

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJ DOMEN OBLAK

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

Univerza v *Ljubljani*
Fakulteta *za farmacijo*



MAJ DOMEN OBLAK

**SISTEMATIČNI PREGLED IN METAANALIZA
UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI KANABINOIDOV ZA
PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE SLABOSTI IN
BRUHANJA**

**THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF CANNABINOIDS
FOR PREVENTION AND TREATMENT OF NAUSEA AND
VOMITING: SYSTEMATIC REVIEW AND META-
ANALYSIS**

UNIVERZITETNI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

Diplomsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

ZAHVALA

Pred vsemi ljudmi gre zahvala najprej Jezusu Kristusu, mojemu stvarniku in odrešeniku, da me je, tako kot v preteklosti, tudi pri diplomski nalogi pripeljal skozi ter mi vlil voljo in moč, da dokončam, kar sem začel. Njemu vsa čast in večna oblast, amen.

Izredno hvaležen sem svojemu mentorju Igorju Locatelliju, ki je tekom izdelave diplomske naloge pokazal, zakaj si zasluži naziva doc. in dr. Strokovno je podkovan, korekten, potrpežljiv, dosleden in natančen, po drugi strani pa zna težko snov razložiti na telebanom dosegljiv način. Brez njega diplomska naloga ne bi bila, kar je nastala. Vse napake v diplomski nalogi so zgolj moj prispevek. Bog mu povrni za vse in mu pomnoži modrost tako v poklicnem kot zasebnem življenju.

Zahvaljujem se Bernardi Zalar, Marjanu Šavliju in Barbari Hojkar-Šavli za prostovoljno pomoč pri lekturi diplomske naloge. Brez vas bi le-ta še vedno vsebovala mnogo (sicer dobro skritih) napak. Hvala tudi za molitve. Previdnost Svetega Duha naj bo z vsemi. Zahvaljujem se cerkvi Adventistov sedmega dne v Kranju, da je tako goreče molila zame. Naj bo po vas še naprej slavljen Nebeški Oče, ki nas ljubi z večno ljubeznijo.

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelal samostojno pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Ljubljana, 2016
Maj Domen Oblak

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm.

Članica komisije: doc. dr. Irena Prodan Žitnik, mag. farm.

Mentor: doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

KAZALO

POVZETEK	III
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VII
1. UVOD	1
1.1 KANABINOIDNI RECEPTORJI	2
1.1.1 CB1 RECEPTORJI	2
1.1.2 CB2 RECEPTORJI	3
1.2 KANABINOIDI	4
1.2.1 DRONABINOL	5
1.2.2 NABILON	7
1.2.3 LEVONANTRADOL	8
1.3 SLABOST IN BRUHANJE.....	9
1.3.1 PREPREČEVANJE SLABOSTI IN BRUHANJA Z ZDRAVILI	9
1.3.2 VREDNOTENJE STOPNJE SLABOSTI.....	9
1.3.3 OD KEMOTERAPIJE POVZROČENA SLABOST IN BRUHANJE.....	12
1.3.4 POOPERATIVNA SLABOST IN BRUHANJE.....	13
1.4 METAANALIZA.....	13
2. NAMEN DELA	15
3. MATERIALI IN METODE	16
3.1 SISTEMATIČNI PREGLED	16
3.2 IZBOR RAZISKAV	16
3.2.1 UČINKOVITOST IN VARNOST KANABINOIDOV	17
3.2.2 PARAMETRI ZA VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI	17
3.3 IZVEDBA METAANALIZE	18
4. REZULTATI.....	20
4.1 SISTEMATIČNI PREGLED IN IZBOR RAZISKAV	20
4.2 UČINKOVITOST KANABINOIDOV	25
4.2.1 UČINKOVITOST DRONABINOLA.....	25
4.2.1.1 Odsotnost bruhanja pri dronabinolu (vseh 10 raziskav).....	25
4.2.1.2 Odsotnost slabosti pri dronabinolu (vseh 10 raziskav).....	27
4.2.1.3 Povprečen volumen bruhanja pri dronabinolu.....	29
4.2.1.4 Povprečna stopnja slabosti pri dronabinolu	29
4.2.2 UČINKOVITOST DRONABINOLA (PODPORNA TERAPIJA).....	30
4.2.2.1 Odsotnost bruhanja pri dronabinolu (podporna terapija).....	30
4.2.2.2 Odsotnost slabosti pri dronabinolu (podporna terapija).....	32
4.2.3 UČINKOVITOST IZVLEČKA KONOPLJE (THC IN CBD)	33
4.2.3.1 Odsotnost bruhanja in odsotnost slabosti pri izvlečku konoplje	33
4.2.4 UČINKOVITOST NABILONA	34
4.2.4.1 Odsotnost slabosti pri nabilonu.....	34
4.3 VARNOST KANABINOIDOV	35
4.3.1 VARNOST DRONABINOLA.....	35
4.3.1.1 Pojavnost dremavosti (somnia) pri dronabinolu	35
4.3.1.2 Pojavnost omotice (dizziness) pri dronabinolu.....	36

