Η ΚΑΝΝΑΒΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON

Αναστασία Μπουγέα, Νάσος Λεονάρδος, Λεωνίδας Στεφανής

Α΄ Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον των ασθενών με νόσο Parkinson (ΝΠ) για τα πιθανά θεραπευτικά οφέλη της κάνναβης. Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι τριπλός: 1) να αναφερθούν κάποιοι βασικοί μηχανισμοί δράσης της κάνναβης, 2) να εξεταστεί η δράση ουσιών που σχετίζονται με το κανναβινοειδές σύστημα σε μοντέλα ΝΠ, και 3) να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κάνναβης σε ασθενείς με ΝΠ, αξιολογώντας την ποιότητα των κλινικών μελετών. Οι δράσεις των ενδοκανναβινοειδών και των φυτικών παραγώγων της κάνναβης είναι σύνθετες, με επίδραση σε ευρείες εγκεφαλικές λειτουργίες, ενώ και τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζωικά πρότυπα όπου μοντελοποιείται η ΝΠ είναι εν πολλοίς αντιφατικά, παρ' ό,τι καταδεικνύουν κάποιες σημαντικές επιδράσεις, ιδίως στο φαινόμενο των υπερκινησιών. Διεξήγαμε μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση μέσω των Medline/PubMed, Web of Science, CINAHL, και Cochrane. Η ποιότητα των 14 κλινικών μελετών εκτιμήθηκε με τις κλίμακες Cochrane (4 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες RCT) και Newcastle-Ottawa (10 μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες). Η θετική επίδραση της κάνναβης στα κινητικά (5 μελέτες) και τα μη κινητικά συμπτώματα (4 μελέτες) σε ασθενείς με ΝΠ που περιγράφονται στις μη τυχαιοποιημένες μελέτες δεν έχει επιβεβαιωθεί από τις ελάχιστες διαθέσιμες RCT μέχρι στιγμής. Μόνο μια παλαιότερη RCT σε έναν πολύ μικρό αριθμό ασθενών έδειξε μείωση των επαγόμενων υπερκινησιών από τη λεβοντόπα, ενώ οι υπόλοιπες τρεις δεν έδειξαν καμία επίδραση στα κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα. Ήπια σωματικά (ζάλη, ναυτία, κακή γεύση) και ψυχωσικά συμπτώματα (σύγχυση, οπτικές ψευδαισθήσεις) συγκαταλέγονται στις πιο συχνές παρενέργειες. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα για την χρήση κάνναβης στην κλινική πρακτική της ΝΠ.

Λέξεις ευρετηρίου: νόσο Parkinson (ΝΠ), κάνναβη, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCT), Levodopa-induced dyskinesias (LIDs)

CANNABIS IN PARKINSON DISEASE

Anastasia Bougea, Nasos Leonardos, Leonidas Stefanis

1st Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Aeginition Hospital

Abstract

There is increasing interest amongst patients with Parkinson's Disease (PD) regarding the potential therapeutic effects of cannabis. The aim of the present review is to 1) report some of the basic mechanisms of action of cannabis, 2) examine the effect of various substances related to the cannabinoid system in PD models, and 3) examine the effectiveness and safety of cannabis in patients with PD, through an assessment of the quality of clinical trials. The effects of endocannabinoids and of the herbal products of cannabis are complex, as they affect a wide variety of brain functions, while the results from studies in PD animal models are in many ways contradictory, even though some effects appear robust, in particular regarding the phenomenon of dyskinesias. We performed a systematic bibliographical review using Medline/PubMed, Web of Science, CINAHL, και Cochrane. The quality of 14 clinical trials was ascertained through the Cochrane (4 Randomized Clinical Trials (RCT)) and Newcastle-Ottawa (10 non-randomized Clinical trials) scales. The positive effects of cannabis on motor (5 studies) and non-motor symptoms (4 studies) in PD patients that are reported in the non-randomized studies have not been confirmed in the few available RCTs performed to date. Only one earlier RCT in a very small number of patients showed a reduction of Levodopa-Induced dyskinesias (LIDs), while the other three did not show any effect on motor and non-

motor symptoms. The most common side effects noted were mild somatic (dizziness, nausea, dysgeusia) and psychotic manifestations (confusion, visual hallucinations). There is insufficient evidence for the safety and effectiveness of the use of cannabis in PD clinical practice

Key words: Parkinson's Disease (PD), cannabis, Randomized Controlled Trials (RCT), Levodopa-induced dyskinesias (LIDs)

Εισαγωγή

Η νόσος του Πάρκινσον (ΝΠ) είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος που πλήττει 4,5 εκατομμύρια παγκοσμίως με υψηλό κοινωνικοοικονομικό κόστος [1]. Επί του παρόντος, η L-Dopa και άλλες συμπτωματικές θεραπείες παρέχουν περιορισμένη ανακούφιση, αλλά παρουσιάζουν παρενέργειες, όπως οι υπερκινησίες λόγω L-Dopa (LID), ακόμη μόλις μετά από 24 μήνες έκθεσης. Συνεπώς, υπάρχει επιτακτική ανάγκη για εναλλακτικές θεραπείες με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μειωμένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης.

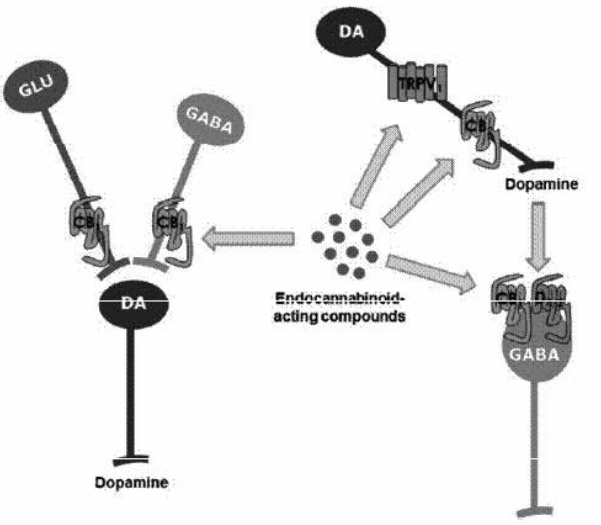
Τα προϊόντα με βάση την κάνναβη για ιατρική χρήση, τα οποία περιέχουν κανναβινοειδή από το φυτό Cannabis sativa, συμπεριλαμβανομένης της Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (THC) και της κανναβιδιόλης (CBD) έδειξαν ανακουφιστικά οφέλη στην θεραπεία του καρκίνου, επιληψίας και πολλαπλής σκλήρυνσης [2]. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα έχει προταθεί ως κατάλληλο σύστημα στόχος για νευροπροστασία, δεδομένου του ρόλου του στο σύστημα των βασικών γαγγλίων, και ευρημάτων που υποδηλώνουν πιθανή τροποποίηση παθολογικών χαρακτηριστικών τόσο σε μοντέλα τρωκτικών και πρωτευόντων, όσο και σε ασθενείς με ΝΠ [3,4].

Λόγω του αυξανόμενου ενδιαφέροντος των ασθενών με ΝΠ, είναι σημαντικό να αξιολογηθούν συστηματικά κλινικές και προκλινικές μελέτες που πραγματεύονται την συσχέτιση της κάνναβης με τη ΝΠ [4]. Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι τριπλός: 1) να αναφερθούν κάποιοι βασικοί μηχανισμοί δράσης της κάνναβης, 2) να εξεταστεί η δράση ουσιών που σχετίζονται με το κανναβινοειδές σύστημα σε μοντέλα ΝΠ, και 3) να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κάνναβης αξιολογώντας την ποιότητα των κλινικών μελετών.

