. Ωστόσο, σημειώθηκαν μη-επιθυμητά συμπτώματα που πιθανόν να συνδέονται με την κανναβιδιόλη. Το γεγονός, όμως, ότι δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου που να χορηγείται μόνο άλλου είδους αντι-επιληπτική αγωγή, δεν κάνει σίγουρα τα παραπάνω δεδομένα παρενεργειών και δίνει το σήμα για την έναρξη περεταίρω αναζητήσεων για την ασφαλέστερη χρήση της κάνναβης ως θεραπεία για τις επιληπτικές κρίσεις (Devinsky *et al.*, 2016). Στο σχήμα φαίνεται η μεταβολή στη συχνότητα κρίσεων με τη χρήση κανναβινοειδών.

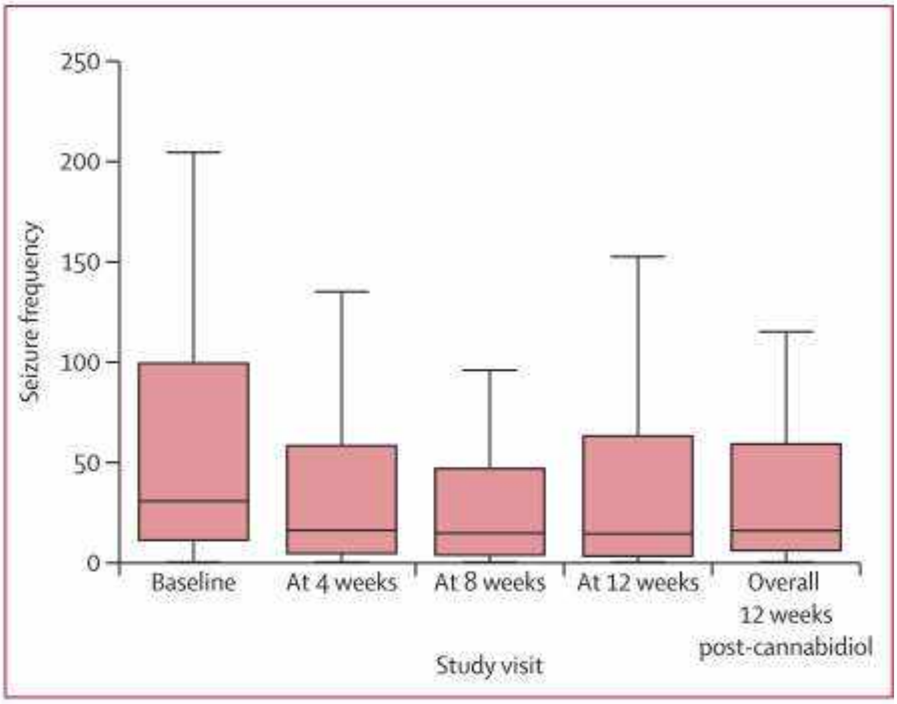


***Figure 2*: Monthly frequency of motor seizures in patients in the efficacy analysis group (n=137)**
Boxplots show median values, with 25th and 75th percentiles. The whiskers denote the 25th percentile – 1·5 × IQR and the 75th percentile + 1·5 × IQR.

Εικόνα 8: Πίνακας συχνότητας επιληπτικών κρίσεων σε πέρασμα χρόνου. (Sieradzan et al., 2001)

Στο Ισραήλ –όπου επίσης είναι νόμιμη η χρήση φαρμακευτικής κάνναβης για παιδιατρική χρήση- έγινε μία έρευνα με 74 ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν σε άλλη θεραπεία (ηλικίας 1-18), χρησιμοποιώντας αναλογία CBD: THC (20:1) διαλυμένο σε ελαιόλαδο. Εκτός από 5 ασθενείς χωρίς εμφανή αποτελέσματα, οι υπόλοιποι έδειξαν μείωση των επιληπτικών κρίσεων με 13 ασθενείς να σημειώνουν μέχρι και πάνω από 80% μείωση. Επίσης, καταγράφηκε βελτίωση και σε άλλους τομείς όπως η συμπεριφορά, η γλώσσα, κινητικές δεξιότητες, ύπνος κλπ (Tzadok *et al.*, 2016). Αυτό το αποτέλεσμα και με βάση ισχυρισμούς από συνεντεύξεις γονέων, η χορήγηση μίας τέτοιας αναλογίας CBD: THC, είναι πιο αποτελεσματική από το καθαρό CBD.

Συμπερασματικά και σε τύπους νευρολογικών ασθενειών όπως η επιληψία βλέπουμε ότι, η έλλειψη ιατρικών στάνταρ, ζητήματα βιοδιαθεσιμότητας και μία γενική απαγόρευση για περεταίρω έρευνα – πιθανώς λόγω στερεοτύπων γύρω από την κάνναβη- είναι οι αιτίες που δεν χρησιμοποιείται ακόμα ευρέως για την ανακούφιση από τις επιληπτικές κρίσεις. Μετά την δεκαετία ‘70-‘80, επανήλθε το ιατρικό ενδιαφέρον γύρω από την αποτελεσματικότητά της και τα θετικά αποτελέσματα κλινικών ερευνών σε ομάδες ασθενών ήταν ελπιδοφόρα. Για την ευρεία και ασφαλή χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων, όμως, χρειάζονται περισσότερες έρευνες με υψηλά και αυστηρά στάνταρ για την επιβεβαίωση όλων των παραπάνω ευρημάτων.

3. Κανναβινοειδή και νόσος του Parkinson

Σύμφωνα με επίσημη ηλεκτρονική σελίδα, «η νόσος του Parkinson περιγράφεται ως μία προοδευτική, νευροεκφυλιστική ασθένεια. Είναι η δεύτερη πιο συχνή νευρολογική διαταραχή μετά από τη νόσο Alzheimer. Εξελίσσεται σιγά – σιγά καθώς μικρές ομάδες ντοπαμινεργικών νευρώνων στον εγκέφαλο «πεθαίνουν». Η σταδιακή απώλεια αυτών των νευρώνων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση ενός κρίσιμου νευροδιαβιβαστή που ονομάζεται ντοπαμίνη και μια χημική ουσία υπεύθυνη για τη μετάδοση μηνυμάτων σε μέρη του εγκεφάλου που συντονίζουν την κίνηση των μυών» (National Institute of Environmental Health Sciences, 2018).

Από έρευνες γνωρίζουμε ότι τα συμπτώματα του Parkinson εμφανίζονται όταν πάνω από το 50% των νευρώνων ντοπαμίνης έχουν «χαθεί». Επίσης, τα συμπτώματα σταδιακά χειροτερεύουν. Εκτιμάται ότι πάνω από 500.000 άτομα πάσχουν από τη νόσο σήμερα (στοιχεία για πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών). Συνήθως, εμφανίζεται μετά την ηλικία των 50. Είναι μία ασθένεια για την οποία δεν είναι ακόμα γνωστή η αιτία που την προκαλεί, περιλαμβάνοντας γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αυτό που έχει αποδειχθεί είναι, όμως, ότι προσβάλει ανθρώπους όλων των φυλών, εθνοτήτων και κοινωνικών στρωμάτων.

Είναι σημαντικό να αναφερθούμε στα συμπτώματα που εμφανίζονται στους ασθενείς με Parkinson προτού αναφερθούμε σε θεραπείες – εναλλακτικές και μη- για την καταπολέμησή τους. Έτσι, κοινά *κινητικά συμπτώματα* είναι ο τρόμος ή κούνημα των παλαμών, χεριών, ποδιών, σαγονιού και προσώπου. Επίσης, η δυσκαμψία ή σκληρότητα των άκρων και του κορμιού, καθώς και η βραδύτητα στην κίνηση. Τέλος, οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσκολίες στην ισορροπία, στον λόγο και στον συντονισμό.

Μερικά από τα μη-κινητικά συμπτώματα που συνήθως «συνοδεύουν» την ασθένεια είναι η χαμηλή αίσθηση της όσφρησης, δυσκοιλιότητα, κατάθλιψη, γνωστική δυσλειτουργία και κούραση (NIEHS, 2018).

Οι ασθενείς με τη νόσο του Parkinson χορηγούνται με μία βασική φαρμακευτική αγωγή, από τον νευρολόγο, η οποία αλλάζει σε δοσολογία και συχνότητα όσο εξελίσσεται η νόσος. Πολλοί από αυτούς επιλέγουν να ακολουθήσουν συμπληρωματική ή εναλλακτική θεραπεία με δική τους πρωτοβουλία. Πάντως, η θεραπεία των συμπτωμάτων και η προσπάθεια μιας καλύτερης ποιοτικά ζωής αυτών των ασθενών, ειδικά όταν αυτοί επιλέγουν να ακολουθήσουν συμπληρωματικές θεραπείες, είναι πολύ δαπανηρή (Κόμβος για τη νόσο του Parkinson και συναφείς διαταραχές, 2018). Παρακάτω θα αναφερθούν στοιχεία για την επίδραση της θεραπευτικής κάνναβης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, καταπολεμώντας τα κινητικά –κυρίως – συμπτώματα.

Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για την έρευνα της θεραπευτικής μαριχουάνας σε νευρολογικές καταστάσεις ξεκίνησε πρώτον από τη νομιμοποίηση κάποιων κανναβινοειδών φαρμάκων σε κάποιες περιοχές αλλά και από το γεγονός ότι γίνοντας έρευνες για τον ρόλο των ενδοκανναβινοειδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα και η δυνατότητα εξέλιξης σε θεραπεία κατά των συμπτωμάτων ή με έναν προστατευτικό ρόλο για τους νευρώνες (Kluger *et al.*, 2016). Γνωρίζουμε ότι, το ενδοκανναβινοειδές σύστημα ρυθμίζει ένα μεγάλο εύρος λειτουργιών του οργανισμού, όπως είναι η διάθεση, οι γνωστικές και κινητικές λειτουργίες,

λειτουργίες που σχετίζονται με τη σίτιση και με τον πόνο (Howlett *et al.*, 2002; Marzo, 2009). Με βάση αυτά τα στοιχεία προ-κλινικές έρευνες και στη συνέχεια κλινικές μελέτησαν το θεραπευτικό δυναμικό των κανναβινοειδών σε σχέση με τις διαταραχές της κίνησης.

Προ-κλινικές έρευνες σε ζώα, έδειξαν ποικίλες αποδείξεις για συμπτωματικά θετικά αποτελέσματα, αλλά κυρίως αποδείχθηκε η νευροπροστατευτική ιδιότητα σε ζώα με συμτώματα της ασθένειας του Parkinson και Huntington (Kluger *et al.*, 2016).

Επίσης, σύμφωνα με κλινικές μελέτες, παρουσιάζονται παρακάτω αποτελέσματα από έρευνες σε ασθενείς με κινητικά -και όχι μόνο- συμπτώματα που προκαλούνται από τη νόσο του Parkinson. Παρακάτω αναλύονται έρευνες που κατέγραψαν θετικά αποτελέσματα σε κινητικά συμπτώματα, όπως τρόμο και δυσκινησία, και μη κινητικά συμπτώματα, όπως διάθεση και ύπνος. Ωστόσο, αυτές οι έρευνες έχουν σοβαρούς περιορισμούς, όπως ότι δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου, οι οποίοι μπορεί και να έχουν επηρεάσει το αποτέλεσμα. Πιο συγκεκριμένα, σε έρευνα με ανώνυμο ερωτηματολόγιο σε ασθενείς με Parkinson, 85 από τους 339 χρησιμοποιούν κάνναβη για έλεγχο συμπτωμάτων ως συμπληρωματική θεραπεία, συνήθως σε δοσολογία μισού κουταλιού του γλυκού από φρέσκα ή ξεραμένα φύλλα δια στόματος και πιο σπάνια εισπνέοντάς το. Οι ασθενείς αυτοί ανέφεραν ότι ξεκίνησαν τη θεραπευτική κάνναβη με δική τους πρωτοβουλία, μετά από πληροφορίες που συγκέντρωσαν μόνοι τους, ενώ κανένας δεν είχε κάνει χρήση κάνναβης πριν να το χρησιμοποιήσει για έλεγχο συμπτωμάτων της νόσου. Σε κανέναν δεν είχε συμβουλευτεί από κάποιον γιατρό ή επαγγελματία υγείας. Όλοι οι συμμετέχοντες, έπαιρναν μαζί και τη θεραπέια που είχε συνταγογραφηθεί από τον νευρολόγο τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν την κάνναβη για τουλάχιστον 3 μήνες δήλωσαν μία γενική βελτίωση των συμπτωμάτων τους ($P < 0.001$), στον συνεχόμενο τρόμο ($P < 0.01$) και τη βραδυκινησία ($P < 0.01$). Ο σκοπός αυτής της έρευνας ήταν να τονίσει την εμφανή βελτίωση κυρίως της βραδυκινησίας και στη συνέχεια της μυϊκής ακαμψίας και του τρόμου με τη βοήθεια των κανναβινοειδών. Σχεδόν το 50% ανέφερε μέτρια ή περιστασιακή ανακούφιση των συμπτωμάτων, βελτίωση στη βραδυκινησία, το 30% των ασθενών ανέφερε βελτίωση στον τρόμο και τη μυϊκή ακαμψία. Ωστόσο, 4 ασθενείς ανέφεραν ότι χρησιμοποιώντας φαρμακευτική κάνναβη χειροτέρεψαν τα συμπτώματά τους (Venderova *et al.*, 2004). Ο πίνακας δείχνει δημογραφικά στοιχεία ασθενών που χρησιμοποιούν ή όχι κάνναβη για ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου.

TABLE 1. *Mean age and duration of Parkinson's disease in patients who had used and not used cannabis to alleviate symptoms*

Parameter	Used cannabis	Never used cannabis
Mean age, yr (range)	63.9 (45–83)	66.4 (36–92)
Mean duration of PD, yr (range)	8.3 (<1–28)	9.3 (<1–30)

Εικόνα 9: Πίνακας διάρκειας συμπτωμάτων του Parkinson, ανάλογα με την ηλικία, ανάμεσα σε χρήστες και μη, φαρμακευτικης κάνναβης. (Wade et al., 2004)

Η δεύτερη έρευνα είχε να κάνει με τις συμπληρωματικές θεραπείες που προτιμούν οι ασθενείς με Parkinson. Οι συμμετέχοντες ήταν 207 σε διάστημα ενός χρόνου. Αν και μόνο το 4% είχε επιλέξει την κάνναβη, ήταν από τις πιο αποτελεσματικές (Finseth *et al.*, 2015)

Μόνο μία έρευνα με 5 συμμετέχοντες, οι οποίοι χορηγήθηκαν με ένα γραμμάριο κάνναβης εισπνέοντάς το (2-9% THC), Diazepam 5mg , Levodopa 250mg, Apomorphine 1,5mg. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι και οι 5 ασθενείς έχουν χορηγηθεί με τις συμβατικές θεραπείες χωρίς ανακούφιση των συμπτωμάτων τους. Τα συμπτώματα αξιολογήθηκαν σε κλίμακα Webster Scale. Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν ανέφερε βελτίωση σε συμπτώματα της νόσου που αφορούν την κίνηση. Ωστόσο, ανέφεραν αντιδράσεις όπως υπνηλία ή ήπια ευφορία. Οι ερευνητές προτείνουν να ερευνηθεί η πιθανότητα αγχολυτικής χρήσης του φαρμάκου (Frankel *et al.*, 1990).