4.3.1.3 Pojavnost zadetosti pri dronabinolu	36
4.3.1.4 Pojavnost sedacije pri dronabinolu	37
4.3.1.5 Pojavnost onemogočajočih neželenih učinkov pri dronabinolu	38
4.3.2 VARNOST DRONABINOLA (PODPORNA TERAPIJA).....	39
4.3.2.1 Pojavnost dremavosti pri dronabinolu (podporna terapija).....	39
4.3.2.2 Pojavnost omotice pri dronabinolu (podporna terapija).....	39
4.3.2.3 Pojavnost suhih ust pri dronabinolu (podporna terapija)	40
4.3.2.4 Pojavnost disforije pri dronabinolu (podporna terapija).....	40
4.3.2.5 Pojavnost onemogočajočih neželenih učinkov pri dronabinolu (podporna terapija).....	41
4.3.3 VARNOST IZVLEČKA KONOPLJE (THC + CBD).....	42
4.3.3.1 Pojavnost dremavosti pri izvlečku konoplje	42
4.3.3.2 Pojavnost omotice pri izvlečku konoplje	42
4.3.3.3 Pojavnost suhih ust pri izvlečku konoplje.....	43
4.3.3.4 Pojavnost izčrpanosti (fatigue) pri izvlečku konoplje	43
4.3.4 VARNOST NABILONA.....	44
4.3.4.1 Pojavnost dremavosti pri nabilonu.....	44
4.3.4.2 Pojavnost omotice pri nabilonu	44
4.3.4.3 Pojavnost suhih ust pri nabilonu	45
4.3.4.4 Pojavnost znižanega tlaka pri nabilonu	45
4.3.4.5 Pojavnost onemogočajočih neželenih učinkov pri nabilonu	46
5. RAZPRAVA	47
6. SKLEP	50
7. LITERATURA	51

POVZETEK

Ozadje: Konoplja ima dolgo zgodovino medicinske rabe. V evropsko medicino so jo uvedli iz Indije leta 1842, da bi z njo zdravili mišične in tetanusne krče, revmatizem, steklino in epilepsijo. Konoplja vsebuje več kot 460 kemijskih snovi, od tega 66 spojin iz skupine kanabinoidov, med katerimi je glavna sestavina delta-9-tetrahidrokanabinol (THC). Kanabinoidi se v splošnem delijo na fitokanabinoide (tj. pridobljene iz rastlin), endokanabinoide (telesu lastne snovi) in sintetične kanabinoide. V telesu delujejo na kanabinoidne receptorje in s tem zavirajo sproščanje živčnih prenašalcev v možganih. Kanabinoidi so morda dobra terapevtska možnost za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja pri tistih posameznikih, ki se slabo odzivajo na običajna zdravila (tj. antiemetike). Zaradi neželenih učinkov je njihova uporaba lahko omejena.

Namen: Ovrednotiti učinkovitost in varnost kanabinoidov pri preprečevanju in zdravljenju slabosti in bruhanja.

Metode: Raziskave smo iskali po naslednjih podatkovnih bazah: PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov in EU Clinical Trials Registry. Datumsko smo se omejili navzgor, in sicer do maja 2016. Jezik iskanja je bil angleščina. Metaanalizo smo izvedli s pomočjo programa Review Manager 5.3 in rezultate podali v obliki drevesnega diagrama.

Merila izbora: Vključili smo randomizirane dvojno slepe, s placebom nadzorovane raziskave, kjer so raziskovali antiemetični učinek kanabinoidov.

Rezultati: Vključili smo 16 randomiziranih kontroliranih placebo raziskav vzporednega in navzkrižnega tipa. Večina udeležencev je doživljala od kemoterapije sproženo slabost in bruhanje, ena raziskava pa je proučevala pooperativno slabost in bruhanje. Dronabinol (kot mono- ali podporna terapija) in nabilon sta učinkovita pri zmanjševanju pojavnosti slabosti pri kemoterapiji. Dokazov o njuni učinkovitosti pri pooperativni slabosti in bruhanju ni. V primeru monoterapije imata oba značilen vpliv na pojavnost NU, tudi takšnih, ki onemogočajo nadaljevanje raziskave. Podporna terapija dronabinola pa značilnega vpliva na pojavnost NU (in onemogočajočih NU) nima. Zaradi premajhnega števila udeležencev se ne moremo opredeliti do učinka izvlečka konoplje na slabost in bruhanje, do učinka

dronabinola na zmanjševanje stopnje slabosti ter podporne terapije dronabinola in monoterapije nabilona na pojavnost bruhanja.