Ενδοκανναβινοειδές σύστημα

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα σχηματίζεται από τα ενδοκανναβινοειδή (eCBs), τα ένζυμα που εμπλέκονται στη σύνθεση και αποδόμησή τους και τους υποδοχείς τους (CBRs). Είναι ευρέως παραδεκτό ότι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο σε πολλές λειτουργίες του ΚΝΣ, όπως ο έλεγχος της κίνησης, η διαδικασία της μάθησης, η μνήμη, η διάθεση, η συμπεριφορά, η νόηση, το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου, η πρόσληψη τροφής και η έμμεση [5]. Τα εκτενέστερα ερευνηθέντα ενδοκανναβινοειδή, όπως η ανανδαμίδη (AEA) και η 2-αραχιδονογλυκερόλη (2-AG) αλληλεπιδρούν με τους δύο βασικούς υποτύπους κανναβινοειδών υποδοχέων (CB_1 και CB_2) αλλά και με άλλους υποδοχείς, μεταξύ των οποίων ξεχωρίζουν οι ιοντικοί δίαυλοι TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1) (Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Συνοπτική σχηματική απεικόνιση των διαφόρων νευρωνικών μηχανισμών που προτείνονται για την ερμηνεία των αλληλεπιδράσεων μεταξύ ενδοκανναβινοειδούς συστήματος και ντοπαμινεργικής διαβίβασης στο επίπεδο των βασικών γαγγλίων



Αλληλεπιδράσεις κανναβινοειδών – ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια

Σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει με τη ντοπαμινεργική διαβίβαση, η ενεργοποίηση του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος έχει συσχετισθεί με την καταστολή της κίνησης [6]. Είναι γνωστό ότι οι κανναβινοειδείς αγωνιστές ενισχύουν την επαγόμενη από τη ρεσερπίνη υποκινησία καθώς και την καταπληξία που προκαλείται από τους ανταγωνιστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων, ενώ ελαττώνουν την επαγόμενη από αμφεταμίνη υπερδραστηριότητα [7]. Έχει λοιπόν διατυπωθεί η άποψη ότι στις υποκινητικές διαταραχές προεξάρχει η ελάττωση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας συνοδευόμενη από όδωση του ενδοκαννα-

βινοειδούς συστήματος, ενώ το αντίστροφο συμβαίνει στην περίπτωση των υπερκινητικών διαταραχών [5].

Είναι πραγματικά αξιοσημείωτο, ωστόσο, ότι αυτή η αντίστροφη συσχέτιση των δύο συστημάτων νευροδιαβίβασης υφίσταται ενώ οι εμβληματικοί για το ενδοκανναβινοειδές σύστημα CB_1 υποδοχείς απουσιάζουν από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Θεωρείται, λοιπόν, ότι η συσχέτιση αυτή προκύπτει με έμμεσο τρόπο μέσω της διαμεσολάβησης GABA-εργικών και γλουταμινεργικών νευρώνων (οι οποίοι διαθέτουν CB_1 υποδοχείς).

Τρεις, ωστόσο, σχετικά πρόσφατες πειραματικές παρατηρήσεις έρχονται να θέσουν υπό αμφισβήτηση την κλασική αυτή θεώρηση. Πρώτον, ορισμένα κανναβινοειδή, όπως η ανανδαμίδη, συνδέονται με τους TRPV1 υποδοχείς, τους οποίους και ενεργοποιούν. Οι υποδοχείς αυτοί εντοπίζονται στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες των βασικών γαγγλίων, επιτρέποντας με τον τρόπο αυτό την άμεση δράση των συγκεκριμένων ενδοκανναβινοειδών στη ντοπαμινεργική διαβίβαση [8]. Δεύτερον, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι CB_1 υποδοχείς είναι σε θέση να σχηματίσουν ετερομερή με τους D_1 και D_2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς του ραβδωτού σώματος, επιτρέποντας κατ' αυτόν τον τρόπο την άμεση αλληλεπίδραση των δύο συστημάτων σε προσυναπτικό επίπεδο [9]. Τρίτον, ταυτοποιήθηκε η παρουσία CB_2 υποδοχέων σε μελαινοραβδωτούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες του ανθρωπίνου εγκεφάλου [10]. Έτσι, τα ενδοκανναβινοειδή είναι σε θέση, μέσω του άλλου βασικού υποδοχέα, να ασκούν άμεση ρυθμιστική επίδραση στη ντοπαμινεργική διαβίβαση. Αν και η διασπορά τους στον ανθρώπινο εγκέφαλο είναι σαφώς πιο περιορισμένη σε σχέση με τους CB_1, οι CB_2 υποδοχείς συσχετίζονται συχνά με παθολογικές καταστάσεις [11].

Συμπερασματικά, είτε μέσω άμεσων είτε μέσω έμμεσων μηχανισμών που εμπλέκουν GABA-εργικούς ή γλουταμινεργικούς νευρώνες, τα ενδοκανναβινοειδή αλληλεπιδρούν με τη ντοπαμινεργική διαβίβαση στα βασικά γάγγλια και αυτό φαίνεται να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με τον έλεγχο της κίνησης, όπως η PD.

Φαρμακολογία της CBD

Η CBD είναι το βασικό μη ψυχοτρόπο συστατικό του φυτού Cannabis sativa. Πρόκειται για φυτοκανναβινοειδές, του οποίου η συγκέντρωση μπορεί να ανέλθει έως και το 40% σε ορισμένα φυτικά εκχυλίσματα [12]. Το μείζον ψυχοτρόπο συστατικό της κάνναβης είναι η Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ9-THC), η οποία έχει άμεση δράση στους κανναβινοειδείς υποδοχείς CB_1 και CB_2. Σε αντίθεση με την Δ9-THC, η CBD δρα στους κανναβινοειδείς υποδοχείς CB_1 και CB_2 μόνον σε εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις (≥ 10 μM)[13]. Για την CBD υφίστανται in vitro ενδείξεις ότι δρα ανταγωνιστικά έναντι τόσο των CB_1 όσο και των CB_2 υποδοχέων [13]. Εμφανίζει επίσης έμμεση συμπεριφορά αγωνιστή στους CB_1 υποδοχείς και αυξάνει τα ενδογενή επίπεδα της ανανδαμίδης [13]. Δεδομένου ότι η ψυχοτρόπος δραστηριότητα της Δ9-THC εξαρτάται από την ενεργοποίηση των CB_1 υποδοχέων καθώς και ότι η CBD σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις δεν προκαλεί ενεργοποίησή τους, η CBD στερείται ψυχωσικόμορφων ιδιοτήτων. Η CBD επηρεάζει τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση των ενδογενών επιπέδων της τελευταίας [14].