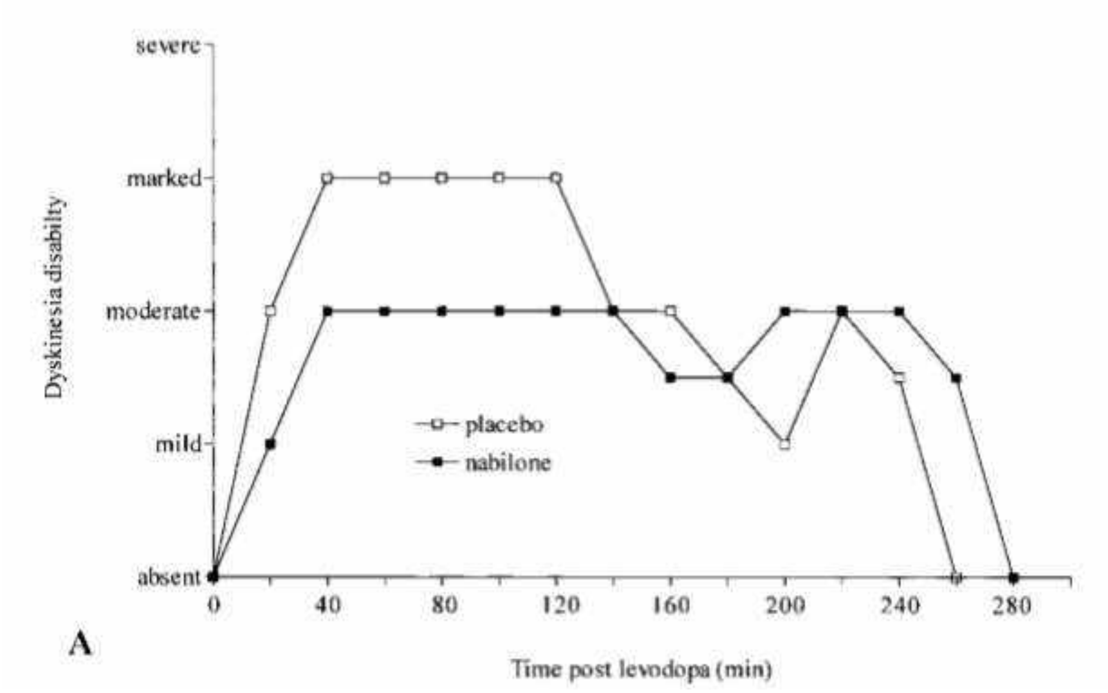
Αντίθετα, ίδιας μορφής αλλά πιο πρόσφατη έρευνα, εξέτασε την αποτελεσματικότητα της κάνναβης μισή ώρα μετά το κάπνισμα (χρησιμοποιώντας μία σειρά από σταθμισμένα τεστ μέτρησης όπως οπτική αναλογική κλίμακα, σύγχρονη σκάλα μέτρησης της έντασης του πόνου, σύντομη εκδοχή του McGill Pain Questionnaire, Ερωτηματολόγιο Medical Cannabis Survey National Drug and Alcohol Research Center Questionnaire και την κλίμακα Unified Parkinson Disease Rating Scale) έδειξε θετικά αποτελέσματα σε τρόμο ($P < 0.001$), βραδυκινησία ($P < 0.001$) αλλά και πόνο ($P < 0.004$), ύπνο και ακαμψία (Lotan *et al.*, 2014).

Συνεχίζοντας, πολύ σύνηθες στη νόσο του Parkinson είναι οι ψυχώσεις, οι οποίες μέχρι και τώρα καταπολεμούνται με μείωση της κύριας θεραπείας ή με άλλους μη αποτελεσματικούς τρόπους το οποίο μπορεί να οδηγήσει και στο να χειροτερέψουν συμπτώματα κινητικού τύπου. Μία έρευνα με λίγους συμμετέχοντες χρησιμοποίησε για πρώτη φορά επίσημα την CBD σε ασθενείς με Parkinson και επιπρόσθετα ψυχωτικά συμπτώματα, ελέγχοντας την αποτελεσματικότητά της σε μη- κινητικά συμπτώματα της νόσου. Χρησιμοποιήθηκαν σταθμισμένα ψυχομετρικά τεστ Brief Psychiatric Rating Scale και Parkinson Psychosis Questionnaire, με διμερή τεστ και μία πιθανότητα $p \leq 0.05$ που θεωρήθηκε σημαντική. Θετικά αποτελέσματα βρέθηκαν σε ψυχώσεις εξαιτίας του Parkinson. Η γενική βελτίωση με τη CBD ήταν εμφανής σε όλα τα σταθμισμένα τεστ ($p < 0.001$) και δεν επηρέασε αρνητικά τα κινητικά συμπτώματα. Επίσης, καταγράφηκαν οφέλη σε γρήγορη κίνηση του ματιού σε τύπο διαταραχής του ύπνου (Zuardi *et al.*, 2008).

Επιπρόσθετα, 21 ασθενείς χωρίς επιπρόσθετες ψυχώσεις αξιολογήθηκαν μία βδομάδα πριν τη δοκιμή και μία εβδομάδα πριν το τέλος με σταθμισμένα τεστ (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, Parkinson's Disease Questionnaire – 39, Assessment of Brain Derived Neurotrophic Factor, Magnetic resonance spectroscopy) ως προς 1) κινητικά και γενικά συμπτώματα, 2) ευημερία και ποιότητα ζωής, 3) πιθανές νευροπροστατευτικές επιδράσεις. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το CBD είχε θετική επίδραση στους ασθενείς χωρίς επιπρόσθετες ψυχώσεις και επισημάνεται η σημαντικότητα μελλοντικών ερευνών και κυρίως θετικά αποτελέσματα στην ποιότητα ζωής, βρέθηκαν για το γκρουπ που χορηγήθηκε 300mg CBD ($p = 0.05$) (M. H. N. Chagas *et al.*, 2014).

Παρόλα τα θετικά ευρήματα, μία κατάσταση που δυσκολεύει ακόμα περισσότερο την ανακούφιση αυτών των ασθενών είναι οι δυσκινησίες που προκαλούνται από το πρόδρομο μόριο της ντομαπίνης λεβοντόπα (L- Dopa). Αυτός ο τύπος δυσκινησίας πιστεύεται ότι προκαλείται από παλμική διέγερση των υποδοχέων της ντομαπίνης, γεγονός που προκαλεί την σταδιακή ευαισθητοποίηση των υποδοχέων της ντοπαμίνης που σχετίζεται με τη ραβδωτή σηματοδότηση. Συμπεραίνουμε ότι αυτό κάνει την εύρεση μίας μακροχρόνιας φαρμακευτικής θεραπείας πολύπλοκη (Bassi et al., 2017).

Πιο συγκεκριμένα, στη μία κλινική μελέτη δοκιμάζεται το nabinole και Placebo, για να ελέγξουν την αποτελεσματικότητα του σε συγκεκριμένο τύπο δυσκινησίας προκαλούμενο από levodopa. Με το πέρας της έρευνας, τα στατιστικά δεδομένα (σε συγκεκριμένο σταθμισμένο τεστ) των ασθενών που συμμετείχαν, έδειξαν ότι ο κανναβινοειδής υποδοχέας του παράγοντα nabilone μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα δυσκινησίας προκαλούμενα από levodopa ($p < 0.05, n=7$) όπως φαίνεται και στο σχήμα (Sieradzan *et al.*, 2001).



Εικόνα 10: Διάγραμμα αποτελεσματικότητας χρήσης φαρμακευτικής κάνναβης σε δυσκινησία. (Petro and Ellenberger, 1981)

Ωστόσο, σε μία έρευνα μετά από λίγα χρόνια που εξέτασε την ίδια υπόθεση, σε 19 ασθενείς για 4 εβδομάδες χρησιμοποιώντας εκχύλισμα κανναβης και Placebo και μία σειρά από σταθμισμένα τεστ όπως το Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, δεν υπήρξαν αντιειμενικά στοιχεία βελτίωσης της δυσκινησίας. , χρησιμοποιώντας το Cannador (1.25mg CBD,2.5mg THC που είναι νόμιμο κανναβινοειδές σκεύασμα και χορηγείται δια στόματος) δεν βρέθηκαν ούτε θετικά ούτε αρντικά αποτελέσματα για συγκεκριμένο τύπο δυσκινησίας, άλλα κινητικά συμπτώματα, ύπνο ή ποιότητα ζωής (Carroll *et al.*, 2004)

Συμπερασματικά, τα τελευταία χρόνια αυξάνεται ο αριθμός των ερευνών εφαρμογής της κάνναβης σε παθολογικές και νευρολογικές καταστάσεις. Σε διαταραχές της κίνησης, από τη μία οι προκλινικές έρευνες έριξαν φως σε θέματα των κανναβινοειδών και πως συνδέεται με τη ντοπαμίνη και τη νόσο Parkinson δίνοντας στοιχεία για την παθοφυσιολογία αυτής της κατάστασης και προοπτικές για νέες φαρμακευτικές αγωγές. Όμως, από την άλλη, οι κλινικές έρευνες των πιο πρόσφατων ετών περιλαμβάνουν και κάποια αμφιλεγόμενα και πολύπλοκα αποτελέσματα, κυρίως λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων ή σοβαρών περιορισμών της έρευνας κλπ., γεγονός που επιτάσσει μία πιο εκτενής έρευνα τόσο στην αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής κάνναβης όσο και στη μελέτη της μακροπρόθεσμης χορήγησή της σε ασθενείς με Parkinson.

4. Χρήση θεραπευτικής κάνναβης στην πολλαπλή σκλήρυνση

Η ορολογία που περιγράφεται από την ιστοσελίδα επίσημου οργανισμού της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι ότι: «Πολλαπλή σκλήρυνση είναι η ασθένεια κατά την οποία μία μη-φυσιολογική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού επιτίθεται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)». Το ΚΝΣ αποτελείται από τον εγκέφαλο, τον νωτιαίο μυελό και οπτικά νεύρα (National Multiple Sclerosis Society, 2018).

Είναι ακόμα άγνωστη η αιτία που προκαλεί την ασθένεια. Παραταύτα πιστεύεται ότι είναι ένας συνδυασμός γενετικής ευαισθησίας, κάποιο είδος ανωμαλίας στο ανοσοποιητικό σύστημα και εξωτερικοί – περιβαλλοντικοί παράγοντες που πυροδοτούν την έναρξή της. Στην πολλαπλή σκλήρυνση, η μυελίνη – η λιπαρή ουσία που περιβάλλει τους νευράξονες- κύτταρα που σχηματίζουν τη μυελίνη και οι ίδιες νευρικές ίνες καταστρέφονται από φλεγμονή που δημιουργείται από το ανοσοποιητικό σύστημα.

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μία φλεγμονώδης νόσος του ΚΝΣ που χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση των νευραξόνων και οδηγεί σε σταδιακό εκφυλισμό των νευρώνων» (Feigin *et al.*, 2017). Η παθολογία της ασθένειας αποτελείται από την παύση της μετάδοσης του «σήματος» στο ΚΝΣ. Επίσης, την διακοπή του «σήματος» μεταξύ του νευρικού συστήματος και της περιφέρειας. Πρόσφατες εκτιμήσεις του 2012 αναφέρουν ότι ο παγκόσμιος αριθμός επιπολασμού είναι 100.000.

Η ζημιά σε περιοχές του ΚΝΣ προκαλούν ποικίλα νευρολογικά συμπτώματα τα οποία μπορεί να διαφέρουν σε ένταση και συχνότητα και είδος (National Multiple Sclerosis Society, 2018). Το πιο εμφανές σύμπτωμα είναι η διαταραχή της κίνησης. Άλλα συμπτώματα είναι η κούραση, η σπαστικότητα, η διαταραχή της ισορροπίας, γνωστικές διαταραχές, πόνος (Feigin *et al.*, 2017).

Η διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης στους περισσότερους ανθρώπους γίνεται μεταξύ της δεκαετίας των ΄20-΄30. Η εξέλιξη της ασθένειας μπορεί να είναι μία από τις 4 παρακάτω μορφές: 1) «υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα Π.Σ.» (Relapsing-remitting MS, or RRMS), 2) «πρωτοπαθής προϊούσα Π.Σ.» (Primary-progressive MS, or PPMS), 3) «δευτεροπαθής προϊούσα Π.Σ.» (Secondary-progressive MS, or SPMS), 4) «προϊούσα υποτροπιάζουσα Π.Σ.» (Progressive-relapsing MS, or PRMS) (All about MS, 2018).

Υπάρχουν πάνω από 12 γνωστές συμβατικές ασθένειες που χρησιμοποιούνται για την υποστήριξη, μεσολάβηση και την αλλαγή της πορείας της ασθένειας της πολλαπλής σκλήρυνσης (National Multiple Sclerosis Society, 2018). Οι ασθενείς έχουν μία φυσιολογική διάρκεια ζωής, παίρνοντας φαρμακευτική αγωγή. Αυτό σημαίνει ότι για δεκαετίες οι άνθρωποι αυτοί σηκώνουν το βάρος της ασθένειας αλλά και το τεράστιο κόστος της θεραπείας τους (Campbell *et al.*, 2014). Εκτιμάται ότι το άμεσο ιατρικό κόστος για τους ανθρώπους με Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι 5.1 φορές μεγαλύτερο από τους υπόλοιπους. Οι σύγχρονες συμβατικές θεραπείες παρόλο που έχουν καταφέρει να σταματήσουν/ καθυστερήσουν την εξέλιξη της ασθένειας, φαίνεται να αποτυγχάνουν στην καταπολέμηση άλλων συμπτωμάτων όπως η σπαστικότητα, ο πόνος και η κούραση (Bethoux and Marrie, 2016).

Όπως έχει αναφερθεί νωρίτερα και με βάση τα στοιχεία για την αποδοτικότητα της φαρμακευτικής κάνναβης σε συμπτώματα όπως σπαστικότητα, δυσλειτουργία στην κίνηση και τον πόνο, ερευνήθηκαν στοιχεία μελετών για την εφαρμογή της σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

Σε πολλές χώρες η νομιμοποίηση και η χρήση της φαρμακευτικής κάνναβης είναι γεγονός. Παραταύτα υπάρχει μία επιφυλακτικότητα και δισταγμός για την χορήγηση της, τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα ή τη διάρκεια της αποτελεσματικότητάς της. Όμως, από στοιχεία ερευνών εκτιμάται ότι ένα πολύ σημαντικό μέρος των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας (περίπου 16% σε χώρες που θεωρείται νόμιμο) χρησιμοποιεί φαρμακευτική κάνναβη για την καταπολέμηση των διαφόρων συμπτωμάτων που βιώνουν (Cofield *et al.*, 2015).