Sklepi: Kanabinoidi izkazujejo antiemetične učinke, vendar je zaradi NU njihova uporaba omejena. Najverjetneje bi bili uporabni v tistem segmentu pacientov, ki zaradi kemoterapije doživljajo znatno slabost in bruhanje, kjer bi bili neželeni učinki kanabinoidov sprejemljivejši od neželenih učinkov kemoterapije. Potrebne so dodatne raziskave, v katerih bi kanabinoide primerjali z novejšimi antiemetičnimi učinkovinami.

Ključne besede: dronabinol, nabilon, levonantradol, slabost, bruhanje.

ABSTRACT

Background: Cannabis has had a long history of medicinal use. It was introduced to Europe from India in 1842 to treat muscle and tetanus spasms, rheumatism, rabies, and epilepsy. Cannabis contains over 460 chemical substances, of which 66 are identified as cannabinoids, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) being the main constituent. Cannabinoids are divided into three general groups: phytocannabinoids (plant extracts), endocannabinoids (endogenous to body), and synthetic cannabinoids. By interacting with the cannabinoid receptors in the body, they repress neurotransmitter release in the brain. Cannabinoids might be a good therapeutic option in preventing and treating refractory nausea and vomiting conditions. Their widespread medicinal use may be limited by their adverse events.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of cannabinoids in prevention and treatment of nausea and vomiting.

Search methods: We identified studies by searching the following electronic databases: PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, and EU Clinical Trials Registry. The search was made for all the relevant studies in English, published until May 2016. Metaanalysis was performed using Review Manager 5.3 (computer program). The results are introduced using forest plots.

Selection criteria: We included double-blinded randomised controlled trials that compared a cannabis-based medication with placebo.

Results: We included 16 randomised controlled placebo trials of parallel and crossover designs. The majority of studies explored the effect of cannabinoids on chemotherapy induced nausea and vomiting, and there was one study with postoperative nausea and vomiting. Dronabinol (as mono- or adjuvant therapy) and nabilone are efficacious in reducing the occurrence of chemotherapy induced nausea and vomiting. On the other hand, there is no evidence of their efficacy in postoperative nausea and vomiting. In the case of monotherapy, both exhibit significance in producing side effects and dropouts due to side effects. Adjuvant therapy, however, does not produce side effects (and dropouts) significantly. Due to a limited number of studies, the efficacy of cannabis extract in

preventing nausea and vomiting, the efficacy of dronabinol in lowering degree of nausea, and the efficacy of dronabinol adjuvant therapy and nabilone monotherapy in preventing vomiting was inconclusive.

Conclusions: Cannabinoids express antiemetic effects, but their usefulness is limited by their adverse effects. The benefit would perhaps be greatest in the segment of patients experiencing severe chemotherapy induced nausea and vomiting, in the which patients would thus prefer cannabinoid adverse effects to chemotherapy adverse effects. More studies are needed, where cannabinoids would be compared to newer antiemetics.

Key words: dronabinol, nabilone, levonantradol, nausea, vomiting.

SEZNAM OKRAJŠAV

Δ^9 -THC – delta-9-tetrahidrokanabinol, THC

Δ^8 -THC – delta-8-tetrahidrokanabinol

5-HT – 5-hidroksitriptamin

AIDS – sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti

CB1 – kanabinoidni receptor 1

CB2 – kanabinoidni receptor 2

CBC – kanabikromen

CBD – kanabidiol

CBG – kanabigerol

CBL – kanabiciklol

CBN – kanabinol

CINV – od kemoterapije povzročena slabost in bruhanje

CTCAE – skupna merila izrazoslovja neželenih dogodkov (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

EU – Evropska unija

FLIE – pokazatelj učinkovitosti preživetja - bruhanje (Functional Living Index-Emesis)

GABA – gamaaminomaslena kislina

IZ – interval zaupanja

MANE – Morrowova ocena slabosti in bruhanja (Morrow Assessment of Nausea and Emesis)

MEDLINE – Analiza medicinske literature in sistem spletnega dostopa (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)

MH – Mantel-Haenszel metoda

NMDA – N-metil-D-aspartat

NSAID – nesteroidna antiinflamatorna zdravila

NU – neželeni učinek

OR – razmerje obetov

OŽS – osrednji živčni sistem

PCP – proklorperazin

PONV – pooperativna slabost in bruhanje

PubMed – Javni/založba MEDLINE (Public/Publisher MEDLINE)

RevMan – Review Manager

RR – relativno tveganje

SD – standardna deviacija

WMD – weighted mean difference (tehtana povprečna razlika)