Ενδοκανναβινοειδή και κανναβινοειδή στη ΝΠ

Ενδείξεις από πειραματικά μοντέλα

Οι μέχρι σήμερα μελέτες των αλλαγών που λαμβάνουν χώρα στο σύστημα της ενδοκανναβινοειδούς νευροδιαβίβασης έχουν αναδείξει αντιφατικά αποτελέσματα. Υπάρχουν αναφορές τόσο για ελάττωση όσο για αύξηση της σύνδεσης με CB_1 υποδοχείς στο ραβδωτό σε πειραματικά μοντέλα ΝΠ [15]. Έτσι, σε μοντέλα MPTP πιθήκων κατεδείχθη αυξημένη σύνδεση με CB_1 υποδοχείς στο ραβδωτό, η οποία επανήλθε εντός του φυσιολογικού πλαισίου μετά από χορήγηση L-Dopa [15]. Επιπλέον, ο φαρμακολογικός αποκλεισμός των CB_1 υποδοχέων είχε ως αποτέλεσμα την αποδρομή του παρκινσονισμού σε ποντίκια με εκτεταμένες βλάβες στη μέλαινα ουσία (απώλεια κυττάρων > 95%), όχι όμως σε πειραματόζωα με βλάβες μικρότερης έκτασης (κυτταρική απώλεια της τάξης του 85-95%) [16].

Έχει επίσης καταδειχθεί ότι συνθετικοί αγωνιστές των κανναβινοειδών υποδοχέων επηρεάζουν τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση σε πειραματικά μοντέλα ΝΠ. Έτσι, ο WIN55,212-2, ένας μη εκλεκτικός αγωνιστής των κανναβινοειδών υποδοχέων, αποδείχθηκε νευροπροστατευτικός για τους μελαινοραβδωτούς νευρώνες στο MPTP μοντέλο. Η δραστηριότητα αυτή αποδόθηκε σε ενεργοποίηση των CB_2 και όχι των CB_1 υποδοχέων [17]. Παρόμοια αποτελέσματα κατεδείχθησαν σε MPTP ποντίκια και για έναν άλλο μη εκλεκτικό αγωνιστή των κανναβινοειδών υποδοχέων, τον HU-210 [17].

Αρκετές, τέλος, είναι οι μελέτες που αφορούν τη δράση των κανναβινοειδών στις επαγόμενες LIDs. Αυξημένα επίπεδα AEA και 2-AG έχουν καταδειχθεί στο ραβδωτό και τη μέλαινα ουσία MPTP πρωτευόντων. Η χορήγηση L-Dopa είχε ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση στο φυσιολογικό των επιπέδων των ενδοκανναβινοειδών μόνο για τα πειραματόζωα που δεν εμφάνιζαν υπερκινησίες [18]. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση, επιβεβαιώθηκε η παρουσία παθολογικών επιπέδων AEA και 2-AG στο ραβδωτό πειραματοζώων με LIDs, ενώ κατεδείχθη ότι η ενδορραβδωτή χορήγηση αμφοτέρων σε παρκινσονικά ποντίκια πριν τη θεραπεία με L-Dopa είχε ως αποτέλεσμα την αποφυγή εμφάνισης των LIDs [18].

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι ο αγωνιστής WIN55,212-2 συνέβαλε στην πρόληψη εμφάνισης LIDs [19]. Επιπροσθέτως, η ναβιλόνη, ένας ακόμη αγωνιστής των κανναβινοειδών υποδοχέων, ελάττωσε τις LIDs σε MPTP πρωτεύοντα, στα οποία είχε χορηγηθεί L-Dopa [19]. Τέλος, μικρές δόσεις του συνθετικού αγωνιστή HU-210 είχαν ως αποτέλεσμα τη σημαντική ελάττωση των υπερκινησιών που προκαλούνται από την χορήγηση είτε L-Dopa είτε απομορφίνης σε ποντίκια [19].

Ωστόσο, τα δεδομένα σε ό,τι αφορά το ρόλο της ενεργοποίησης των CB_1 υποδοχέων στην παθοφυσιολογία των LIDs είναι αντικρουόμενα. Πειραματόζωα στα οποία απουσίαζαν οι CB_1 ανέπτυξαν ήπιες και όχι σοβαρές υπερκινησίες μετά από χορήγηση L-Dopa [20]. Η συγχορήγηση L-Dopa και του ανταγωνιστή των CB_1 υποδοχέων rimonabant σε MPTP πιθήκους είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση της βαρύτητας των υπερκινησιών χωρίς να επηρεασθεί η αντιπαρκινσονική δράση της L-Dopa [20]. Σημαντικό ρόλο στην περαιτέρω κατανόηση της παθοφυσιολογίας αναμένεται να διαδραματίσει η διεξαγωγή στοχευμένων μελετών με αντικείμενο τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ CB_2 υποδοχέων και LIDs.

Αποτελεσματικότητα κανναβινοειδών σε κλινικές μελέτες

Μη τυχαιοποιημένες μελέτες: παρατήρηση και σειρά περιπτώσεων

Στις αρχές του 90, οι Frankel και συν αξιολόγησαν την επίδραση της κάνναβης (1 g τσιγάρου που περιείχε 2,9% THC) στον ύπνο πέντε ασθενών με ΝΠ. Δεν προέκυψε σημαντική βελτίωση έναντι της λεβοντόπα είτε της απομορφίνης, ενώ σε τρεις περιπτώσεις ο τρόμος σταμάτησε [21].

Σε μια μεγάλη έρευνα με 339 ασθενείς με ΝΠ, περίπου το 25% των ερωτηθέντων δήλωσε ότι καταναλώνουν τακτικά κάνναβη ως συμπληρωματική θεραπεία με βελτίωση της βραδυκινησίας (45%), δυσκαμψίας(38%) και μείωση της LID (14%) [22] (Πίνακας 1 και 2). Μόνο 4 ασθενείς (4,7%) ανέφεραν ότι η κάνναβη επιδείνωσε τα συμπτώματά τους.

Οι Zuardi και συν πραγματοποίησαν ανοικτή πιλοτική μελέτη 6 ασθενών με ΝΠ και ψύχωση υπό CBD [23]. Τα κινητικά συμπτώματα βελτιώθηκαν σύμφωνα με το συνολικό σκορ της κινητικής κλίμακας (UPDRS). Τα ψυχωσικά συμπτώματα που αξιολογήθηκαν με τη Σύντομη Ψυχιατρική Κλίμακα Βαθμολόγησης (BPRS) και το Ερωτηματολόγιο Ψύχωσης (PPQ) μειώθηκαν σημαντικά με τη CBD.

Οι Lotan και συν ανέφεραν βελτίωση των κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων 22 ασθενών με ΝΠ μετά από κάπνισμα κάνναβης για 2 μήνες [24]. Όσον αφορά τα κινητικά συμπτώματα, η συνολική βαθμολογία UPDRS μειώθηκε σημαντικά με μείωση του τρόμου, της δυσκαμψίας και της βραδυκινησίας. Όσον αφορά τα μη κινητικά συμπτώματα, σημειώθηκε βελτίωση του πόνου και της ποιότητας ύπνου.

Σε αυτό-χορηγούμενο ερωτηματολόγιο έρευνας, 9/207 (4,3%) ασθενείς με ΝΠ δήλωσαν χρήση κάνναβης για τη θεραπεία των συμπτωμάτων τους [25]. Πέντε ανέφεραν βελτίωση στη διάθεσή τους και στον ύπνο και δύο ανέφεραν βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής.

Οι Yust-Katz και συν βρήκαν ότι η κάνναβη μείωσε σημαντικά τον πόνο σε 114 ασθενείς με ΝΠ (77%) [26]. Ωστόσο, δεν υπήρχαν πληροφορίες σχετικά με τον τύπο ή τη δόση της κάνναβης ή εάν βελτιώθηκε η σοβαρότητα της νόσου ή η ποιότητα ζωής τους. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των αναλγητικών/οπιούχων έναντι της κάνναβης.