Από στοιχεία που παρουσιάστηκαν σε ερευνητικό συνέδριο για την χρήση της φαρμακευτικές ιδιότητες της κάνναβης στις Ηνωμένες Πολιτείες δείχνουν ότι το 20-60% είναι χρήστες φαρμακευτικής κάνναβης και ένα 50- 90% θα το χρησιμοποιούσε εάν γινόταν νόμιμο ή αν υπήρχαν περισσότερες επιστημονικές αποδείξεις για την αποτελεσματικότητά του (Cofield *et al.*, 2015; Rudroff and Honce, 2017). Οι έρευνες υπέρ της φαρμακευτικής κάνναβης σε αυτή την κατηγορία των ασθενών υποστηρίζει ότι αναγνωρίζει ότι υπάρχουν παρενέργειες ή μη ξεκάθαρα θετικά αποτελέσματα από τη χρήση του THC αλλά αυτό ρυθμίζεται με τις θετικές ενδείξεις και επήρεια της ουσίας CBD (Colorado State, 2018).

Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας υποστηρίζει ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν φαρμακευτική κάνναβη έχουν θετικά αποτελέσματα στην καταπολέμηση της **σπαστικότητας** και του **πόνου** (Rudroff, 2017). Όμως από στοιχεία ιντερνετικής έρευνας, πάνω από τους μισούς χρήστες δεν το προμηθεύονται νόμιμα ή με συνταγή και καθοδήγηση επαγγελματία υγείας (δοσολογία, παρενέργειες, ποικιλία προϊόντος κλπ), που μπορεί να οδηγήσει σε κατάχρηση και εθισμό. Οι οργανισμοί Υγείας όμως τόσο στο εξωτερικό όσο και στην Ελλάδα δεν είναι δεκτικοί στο να υσποστηρίξουν καμπάνιες για τη διερεύνηση και τη νομιμοποίση μιας πιο ασφαλής χρήσης από τους ασθενείς- χρήστες με πολλαπλή σκλήρυνση.

Σε μία έρευνα με 160 συμμετέχοντες με πολλαπλή σκλήρυνση δοκιμάστηκε φαρμακευτικό εκχύλισμα κάνναβης (ίση ποσότητα THC-CBD) συγκριτικά με Placebo. Η φαρμακευτική αγωγή δινόταν με ψεκασμό στη στοματική κοιλότητα του εικονικού φαρμάκου ή της κάνναβης. Οι ασθενείς βαθμολόγησαν το πιο έντονο και επίπονο σύμπτωμα τους, που συμπεριλάμβαναν πόνο, σπαστικότητα, κούραση, αλλαγές διάθεσης, προβλήματα ουροδόχου κύστης κλπ. Τα αποτελέσματα έδειξαν μεγάλη βελτίωση σε ασθενείς με σπαστικότητα (P= 0.001) λόγω της πολλαπλής σκλήρυνσης σε σύγκριση με το Placebo (Wade *et al.*, 2004). Οι πίνακες, παρακάτω, δείχνουν έναν αριθμό συμπτωμάτων που εξετάστηκαν με κανναβινοειδη και Placebo.

Table 2 Adjusted mean differences in clinic visit scores over six weeks

Measure	*Active*	*Placebo*	*Diff.*	*95% CI for difference*	*SE*	*P-value*
PSS	−25.2 −25.29 [n = 79]	−19.35 [n = 77]	−5.93	−13.52, 1.65	3.84	0.124
Primary symptom: VAS						
Spasticity	−31.20 [n = 19]	−8.40 [n = 18]	−22.79	−35.52, −10.07	6.26	0.001
Spasms	−26.50 [n = 20]	−21.20 [n = 18]	−5.3	−19.81, 9.22	7.15	0.464
Bladder	−34.32 [n = 15]	−26.34 [n = 17]	−7.98	−27.44, 11.48	9.51	0.408
Pain	−11.44 [n = 18]	−20.17 [n = 18]	8.73	−10.39, 27.84	9.4	0.360
Tremor	−21.42 [n = 7]	−25.17 [n = 6]	3.75	−30.17, 37.68	15.22	0.810
Ashworth	−0.37 [n = 73]	−0.59 [n = 70]	0.22	−0.50, 0.94	0.365	0.548
GNDS	−0.93 [n = 66]	−2.74 [n = 63]	+1.81	+0.02, 3.60	0.91	0.048
GHQ total	−2.02 [n = 79]	−2.74 [n = 75]	+0.72	−2.38, 3.82	1.57	0.647
Fatigue Severity Scale	−0.26 [n = 78]	−0.14 [n = 76]	−0.12	−0.43, 0.18	0.15	0.427
Barthel ADL index	−0.38 [n = 78]	0.09 [n = 77]	−0.47	−1.01, 0.07	0.27	0.087
BDI	−2.14 [n = 78]	−2.83 [n = 77]	0.69	−1.11, 2.50	0.91	0.450
AMIPB	1.90 [n = 73]	2.01 [n = 70]	−0.11	−1.85, 1.64	0.88	0.904
Bladder questionnaire	−2.03 [n = 58]	−1.92 [n = 60]	−0.12	−1.77, 1.54	0.83	0.889
10 m time (s)	−2.78 [n = 38]	−0.74 [n = 47]	−2.35	−5.16, 0.46	1.41	0.070*
NHPT both (s)	−0.47 [n = 66]	+0.38 [n = 65]	−0.52	−1.58, 0.55	0.54	0.162*
VAS scales:						
Quality of sleep	−16.69 [n = 79]	−9.60 [n = 77]	−7.10	−14.11, −0.08	3.55	0.047
How much sleep	−13.93 [n = 79]	−9.40 [n = 77]	−4.53	−11.45, 2.40	3.50	0.198
Feeling upon waking	−9.56 [n = 79]	−8.20 [n = 77]	−1.36	−8.80, 6.07	3.76	0.717

Εικόνα 11: Πίνακας στατιστικής συμαντικότητας χρήσης φαρμακευτικής κάνναβης σε

συμπτώματα Parkinson σε χρονικό διάστημα άνω των έξι εβδομάδων. (Ungerleider et al., 1988)

Table 3 Individual symptom VAS scores identified as primary as recorded on diary card: change between baseline two weeks and final two weeks

Measure	*Active*	*Placebo*	*Diff.*	*95% CI for difference*	*Standard error*	*P-value*
Primary symptom:						
Spasticity	−17.00	1.42	−18.4	−31.81, −5.01	6.59	0.009
Spasm frequency	−21.41	−20.14	−1.27	−16.85, 14.31	7.67	0.869
Spasm severity	−21.67	−21.59	−0.08	−17.28, 17.11	8.42	0.992
Bladder	−24.39	−11.10	−13.3	−29.10, 2.52	7.73	0.096
Pain	−9.83	−19.87	10.04	−7.14, 27.22	8.45	0.243
Tremor	−9.20	−5.12	−4.07	−42.06, 33.91	16.79	0.814

Εικόνα 12: Πίνακας στατιστικής σημαντικότητας χρήσης φαρμακευτικής κάνναβης σε συμπτώματα Parkinson ανάμεσα στις δύο πρώτες και δύο τελευταίες εβδομάδες. (Amtmann et al., 2004)

Το σύμπτωμα του πόνου είναι ένα αυτό το οποίο φαίνεται να έχει ανθεκτικότητα στις φαρμακευτικές αγωγές και να συνοδεύει την ασθένεια. Στη συγκεκριμένη έρευνα χρησιμοποιήθηκε ολόκληρο το φυτό της κάνναβης (CBM) σε ίσες αναλογίες THC: CBD (2.7 mg of THC and 2.5 of CBD) με ψεκασμό στη στοματική κοιλότητα. Το πείραμα διήρκησε 4 εβδομάδες σε 64 ασθενείς, δοκιμάζοντας την αναλγητική ιδιότητα της κάνναβης σε σχέση με φάρμακο Placebo. Αποδείχθηκε ότι το CBM ήταν πιο αποδοτικό σε σχέση με το Placebo ($p = 0.005$), μειώνοντας την ένταση του πόνου. Επίσης, υποστηρίζεται ότι οι ασθενείς είχαν κάποιες παρενέργειες σε σχέση με το Placebo όπως ζαλάδα, ξηρότητα στόματος και υπνηλία. Σε ασθενείς με τονικούς σπασμούς οι απαντήσεις ποικίλουν. (Rog *et al.*, 2005).

Αναφορές από τις πρώτες έρευνες σε πληθυσμό με πολλαπλή σκλήρυνση και έντονη σπαστικότητα, με μικρό αριθμό συμμετεχόντων και στηριζόμενες σε απαντήσεις των ιδίων, διαπιστώθηκε βελτίωση στην ένταση και συχνότητα. Σε ασθενείς με τονικούς σπασμούς οι απαντήσεις ποικίλουν. Και στις 2 έρευνες χορηγήθηκε THC καθημερινά σε δόσεις πάνω από 7.5mg. Εκτός από έναν πολύ μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων, δεν αναφέρθηκαν έντονες παρενέργειες. Αυτό όμως μπορεί να συμβαίνει λόγω της πολύ μικρής διάρκειας της έρευνας ή τον αριθμό των συμμετεχόντων (Petro and Ellenberger, 1981; Ungerleider *et al.*, 1988).

Στο σχήμα που ακολουθεί φαίνεται η μεταβολή σε σχέση με τον χρόνο στα γκρουπ των 5,10 mg THC και Placebo.

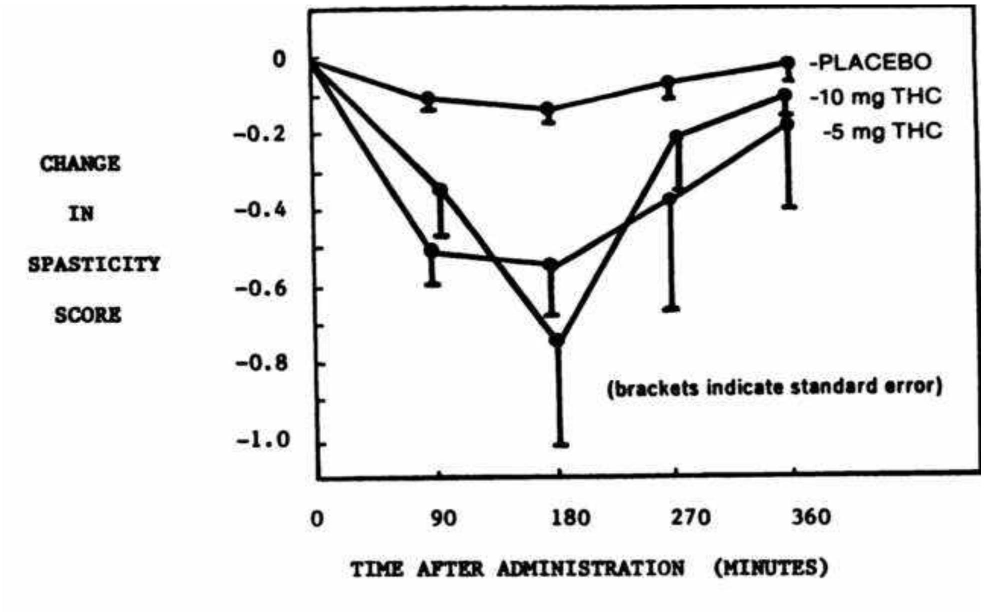


Fig. 1. Change in clinical examination scores as a function of time after dosage **(N = *9 patients*).**

Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται στην έρευνα του 1988 η μείωση της σπαστικότητας καθώς αυξάνεται η δοσολογία του THC.

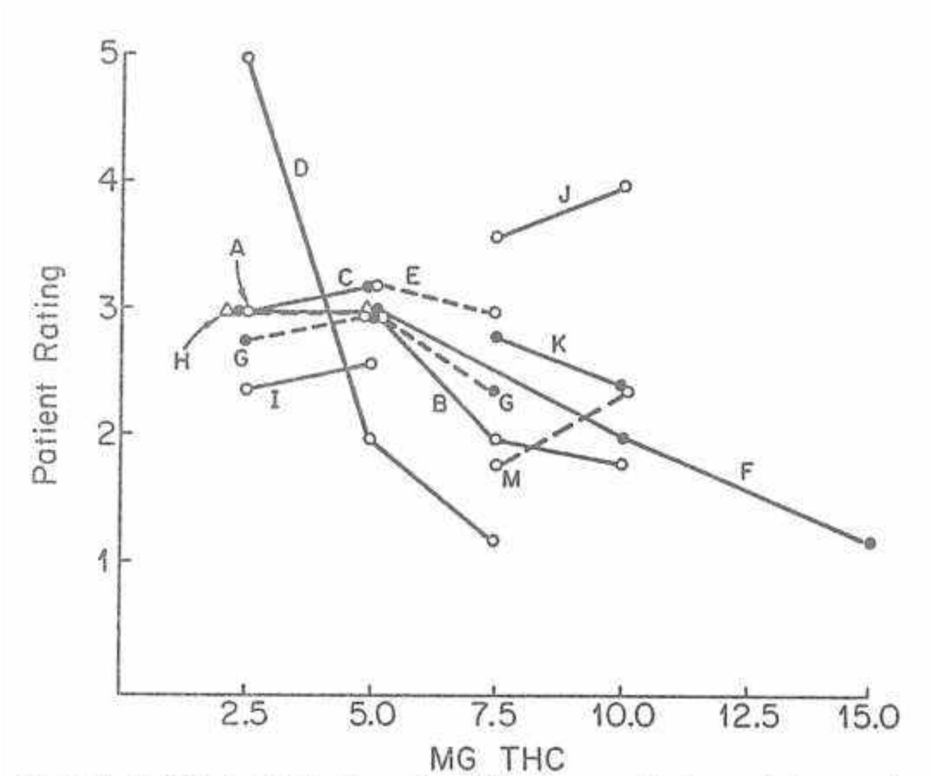


Figure 1. Individual patient ratings of spasticity (1 = greatly improved; 5 = much worse) by THC dose level.

Είναι σημαντικό να αναφερθέι ότι είναι η μοναδική – ανώνυμη- εμπειρική έρευνα σε ασθενείς με αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση. Αποτελεί την πιο συχνή ασθένεια των κινητικών νευρώνων σε ενήλικες. Η εξέλιξη της ασθένειας είναι ραγδαία, πλήττοντας το πάνω και κάτω μέρος των κινητικών νευρώνων καταλήγοντας σε θάνατο λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας. Δυστυχώς, δεν υπάρχει κάποια γνωστή θεραπεία που να εφαρμόζεται αυτή τη στιγμή για αυτό την ασθένεια. Η έρευνα που προέκυψε από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με αυτή την ασθένεια και την ανακούφιση κάποιων συμπτωμάτων με χρήση κάνναβης, αναφέρει 130 συμμετέχοντες εκ των οποίων οι 13 μόνο χρησιμοποιούσαν κανναβινοειδή για περισσότερο από 12 μήνες (Amtmann *et al.*, 2004). Η έρευνα είναι μία ανώνυμη έρευνα με κέντρο ένα φόρουμ όπου ασθενείς με σκλήρυνση ανταλλάσσουν απόψεις κλπ. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία ήπια αποτελεσματικότητα μειώνοντας την εμφάνιση συμπτωμάτων όπως ο πόνος, ανορεξία, σπαστικότητα και κατάθλιψη. Η κάνναβης ήταν μη αποτελεσματική σε προβλήματα κατάποσης και ομιλίας, καθώς και σεξουαλικών δυσλειτουργιών. Το σχήμα παρακάτω δείχνει τα συμπτώματα που ελέγχθηκαν κατά την έρευνα.