1. UVOD

Konoplja (lat. *Cannabis sativa*) je rastlina enoletnica iz rodu *Cannabis*, družine Cannabaceae, tako uvrščena po Karlu Linneju leta 1753. Skozi zgodovino so jo ljudje gojili kot vir industrijskih vlaken, za olje iz njenih semen, hrano, v razvedrilo, za verska in duhovna razpoloženja ter v medicinske namene (1, 2). Leta 1839 so odkrili njeno protibolečinsko, apetit vzbujujoče, antiemetično, mišično relaksantno in protikrčno delovanje (3). Za lajšanje dismenoreje so jo predpisali celo kraljici Viktoriji (4). V Britanski farmakopeji sta bila izvleček in tinktura konoplje dostopna več kot sto let (5). Iz Ameriške farmakopeje so jo odstranili leta 1942, s čimer je izgubila svojo terapevtsko legitimnost (6), v Evropi pa so jo prepovedali leta 1971 s Konvencijo o psihotropnih učinkovinah, ki jo je uvedla Organizacija združenih narodov (7). V zadnjem času je konoplja postala središče raziskovanja (7-11) in ponekod zakonsko dovoljena v medicinske namene, in sicer proti krčem (spazmom) pri multipli sklerozi in poškodbi hrbtenjače (12-15), proti bolečinam (16, 17), pri boleznih živčevja, povezanih z AIDS-om (18, 19), nevroloških motnjah (20-22) in želodčno-črevesnih obolenjih (23, 24). Poznamo tri podvrste konoplje: *sativa*, *indica* in *ruderalis*; najpogostejša od njih je *sativa* (7). Glavna priprava iz rastline sta marihuana in hašiš. Marihuana je mehiški izraz, s katerim so prvotno poimenovali poceni tobak, danes pa z njim imenujemo posušene liste in cvetove konoplje. Hašiš, arabsko ime za indijsko konopljo, označuje njeno viskozno smolo.

Glavna psihoaktivna snov v konoplji je delta-9-tetrahidrokanabinol (Δ^9 -THC, THC). Poleg nje vsebuje rastlina še delta-8-tetrahidrokanabinol (d-8-THC), kanabinol (CBN), kanabidiol (CBD), kanabiciklol (CBL), kanabikromen (CBC) in kanabigerol (CBG). Ti so prisotni v majhnih količinah in nimajo bistvenega psihotropnega učinka glede na glavno snov (26), vseeno pa vplivajo na skupen učinek (27).

Akutni učinki uporabe konoplje so dobro poznani (28, 29); inducira psihoaktivno, rahlo evforično, sproščujočo omamo, imenovano »zadetost«, ki vodi do blagih sprememb psihomotornih in kognitivnih funkcij (28, 29). V nekaterih primerih lahko konoplja povzroči neželene učinke tesnobe, panike in preganjavice, zelo poredko pa nastopi akutna psihoza z blodnjami in prividi (28, 29). Pogosti uporabniki lahko razvijejo amotivacijski

sindrom (28, 29). Konoplja prav tako zviša srčno frekvenco, zniža tlak zaradi vazodilatacije, povzroči suha usta in omotico (28, 29). Klinični učinek THC je dvofazen: najprej nastopita spodbuda in navdušenje, katerima sledi zaspanost in spokojnost (30).

Glavna presnovka THC-ja v telesu, kanabinol (šibko psihoaktiven) in kanabidiol (ni psihoaktiven), so identificirali okoli leta 1940 (2, 41). Leta 1964 (32) so THC prvič izolirali, sintetizirali in stereokemično opredelili (2). Njegova najvišja koncentracija je v cvetu ženske rastline. S pomočjo selektivnega gojenja so med leti 1993 in 2003 znatno povečali vsebnost THC-ja v konoplji z 1-3 % (kakršna je bila v zgodovinskem obdobju »flower power«) na 6-13 % in več. Zato imajo lahko današnji uporabniki konoplje bistveno drugačno izkušnjo od svojih pionirjev. Konoplja lahko vsebuje preko 60 klasičnih kanabinoidnih spojin (tricikličnih dibenzopiranolov), nekatere od njih (npr. kanabidiol) pa uravnavajo, kakšen bo odziv uporabnika na THC (2, 31, 33).

1.1 KANABINOIDNI RECEPTORJI

V telesu poznamo dva tipa kanabinoidnih receptorjev: CB1 in CB2 (34, 35). Receptor CB1 je leta 1988 odkril Devane (36), CB2 pa leta 1993 Munro (37). Pokazali so, da receptorja spadata v skupino z G proteinom sklopljenih receptorjev in da njuna aktivacija inhibira adenilat ciklazo (38). Ta tipa receptorjev in telesu lastne snovi, tj. endokanabinoidi, ki se nanju vežejo (anandamid (39), 2-arahidonoilglicerol (40, 41), noladin eter (115)), skupaj imenujemo endokanabinoidni sistem (42).