Οι Shohet και συν ανέφεραν σημαντική βελτίωση στα 30 λεπτά μετά την κατανάλωση κάνναβης στο συνολικό σκορ της UPDRS και τον πόνο (οπτική αναλογική κλίμακα) σε 18 ασθενείς με ΝΠ [27]. Ο μέσος ουδός του πόνου σε ψυχρό ερέθισμα μειώθηκε σημαντικά στο πιο επηρεασμένο άκρο, αλλά μόνο μετά τον αποκλεισμό δύο ασθενών που κατανάλωναν κάνναβη με ατμιστή αντί για κάπνισμα. Μετά από έκθεση 14 εβδομάδων, το μέσο κατώτατο όριο πόνου μειώθηκε σημαντικά στο περισσότερο επηρεασμένο άκρο σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κάνναβη.

Στη μελέτη των Balash και συν., το 33,3% (6/18) των ασθενών με ΝΠ ανέφερε μείωση του τρόμου, της δυσκαμψίας και των πτώσεων μετά το κάπνισμα κάνναβης [28]. Η πλειοψηφία των ασθενών ανέφερε βελτίωση του ύπνου, αλλά όχι της μνήμης ούτε των επιτακτικών ουρήσεων.

Σε μια ανώνυμη διαδικτυακή έρευνα του ιδρύματος MICHAEL J. FOX, το 73,7% ασθενών με ΝΠ έλαβε κάνναβη για περισσότερο από 12 μήνες (72,3%), με βελτίωση της διάθεσης, μνήμης και κόπωσης. Επιπλέον, το 47,8% ανέφερε μείωση της ντοπαμινεργικής αγωγής [29].

Σε μια σειρά 4 ασθενών με ΝΠ και RBD χορηγήθηκε CBD σε δόσεις 75mg και 300mg ημερησίως για 6 εβδομάδες [30]. Όλοι οι ασθενείς είχαν σημαντική μείωση των RBD επεισοδίων μετά από πολυυπνογραφική καταγραφή χωρίς παρενέργειες.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

Μια μελέτη του 2001 σε 7 μόλις ασθενείς με ΝΠ από το Μάντσεστερ έδειξε μείωση της διάρκειας και η σοβαρότητας της υπερκινησίας (σε σχέση με την ομάδα ελέγχου όπου χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο) στην ομάδα της ναβιλόνης, αγωνιστή των υποδοχέων κανναβινοειδών, που χορηγήθηκε σε συνολική δόση 0,03 mg/kg σωματικού βάρους, με τη μισή δόση 12 ώρες πριν και το υπόλοιπο 1 ώρα πριν από μια οξεία

Πίνακας 1. Κλινικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων των κλινικών μελετών

Συγγραφείς	Τύπος Μελέτης	Nº ασθενών, φύλο Ηλικία: mean ±SD έτη, Διάρκεια Νόσου: mean ετη	Τύπος Αγωγής Cannabis +/- άλλη θεραπεία	Εργαλεία Μέτρησης	Αποτελέσματα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Frankel et al.,1990	Case series	5 Ηλικία, φύλο, Διάρκεια Νόσου: ΔΑ	1) κάπνισμα κάνναβης (1 g+2.9 % THC) 2) diazepam 5 mg orally, 3) Ldopa/carbidopa 250 mg/25 mg peros (Sinemet 275), 4) apomorphine 1 5 mg υποδορίως	Webster scale	↔ τρόμος	υπνηλία ή ήπια ευφορία, ήπια αστάθεια μετά τη διαζεπάμη (2)
Sieradzan et al., 2001	RCT double-blind, placebo-crossover	3Α/4Γ Ηλικία, Διάρκεια Νόσου: ΔΑ	1) ομάδα: κάπνισμα Nabilone (0.03mg/kg) + LDopa (0.03mg/kg) 2) placebo: LDopa (0.03mg/kg)	1) Rush Dyskinesia Disability Scale 2) H&Y 3) modified Webster Scale	↔ Αναπηρία και στις 2 ομάδες ↓ συνολικό σκορ δυσκινησίας Nabilone vs placebo	ήπια καταστολή, «επιπλέουσα αίσθηση», ζάλη, υπερακουσία, αποπροσανατολισμός, οπτικές ψευδαισθήσεις
Carroll et al., 2004	4 εβδ. RCT διπλά-τυφλή, placebo-crossover	12Α/7Γ Ηλικία: 67 έτη Διάρκεια Νόσου: 14 έτη	1) ομάδα: Cannador (1.25 mg CBD + 2.5 mg THC) 2) placebo: synthetic oil caps	1) UPDRS, 2) Rush scale, 3) Bain scale, 4) tabletarm drawing task, 5) ADL scale, 6) PDQ-39, 7) on-off, 8) ημερολόγια Category rating scales	↔ LID, κινητικά συμπτώματα, ποιότητα ζωής, ύπνος	Ήπια σωματικά (κυστίτιδα: 1, ξηροστομία: 4, αλλοιωμένη γεύση: 1, μυοσκελετικός πόνος: 2, διάρροια: 3, δυσκοιλιότητα: 3, ναυτία: / λυθαργος: 9, Ανεξάρτητη: 4, Παράνοια: 1, Ζωντανά όνειρα / εφιάλτες: 2, Σύγχυση: 1
Mesnage et al., 2004	16 ημ-RCT τυφλή, placebo	24 Ηλικία, φύλο, Διάρκεια Νόσου: ΔΑ	1) Rimonabant (20mg/d) για 16 ημ. 2) SR 48692, (180mg/d, n = 4) για 9 ημ. 3) SR 142801 (200 mg/d, n = 4) για 19 ημ. 4) placebo (n = 12)	1) UPDRS, 2) βιντεοκατα-γραφή	↔ Στα κινητικά ή την LID	Καμία
Venderováet al, 2004	Open-label pilot	55Α/29Γ Ηλικία: 65.7 έτη Διάρκεια Νόσου: 8.5 έτη	Κάπνισμα κάνναβης	Ανώνυμο ερωτηματολόγιο μέσω mail	31%: βελτίωση τρόμου ηρεμίας, 45%: βραδυκινησία, 14%: βελτίωση LID	ΔΑ
Zuardi et al,2008	4 εβδ. Open-label pilot	4Α/Γ Ηλικία: 58.8 ± 14.9 έτη	1st εβδ.: 150 mg/ημ. (CBD) 2nd εβδ.: 250 mg/day CBD 3rd εβδ.: 325 mg/day CBD 4th εβδ.: 400mg/day CBD	1) BPRS, 2) PPQ, 3) UPDRSολικό σκορ, 4) CGI-I, 5) MMSE, 6) FAB	↓ BPRS ↓ UPDRS ↔ MMSE, FAB	Καμία