Table 3. Symptoms reported by cannabis users

Symptom	Cannabis nonusers					Cannabis users				
	Minimum	Maximum	Mean intensity	SD	N	Minimum	Maximum	Mean intensity	SD	N
Weakness	0	4	2.87	1.05	118	1	4	2.85	0.99	13
Speech difficulties	0	4	1.93	1.55	118	1	4	2.22	1.09	9
Drooling	0	4	0.97	1.15	118	1	4	2.00	1.15	7
Swallowing difficulties	0	4	1.36	1.33	118	1	4	2.00	1.20	8
Shortness of breath	0	4	1.11	1.14	118	1	4	1.80	1.03	10
Pain	0	4	1.14	1.15	118	1	4	1.67	1.21	6
Spasticity	0	3	1.77	1.25	118	1	3	1.63	0.92	11
Appetite loss	0	3	0.73	1.06	118	1	3	1.56	0.88	9
Depression	0	3	1.20	1.07	118	1	3	1.50	0.85	10
Sexual dysfunction	0	2	.97	1.38	118	1	2	1.25	0.50	4

Εικόνα 13: (Amtmann et al., 2004)

Συμπληρωματικά, εργαστηριακές έρευνες υποστηρίζουν ότι ορισμένα συστατικά της μαριχουάνας έχουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες, βοηθώντας στην επιβίωση νευρωνικών κυττάρων (Chen and Buck, 2000).

Μετά από εκτενή έρευνα για δημοσιευμένες μελέτες γύρω από το θέμα της χρήσης φαρμακευτικής κάνναβης, για την ανακούφιση συμπτωμάτων που επιφέρει η ασθένεια της πολλαπλής σκλήρυνσης, φαίνεται ότι ομοσπονδιακοί κανονισμοί συνεχίζουν να περιορίζουν ερευνητικές ομάδες να ανακαλύψουν περισσότερα στοιχεία για τις ευεργετικές ή επιβλαβείς ιδιότητές της. Εφόσον η χρήση κάνναβης έχει αρχίσει να γίνεται νόμιμη σε πολλές χώρες, καλό θα ήταν να ερευνηθούν και να αποσαφηνιστούν τα στοιχεία της τόσο για την ασφάλεια των ασθενών όσο και για την καλύτερη εξυπηρέτηση από τους επαγγελματίες υγείας, που θα μπορούν να λαμβάνουν εμπεριστατωμένες αποφάσεις πάνω σε αυτό το θέμα. Γι' αυτό, περισσότερες έρευνες είναι αναγκαίες για να ελεγχθούν, να μετρήσουν και να συγκρίνουν τη σωματική και νοητική λειτουργία, την ψυχολογία και την ποιότητα ζωής των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση που ήδη χρησιμοποιούν ή όχι φαρμακευτική κάνναβη (Cofield *et al.*, 2015).

IV. Παράγοντες κινδύνου

Σε άρθρο του 2004 αναλύθηκαν στοιχεία τόσο την θεραπευτική ιδιότητα του THC όσο και την δυνατότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον ανθρώπινο οργανισμό (Carlini, 2004). Χρησιμοποιώντας ερευνητικά στοιχεία των περασμένων 30 ετών, είναι αδιαμφισβήτητη η θεραπευτική της ιδιότητα, ειδικά μετά την ανακάλυψη του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος και των υποδοχέων. Επιπλέον, από κλινική άποψη, έχουν καταγραφεί μία σειρά από συμπτώματα ασθενειών που έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του, όπως π.χ. ναυτία μετά από χημειοθεραπεία και σπασμούς λόγω πολλαπλής σκλήρυνσης. Ωστόσο, αναφέρονται ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε γνωστικό και ψυχοφυσιολογικό επίπεδο.

Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς- χρήστες μπορεί να έχουν δυσκολία στο να διακρίνουν χρονικά διαστήματα ή χωρικές αποστάσεις, αδυναμία σε επαγρύπνηση και μνήμη. Επιπρόσθετα άλλες δυσάρεστες αντιδράσεις μπορεί να είναι οι σκέψεις χωρίς συνοχή, αντιδράσεις πανικού, αλλαγές στην αντίληψη και παραισθήσεις.

Ενώ ένας αριθμός ερευνών παρέχει θετικά αποτελέσματα για τη χρήση της κάναβης στη θεραπεία του πόνου, της μνήμης και της κίνησης, έχει επίσης παρατηρηθεί ότι υπάρχει η πιθανότητα να συνοδεύονται μαζί με κάποιες παρενέργειες. Αυτό μπορεί να συμβαίνει διότι δεν έχει ερευνηθεί σε βάθος ούτε η αποτελεσματικότητα, ούτε η μακροπρόθεσμη χρήση θεραπευτικής μαριχουάνας. Γι’ αυτό και τονίζεται η αναγκαιότητα για παρατηρήσεις, καθορισμό δοσολογίας ανάλογα με την κατάσταση και τον ασθενή, προσεκτική εξέταση του ψυχολογικού και ψυχιατρικού υπόβαθρου του ασθενή, καθώς και παράγοντες όπως για παράδειγμα η διάρκεια της αγωγής (όπως αναφέρθηκε, Borgelt et al., 2013).

V. Νομοθεσία

Η χρήση της κάνναβης είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται σε παγκόσμια κλίμακα. Είναι γνωστό ανάλογα με τη χώρα και τον πολιτισμό, υπάρχουν «κοινότητες» που είτε τείνουν στην αποποινικοποίηση της, είτε η πλήρης απαγόρευσή της. Είναι όμως αξιοσημείωτο ότι παρόλη την επιφύλαξη της επιστημονικής κοινότητας, άνθρωποι από όλο τον κόσμο δοκιμάζουν την εναλλακτική αυτή θεραπεία.

1. Η νομοθεσία της φαρμακευτικής κάνναβης στο εξωτερικό

Σε πρόσφατο άρθρο αναφέρονται κάποιοι τύπο κανναβινοειδών φαρμάκων που παρέχονται σε ασθενείες στις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά. Αναφορικά, αναφέρονται τα Dronabinol, Nabilone (χρησιμοποιούνται σε θεραπείες κατά τη ναυτία και εμετό μετά τη χημειοθεραπεία, όπως επίσης και στην απώλεια όρεξης σε ασθενείς με επίκτητα σύνδρομα ανοσολογικής ανεπάρκειας , Nabiximols είναι κάποια από τα φάρμακα που έχουν προκύψει από το φυτό της κάνναβης (Borgelt *et al.*, 2013).

Σήμερα, σε 29 Πολιτείες και σε περιοχές της Κολομβίας έχουν περάσει νόμοι που αφορούν την νομιμοποίηση της χρήσης φαρμακευτικής κάνναβης, ενώ σε ακόμα 16 επιτρέπεται η χρήση CBD για συγκεκριμένους τύπους ασθενών. Παρόλο που, σύμφωνα με ιντερνετικές δημοσκοπήσεις, πάνω από το 80% συμφωνούν με τη νομιμοποίηση φαρμακευτικής κάνναβης, υπάρχει μεγάλη αβεβαιότητα γύρω από το θέμα της ασφάλεια και μακροχρόνιας χρήσης σε ασθενείς.

Η Τζαμάικα είναι η χώρα που έκανε τις πιο πρόσφατες μεταρρυθμίσεις της ιατρικής μαριχουάνας. Από τον Ιανουάριο του 2015 ακολουθεί μία σειρά από κινήσεις τόσο για την αποοινικοποίηση της κατοχής και χρήσης όσο και για την επιστημονική έρευνα και διανομή φαρμακευτικής μαριχουάνας. Είναι γεγονός ότι η πρώτη έρευνα που έγινε για την κάνναβη και τη θεραπεία γλαυκώματος ήταν στη Τζαμάικα. Μελλοντικά, η κυβέρνηση ετοιμάζει να συμπεριλάβει στο πρόγραμμα ιατρικό τουρισμό (Act 2015, 2015).

Στην Ευρώπη έχουν αρχίσει βήματα προς την ανοχή της ιατρικής κάνναβης και των χρηστών της. Σε ορισμένες χώρες διώκεται ακόμα ποινικά, σε άλλες όμως θεωρείται απλώς παράβαση και επιβολή προστίμου.

Στην Ασία η Κίνα έχει ήδη κάνει βήματα για φαρμακευτικά σκευάσματα αλλά και άλλα είδη που κατασκευάζονται από κάνναβη. Ωστόσο, η χρήση της κάνναβης θεωρείται παράνομη και τιμωρείται πολύ σκληρά.

Η Αυστραλία δείχνει μία πολύ προοδευτική στάση απέναντι στα ιατρικά οφέλη της μαριχουάνας και για αυτόν τον λόγο αλλάζει το νομοθετικό πλαίσιο. Επίσης, γίνονται κλινικές έρευνες για την βελτίωση ορισμένων παθήσεων έτσι ώστε να δρομολογηθεί η παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων (Dr Burnett & Reiman, 2015).

2. Η κάνναβη στον Ελλαδικό χώρο

Ο Διοσκουρίδης ήταν ο πρώτος γιατρός της αρχαιότητας που στα κείμενα του αναφέρεται η χρήση του φυτού ως θεραπευτικό μέσο. Μάλιστα, το περιέγραψε ως εξής: «ένα φυτό με πολύ μεγάλη χρήση όπως τα πολύ ισχυρά σχοινιά, τους μακριούς μίσχους, τον άδειο στρογγυλό σπόρο, που όταν φαγωνόταν μείωνε την σεξουαλική δραστηριότητα, αλλά και για το χυμό που φτιαχνόταν όταν ήταν πράσινο πως ήταν καλό για τους πόνους των αυτιών».

Στον Ελλαδικό χώρο το θέμα της χρήσης φαρμακευτικής κάνναβης έχει κάνει σημαντικά βήματα. Επιπρόσθετα, οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί στον ελλαδικό χώρο αφορούν την κάνναβη ως ναρκωτική ουσία ή την υπόθεση για σύνδεσή της με σχιζοφρένεια και άλλους παράγοντες κινδύνου (*Legal status of cannabis in Greece – an overview Legal status of cannabis in Greece – an overview*, 2018).

Το καλοκαίρι του 2018 δημοσιεύτηκε ΦΕΚ στο οποίο αναγράφονται αναλυτικά ποια προϊόντα και συστατικά είναι αυτά τα οποία εγκρίνονται και νομιμοποιούνται προς χρήση (συστατικά, δοσολογίες, εγκεκριμένες ποικιλίες), οι προϋποθέσεις για την παραγωγή τους, την εισαγωγή στην ελληνική αγορά και την εξαγωγή τους στο εξωτερικό (Εφημερίδα της Κυβερνήσεως, 2018). Επίσης, περιγράφει ότι η έγκριση κυκλοφορίας φαρμακευτικής κάνναβης διαρκεί τρία έτη (μετά θα πρέπει να ανανεώνεται). Το τελικό προιόν θα πρέπει να περάσει από διαδικασία αξιολόγησης κατά την οποία θα αναλυθούν ενεργά συστατικά και πιθανές επιπτώσεις. Οι δικαιούχοι της έγκρισης κυκλοφορίας αναλύονται επίσης στον ίδιο νόμο.

Ωστόσο, το άρθρο 12 απαγορεύει ρητά τη διαφήμιση του τελικού προϊόντος φαρμακευτικής κάνναβης και στο άρθρο 13, ο κάτοχος είναι υποχρεωμένος να καταγράφει και να αναφέρει πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκλήθηκαν από τη χρήση φαρμακευτικής κάνναβης. Τέλος, αναφέρονται σε πιθανές κυρώσεις, παραβάσεις και διοικητικά πρόστιμα.

VI. Θεραπευτική κάνναβης στα επαγγέλματα υγείας

1. Cannabis nursing

Κατά την αναζήτηση για το πώς αντιμετωπίζουν ή εμπλέκονται οι επαγγελματίες υγείας, βρεθήκαμε σε στοιχεία για μία ένωση νοσηλευτών με σκοπό την διάδοση, την εξέλιξη ενημέρωσης των ωφέλιμων στοιχείων της θεραπευτικής κάνναβης και φυσικά την σωστή και ασφαλής χρήση της σε πλαίσια νοσηλείας, των ασθενών που κρίνονται κατάλληλη γι' αυτού του είδους συμπληρωματική/ ανακουφιστική θεραπεία. Ο Ed Glick (2006) πρότεινε την ιδέα για τη δημιουργία ενός τέτοιου συνδέσμου στο Δ' εθνικό συνέδριο θεραπευτικής κάνναβης στην Σάντα Μπάρμπαρα. Μετά από αυτό μία ομάδα από νοσηλευτές με κοινό σκοπό την συζήτηση και επιστημονική αναζήτηση των λόγων της αύξησης χρήσης θεραπευτικής κάνναβης από ασθενείς, δημιουργήθηκε η μη κερδοσκοπική οργάνωση (ΜΚΟ) της American Cannabis Nursing Association (ACNA) το 2010 (ACNA, 2018).

Καθώς η νομοθεσία ήδη αλλάζει και οι χρήστες θεραπευτικής κάνναβης αυξάνονται, η ανάγκη για ένα σώμα νοσηλευτών που όχι μόνο γνωρίζουν τις θεραπευτικές ιδιότητες της κάνναβης αλλά και τις «ηθικές» και ασφαλείς χρήσεις της κρίνεται αναγκαίο.

Σύμφωνα με το ACNA, η νοσηλευτική με κάνναβη είναι η νοσηλευτική θεραπεία που ενσωματώνει τη γνώση το ενδοκανναβινοειδές σύστημα και τις λειτουργίες του, την ασφαλή χρήση των προϊόντων της θεραπευτικής κάνναβης και η επίγνωση των νομικών πλαισίων γύρω από αυτό το θέμα.

Ο νοσηλευτής θα πρέπει να εργάζεται με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να στοχεύει στην θεραπεία με τις λιγότερο δυνατές παρενέργειες, να μπορεί να αναγνωρίζει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αγωγών, να βοηθά στο να προσδιορίζει τη δόση ή στην μείωση της αγωγής με κάνναβη, να κάνει δοκιμαστικούς ελέγχους σε διάφορα στελέχη της κάνναβης και να ενημερώνει άλλους για τις διαφορές των στελεχών. Επίσης, γνωρίζουν ότι η θεραπεία με κάνναβη είναι μία θεραπεία που απαιτεί συνεχόμενη φροντίδα. Γι' αυτόν τον λόγο, είναι ενημερωμένες όχι μόνο για το κομμάτι των φαρμακευτικών αγωγών αλλά και το νομικό, ψυχολογικό μέρος καθώς και της φυσιολογίας, ευεξίας, ασθένειας (ACNA, 2018).