1.1.1 CB1 RECEPTORJI

CB1 so najštevilčnejši z G proteinom sklopljeni receptorji v možganih. Njihova številčnost je enaka ali večja od GABA receptorjev in receptorjev za glutamatne ionske kanalčke (43). Nahajajo se predvsem v osrednjem živčnem sistemu (OŽS). Največjo koncentracijo imajo v črnini (substantia nigra), bazalnih ganglijah in delu hipokampusa, kar je vzrok za njihov vpliv na psihomotoriko, zaznavanje in spomin. Dosti manj pa jih je v možganskem deblu, zato je tveganje za respiratorno depresijo pri uporabi kanabinoidov majhno (44-46). V možganskih skorjah se CB1 receptorji v najvišjih koncentracijah nahajajo znotraj limbične skorje ter v manjšem delu znotraj senzorične skorje, kar namiguje na to, da imajo kanabinoidi pomembno vlogo pri uravnavanju spoznavnosti (kognicije) in mnogo manjšo

pri obdelavi čutnih dražljajev (44). CB1 v hipotalamusu vplivajo na apetit, telesno maso in krvi tlak. Agonističen učinek kanabinoidov so tako že uporabljali za spodbudo apetita pri kroničnih boleznih (47), z antagonističnim vplivom na CB1 pa se sproži bruhanje (48). CB1 receptorje najdemo še v periakveduktalnem sivem dorzalnem rogu in na presinaptičnih živčnih membranah GABAenergičnih interneuronov (47, 49-52). Tu povzročajo hiperpolarizacijo nevronov z blokado kalcijevih kanalčkov, aktivacijo kalijevih kanalčkov in inhibicijo adenilat ciklaze aktivnosti (46, 53-55). Kanabinoidi z vezavo na presinaptične kanabinoidne receptorje zavrejo sproščanje živčnih prenašalcev (glutamat, acetilholin, noradrenalin) (53, 56- 60, 157). CB1 receptorje najdemo v manjši meri tudi izven OŽS (vranica, nadledvičnica, srce, prostata, maternica, jajčniki, moda, periferni živčni končiči in presinaptično na simpatičnih živčnih končičih), kar verjetno prispeva k določenim neželenim učinkom, kot je simpatična inhibicija in ortostatska hipotenzija (46). Zelo verjetno je, da periferni CB1 receptorji in receptorji CB2 dajo svoj prispevek k osrednjim (centralnim) CB1 receptorjem za protibolečinski učinek (62).

1.1.2 CB2 RECEPTORJI

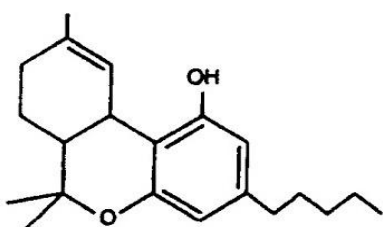
Za razliko od CB1 pa se velika večina CB2 receptorjev nahaja izven OŽS. Periferno se nahajajo na B in T limfocitih, monocitih in celicah ubijalkah, kjer delujejo kot zavirajoč modulator funkcij imunskih celic (63, 64). V OŽS jih najdemo na mikroglijah (38), striatumu, hipokampusu in talamusu (158-160) ter v ventralnem tegmentalnem področju (161). Tako kot CB1, je tudi CB2 receptor sklopljen z G proteinom, razlikuje pa se v tem, da ne vpliva na pretočnost ionov, kljub temu da inhibira adenilat ciklazo (53, 55, 65- 67). Agonisti CB2 lahko inhibirajo nocicepcijo (tj. zavrejo zaznavanje bolečine) (68). Raziskave kažejo, da imajo CB2 receptorji verjetno vlogo v postopku zasvojenosti (kokain, nikotin, etanol) (162-165).

1.2 KANABINOIDI

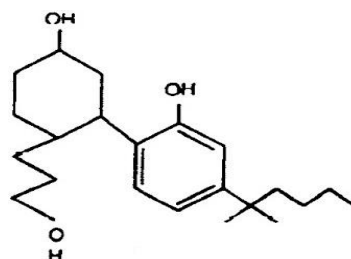
Na CB1 in CB2 receptor se vežejo tako telesu lastne (endokanabinoidi) kot telesu nelastne učinkovine (eksokanabinoidi). Poglavitna razlika med skupinama je, da endokanabinoide presnovno razgrajuje zunajcelična amid hidrolaza, medtem ko so eksokanabinoidi nanjo odporni. Izid tega je, da se lokalna specifičnost delovanja eksokanabinoidov izgubi, zato delujejo sistemsko (71, 72, 73). Povedano drugače, telo uravnava delovanje endokanabinoidov elegantneje.