Πίνακας 1. Συνέχεια

Συγγραφείς	Τύπος Μελέτης	Nº ασθενών, φύλο Ηλικία: mean ±SD έτη, Διάρκεια Νόσου: mean ετη	Τύπος Αγωγής Cannabis +/- άλλη θεραπεία	Εργαλεία Μέτρησης	Αποτελέσματα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Finseth et al., 2014	Patient survey	9 Ηλικία: 49-75 έτη Διάρκεια Νόσου: 2-11 έτη	κάνναβη	Αυτοχορηγούμενο ερωτηματολόγιο μέσω mail	Βελτίωση διάθεσης (56%), ύπνος (56%), κινητικά συμπτώματα (22%),ποιότητα ζωής (22%)	Καμία
Lotan et al., 2014	Σειρά περιστατικών	13Α/9Γ Ηλικία: 65 ± 10.2 έτη Διάρκεια Νόσου: 7.3 ± 4.8έτη	Κάπνισμα κάνναβης, 1g (+ 2.9% THC)	1) UPDRS 2) VAS 3) pain intensity scale, 4) Short-Form McGill Pain Questionnaire, 5) Medical Cannabis Survey 6) National Drug and Alcohol Research Center Questionnaire	↓ UPDRS σκορ ↓ VAS σκορ ↓ Βελτίωση πόνου και ύπνου	Βραχείες: υπογλυκαιμία, ζάλη Μακράς διάρκειας: υπνηλία, ταχυπαλμία, κακή γεύση
Chagas et al., 2014a	Διπλά-τυφλή 6 εβδ. πιλοτική	1) ομάδα: 5Α/2Γ Ηλικία: 65.86 ± 10.59 έτη 2) ομάδα: 5Α/2Γ Ηλικία: 63.43 ± 6.48 έτη 3) ομάδα: 5Α/2Γ Ηλικία: 67.29 ± 7.23 έτη	1) ομάδα: CBD 75mg/ημ. 2) ομάδα: CBD 300 mg/ημ. 3) ομάδα: placebo	1) UPDRS σκορ 2) PDQ-39 3) UKU 4) BDNF πλάσματος 5) H1-MRS	↔ UPDRS 2ⁿ ομάδα vs placebo ↑ ευεξία (2ⁿ ομάδα) ↔ BDNF, H1-MRS	Καμία
Chagas et al., 2014b	Σειρά περιστατικών	4 ασθενείς με RBD 1ος: 1Α 61 ετών 2ος: 1Α 59 ετών 3ος: 1Α 63 ετών 4ος: 1Α 71 ετών	1ος: CBD 75 mg/ημ. 2ος: CBD 75 mg/ημ. 3ος: CBD 75 mg/ημ. 4ος: CBD 300 mg/ημ.	πολυυπνογραφία	↓ RBD επεισοδίων	Καμία
Shohet et al., 2016	open-label, παρατήρησης	Ομάδα κάνναβης: 20 Ηλικία: 62.4 ± 9 έτη Διάρκεια Νόσου: 6.8 ± 3.5 έτη Ομάδα ελέγχου:12 Ηλικία:70 ± 7.2 έτη Διάρκεια Νόσου: 6 ± 2.6 έτη	Άτμισμα ή κάπνισμα κάνναβης αντιχολινεργικά, αγωνιστές ντοπαμίνης, αμανταδίνη, ρασαγιλίνη	1) UPDRS 2) PRI 3) short-form McGill Pain Questionnaire 4) VAS	↓ UPDRS σκορ ↓ πόνος ↓ ουδού πόνου στο κρύο στο πιο επηρεασμένο άκρο	ΔΑ
Yust-Katz et al., 2016	open-label	114 Ηλικία: 68 ± 9.9 έτη Διάρκεια Νόσου: 6 ± 6 έτη	κάνναβη dopa, κοινά αναλγητικά (παρακεταμόλη, NSAID), οπιοειδή (Τραμαδόλη, Οξυκωδόνη)	1) UPDRS 2) McGill test 3) δομημένο ερωτηματολόγιο	77%: ↓ πόνος	ΔΑ

Πίνακας 1. Συνέχεια

Συγγραφείς	Τύπος Μελέτης	Nº ασθενών, φύλο Ηλικία: mean ±SD έτη, Διάρκεια Νόσου: mean ετη	Τύπος Αγωγής Cannabis +/- άλλη θεραπεία	Εργαλεία Μέτρησης	Αποτελέσματα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Balash et al., 2017	Αναδρομική τηλεφωνική	40Α/7Γ Ηλικία: 64.2 ± 10.8 έτη Διάρκεια Νόσου: 10.8 ± 8.3 έτη	Κάπνισμα κάνναβης sativa άνθους + φύλλων (5/45, 11.1%), ή ελαίου (4/46, 8.7%) 0.9 ± 0.5 g	δομημένο ερωτηματολόγιο	↓ πτώσεις, πόνος, κατάθλιψη, τρόμος, δυσκαμψία, ύπνος	βήχας (34.9%) σύγχυση (17%) οπτικές ψευδαισθήσεις (17%)
Kindred et al., 2017	Ανώνυμη	452 57.9% Α/42.1% Γ Ηλικία: 61.1 ± 9.5 έτη	Κάπνισμα κάνναβης εδώδιμα	Αυτοαναφερόμενες κλίμακες: GNDS, NHP, ABC, FSS, IPAQ	Βελτίωση διάθεσης, μνήμης, κόπωσης, μείωση σωματικού βάρους	ΔΑ

Α: άνδρες; Γ: γυναίκες; ABC: Activities of Balance Confidence; ADL scale: Activities of Daily Living; AEs: adverse events; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CBD: Cannabidiol ;CGI-I: clinical global impression improvement; FSS: Fatigue Severity Scale; GNDS: Guy's Neurological Status Scale; FAB: Frontal Assessment Battery; IPAQ: International Physical Activities Questionnaire; H1-MRS: Proton magnetic resonance scans; H&Y scale: Hoehn & Yahr; LID: (L-dopa)-induced dyskinesias; MMSE: mini-mental status examination; NHP: Quality of Life Assessment; NR: Non reported; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; PPQ: Parkinson Psychosis Questionnaire; PRI: Pain Rating Index; RBD: REM: sleep behavior disorder; THC: tetrahydrocannabinol; UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale; UKU: Udvalg for kliniske undersøgelser; VAS: visual analog scale; ΔΑ: Δεν αναφέρονται; χωρίς βελτίωση: ↔.

Πίνακας 2. Γενικά χαρακτηριστικά των κύριων τύπων κανναβινοειδών

Φαρμακευτική ονομασία	Εμπορική ονομασία	Τρόπος Λήψης	Χημική σύνθεση	Δοσολογία	Φαρμακοκινητική
CBD	Cannabidiol®	Per os καψάκιο	κανναβινόλη	Ποικίλει	Μη διαθέσιμη στους ανθρώπους
THC	Namisol®	Per os καψάκιο	Δ9- τετραϋδροκανναβινόλη	Ποικίλει	tmax=1-2h half-life: 72-80h
Dronabinol	Marinol®	Per os καψάκιο	Συνθετικό THC	2.5 mg, 5 mg, 10 mg	tmax = 2-4 h. Completely absorbed (90-95%) κατόπιν μονής δόσης Alpha (πλάσμα) half-life: 4 h Beta (ιστός) half-life: 25-36 h
Nabilone	Cesamet®	Per os καψάκιο	Συνθετικό ανάλογο THC	1mg	tmax = 2 h Alpha (πλάσμα) half-life: 2 h Beta (tissue) half-life: 25-36 h
Nabiximols	Sativex®	Σπρει βλεννογόνων	Συνδυασμός THC + CBD	2.7 mg THC + 2.5 mg CBD ανά 100 μl	tmax = 98-253 min (πλάσμα) half-life: 85-130 min Κάθαρση εντός 12-24 h μετά τη δόση

πρόκληση L-Dopa. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της ΝΠ μετά την πρόκληση με L-Dopa [31].