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι εκτός από το μεγάλο ενδιαφέρον που υπάρχει στην επιστημονική κοινότητα για το αν τις πρακτικές αυτών των εξειδικευμένων νοσηλευτών φέρει κάποιο αποτέλεσμα, το έργο των νοσηλευτών συγκεκριμένα σε αυτή τη μορφή εναλλακτικής θεραπείας αλλά και γενικότερα είναι πολύ σημαντικό τόσο στην καθημερινή πρακτική της ιατρικής όσο και στην έρευνα. Αυτό συμβαίνει, διότι όπως βλέπουμε και στην εφαρμογή της θεραπευτικής μαριχουάνας, ο ρόλος των νοσηλευτών είναι σημαντικός για την χορήγηση δόσεων (εκτελώντας οδηγίες ιατρών), τη στενή παρακολούθηση της πορείας της θεραπείας, των συμπτωμάτων και «μάρτυρες» των αλλαγών/ επιπτώσεων του ασθενούς.

2. Επαγγελματίες υγείας στην Ελλάδα

Η ανάγκη για ενημέρωση των επαγγελματιών στη χώρα μας είναι μεγάλη, ειδικά τώρα που όπως φαίνεται η χώρα μας κινείται προς την αποδοχή της συγκεκριμένης εναλλακτικής θεραπείας. Το 2018, στην πόλη της Αθήνας δημιουργήθηκε για ιατρούς και θεραπευτικό προσωπικό το BALKANNABIS Expo 2018, με σκοπό την ενημέρωση, την εκπαίδευση και εξειδίκευση τους. Τα σεμινάρια αφορούσαν την ιατρική και βιομηχανική κάνναβη και την πληροφόρησή των επαγγελματιών γύρω από το θέμα. Όπως δήλωσαν «από τις ενδείξεις, την φαρμακολογία, τις δοσολογίες και τις κλινικές εφαρμογές της κάνναβης για την αντιμετώπιση ενός ευρέως φάσματος παθήσεων επιδιώκουμε να μεταφέρουμε εμπειρία και διεθνείς καλές πρακτικές από χώρες και φορείς που εφαρμόζουν προγράμματα θεραπείας με κάνναβη και συνεργαζόμαστε γι’ αυτό το σκοπό με το Διεθνές Ινστιτούτο για την Κάνναβη και τα Κανναβινοειδή (ICCI) από την Πράγα της Τσεχίας» (*Balkannabis Expo 2018*, 2018).

VII. Μελλοντικές Έρευνες

Σε αυτή την έρευνα για τύπους ασθενών πέσαμε πάνω σε μεγάλα «κενά» πάνω στη γνώση μας πάνω στην αποτελεσματικότητα ή τον τρόπο που επιδρά η φαρμακευτική κάνναβη ή ακόμα και το ενδοκανναβινοειδές σύστημα.

Ένα από αυτά τα κενά γνώσης αφορά την έλλειψη δεδομένων από νευροαπεικονίσεις σχετικά με την επιρροή των κανναβινοειδών στον εγκέφαλο και τις λειτουργίες του σε συγκεκριμένους τύπους ασθενών. Για παράδειγμα, όσο αφορά τη νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης οι μέθοδοι νευροαπεικόνισης (π.χ. απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) είναι απαραίτητο κομμάτι τόσο της διάγνωσης όσο και της παρακολούθησης θεραπείας αυτού του τύπου ασθενών. Ωστόσο, αυτοί οι μέθοδοι δεν έχουν χρησιμοποιηθεί για να διαλευκάνουν τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζει τη συνδεσιμότητα, τη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου η θεραπευτική κάνναβη (Weiland *et al.*, 2015). Ερευνητικά δεδομένα, όμως, δείχνουν λειτουργικές διαφορές μεταξύ χρηστών και μη χρηστών, γεγονός που επισημάνει την αναγκαιότητα νέων ερευνητικών δεδομένων.

Τις τελευταίες δεκαετίες ολοένα και περισσότερα στοιχεία συμβάλλουν στην κατανόηση της θεραπευτικής ιδιότητας της κάνναβης. Είναι, λοιπόν, είναι θεμιτό να υπάρξουν και άλλες έρευνες με στόχο τη δημιουργία ρυθμιστικών κανόνων για τη χρήση της θεραπευτικής κάνναβης στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων όπως έμετος, απώλεια όρεξης, πόνος κλπ (Amar, 2006).

Σε πρόσφατο συνέδριο σχετικά με τη θεραπευτική μαριχουάνα σημειώθηκε από τον Mark Kleiman ότι η έρευνα που υπάρχει διαθέσιμη προς το παρόν είναι τόσο περιορισμένη που δεν επιτρέπει την χάραξη νομοθεσιών και πολιτικής γύρω από τη θεραπευτική κάνναβη, ειδικά για το περίπλοκο ζήτημα της ρύθμισης της διαθεσιμότητας της νόμιμης κάνναβης, άλλα και για πολιτικές που αφορούν εξαρχής το θέμα της νομιμοποίησης (National Institutes of Health, 2016). Τόνισε επίσης τη σημαντικότητα της έρευνας θεραπευτικής μαριχουάνας όπως ήδη χρησιμοποιείται για πιο ρεαλιστικά δεδομένα, την χημική σύνθεση διαφόρων ποικιλιών και εκχυλισμάτων, αλλά και την παρακολούθηση και καταγραφή αποτελεσμάτων από εθελοντές ασθενείς - χρήστες. Ειδικά για το τελευταίο χαρακτηριστικό, η εθελοντική χρήση θα βοηθήσει στο να μετρηθεί, να καταγραφεί και να αποδοθεί σε ερευνητικά δεδομένα τα πραγματικά αποτελέσματα της χρήσης της θεραπευτικής κάνναβης.

Επίσης, σχολιάστηκε ότι δεν υπάρχει λόγος να εμμένουμε στην ομοιομορφία των ερευνητικών αποτελεσμάτων, τα οποία έχουν προκύψει από αυστηρά μοτίβα δοσολογίας ή τελείως μεταβαλλόμενα σκευάσματα και πρότυπα χρήσης. Η προσοχή του επιστημονικού κόσμου, ωστόσο, θα πρέπει να στραφεί στους πολύ βαριούς χρήστες που ολοένα και αυξάνονται. Μερικά από τα ερευνητικά ερωτήματα που θα μας απασχολήσουν τότε είναι το εάν και σε ποιον βαθμό ευθύνεται η αυξανόμενη ισχύ και των δοσολογιών της αναλογίας THC/ CBD και στις πτωτικές τιμές δραστικότητας; Θα πρέπει να γίνουν μετρήσεις και στατιστικές αναλύσεις πάνω σε αυτά τα «κενά» της σύγχρονης έρευνας για τη θεραπευτική μαριχουάνα.

Επιπλέον, στο ίδιο συνέδριο ο κ. Kleiman υπογράμμισε την αναγκαιότητα συγκριτικών μελετών με θέμα τη χρήση συμβατικών θεραπειών. Τα ερωτήματα που τίθενται εδώ είναι ποιες είναι οι επιπτώσεις των συμβατικών θεραπειών, χωρίς και με τη συμβολή θεραπειών με δραστικές ουσίες κάνναβης.

VIII. Συζήτηση

Στην παρούσα ανασκόπηση έγινε μία προσπάθεια να βρεθούν όλες οι έρευνες που μελέτησαν τα αποτελέσματα της φαρμακευτικής κάνναβης σε ασθενείς με ογκολογικά και νευρολογικά νοσήματα. Στην ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν κυρίως τυχαιοποιημένες «διπλά τυφλές», αναδρομικές, δειγματοληπτικές έρευνες αλλά και συστηματικές ανασκοπήσεις. Σημαντικό πρόβλημα κατά τη διεκπεραίωση αυτής της συστηματικής ανασκόπησης ήταν ο περιορισμένος αριθμός άρθρων που ανευρέθησαν, λόγω του ότι η χρήση της φαρμακευτικής κάνναβης δεν είναι ακόμα νόμιμη σε πολλές χώρες του κόσμου.

Η αναζήτηση αφορούσε ογκολογικούς και νευρολογικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν για την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής κάνναβης σε συμπτώματα που προκαλούνται από τον καρκίνο προήλθαν από 8 έρευνες. Ενδεικτικά, για συμπτώματα όπως ναυτία, εμετός είχαμε θετικότερα αποτελέσματα σε σχέση με φάρμακα Placebo (Machado Rocha *et al.*, 2008). Για το σύμπτωμα της απώλειας όρεξης δεν είχαμε αρκετά στοιχεία για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής κάνναβης σε σχέση με το Placebo (Strasser *et al.*, 2006). Επίσης, βρέθηκαν συστηματικές έρευνες για την χρήση θεραπευτικής κάνναβης σε πόνο προκαλούμενο από την ασθένεια του καρκίνου. Σε έρευνα ελεγχόμενη με ομάδα που χορηγήθηκε και Placebo, βρέθηκε ότι μία ίση αναλογία THC:

CBD έχει αισθητή βελτίωση σε συμπτώματα πόνου σε καρκινοπαθείς. Ωστόσο, στον χρόνιο πόνο βρέθηκε μέτρια ανακούφιση (Martín-sánchez *et al.*, 2009). Κάποιες παρενέργειες καταγράφηκαν, όπως ζαλάδα, ξηρό στόμα, υπνηλία, ευφορία.

Η δεύτερη κατηγορία ασθενών που ερευνήθηκαν ήταν οι επιληπτικοί ασθενείς που επέλεξαν τη θεραπευτική κάνναβη ως μέσο ανακούφισης από τις κρίσεις, ειδικά σε αυτές τις κρίσεις που χαρακτηρίζονται «ανθεκτικές» σε συμβατικές θεραπείες. Σε αυτούς τους ασθενείς καταγράφηκε πιο έντονα η χρήση κανναβιδιόλης (CBD) ή και αναλογία TCH: CBD, όπου φαίνεται να συνέβαλε στη μείωση της συχνότητας των κρίσεων (Cunha *et al.*, 1980; Devinsky *et al.*, 2016; Tzadok *et al.*, 2016). Σε μία από τις 3 έρευνες που χρησιμοποιήθηκαν, αναφέρθηκαν κάποιες παρενέργειες.

Η αναζήτηση συνεχίστηκε στη νόσο του Parkinson, όπου η θεραπευτική κάνναβη χρησιμοποιείται σε 9 έρευνες για τον έλεγχο κινητικών δυσλειτουργιών, τρόμο, δυσκινησία προκαλούμενη από levodopa, και μη κινητικά συμπτώματα όπως προβλήματα ύπνου. Θετικά αποτελέσματα βρέθηκαν για μη κινητικά προβλήματα σε σχέση με Placebo (Zuardi *et al.*, 2008). Στο συγκεκριμένο τύπο δυσκινησίας που αναφέρθηκε, δεν είχαμε φανερή θετική επίδραση της θεραπευτικής κανναβης (Carroll *et al.*, 2004). Θετικά αποτελέσματα βρέθηκαν σε βραδυκινησία και τρόμο (Venderová *et al.*, 2004). Αναφέρθηκαν μη σοβαρές παρενέργειες όπως υπνηλία, ευφορία.

Η αναζήτηση σε ομάδα ασθενών με πολλαπλή σκλύρυνση απέδωσε στοιχεία από 5 έρευνες. Ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής κανναβης σε σπαστικότητα και πόνο. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετική επίδραση της κάνναβης στα παραπάνω συμπτώματα, που φαίνονται να είναι ανθεκτικά σε συμβατικές θεραπείες (Rog *et al.*, 2005). Μικρότερη αποτελεσματικότητα βρέθηκε σε τονικούς σπασμούς (Petro and Ellenberger, 1981). Ελάχιστες παρενέργειες αναφέρθηκαν.

Σπουδαίο ρόλο στην σωστή και αποτελεσματική χορήγηση της φαρμακευτικής κάνναβης στους ασθενείς, αλλά και στην ενημέρωση τους για αυτή, διαδραματίζουν οι εξειδικευμένοι πάνω στο θεμα νοσηλευτές. Η πρώτη κίνηση για τη δημιουργία μιας τέτοιας εξειδικευμένης ομάδας έγινε το 2006, στο Δ’ εθνικό συνέδριο θεραπευτικής κάνναβης με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας μη κερδοσκοπικής οργάνωσης (ΜΚΟ) με ονομασία American Cannabis Nursing Association (ACNA, 2018).

Η χρήση της κάνναβης για θεραπευτικούς σκοπούς, ήταν και συνεχίζει να είναι ένα θέμα ταμπού για πάσχοντες και μη, ακόμη και μετά τη νομιμοποιήση της σε πολλές χώρες του εξωτερικού. Το εξειδικευμένο,λοιπον, νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό, κρίνεται απαραίτητο, έτσι ώστε οι ασθενείς να νιώθουν σίγουροι και ασφαλείς κατά τη διάρκεια της χρήσης της. Γι' αυτόν ακριβώς τον λόγο, οι νοσηλευτές και οι ιατροί οφείλουν να είναι ολιστικά ενημερωμένοι για όλες τις πτυχές του θέματος, σε περιπτώσεις που ο ασθενής ενδιαφέρεται να ενημερωθεί και να λάβει θεραπεία με φαρμακευτική κάνναβη, αλλά και σε αυτές που ο ασθενής είναι ήδη χρήστης.

Η συγγραφή αυτής της συστηματικής ανασκόπησης συμπεραίνει την αναγκαιότητα για περαιτέρω στοιχεία γύρω από την ασφαλή, νόμιμη χρήση και αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής κάνναβης, κυρίως σε περιπτώσεις που οι συμβατικές θεραπείες δεν είναι αρκετές. Τέλος, ευελπιστούμε ότι με περισσότερα στοιχεία γύρω από το θέμα θα κάνουν τη διαφορά σε θέματα όπως η ανακούφιση των ασθενών και την αύξηση της ευημερίας και ποιότητας ζωής τους.

IX. Περιορισμοί

Οι περιορισμοί της έρευνας είναι σημαντικό να αναφερθούν γιατί αναπόφευκτα διαμόρφωσαν την έρευνα στην τελική της μορφή και επηρέασαν το τελικό αποτέλεσμα. Ο πρώτος και κύριος περιορισμός είναι ότι δεν υπάρχει υλικό επιστημονικών μετρήσιμων ερευνών στον ελλαδικό χώρο. Το μόνο δημοσιευμένο άρθρο σχετικά με το φυτό και τη χρήση της κάνναβης ήταν δημοσιευμένο πριν από κάποιες δεκαετίες και αφορούσε τη χρήση του ως ναρκωτική και παράνομη ουσία. Επομένως, ως ευαίσθητο κοινωνικά φαινόμενο θεωρήθηκε χρήσιμη η συλλογή δεδομένων άλλων ερευνών στο συγκεκριμένο πεδίο για μία πιθανή μελλοντική έρευνα με φυσικά πρόσωπα στον ελλαδικό χώρο.