Po kemijski zgradbi lahko kanabinoidne agoniste razdelimo v vsaj štiri razrede:

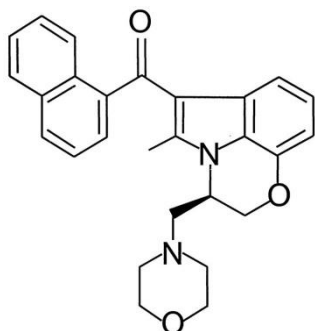
- klasični kanabinoidi (triciklični dibenzopirani) [slika 1]
- biciklični kanabinoidi (nimajo dimetildihidropiranskega obroča) [slika 2]
- aminoalkilindoli (kanabimimetiki) [slika 3]
- maščobnokislinski amidi in estri (eikozanoidi) [slike 4-6]



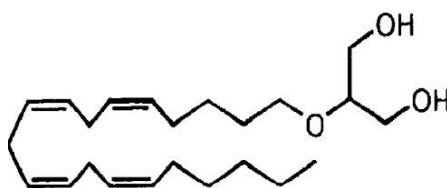
Slika 1: Kemijska struktura
klasičnega kanabinoida



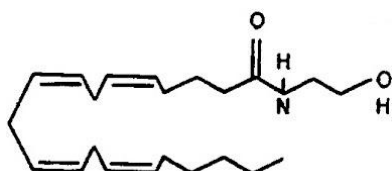
Slika 2: Kemijska struktura
bicikličnega kanabinoida



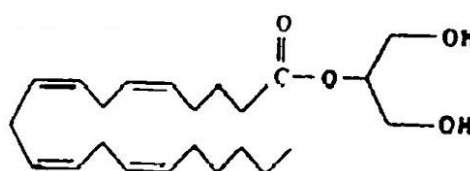
Slika 3: Kemijska struktura
aminoalkilindola



Slika 4: Kemijska struktura noladin etra



Slika 5: Kemijska struktura
anandamida



Slika 6: Kemijska struktura 2-arahidonoilglicerola

Za aktivnost kanabinoida so ključni trije deli (156) njegove molekule:

- benzopiranski obroč
- fenolna hidroksilna na A obroču
- stranska alkilna veriga na A obroču (vsaj propil)

Trenutno obstajajo trije sintetični kanabinoidi, ki so bili ovrednoteni v kliničnih poskusih in uradno priznani za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja pri rakavih bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo (indikacije za pooperativno slabost in bruhanje nimajo). To so dronabinol, nabilon in levonantradol. Poleg teh se pri eni izmed študij srečamo z zdravilom Sativex®, v katerem je naravni izvleček konoplje, ki vsebuje THC in CBD. Strukturne razlike med THC in dronabinolom ni. Prvi je izoliran iz naravnega izvlečka rastline (fitokanabinoid), drugi pa je pridobljen sintetično. Za potrebe te diplomske naloge bomo ti dve snovi enačili. Njuni rezultati bodo podani enotno kot dronabinol.

Kanabinoidi so med drugim tudi nekompetitivni inhibitorji serotoninskih receptorjev, kar lahko delno razloži njihovo antiemetično delovanje (68-70).

1.2.1 DRONABINOL



Slika 7: Kemijska struktura dronabinola (Δ^9 -THC)

l(6a*R-trans*)-6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*H*-dibenzo[*b,d*]piran-1-ol (132)

Dronabinol (Marinol®) je sintetični Δ^9 -THC (slika 7). Deluje agonistično na receptorje CB1 in CB2. Njegovi učinki so centralno simpatomimetični, ki se lahko kažejo kot tahikardija in konjunktivalna injekcija (draženo in rdeče zrklo), znižan ali zvišan tlak, ortostatska hipotenzija ali sinkopa ob hitrem prehodu v stoječ položaj. Prav tako se izrazijo povratni učinki na apetit, razpoloženje, spoznavnosti, pomnjenja in dožemanja, ki so odvisni od velikosti odmerka ter se bistveno razlikujejo od uporabnika do uporabnika, in pa seveda antiemetični učinek (166). Uporablja se v primerih anoreksije in kaheksije pri bolnikih z AIDS-om (61).

Po peroralnem vnosu prične delovati po 30 do 60 minutah in doseže vrh delovanja po 2 do 4 urah. Učinki trajajo 4 do 6 ur, z izjemo spodbude apetita, ki je tudi do 24 ur in več. Ob dolgotrajni uporabi se za nekatere farmakološke učinke razvijeta tahifilaksa (akutno zmanjšanje odziva) in toleranca (166).