Οι Carroll και συν. το 2004 μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του Cannador®, εκχυλίσματος κάνναβης με αναλογία THC προς CBD 2:1, σε 17 ασθενείς με ΝΠ [32]. Σε διάστημα 4 εβδομάδων, χορηγήθηκαν αυξανόμενες δόσεις Cannador® b.i.d., μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση THC 0,25 mg/kg. Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της LID (που εκτιμήθηκε με την UPDRS IV και τη κλίμακα Rush Dyskinesia), του σκορ της UPDRS III, του πόνου (McGill), της ποιότητας ζωής (PDQ-39) είτε του ύπνου (οπτική κλίμακα). Αντίθετα, σημειώθηκε μια (μη σημαντική) τάση προς την αύξηση της σοβαρότητας της υπερκινησίας με τη θεραπεία του Cannador® (Πίνακας 3).

Το 2004, οι Mesnage και συν εξέτασαν την επίδραση του ανταγωνιστή CB-1R rimonabant σε δόση 20 mg/ημέρα, σε 4 ασθενείς με ΝΠ εντός 16 ημερών [33]. Στο τέλος αυτής της περιόδου, ούτε οι βαθμολογίες UPDRSIII ούτε οι βαθμολογίες υπερκινησίας UPDRS IV βελτιώθηκαν σημαντικά.

Πίνακας 3. Κλίμακα Cochrane αξιολόγησης σφάλματος των 4 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών

Συγγραφείς, έτος	Τυχαιο-ποίηση	Απόκρυψη κατανομής	Τυφλοποίηση των συμμετεχόντων	Τυφλοποίηση αξιολογητών έκβασης	Διαχείρηση αποσύρσεων και ζημιών	Επιλεκτική αναφορά	Συνολικά
Sieradzan et al., 2001	?	?	?	?	?	+	?
Carroll et al., 2004	+	?	+	+	+	+	+
Mesnage et al., 2004	+	?	+	+	+	+	+
Chagas et al., 2014a	?	?	+	+	+	+	+

+, χαμηλος κίνδυνος σφάλματος, – υψηλός κίνδυνος σφάλματος, ? ασαφής κίνδυνος σφάλματος.

Οι Chagas και συν (2014) χορήγησαν σε τρεις ομάδες επτά ασθενών με ΝΠ, χωρίς ψύχωση ή άνοια, CBD 75 mg/ημέρα ή CBD 300 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο [34]. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες της UPDRS, τα επίπεδα BDNF και H1-MRS στο πλάσμα. Η βαθμολογία όμως στην PDQ-39 ήταν σημαντικά καλύτερη στην ομάδα που έλαβε CBD 300 mg/ημέρα σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο, υποδηλώνοντας μια θετική δράση της CBD στην υψηλότερη αυτή δόση, πιθανώς λόγω επίδρασης στην γενικότερη αίσθηση ικανοποίησης των ασθενών (Πίνακας 4).

Αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών

Η μεθοδολογική ποιότητα των 4 RCT αξιολογήθηκε σύμφωνα με την κλίμακα Cochrane, συμπεριλαμβανομένης της τυχαιοποίησης, της απόκρυψης των κατανομών, της τυφλοποίησης, της διαχείρισης αποσύρσεων και ζημιών και της επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων [35]. Η πλειοψηφία των μελετών (3/4) ήταν χαμηλού κινδύνου σφάλματος. Η μοναδική μελέτη που δεν αξιολογείται θετικά με βάση την κλίμακα Cochrane είναι η αναφερόμενη θετική μελέτη των Sieradzan et al. (2001), προσδίδοντας περαιτέρω αμφιβολίες για την εγκυρότητά της (Πίνακας 2). Η μεθοδολογική ποιότητα των 10 μη τυχαιοποιημένων μελετών αξιολογήθηκε σύμφωνα με την κλίμακα Newcastle-Ottawa (NOS) (Πίνακας 2) [36]. Τα κριτήρια NOS περιλάμβαναν: (i) επιλογή δείγματος (βαθμολογίες, 0-4). (ii) συγκρισιμότητα (βαθμολογίες, 0-2), και (iii) κλινική έκβαση (βαθμολογίες, 0-3). Ο μέσος όρος της βαθμολογίας NOS των μελετών ήταν 7, δηλαδή μέτριας ποιότητας.

Παρενέργειες κανναβινοειδών

Το κύριο ενεργό συστατικό που είναι υπεύθυνο για την ψυχοτρόπο επίδραση της κάνναβης είναι η THC. Σε δύο μελέτες, οι ασθενείς με ΝΠ που υποβλήθηκαν σε αγωγή με το ανάλογο THC εμφάνισαν παράνοια, ζωντανά όνειρα/εφιάλτες και οπτικές ψευδαισθήσεις [31, 32]. Στη μελέτη του Balash, το 17% ανέφερε ψευδαισθήσεις, που οδήγησαν στην διακοπή χρήσης sativa κάνναβης σε 5 ασθενείς (10,6%) [28]. Στη μελέτη των Lotan και συν, 6/28 ασθενείς (21%) σταμάτησαν το κάπνισμα κάνναβης με THC λόγω ψυχωσικών συμπτωμάτων [24]. Σε κλινικές μελέτες με CBD, δεν αναφέρθηκαν ψυχωσικές εκδηλώσεις [23, 34].

Εκτός από τις ψυχοτρόπες παρενέργειες, η κάνναβη συσχετίζεται με δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα [37]. Λόγω της συμπαθητικής καρδιακής απονεύρωσης, η ικανότητα αντιστάθμισης της πτώσης της αρτηριακής πίεσης με αύξηση του καρδιακού ρυθμού είναι περιορισμένη στους ασθενείς με ΝΠ. Αυτό, με τη σειρά του, μπορεί να εντείνει την επίδραση των κανναβινοειδών στην ορθοστατική δυσλειτουργία. Η μελέτη των Sieradzan και συν ανίχνευσε ορθοστατική πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε όλους τους ασθενείς με ΝΠ [31].

Το πρόβλημα με το κάπνισμα κάνναβης είναι ότι δεν απορροφάται το φάρμακο σε προβλέψιμη συγκέντρωση έτσι ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί με ομοιόμορφο τρόπο σε μια μελέτη. Επιπλέον, το κάπνισμα κάνναβης μπορεί να σχετίζεται με μια προοδευτική απώλεια γνωστικών ικανοτήτων. Στη μελέτη των Carroll και συν, τρεις ασθενείς με ΝΠ ανέφεραν πτωχή μνήμη/συγκέντρωση μετά από θεραπεία με THC [32]. Παρόλο που μερικές μελέτες έχουν δείξει ελάττωση όγκου στον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή και την παρεγκεφαλίδα, άλλες δεν έχουν δείξει τέτοιες επιδράσεις [38,39]. Αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στο σχεδιασμό της μελέτης, στη συνυπάρχουσα χρήση άλλων φαρμάκων και στην ανάλυση δεδομένων.