Άλλος περιορισμός -που αναφέρθηκε και σε άλλες έρευνες- ήταν ότι ενώ καταγραφόταν μεγάλος αριθμός ασθενών που είναι χρήστες θεραπευτικής μαριχουάνας, δεν μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν ερευνητικό δεδομένο λόγω νομοθετικών πλαισίων. Αυτό σημαίνει ότι η έρευση κατάλληλων ερευνών για να χρησιμοποιηθούν σε μία συστηματική ανασκόπηση είναι δύσκολη και ποικίλει ανάλογα με τον τύπο ασθένειας.

X. Επίλογος

Για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής εργασίας χρειάστηκε έρευνα αρκετών μηνών σε διαφόρων τύπων μηχανές αναζήτησης και πηγές. Οι πληροφορίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τεκμηριωμένα ερευνητικά δεδομένα που συνοδεύονται από αναφορές. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η έρευνα διαμορφώθηκε ως έχει μετά από πολλές αλλαγές. Σημείο δυσκολίας ήταν η ελλιπής ελληνική (κυρίως) βιβλιογραφία, καθώς δεν υπάρχουν έρευνες πάνω στην φαρμακολογική και ιατρική χρήση της κάνναβης στον ελλαδικό χώρο. Επίσης, η διαμόρφωση των κεφαλαίων κατέληξε στην τελική της μορφή θέλοντας να δώσουμε μία συνολική εικόνα για ογκολογικούς και νευρολογικούς ασθενείς. Επίσης, θεωρήθηκε σημαντικό να αφιερωθεί χώρος για την παραβολή στοιχείων σχετικών με νομοθεσία, βήματα για την ενημέρωση και εξειδίκευση επαγγελματιών και προτάσεις για μελλοντική έρευνα. Η μεταπτυχιακή έρευνα δεν ασχολήθηκε με περιπτώσεις ασθενών με ψυχολογικά – ψυχιατρικά προβλήματα που χορηγείται ή σχετίζεται η θεραπευτική κάνναβη.

Θεωρούμε ότι η σύνοψη αυτών των πληροφοριών για τη φαρμακευτική κάνναβη συμβάλλει θετικά στον επιστημονικό χώρο. Οι νοσηλευτές είναι αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής διαδικασίας άρα η συμβολή τους στην έρευνα είναι αδιαμφισβήτητα χρήσιμη. Τέλος, αναμένουμε οι πληροφορίες αυτής της έρευνας να βοηθήσουν στην ενημέρωση τόσο των επαγγελματιών όσο και των ασθενών που είναι προς αναζήτηση συμπληρωματικής θεραπείας.

XI. Ειδικό λεξιλόγιο

Σχήμα 1

ΕΙΔΙΚΟ ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ	
1. THC	Δ9- τετραϋδροκανναβινόλη *το βασικό ψυχοτρόπο κανναβινοειδές συστατικό της κάνναβης, 1964 καθορίστηκε χημικά*
2. CBD	Κανναβιδιόλη *Η μη ψυχοτρόπος ουσία της κάνναβης – το δεύτερο βασικό συστατικό της κάνναβης* *η δομή του διευκρινίστηκε το 1963*
3. Marijuana/ μαριχουάνα	Συντίθεται στα φύλλα, στήμονες και λουλούδια του φυτού Cannabis
4. Nabinole, Dronabinol, Nabiximols	Νόμιμα κανναβινοειδή φαρμακευτικά σκευάσματα στις Ηνωμένες Πολιτείες και Καναδά
5. Cannador	Εκχύλισμα από το στόμα από κάνναβη: 1.25mg CBD and 2.5mg THC
6. Sativex	(THC: CBD, με αναλογία 1: 1)

XII. Βιβλιογραφία

Εφημερίδα της Κυβερνήσεως (2018) *Όροι και προϋποθέσεις για την παραγωγή και την κυκλοφορία τελικών προϊόντων φαρμακευτικής κάνναβης*. Αθήνα. Available at: https://www.taxheaven.gr/laws/circular/view/id/29008.

Κόμβος για τη νόσο του Parkinson και συναφείς διαταραχές (2018) *Συμπληρωματικές θεραπείες της Ν. Πάρκινσον*. Available at: http://www.parkinsonportal.gr/parkinson.php?s=JSJuylu2nCH-B40 (Accessed: 1 September 2018).

ACNA (2018) *What is cannabis nursing?* Available at: https://cannabisnurses.org/.

Act 2015 (2015) *Justice minister announces ganja reform*. Available at: http://www.jamaicaobserver.com/news/Justice-minister-announces-ganja-reform.

All about MS (2018) *Είδη Πολλαπλής σκλήρυνσης*. Available at: https://www.allaboutms.gr/τι-είναι-η-πολλαπλή-σκλήρυνση/είδη-της-πολλαπλής-σκλήρυνσης/ (Accessed: 7 August 2018).

Amar, M. Ben (2006) 'Cannabinoids in medicine : A review of their therapeutic potential', 105, pp. 1–25. doi: 10.1016/j.jep.2006.02.001.

Amtmann, D., Weydt, P., Johnson, K. L., Jensen, M. P. and Carter, G. T. (2004) 'Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis', *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 21(2), pp. 95–104. doi: 10.1177/104990910402100206.

Balkannabis Expo 2018 (2018). Available at: https://cannabisnews.gr/ta-ekseidikevmena-seminaria-tis-balkannabis-gia-iatrous-epangelmaties-ygeias/ (Accessed: 15 October 2018).

Bao, Y., Kong, X., Yang, L., Liu, R., Shi, Z., Li, W., Hua, B. and Hou, W. (2014) 'Complementary and Alternative Medicine for Cancer Pain : An Overview of Systematic Reviews', 2014.

Bethoux, F. and Marrie, R. A. (2016) 'A Cross-Sectional Study of the Impact of

Spasticity on Daily Activities in Multiple Sclerosis’, *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*, 9(6), pp. 537–546. doi: 10.1007/s40271-016-0173-0.

Borgelt, L. M., Franson, K. L., Nussbaum, A. M. and Wang, G. S. (2013) ‘The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis’.

Campbell, F. A., Tramèr, M. R., Carroll, D., Reynolds, D. J. M., Moore, R. A. and McQuay, H. J. (2001) ‘Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review’, *BMJ*. BMJ Publishing Group Ltd, 323(7303), p. 13. doi: 10.1136/bmj.323.7303.13.

Campbell, J. D., Ghushchyan, V., Mcqueen, R. B., Cahoon-metzger, S., Livingston, T., Vollmer, T., Corboy, J., Miravalle, A., Schreiner, T., Porter, V. and Nair, K. (2014) ‘Burden of multiple sclerosis on direct , indirect costs and quality of life : National US estimates’, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier, 3(2), pp. 227–236. doi: 10.1016/j.msard.2013.09.004.

Carlini, E. A. (2004) ‘The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC) on humans’, *Toxicon*, 44(4), pp. 461–467. doi: 10.1016/j.toxicon.2004.05.009.

Carroll, C. B., Bain, P. G., Teare, L., Liu, X., Joint, C., Wroath, C., Parkin, S. G., Fox, P., Wright, D., Hobart, J. and Zajicek, J. P. (2004) ‘Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease’, *Neurology*, 63(7), p. 1245 LP-1250. Available at: http://n.neurology.org/content/63/7/1245.abstract.

Chagas, M. H., Eckeli, A. L., Zuardi, A., Pena-Pereira, M., Sobreira-Neto, M., Sobreira, E., Camilo, M., Bergamaschi, M. M., Schenck, C. H., Hallak, J. E. C., Tumas, V. and Crippa, J. A. S. (2014) ‘Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson’s disease patients: a case series’, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Wiley/Blackwell (10.1111), 39(5), pp. 564–566. doi: 10.1111/jcpt.12179.

Chagas, M. H. N., Zuardi, A. W., Tumas, V., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. T., Bergamaschi, M. M., dos Santos, A. C., Teixeira, A. L., Hallak, J. E. C. and Crippa, J. A. S. (2014) ‘Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson’s disease: An exploratory double-blind trial’, *Journal of Psychopharmacology*. SAGE

Publications Ltd STM, 28(11), pp. 1088–1098. doi: 10.1177/0269881114550355.

Chen, Y. and Buck, J. (2000) ‘Cannabinoids Protect Cells from Oxidative Cell Death: A Receptor-Independent Mechanism’, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 293(3), p. 807 LP-812. Available at: http://jpet.aspetjournals.org/content/293/3/807.abstract.

Cofield, S., Salter, A., Tyry, T., Crowe, C., McNeal, S., Cutter, G., Fox, R. and Marrie, R.-A. (2015) ‘Marijuana Usage and Disability in MS in the NARCOMS Registry (P1.140)’, *Neurology*, 84(14 Supplement). Available at: http://n.neurology.org/content/84/14_Supplement/P1.140.abstract.

Colorado State (2018) ‘Welcome to Pueblo , Colorado !’, in *2018 Conference: ‘Exploring All Things Cannabis: Research in Action’*.

Cunha, J. M., Carlini, E. A., Pereira, A. E., Ramos, O. L., Pimentel, C., Gagliardi, R., Sanvito, W. L., Lander, N. and Mechoulam, R. (1980) ‘Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients’, *Pharmacology*, pp. 175–185. doi: 10.1159/000137430.

Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J. and Nangia, S. (2016) ‘Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy : an open-label interventional trial’, *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd, 15(3), pp. 270–278. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8.

Dr Burnett, M. and Reiman, A. (2015) *As a Medical Marijuana Patient, Where Can I Use or Get Access to Medicine While Traveling Abroad? Part 2*. Available at: http://www.drugpolicy.org/blog/medical-marijuana-patient-where-can-i-use-or.

Duran, M., Laporte, J. and Capellà, D. (2004) ‘Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide’, 122(10), pp. 390–398.

Epilepsy Foundation (2018) *Treating Seizures and Epilepsy*. Available at: https://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy (Accessed: 14 August 2018).

Feigin, V. L., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abd-Allah, F., Abdulle, A. M., Abera, S. F., Abyu, G. Y., Ahmed, M. B., Aichour, A. N., Aichour, I., Aichour, M. T. E., Akinyemi, R. O., Alabed, S., Al-Raddadi, R., Alvis-Guzman, N., Amare, A. T., Ansari, H., Anwari, P., Ärnlöv, J., Asayesh, H., Asgedom, S. W., Atey, T. M., Avila-Burgos, L., Frinel, E., Avokpaho, G. A., Azarpazhooh, M. R., Barac, A., Barboza, M., Barker-Collo, S. L., Bärnighausen, T., Bedi, N., Beghi, E., Bennett, D. A., Bensenor, I. M., Berhane, A., Betsu, B. D., Bhaumik, S., Birlik, S. M., Biryukov, S., Boneya, D. J., Bulto, L. N. B., Carabin, H., Casey, D., Castañeda-Orjuela, C. A., Catalá-López, F., Chen, H., Chitheer, A. A., Chowdhury, R., Christensen, H., Dandona, L., Dandona, R., de Veber, G. A., Dharmaratne, S. D., Do, H. P., Dokova, K., Dorsey, E. R., Ellenbogen, R. G., Eskandarieh, S., Farvid, M. S., Fereshtehnejad, S.-M., Fischer, F., Foreman, K. J., Geleijnse, J. M., Gillum, R. F., Giussani, G., Goldberg, E. M., Gona, P. N., Goulart, A. C., Gugnani, H. C., Gupta, R., Hachinski, V., Gupta, R., Hamadeh, R. R., Hambisa, M., Hankey, G. J., Hareri, H. A., Havmoeller, R., Hay, S. I., Heydarpour, P., Hotez, P. J., Jakovljevic, M. (Michael) B., Javanbakht, M., Jeemon, P., Jonas, J. B., Kalkonde, Y., Kandel, A., Karch, A., Kasaeian, A., Kastor, A., Keiyoro, P. N., Khader, Y. S., Khalil, I. A., Khan, E. A., Khang, Y.-H., Tawfih, A., Khoja, A., Khubchandani, J., Kulkarni, C., Kim, D., Kim, Y. J., Kivimaki, M., Kokubo, Y., Kosen, S., Kravchenko, M., Krishnamurthi, R. V., Defo, B. K., Kumar, G. A., Kumar, R., Kyu, H. H., Larsson, A., Lavados, P. M., Li, Y., Liang, X., Liben, M. L., Lo, W. D., Logroscino, G., Lotufo, P. A., Loy, C. T., Mackay, M. T., El Razek, H. M. A., El Razek, M. M. A., Majeed, A., Malekzadeh, R., Manhertz, T., Mantovani, L. G., Massano, J., Mazidi, M., McAlinden, C., Mehata, S., Mehndiratta, M. M., Memish, Z. A., Mendoza, W., Mengistie, M. A., Mensah, G. A., Meretoja, A., Mezgebe, H. B., Miller, T. R., Mishra, S. R., Ibrahim, N. M., Mohammadi, A., Mohammed, K. E., Mohammed, S., Mokdad, A. H., Moradi-Lakeh, M., Velasquez, I. M., Musa, K. I., Naghavi, M., Ngunjiri, J. W., Nguyen, C. T., Nguyen, G., Le Nguyen, Q., Nguyen, T. H., Nichols, E., Ningrum, D. N. A., Nong, V. M., Norrving, B., Noubiap, J. J. N., Ogbo, F. A., Owolabi, M. O., Pandian, J. D., Parmar, P. G., Pereira, D. M., Petzold, M., Phillips, M. R., Piradov, M. A., Poulton, R. G., Pourmalek, F., Qorbani, M., Rafay, A., Rahman, M., Rahman, M. H., Rai, R. K., Rajsic, S., Ranta, A., Rawaf, S., Renzaho, A. M. N., Rezai, M. S., Roth, G. A., Roshandel, G., Rubagotti, E., Sachdev, P., Safiri, S., Sahathevan, R., Sahraian, M. A., Samy, A. M., Santalucia, P., Santos, I. S., Sartorius, B., Satpathy, M., Sawhney, M., Saylan, M. I., Sepanlou, S. G., Shaikh, M. A., Shakir, R., Shamsizadeh, M., Sheth, K. N., Shigematsu, M., Shoman, H., Silva, D. A. S., Smith, M., Sobngwi, E., Sposato, L.

A., Stanaway, J. D., Stein, D. J., Steiner, T. J., Stovner, L. J., Abdulkader, R. S., EI Szoeke, C., Tabarés-Seisdedos, R., Tanne, D., Theadom, A. M., Thrift, A. G., Tirschwell, D. L., Topor-Madry, R., Tran, B. X., Truelsen, T., Tuem, K. B., Ukwaja, K. N., Uthman, O. A., Varakin, Y. Y., Vasankari, T., Venketasubramanian, N., Vlassov, V. V., Wadilo, F., Wakayo, T., Wallin, M. T., Weiderpass, E., Westerman, R., Wijeratne, T., Wiysonge, C. S., Woldu, M. A., Wolfe, C. D. A., Xavier, D., Xu, G., Yano, Y., Yimam, H. H., Yonemoto, N., Yu, C., Zaidi, Z., El Sayed Zaki, M., Zunt, J. R., Murray, C. J. L. and Vos, T. (2017) 'Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015', *The Lancet Neurology*. Elsevier, 16(11), pp. 877–897. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.