Dronabinol se v telo absorbira skoraj v celoti (90-95 %), zaradi presnove prvega prehoda pa sistemski obtok doseže le 10-20 % učinkovine. Zaradi lipofilnosti ima velik navidezni volumen porazdelitve (~ 10 l/kg) (166). Obstaja velika variabilnost v maksimalnih plazemskih koncentracijah med posamezniki, kadar se učinkovino jemlje peroralno (pri nekaterih posameznikih se lahko ta interval zamakne za 4 do 6 ur (83-85)); pri intravenskem vnosu pa so plazemske koncentracije predvidljivejše (82).

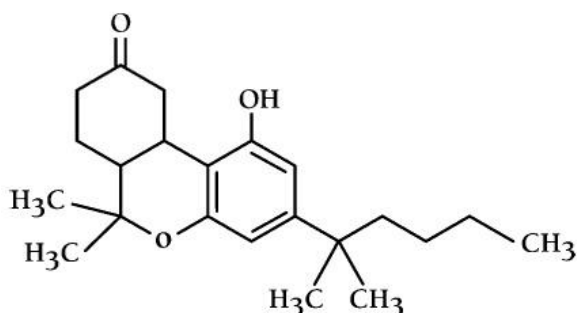
Dronabinol (in v splošnem kanabinoide) v telesu presnovita skupina encimov, imenovana citokrom p450 (poddružini 2C in 3A) in aldehyd oksigenaza (86). Dronabinol se presnovi s hidroksilacijo metilne skupine na 11. mestu (87-89). Tako presnova dronabinola v glavnem teče do 11-OH-THC. Presnovek je še vedno psihoaktiven in se nadalje oksidira do 11-COOH-THC. Pri ljudeh in živalih so identificirali preko 100 presnovkov, vendar sta ta dva v večini (90).

Eliminacija dronabinola poteka po dveh fazah, začetna razpolovna doba je 4 ure, terminalna pa 25 do 36 ur. To je posledica velikega volumna porazdelitve, zaradi česar se dronabinol in njegovi presnovki lahko izločajo v nizkih deležih skozi daljši časovni interval. Več kot polovica dronabinola se izloči z blatom in petina z urinom. Glavni presnovek v blatu je 11-OH-THC, v urinu pa sta to 11-COOH-THC in ester glukuronske kisline (92).

Kombinacija dronabinola in proklorperazina zmanjša neželene učinke kemoterapije bolj kot monoterapija katerega koli izmed njiju (95). Kombinacija dronabinola in setrona (serotoninskega antagonista) nima prednosti pred monoterapijo pri zakasneli slabosti in bruhanju (93). Uporaba alkohola ali benzodiazepinov s kanabinoidi poveča učinek sedacije (97). Kombinacija kanabinoidov in opioidov dodatno zmanjša zaznavo bolečine (98). Kanabinoidi zmanjšajo antipsihotične učinke nevroleptikov (99). Indometacin in ostali NSAID-i (nesteroidna antiinflamatorna zdravila) zmanjšajo kanabinoidne učinke tako, da

zmanjšajo osebni občutek »zadetosti«, tahikardijo in učinke proti glavkomu (99-102). Nikotin lahko potencira učinke kanabinoidov (103). Nekatera zdravila vplivajo na izražanje receptorjev CB1: deksametazon zmanjša njihovo izražanje za 30 %, D2 antagonisti ga povečajo za 45 % in NMDA (N-metil-D-aspartat) antagonisti ga zmanjšajo za 30-50 % (104-107).

1.2.2 NABILON



Slika 8: Kemijska struktura nabilona

trans(+)-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6a,7,8,10,10a-heksakidro-1-hidroksi-6,6-dimetil-9H-dibenzo(b,d),piran-9-on (132)

Za dronabinol je značilna metilna skupina na mestu C9 (obroč C, tj. »najbolj levi«) in pentilna stranska veriga. Če slednjo zamenjamo z dimetilheptilom, dobimo nabilon, ki ima nekaj stokrat večjo aktivnost svojih presnovkov (153). Poleg omenjene stranske verige ima nabilon ketonsko skupino namesto metila na C9. To ima za izid večji učinek in drugačen farmakološki profil glede na dronabinol (83).

Nabilon (Cesamet®) je agonist receptorja CB1, s čimer v telesu povzroča podobne učinke kot so omenjeni pri dronabinolu. Ob kronični uporabi nabilona (in v splošnem kanabinoidov) pride do razvoja receptorske tolerance (76- 79). Ta se lahko sčasoma razvije tudi kot rezultat sprememb v tipu G proteina, ki interagira s CB1 receptorji (75, 80). Jemanje kanabinoidov na daljši rok negativno vpliva na sposobnost pomnjenja (68, 81).