Αντενδείξεις κανναβινοειδών

Παρόλο που δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδη-

Πίνακας 4. Ποιοτική αξιολόγηση των 10 μη τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών βάσει της κλίμακας Newcastle-Ottawa scale

Κριτήρια	Frankel et al., 1990	Venderová et al., 2004	Zuardi et al., 2009	Chagas et al., 2014b	Finseth et al., 2014	Lotan et al., 2014	YustKatz et al., 2016	Shohet et al., 2016	Balash et al., 2017	Kindred et al., 2017
Επιλογή (max 5*)										
Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Μέγεθος δείγματος	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Μη αποκρινόμενοι										
Εκτίμηση της έκθεσης (παράγοντας κινδύνου)	*	*	*	*	*	*	**	*	*	**
Συγκρισιμότητα (max 2*)										
Τα υποκείμενα σε διαφορετικές ομάδες αποτελεσμάτων είναι συγκρίσιμα με βάση το σχεδιασμό της μελέτης ή την ανάλυση. Έλεγχος συγχυτικών παραγόντων	*	*	*	*	**	*	*	**	*	*
Εκβαση (max 3*)										
Εκτίμηση του αποτελέσματος	*	**		*	*	**	**	**	*	*
Στατιστικό test	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Συνολική βαθμολογία	6	7	6	6	7	7	8	8	6	7

γίες, η κάνναβη δεν πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της προσωπικότητας, σχιζοφρένεια και άλλες ψυχωσικές διαταραχές [40]. Επιπλέον, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις [37]. Η κάνναβη μπορεί να επιδεινώσει τη λιπώδη ηπατική νόσο και πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C [41]. Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, η επίδραση της THC και της CBD μπορεί να παραταθεί. Οι έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες δεν πρέπει να λαμβάνουν κανναβινοειδή επειδή η Δ9-THC συσσωρεύεται στο μητρικό γάλα [42, 43].

Περιορισμοί των κλινικών μελετών

Δεν υπάρχουν μελέτες υψηλής ποιότητας που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της κάνναβης για την ΝΠ. Μεθοδολογικά ζητήματα όπως το μικρό δείγμα, η αδυναμία τυφλοποίησης των μελετών, τα μη τυποποιημένα δοσολογικά σχήματα και η αμφίβολη ποιότητα της παραγόμενης για φαρμακευτική χρήση κάνναβης περιορίζουν την πιθανή κλινική χρησιμότητα της. Μερικές μελέτες χρησιμοποίησαν αυτοαναφορές ή ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν τηλεφωνικά. Οι αναδρομικές αυτοαξιολογήσεις των εξεταζομένων σχετικά με την κατάστασή τους με την πάροδο του χρόνου είναι ιδιαίτερα προβληματικές, δεδομένης της ανάκλησης του μνημονικού υλικού από ασθενείς με ΝΠ και γνωστική έκπτωση. Ένα άλλο ζήτημα που προκύπτει από αυτές τις μελέτες ήταν ότι όλες σχεδόν οι μελέτες που έχουν δείξει θετική επίδραση της κάνναβης έγιναν χωρίς να υπάρχει σύγκριση με ομάδα ελέγχου με εικονικό φάρμακο. Η επίδραση του εικονικού φαρμάκου έχει αναφερθεί ότι είναι τόσο υψηλή όσο το 70% [44]. Επιπλέον, άλλοι συγχυτικοί παράγοντες (π.χ. απουσία follow-up, αντιπαρκινσονική θεραπεία, μη τυποποιημένο εκχύλισμα) είναι σημαντικοί περιορισμοί. Μια άλλη προβληματική πτυχή των κλινικών μελετών είναι ότι δεν υπάρχει μέτρηση των επιπέδων της κάνναβης και επομένως είναι δύσκολο να εξασφαλιστεί ομοιογενής έκθεση σε κανναβινοειδή εντός και μεταξύ των μελετών [40]. Το αν η κάνναβη μεταβάλλει τις δομές του εγκεφάλου στην ΝΠ πρέπει επίσης να διευκρινιστεί περαιτέρω με νευροαπεικονιστικές μεθόδους. Η αποσαφήνιση της λειτουργικής αλληλεπίδρασης μεταξύ ενδοκανναβινοειδών και άλλων νευροχημικών συστημάτων, καθώς και ο ρόλος τους στη νευροπροστασία είναι ζωτικής σημασίας για μελλοντικές φαρμακολογικές παρεμβάσεις.

Πρακτικές οδηγίες- Προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα κάνναβης σύμφωνα με τον Αμερικάνικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων [44]

1. Έναρξη ελαίου CBD 3% 1 σταγόνα/ημέρα. Αργή τιτλοποίηση (ανά 5 ημέρες) διαιρώντας την ημε-

ρήσια δόση σε μικρότερες μέχρι το «θεραπευτικό παράθυρο» (δόση με το μέγιστο όφελος).
2. Παραμονή στο δοσολογικό σχήμα του θεραπευτικού παραθύρου για 2 μήνες.
3. Όταν φτάσουμε στην εύρεση της καλύτερης δόσης του ενός Κανναβινοειδούς, όταν έχει σταθεροποιηθεί ο ασθενής, μπορούμε να εξετάσουμε την περίπτωση να προσθέσουμε THC, ή CBD ή CBDa/RAW (5-8 σταγόνες ημερησίως εφάπαξ).
4. Η εύρεση του «θεραπευτικού παράθυρου» στην THC είναι πιο εύκολη από ότι με την CBD λόγω της ψυχοδραστικής ιδιότητας της THC.
5. Η πλέον συνηθισμένη θεραπευτική εφαρμογή της THC, είναι να παραμείνει ο ασθενής λίγο χαμηλότερα από το κατώφλι της «ευφορικής επίδρασης».
6. Μόλις επανέλθουν τα συμπτώματα (λόγω της «υπερπλήρωσης» της ενδοκανναβινοειδούς αποθήκης) μπορεί να χρειαστεί να γίνει «**επανεκκίνηση**» (**reboot**). Εάν για παράδειγμα παίρναμε 10 σταγόνες την ημέρα και οδηγηθήκαμε στην ανάγκη επανεκκίνησης, επιστρέφοντας στη λήψη θα ξεκινήσουμε από τις 9 σταγόνες**.**
7. Η δράση από την υπογλώσσια δόση αρχίζει μετά από 60-90 λεπτά. Μην τρώτε ή πίνετε για 15 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης, ώστε να αποροφηθεί το μέγιστο.

Συμπεράσματα

Παρόλο που υπάρχουν αποχρώσες ενδείξεις για θεραπευτικά οφέλη της κάνναβης, ιδιαίτερα πιθανόν για κάποιες μη κινητικές εκδηλώσεις της νόσου, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της στην ΝΠ. Απαιτούνται περισσότερες άρτια μεθοδολογικά κλινικές μελέτες για να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φαρμακευτικής κάνναβης στην κλινική πράξη στη ΝΠ.