Fine, P. G. and Rosenfeld, M. J. (2013) 'The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain', *Rambam Maimonides Medical Journal*. Edited by E. Eisenberg and S. Vulfsons. Rambam Health Care Campus, 4(4), p. e0022. doi: 10.5041/RMMJ.10129.

Finseth, T. A., Hedeman, J. L., Brown, R. P., Johnson, K. I., Binder, M. S. and Kluger, B. M. (2015) 'Self-Reported Efficacy of Cannabis and Other Complementary Medicine Modalities by Parkinson's Disease Patients in Colorado', *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*. Hindawi Publishing Corporation, 2015, p. 874849. doi: 10.1155/2015/874849.

Fisher, R. S., Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou, Alicia Bogacz, Helen Cross, Christian E.Elger, Jerome Engel Jr, Lars Forsgren, Jacqueline A. French, Mike Glynn, Dale C. Hsdorffer, B.I. Lee, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshè, Emilio Perucca, Ingrid E. Scheffer, Torbjörn Tomson, Masako Watanabe and Samuel Wiebe (2014) 'The Definition of Epilepsy'.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee, P. and Engel J Jr. (2005) *Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed By the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).*

Frankel, J. P., Hughes, A., Lees, A. J. and Stern, G. M. (1990) 'Marijuana for parkinsonian tremor.', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53(5), p. 436. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC488064/.

Guindon, J. and Hohmann, A. G. (2011) 'The endocannabinoid system and cancer:

therapeutic implication', *British Journal of Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd, 163(7), pp. 1447–1463. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01327.x.

Hart, S., Fischer, O. M. and Ullrich, A. (2004) 'Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17)-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor', *Cancer Res*, 64(6), pp. 1943–1950. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3720.

Himmi, T., Dallaporta, M., Perrin, J. and Orsini, J.-C. (1996) 'Neuronal responses to Δ9-tetrahydrocannabinol in the solitary tract nucleus', *European Journal of Pharmacology*, 312(3), pp. 273–279. doi: https://doi.org/10.1016/0014-2999(96)00490-6.

Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R. and Pertwee, R. G. (2002) 'International Union of Pharmacology . XXVII . Classification of Cannabinoid Receptors', 54(2), pp. 161–202.

Iversen, L. (2007) 'The Science of Marijuana.', in. Oxford: Oxford University Press, pp. 121–175.

Johnson, J. R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R. and Fallon, M. T. (2010) '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', *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(2), pp. 167–179. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008.

Karler, R. and Turkanis, S. A. (1979) 'CANNABIS AND EPILEPSY', in NAHAS, G. G. and PATON, W. D. M. B. T.-M. B. E. (eds). Pergamon, pp. 619–641. doi: https://doi.org/10.1016/B978-0-08-023759-6.50052-4.

Kluger, B., Triolo, P., Jones, W., Jankovic, J. and Clinic, M. D. (2016) 'HHS Public Access', 30(3), pp. 313–327. doi: 10.1002/mds.26142.The.

Legal status of cannabis in Greece – an overview Legal status of cannabis in Greece – an overview (2018). Available at: https://sensiseeds.com/en/blog/legal-status-cannabis-denmark-overview/ (Accessed: 13 September 2018).

Lotan, I., A Treves, T., Roditi, Y. and Djaldetti, R. (2014) *Cannabis (Medical Marijuana) Treatment for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson Disease: An Open-Label Observational Study, Clinical neuropharmacology*. doi: 10.1097/WNF.0000000000000016.

Lu, H.-C. and Mackie, K. (2017) 'An introduction to the endogenous cannabinoid system', *Biol Psychiatry*, 79(7), pp. 516–525. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028.An.

MACHADO ROCHA, F. C., STÉFANO, S. C., DE CÁSSIA HAIEK, R., ROSA OLIVEIRA, L. M. Q. and DA SILVEIRA, D. X. (2008) 'Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis', *European Journal of Cancer Care*, 17(5), pp. 431–443. doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.00917.x.

Martín-sánchez, E., Furukawa, T. A., Taylor, J. and Martin, J. L. R. (2009) 'Systematic Review and Meta-analysis of Cannabis Treatment for Chronic Pain', 10(8). doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00703.x.

Marzo, V. Di (2009) 'The endocannabinoid system : Its general strategy of action , tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation', 60, pp. 77–84. doi: 10.1016/j.phrs.2009.02.010.

Mechoulam, R. (2017) 'Cannabis and epilepsy', *Epilepsy and Behavior*. Elsevier Inc., 70, pp. 278–279. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.014.

Mechoulam, R., Parker, L. a and Gallily, R. (2002) 'Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects.', *Journal of clinical pharmacology*, 42, p. 11S–19S. doi: 10.1177/0091270002238789.

Mechoulam, R. and Shvo, Y. (1963) 'Hashish—I: The structure of Cannabidiol', *Tetrahedron*, 19(12), pp. 2073–2078. doi: https://doi.org/10.1016/0040-4020(63)85022-X.

National Cancer Institute (2015) *What is Cancer?* Available at: https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer (Accessed: 4 August 2018).

National Institute of Environmental Health Sciences (no date) *What is Parkinson's*

Disease. Available at: https://www.niehs.nih.gov/health/topics/conditions/parkinson/index.cfm (Accessed: 31 August 2018).

National Institutes of Health (2016) ‘Marijuana and Cannabinoids: A Neuroscience Research Summit’, in. Bethesda, Maryland.

National Multiple Sclerosis Society (2018) *Definition of Multiple Sclerosis*. Available at: https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS (Accessed: 7 August 2018).

Orr, E. and Mckernan, F. (1981) ‘Antiemetic effect of Delta-9- tetrahydrocannabinol in chemotherapy-associated nausea and emesis as compared to Placebo and compazine.’, pp. 76–80.

Petro, D. J. and Ellenberger, C. (1981) ‘Treatment of Human Spasticity with Δ9 - Tetrahydrocannabinol’.

Rog, D. J., Nurmikko, T. J., Friede, T. and Young, C. A. (2005) ‘Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis’, *Neurology*, 65(6), pp. 812–819. doi: 10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b.

Rom, S. and Persidsky, Y. (2013) ‘Cannabinoid receptor 2: Potential role in immunomodulation and neuroinflammation Review’, *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 8(3), pp. 608–620. doi: 10.1007/s11481-013-9445-9.

Romero, K., Pavisian, B., Staines, W. R. and Feinstein, A. (2015) ‘Multiple sclerosis, cannabis, and cognition: A structural MRI study’, *NeuroImage : Clinical*. Elsevier, 8, pp. 140–147. doi: 10.1016/j.nicl.2015.04.006.

Rudroff, T. (2017) ‘Cannabis and Multiple Sclerosis — The Way Forward’, 8(June), pp. 1–3. doi: 10.3389/fneur.2017.00299.

Rudroff, T. and Honce, J. M. (2017) ‘Cannabis and Multiple Sclerosis—The Way Forward’, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A., 8, p. 299. doi: 10.3389/fneur.2017.00299.

Sallan, S. E., Zinberg, N. E. and Frei, E. (1975) ‘Antiemetic Effect of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Patients Receiving Cancer Chemotherapy’, *New England*

Journal of Medicine, 293(16), pp. 795–797. doi: 10.1056/NEJM197510162931603.

Sarfaraz, S., Adhami, V. M., Syed, D. N., Afaq, F. and Mukhtar, H. (2008) 'Cannabinoids for cancer treatment: Progress and promise', *Cancer Research*, 68(2), pp. 339–342. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2785.

Sieradzan, K. A., Fox, S. H., Hill, M., Dick, J. P. R., Crossman, A. R. and BroTHCie, J. M. (2001) 'Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A pilot study', *Neurology*, 57(11), p. 2108 LP-2111. Available at: http://n.neurology.org/content/57/11/2108.abstract.

Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Meissner, W., Ko, Y.-D., Schnelle, M., Reif, M. and Cerny, T. (2006) 'Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group', *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 24(21), pp. 3394–3400. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1847.

'The Fourth National Clinical Conference on Cannabis Therapeutics' (2006) in *'The Mind – Body Connection'*. Santa Barbara. Available at: http://www.medicalcannabis.com/clinical-conferences/2006-santa-barbara-ca/.

Tzadok, M., Uliel-Siboni, S., Linder, I., Kramer, U., Epstein, O., Menascu, S., Nissenkorn, A., Yosef, O. B., Hyman, E., Granot, D., Dor, M., Lerman-Sagie, T. and Ben-Zeev, B. (2016) 'CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy', *Seizure - European Journal of Epilepsy*. Elsevier, 35, pp. 41–44. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.004.

Ungerleider, J. T., Andyrsiak, T., Fairbanks, L., Ellison, G. W. and Myers, L. W. (1988) 'Delta-9-THC in the Treatment of Spasticity Associated with Multiple Sclerosis', *Advances in Alcohol & Substance Abuse*. Taylor & Francis, 7(1), pp. 39–50. doi: 10.1300/J251v07n01_04.

Venderova, K., Ruzicka, E., Vorisek, V. and Visnovsky, P. (2004) 'Survey on Cannabis Use in Parkinson's Disease: Subjective Improvement of Motor Symptoms', 19(9), pp. 283–284. doi: 10.1002/mds.20111.

Wade, D. T., Makela, P., Robson, P., House, H. and Bateman, C. (2004) ‘Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, Placebo-controlled study on 160 patients’, *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications Ltd STM, 10(4), pp. 434–441. doi: 10.1191/1352458504ms1082oa.

Weiland, B. J., Thayer, R. E., Depue, B. E., Sabbineni, A., Bryan, A. D. and HuTHCison, K. E. (2015) ‘Daily Marijuana Use Is Not Associated with Brain Morphometric Measures in Adolescents or Adults’, *The Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience, 35(4), pp. 1505–1512. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2946-14.2015.

Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, A. M. (1982) ‘Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma.’, *Cancer Treatment Report*, (66), pp. 1601–1604.

Zuardi, A. W., Crippa, J., Hallak, J. E. C., Pinto, J. P., Chagas, M. H. N., Rodrigues, G. G. R., Dursun, S. M. and Tumas, V. (2008) ‘Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson’s disease’, *Journal of Psychopharmacology*. SAGE Publications Ltd STM, 23(8), pp. 979–983. doi: 10.1177/0269881108096519.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή : Τις τελευταίες δεκαετίες ολοένα και περισσότερες έρευνες κάνουν αναφορά σε μια συμπληρωματική – στη συμβατική φαρμακευτική αγωγή- θεραπεία με βάση το φυτό της κάνναβης σε διάφορες ασθένειες. Το φυτό της κάνναβης και οι φαρμακευτικές του ιδιότητες είναι ένα ανεξερεύνητο θέμα, καθώς σε πολλές χώρες θεωρείται παράνομη η χρήση του.

Σκοπός: Ο σκοπός αυτής της έρευνας είναι να ερευνηθεί η παρούσα βιβλιογραφία για το πώς χρησιμοποιείται η θεραπευτική κάνναβης για την ανακούφιση συμπτωμάτων διάφορων ογκολογικών και νευρολογικών ασθενών, τα οποία συχνά είναι «ανθεκτικά» σε συμβατικές θεραπείες.

Υλικό και μέθοδος: Διεξήχθη ηλεκτρονική έρευνα στις βάσεις δεδομένων του PubMed, Science Direct, Medline, Scopus, Google Scholar και οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι: medical cannabis, medical marijuana, cancer patients, multiple sclerosis, epilepsy, Parkinson, THC, CBD, risk factors. Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 25 έρευνες (ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλή, συστηματικές) για ασθενείς με καρκίνο, επιληψία, Parkinson, πολλαπλή σκλήρυνση.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης χωρίστηκαν σε κατηγορίες ανάλογα με τον τύπο των ασθενών. Από τις 25 έρευνες που χρησιμοποιήθηκαν, 4 δεν παρουσίασαν αισθητή βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών μετά από χρήση φαρμακευτικής κάνναβης. Στις 21 έρευνες που αφορούσαν ένα φάσμα συμπτωμάτων όπως πόνος, απώλεια όρεξης, ναυτία και εμετό σε ασθενείς με καρκίνο, επιληπτικές κρίσεις, ψυχώσεις, τρόμο και δυσκινησία σε ασθενείς με Parkinson και σπαστικότητα, πόνο σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, η θεραπευτική κάνναβη κρίνεται ως αποδοτική. Καμία έρευνα δεν ανέφερε αρνητική επίπτωση στους ασθενείς. Ωστόσο, στην πλειοψηφία αυτών των ερευνών αναφέρθηκαν παρενέργειες όπως ζαλάδα, υπνηλία, σύγχυση.

Συμπεράσματα: Στην παρούσα ανασκόπηση, συμπεραίνουμε ότι η θεραπευτική χρήση κάνναβης μπορεί να λειτουργήσει ως αποδοτική συμπληρωματική ανακούφιση των συμπτωμάτων σε νευρολογικούς και ογκολογικούς ασθενείς. Ωστόσο, μελλοντικές έρευνες είναι αναγκαίες έτσι ώστε να αποφευχθούν παρενέργειες που αναφέρθηκαν σε πολλές από τις έρευνες, να σταθμιστούν παράγοντες ασφάλειας στην χορήγησή της που θα βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας.

Λέξεις Κλειδιά: Θεραπευτική κάνναβη, ανακούφιση συμπτωμάτων, καρκίνος, επιληψία, Parkinson, πολλαπλή σκλήρυνση.

Abstract

Introduction: The last decades, more and more scientific research is directed to a type of complementary – to conventional medication- treatment to several diseases based on the cannabis plant. The medicinal properties of cannabis are not completely explored, partially because cannabis is not legal in many countries.

Research aim: The primary purpose of this study was to investigate the current literature on the medical use of cannabis in the palliative treatment of patients suffering from various oncological and neurological diseases, who are often resistant to conventional therapies.

Material and methods: An online search was conducted in the PubMed, Science Direct, Medline, Scopus, Google Scholar databases and the key words used are: cannabis, medical marijuana, cancer patients, multiple sclerosis, epilepsy, Parkinson, TCH, CBD, risk factors. At total, 25 research were used (randomized, double-blind, systematic review) which concerned cancer, epileptic Parkinson and Multiple Sclerosis patients.

Results: This systematic review's results divided in categories based on patients' type. Moreover, only 4 out of 25 of these studies showed no noticeable improvement to symptoms after cannabis use. Positive results derived from 21 studies researching the impact of medical cannabis on the alleviation of symptoms such as pain, loss of appetite, nausea and vomiting in patients with cancer, epileptic seizures, psychosis, tremor and dyskinesia in Parkinson's patients, spasticity and pain in Multiple Sclerosis patients. None of the studies showed worsening of patients' symptoms. However, the majority of these studies reported side effects such as dizziness, drowsiness, confusion etc.