Βιβλιογραφίες

1. G.P.s.D. Collaborators., "Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016", Lancet Neurol 17(11): 939-953, 2018.
2. Mouhamed Y., Vishnyakov A., Qorri B., Sambi M., Frank SS., Nowierski C., et al, "Therapeutic potential of medicinal marijuana: an educational primer for health care professionals", Drug Healthc Patient Saf 10:45-66, 2018.
3. Garcia C., Palomo-Garo C., Gomez-Galvez Y., Fernandez-Ruiz J., "Cannabinoid-dopamine interactions in the physiology and physiopathology of the basal ganglia", Br J Pharmacol 173(13): 2069-79, 2016.
4. Antonazzo M., Botta M., Bengoetxea H., Ruiz-Ortega J.Á., Morera-Herreras T., "Therapeutic potential of cannabinoids as neuroprotective agents for damaged cells conducing to movement disorders", Int Rev Neurobiol 146:229-257, 2019.
5. Busquets Garcia A., Soria-Gomez E., Bellocchio L., Marsicano G., "Cannabinoid receptor type-1: breaking the dogmas", F1000Res 24;5, 2016.
6. Fernández-Ruiz J., "The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction", Br J Pharmacol 156(7):1029-40, 2009.
7. Gorriti MA., Rodriguez de Fonseca F., Navarro M., Palomo T., "Chronic (-)-Δ^9-tetrahydrocannabinol treatment induces sensitization to the psychomotor effects of amphetamine in rats", Eur J Pharmacol 365: 133-142, 1999.
8. Mezey E., Toth ZE., Cortright DN., Arzubi MK., Krause JE., Elde R., et al, "Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human", Proc Natl Acad Sci USA 97: 3655-3660, 2000.
9. Ferré S., Goldberg SR., Lluis C., Franco R., "Looking for the role of cannabinoid receptor heteromers in striatal function", Neuropharmacology 1:226-34, 2009.
10. García C., Palomo-Garo C., Gómez-Gálvez Y., Fernández-Ruiz J., "Cannabinoid-dopamine interactions in the physiology and physiopathology of the basal ganglia", Br J Pharmacol 173(13):2069-79, 2016.
11. Fernández-Ruiz J., Romero J., Velasco G., Tolón RM., Ramos JA., Guzmán M., "Cannabinoid CB2 receptor: a new target for the control of neural cell survival?", Trends Pharmacol Sci 28:39-45, 2007.
12. Atakan Z., "Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals", Ther Adv Psychopharmacol 2:241-254, 2012.
13. Thomas A., Baillie GL., Phillips AM., Razdan RK., Ross RA., Pertwee RG., "Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro", Br J Pharmacol 150:613-623, 2007.
14. Murillo-Rodriguez E., Palomero-Rivero M., Millan-Aldaco D., Mechoulam R., Drucker-Colin R., "Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats", Life Sci 88:504-511, 2011.
15. Lastres-Becker I., Molina-Holgado F., Ramos JA., Mechoulam R., Fernandez-Ruiz J., "Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease", Neurobiol Dis 19:96-107, 2005.
16. Fernandez-Espejo E., Caraballo I., de Fonseca FR., El Banoua F., Ferrer B., Flores JA., et al., "Cannabinoid CB1 antagonists possess antiparkinsonian

efficacy only in rats with very severe nigral lesion in experimental parkinsonism", Neurobiol Dis 18:591-601,2005.
17. Chung YC., Bok E., Huh SH., Park JY., Yoon SH., Kim SR., et al., "Cannabinoid receptor type 1 protects nigrostriatal dopaminergic neurons against MPTP neurotoxicity by inhibiting microglial activation", J Immunol 187:6508-6517, 2011.
18. Junior NCF., Dos-Santos-Pereira M., Guimarães FS, Del Bel E., "Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson's Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia", Neurotox Res 37(1):12-29, 2020.
19. Martinez A., Macheda T., Morgese MG., Trabace L., Giuffrida A., "The cannabinoid agonist WIN55212-2 decreases L-DOPA-induced PKA activation and dyskinetic behavior in 6-OHDA-treated rats", Neurosci Res 72:236-242, 2012.
20. Perez-Rial S., Garcia-Gutierrez MS., Molina JA., Perez-Nievas BG., Ledent C., Leiva C., et al., "Increased vulnerability to 6-hydroxydopamine lesion and reduced development of dyskinesias in mice lacking CB1 cannabinoid receptors", Neurobiol Aging 32: 631-645, 2011.
21. Frankel JP., Hughes A., Lees AJ., Stern GM., "Marijuana for parkinsonian tremor", J Neurol Neurosurg 53(5): 436, 1990.
22. Venderova K., Ruzicka E., Vorisek V., Visnovsky P., "Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms", Mov Disord 19(9): 1102-6, 2004.
23. Zuardi AW., Crippa JA., Hallak JE., Pinto JP., Chagas MH., Rodrigues GG., et al., "Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease", J Psychopharmacol (Oxford, England) 23(8): 979-83, 2009.
24. Lotan I., Treves TA., Roditi Y., Djaldetti R., "Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study", Clin neuropharmacol 37(2): 41-4, 2014.
25. Finseth TA., Hedeman JL., Brown RP. 2nd, Johnson KI., Binder MS., Kluger BM., "Self-reported efficacy of cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson's disease patients in colorado", Evid Based Complement Alternat Med. 2015:874849, 2015.
26. Yust-Katz S., Hershkovitz R., Gurevich T., Djaldetti R., "Pain in Extrapyramidal Neurodegenerative Diseases", Clin J Pain 33(7): 635-639, 2017.
27. Shohet A., Khlebtovsky A., Roizen N., Roditi Y., Djaldetti R., "Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease", Eur J Pain 21(3): 486-493, 2017.
28. Balash Y., Bar-Lev Schleider L., Korczyn AD., Shabtai H., Knaani J., et al., "Medical Cannabis in Parkinson Disease: Real-Life Patients' Experience", Clin Neuropharmacol 40(6): 268-272, 2017.
29. Kindred JH., Li K., Ketelhut NB., Proessl F., Fling BW., Honce JM., et al., "Cannabis use in people with Parkinson's disease and Multiple Sclerosis: A web-based investigation", Complement Ther Med 33: 99-104, 2017.
30. Chagas MH., Eckeli AL., Zuardi AW., Pena-Pereira MA., Sobreira-Neto MA., Sobreira ET. et al., "Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series", J Clin Pharm Ther 39(5) 564-6, 2014.
31. Sieradzan KA., Fox SH., Hill M., Dick JP., Crossman AR., Brotchie JM., "Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study", Neurology 57(11): 2108-11, 2001.
32. Carroll CB., Bain PG., Teare L., Liu X., Joint C., Wroath C. et al., "Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study", Neurology 63(7): 1245-50, 2004.
33. Mesnage V., Houeto JL., Bonnet AM., Clavier I., Arnulf I., Cattelin F. et al., "Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and Parkinson disease", Clin Neuropharmacol 27(3):108-10, 2004.
34. Chagas MH., Zuardi AW., Tumas V., Pena-Pereira MA., Sobreira ET., Bergamaschi MM. et al., "Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial", J Psychopharmacol 28(11):1088-98, 2014.
35. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al., "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials", BMJ 343:d5928, 2011.
36. Stang A., "Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses", Eur J Epidemiol 25(9):603-5, 2010.
37. Ghosh M., Naderi S., "Cannabis and Cardiovascular Disease", Curr Atheroscler Rep 21(6) 21: 2019.
38. Gilman JM., Kuster JK., Lee S., Lee MJ., Kim BW., Makris N., ''Cannabis use is quantitatively associated with nucleus accumbens and amygdala abnormalities in young adult recreational users", J Neurosci 34(16):5529-38, 2014 .
39. Weiland BJ., Thayer RE., Depue BE., Sabbineni A., Bryan AD., Hutchison KE., "Daily marijuana use is not associated with brain morphometric measures in adolescents or adults", J Neurosci 35(4) 1505-12, 2015.

40. van der Steur SJ., Batalla A., Bossong MG., "Factors Moderating the Association Between Cannabis Use and Psychosis Risk: A Systematic Review", Brain Sci 10(2), 2020.
41. Hézode C., Zafrani ES., Roudot-Thoraval F., Costentin C., Hessami A., Bouvier-Alias M., "Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C", Gastroenterology 134(2): 432-9, 2008.
42. Grant KS., Petroff R., Isoherranen N., Stella N., Burbacher TM., "Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development", Pharmacol Ther 182: 133-151, 2018.
43. Bertrand KA., Hanan NJ., Honerkamp-Smith G., Best BM., Chambers CD., "Marijuana Use by Breastfeeding Mothers and Cannabinoid Concentrations in Breast Milk", Pediatrics 142(3), 2018).
44. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. Mayo Clin Proc. 94(9):1840-1851, 2019.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