Conclusions: In this systematic review, we conclude that cannabis treatment can work as an effective complementary therapy for symptoms in patients suffering from neurological and oncological diseases. However, future research is vital to investigate side-effects which are reported in many precedent studies and to define safety factors in its administration in order to help health professionals.

Key Words: Medical cannabis, Symptom Relief, Cancer, Epilepsy, Parkinson's, Multiple Sclerosis

Συνοπτικοί Πίνακες Μελετών

Πίνακας 1: Ογκολογικοί ασθενείς και ανακουφιστική θεραπεία

Ερευνητές	Τύπος	Χρήση καναβινοειδών	Σύμπτωμα Περιγραφή ασθενών – χορήγηση θεραπείας	Αποτέλεσμα
(Sallan, Zinberg and Frei, 1975)	Ελεγχόμενη έρευνα, τυχαιοποιημένη , "διπλά-τυφλή"	THC (Μαριχουάνα - κάπνισμα), placebo	Ναυτία & εμετός 20 ασθενείς σε φάρμακα χημειοθεραπείας, αυτόνομη παρακολούθηση επιδράσεων	-Η πλειοψηφία των δοκιμών είχαν βελτίωση. - Κανένα αποτέλεσμα στις δοκιμές placebo ($p<0.001$)
(Orr and Mckernan, 1981)	Ελεγχόμενη έρευνα, τυχαιοποιημένη , "διπλά-τυφλή"	THC (7mg/4hr)- μαζί με σησαμέλαιο σε κάψουλα, προχλωροπεραζίνη (7mg/4hr), placebo	Ναυτία & εμετός 55 ασθενείς σε φάρμακα χημειοθεραπείας Μη σταθμισμένα ερωτηματολόγια (συμπληρωμένα από τους ίδιους τους ασθενείς)	-40/55 δεν παρουσίασαν ναυτία (THC) -8/55 (προχλωροπεραζίνη) -5/55 placebo ($p<0.005$)
(Amar, 2006)	Συστηματική (2 ελεγχόμενες , διπλά – τυφλές)	THC δια στόματος placebo	Διέγερση όρεξης 469 ασθενείς/ 2 μήνες	-Μεγαλύτερη αύξηση της όρεξης και αύξηση βάρους στην ομάδα THC
(Machado Rocha *et al.*, 2008)	Συστηματική (13 κλινικές δοκιμές)	Κανναβινοειδή (dronabinol, nabilone, levonantradol) Συμβατικά φάρμακα placebo	Ναυτία & εμετός 185 325 277 194 1138 5 κατηγορίες ερευνών	-Τα κανναβινοειδή ήταν πιο αποτελεσματικά με μικρή διαφορά. - Μεγάλη προτίμηση από τους ασθενείς - Παρενέργειες
(Amar, 2006)	Συστηματική (15 ελεγχόμενες , διπλά – τυφλές)	Nabilone – placebo Αντιεμετική θεραπεία	Ανορεξία & απώλεια όρεξης 600 ασθενείς	-Αισθητή διαφορά σε σχέση με συμβατικές θεραπείες
(Strasser *et al.*, 2006)	Τυχαιοποιημένη , ελεγχόμενη με placebo Διπλά τυφλή Κλινική έρευνα	-2.5mg THC 1mg CBD -2.5 mg THC - placebo	Ανορεξία & απώλεια όρεξης 164 ασθενείς, 6 εβδομάδες, καθημερινή παρακολούθηση σε visual analog scale (VAS) Ερωτηματολόγιο για την Ποιότητα Ζωής του Καρκίνου	-Δεν καταγράφηκαν μεγάλες διαφορές στην καταπολέμηση της ανορεξίας /καχεξίας μεταξύ των ομάδων.

(Martín-sánchez *et al.*, 2009)	Συστηματική: 18 έρευνες διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με διασταύρωση ή παράλληλο σχέδιο	Οποιασδήποτε μορφής THC(άλλα συνθετικά ανάλογα) dronabinol, nabilone, benzopyranoperidine, Κανναβιδιόλη Ομάδα ελέγχου, placebo	Πόνος με διάρκεια μεγαλύτερη των 6 μηνών Odds ratios (OR) & number needed to harm (NNH)	-Ικανοποιητική-μέτρια ανακούφιση στον χρόνιο πόνο, θετικά αποτελέσματα σε σύντομο χρονικό διάστημα. (p=0.05) - Αισθητές παρενέργειες
(Johnson *et al.*, 2010)	Πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με φάρμακο placebo, μελέτη με παράλληλη ομάδα	Παράλληλες ομάδες: 1) Δ9- THC, 2) εκχύλισμα THC: CBD 3) placebo	Πόνος 117 ασθενείς/ 2 εβδομάδες (59, 60, 58) - Σταθμισμένα τεστ (NRS, BPI-SF , EORTC, QLQ-C30)	-Αισθητή διαφορά με μείωση ως και 30% του πόνου για την ομάδα THC: CBD σε σχέση με τις άλλες 2 ομάδες (p=0.01) - Μείωση λήψης οπιούχων
(Campbell *et al.*, 2001)	Συστηματική (9 τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες έρευνες- 5 για τον πόνο σχετικό με τον καρκίνο)	THC 5-20 mg (δια στόματος) συνθετικό ανάλογο του THC άζωτο 1 mg ενδομυϊκή λεβοναντραδόλη 1.5-3 mg κωδεΐνη 50-120 mg βενζοπυρανοπεριδίνη 2-4 mg και 60-120 mg placebo	Πόνος 128 ασθενείς	-Τα κανναβινοειδή ήταν εξίσου αποτελεσματικά με την κωδεΐνη - Παρενέργειες στο ΚΝΣ

Πίνακας 2: Επιληψία

Ερευνητές	Τύπος	Χρήση καναβινοειδών	Σύμπτωμα Περιγραφή ασθενών – χορήγηση θεραπείας	Αποτέλεσμα
(Cunha *et al.*, 1980)	Διπλά τυφλή, ελεγχόμενη	Καθαρό CBD από ποικιλία χασίς σε κάψουλες placebo (γλυκόζη)	Επιληψία, επιληπτικές κρίσεις, αντιεπιληπτική αγωγή 8 υγιείς εθελοντές- CBD 8 υγιείς εθελοντές-placebo – 30 μέρες (α’ φάση) 8 ασθενείς – CBD 7 ασθενείς- placebo - 4μιση μήνες (β’φάση)	-Καμία παρενέργεια 4/8 καμία κρίση καθ’όλη τη διάρκεια του πειράματος -3 ασθενείς με βελτιωμένη κλινική εικόνα -Κανένα αποτέλεσμα σε 1 ασθενή -Καμία επίδραση στους εθελοντές

(Devinsky *et al.*, 2016)		Κανναβιδιόλη (2-50mg/d) σε: -επιληψία - σύνδρομο Dravet - σύνδρομο Lennox-Gastaut	Επιληψία, επιληπτικές κρίσεις 12 εβδομάδες, 162 ασθενείς Μέτρηση συχνότητας κρίσεων Mann-Whitney U test	-Καταγράφηκαν παρενέργειες. -Η συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων μειώθηκε. -Ασφαλής για τον πληθυσμό των ασθενών με «ανθεκτικές»κρίσεις. (p=0.01)
(Tzadok *et al.*, 2016)	Αναδρομική	Αναλογία CBD:THC (20:1) διαλυμένο σε ελαιόλαδο CBD	Επιληψία, επιληπτικές κρίσεις 74 ασθενείς (ανήλικα), ερωτηματολόγια σε γονείς	-5 ασθενείς χωρίς αποτελέσματα -13 ασθενείς πάνω από 80% μείωση των κρίσεων -Πιο αποτελεσματική από το καθαρό CBD

Πίνακας 3: Parkinson

Ερευνητές	Τύπος	Χρήση καναβινοειδών	Σύμπτωμα Περιγραφή ασθενών – χορήγηση θεραπείας	Αποτέλεσμα
(Venderova *et al.*, 2004)	Δειγματοληπτική έρευνα	Μισό κουτάλι του γλυκού από φρέσκα ή ξεραμένα φύλλα δια στόματος και πιο σπάνια καπνίζοντας εισπνέοντάς το	Parkinson/ κινητικές δυσλειτουργίες Ανώνυμο ερωτηματολόγιο τύπου Consroe, 85/339 συμμετέχοντες χρησιμοποιούν (συμπληρωματικά) θεραπευτική κάνναβη	-Βελτίωση κυρίως στη βραδυκινησία (p<0.01) -Βελτίωση σε μυϊκή ακαμψία και τρόμο (p<0.01) -4 ασθενείς ανέφεραν ότι τα συμπώματα χειροτέρεψαν
(Finseth *et al.*, 2015)	Αυτοδιαχειριζόμενη έρευνα πάνω στις συμπληρωματικές θεραπείες για Parkinson	Θεραπευτική κάνναβη	Parkinson/ κινητικές δυσλειτουργίες Μεταξύ 2012-13 207 συμμετέχοντες	-4, 3 % του δείγματος χρησιμοποιούν κάνναβη. Από τις πιο αποτελεσματικές συμπληρωματικές θεραπείες

(Frankel *et al.*, 1990)	Μελέτη περίπτωσης- Συγκριτικη	-Ένα γραμμάριο θεραπευτικής κάνναβης (2-5% THC)- κάπνισμα -Diazepam 5mg -Levodopa 250mg -Apomorphine 1-5mg	Parkinson/ τρόμος 5 συμμετέχοντες Webster Scale (καταμέτρηση συμπτωμάτων νόσου)	-Καμία θετική επίδραση σε κινητικά συμπτώματα -Υπνηλία, ευφορία
(Lotan *et al.*, 2014)	Ανοιχτή παρατηρητική μελέτη	Κάπνισμα κάνναβης	Parkinson/ κινητικά και μη συμπτώματα 22 ασθενείς, 1 χρόνο (μία σειρά από σταθμισμένα τεστ μέτρησης συμπτωμάτων)	-Θετικά αποτελέσματα σε τρόμο ($p<0.001$), βραδυκινησία ($p<0.001$) και πόνο($p<0.004$), ύπνο και ακαμψία Χωρίς σοβαρές παρενέργειες
(Zuardi *et al.*, 2008)	Ανοιχτή πιλοτική μελέτη	CBD Δόση 150-600mg/d δια στόματος ,	Parkinson/ μη- κινητικά Συμπτώματα ψυχομετρικά σταθμισμένα τεστ 6 ασθενείς, 4 εβδομάδες	-Θετικά αποτελέσματα σε ψυχώσεις εξαιτίας του Parkinson ($p< 0.001$) -Οφέλη σε κίνηση του ματιού σε διαταραχή ύπνου
(M. H. N. Chagas *et al.*, 2014)	Ελεγχόμενη, διπλά-τυφλή έρευνα	3 ομάδες placebo CBD 75 mg/day CBD 300 mg/day	Parkinson Ψυχομετρικά σταθμισμένα τεστ 21 ασθενείς χωρίς επιπρόσθετα ψυχωσικά συμπώματα	-CBD θετική επίδραση στους ασθενείς χωρίς επιπρόσθετες ψυχώσεις ($p = 0.05$)
(M. H. N. Chagas *et al.*, 2014)	Μελέτη περίπτωσης	CBD	Parkinson/ προβλήματα ύπνου 4 ασθενείς	-Θετικά αποτελέσματα στη μείωση συμπτωμάτων διαταραχής ύπνου -Όχι σοβαρές παρενέργειες
(Sieradzan *et al.*, 2001)	Πιλοτική μελέτη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή	Nabilone (0.03 mg/kg) Placebo	Parkinson/ δυσκινησία προκαλούμενη από levodopa 6 ασθενείς Rush Dyskinesia Disability Scale Webster Scale	-Nabilone αποτελεσματικό σε συμπτώματα δυσκινησίας σε σχέση με placebo ($p < 0.05$)
(Carroll *et al.*, 2004)	Τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη διασταυρούμενη δοκιμή	Εκχύλισμα κάνναβης δια στόματος placebo	Parkinson/ δυσκινησία προκαλούμενη από levodopa 4 εβδομάδες 19 ασθενείς	-Κανένα αποτέλεσμα υπερ ή κατά της δυσκινησίας

Πίνακας 4: Πολλαπλή Σκλήρυνση

Ερευνητές	Τύπος	Χρήση καναβινοειδών	Σύμπτωμα Περιγραφή ασθενών – χορήγηση θεραπείας	Αποτέλεσμα
(Wade *et al.*, 2004)	Τυχαιοποιημένη , Ελεγχόμενη, Διπλά-τυφλή , με παράλληλα γκρουπ έρευνα	Εκχύλισμα κάνναβης – (THC:CBD) 2.5-120mg ψεκασμός στη στοματική κοιλότητα placebo - ψεκασμό στη στοματική κοιλότητα	Πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) 160 ασθενείς Visual Analogue Scale (VAS)- 6 εβδομάδες	-Μεγάλη βελτίωση σε ασθενείς με σπαστικότητα σε σύγκριση με το placebo ($p=0.001$)
(Rog *et al.*, 2005)	Τυχαιοποιημένη , Ελεγχόμενη, Διπλά-τυφλή , με παράλληλα γκρουπ έρευνα	CBM - ψεκασμός στη στοματική κοιλότητα placebo	Πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) 64 ασθενείς, 4 εβδομάδες Σταθμισμένα τεστ (NRS-11, PGIC)	-Αποδοτικό σε σχέση με το placebo, -Μειωμένη ένταση πόνου ($p = 0.005$) - Παρενέργειες όπως ζαλάδα, ξηρό στόμα, υπνηλία
(Ungerleider *et al.*, 1988)	Τυχαιοποιημένη , Ελεγχόμενη, Διπλά-τυφλή , με παράλληλα γκρουπ έρευνα	THC (2.5mg-15mg) placebo	Πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) σπαστικότητα 13 ασθενείς 5 μέρες	-Η 7.5mg δόση του THC ήταν πιο αποδοτική σε σχέση με το placebo ($p< 0.03$)
(Petro and Ellenberger, 1981)	Ελεγχόμενη, διπλά- τυφλή	THC (10mg ή 5mg) δια στόματος Placebo	Πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) σπαστικότητα 9 ασθενείς	-THC (10mg) μείωσε σημαντικά τη σπαστικότητα ($p<0.01$) -Μεικτά αποτελέσματα σε ασθενείς με τονικούς σπασμούς
(Amtmann *et al.*, 2004)	Δειγματολειπτική ανώνυμη έρευνα	Κάνναβη	Πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) 13 ασθενείς, 12 μήνες	-Ήπια αποτελεσματικότητα σε πόνο, ανορεξία, σπαστικότητα και κατάθλιψη -Καμία βελτίωση σε κατάποση και ομιλίας, καθώς και σεξουαλικών δυσλειτουργιών ($p = 0.39$)