Absorpcija nabilona je skoraj popolna. Biološka uporabnost je 96 %, maksimalne koncentracije doseže po 4 urah (83). Zaradi lipofilnosti se nabilon v veliki meri porazdeli v maščevju in ima velik količnik porazdelitve med tkivom in plazmo (62). Psihomotorni

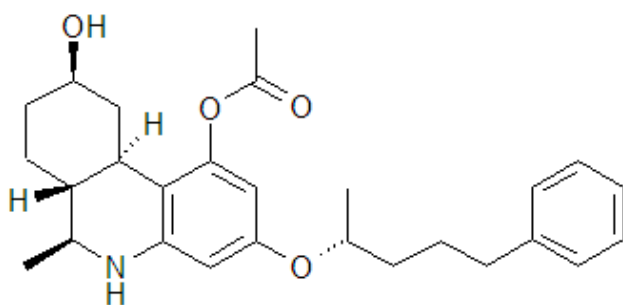
učinki (tesnoba, stres, zadovoljstvo, učinek na motorno koordinacijo) trajajo dlje od antiemetičnih učinkov in so vidni tudi 24 ur po odmerku, čeprav ima nabilon razpolovni čas 2 uri. Vzrok je v dolgi razpolovni dobi njegovih presnovkov (25 do 35 ur), najdlje ostajajoča aktivnost pa je v amigdali, prefrontalni skorji in striatumu (74, 75).

Nabilon se presnavlja z enakimi encimi kot dronabinol. Nabilonovi metaboliti še niso docela raziskani, znano pa je, da se presnavlja z redukcijo 9-keto skupine, pri čemer nastanejo karbinolni metaboliti (91). V dveh tretjinah se izloči z blatom, manj kot odstotek z dihanjem (83), dobro petino pa z urinom (93, 94).

Zaradi velikega volumna porazdelitve se tudi nabilon lahko izloča v nizkih deležih skozi daljši časovni interval.

Interakcije nabilona z drugimi učinkovinami so povzete pri interakcijah dronabinola.

1.2.3 LEVONANTRADOL



Slika 9: Kemijska struktura levonantradola

[(6S,6aR,9R,10aR)- 9-hidroksi- 6-metil- 3-[(2R)-5-fenilpent-2-il]oksi-5,6,6a,7,8,9,10,10a-oktahidrofenantridin-1-il] acetat (132)

Levonantradol (agonist CB1) se običajno aplicira intramuskularno, čeprav je aplikacija možna tudi per os, ker so plazemske koncentracije primerljive. Njegov razpolovni čas je 1-2 uri, biološka uporabnost pa je variabilna zaradi učinka prvega prehoda (154).

Levonantradol se v medicinske namene ne uporablja, saj dronabinol in nabilon njegovo področje uporabe (antiemetično in analgetično) pokrivata bolje, se pa uporablja v raziskavah terapevtske uporabe kanabinoidov (7, 151, 152).

1.3 SLABOST IN BRUHANJE

Slabost je občutek nelagodja v zgornjem predelu želodca z nehoteno potrebo po bruhanju. Slabosti lahko sledi bruhanje, ni pa nujno. Bruhanje ali emeza je nehoteno, silovito izločanje vsebine želodca skozi usta (in včasih skozi nos). Receptorji živčnih prenašalcev v možganskih predelih, ki uravnavajo bruhanje, so D2 dopaminski, H1 histaminski in muskarinski holinergični receptorji (111). Telesne posledice daljšega bruhanja lahko vključujejo anoreksijo, izgubo teže, splošno nelagodje, dehidracijo in elektrolitsko neravnovesje (112).

Slabost in bruhanje sta najbolj utrujajoča neželena učinka kemoterapije rakavih bolnikov (112-114). Pojavljata se v 75 % primerov (115) in lahko bistveno vplivata na sodelovanje pacientov pri terapiji.

Pojav slabosti in bruhanja delimo na tri klinične faze: akutna, ki nastopi v prvih 24 urah terapije; zakasnjena, ki nastopi po 24 urah terapije; in vnaprejšnja (pričakujoča, anticipatorna), ki nastopi kot posledica naučenega odziva na kemoterapijo zaradi izkušenj iz prejšnjih kemoterapij (118-121). Raziskave kažejo, da imajo pacienti raje manj učinkovite terapije z boljšo kakovostjo življenja (manj neželenih učinkov) kot obratno (122-125).

1.3.1 PREPREČEVANJE SLABOSTI IN BRUHANJA Z ZDRAVILI

Antiemetik je učinkovina, ki deluje proti slabosti in bruhanju. Poleg obravnavanih kanabinoidov poznamo več tipov antiemetikov: antagonisti serotoninskih receptorjev (npr. ondansetron) (144), antidopaminergiki (npr. proklorperazin) (145), nevrokininski NK1 antagonisti (npr. aprepitant) (145), antihistaminiki (npr. prometazin) (146), antiholinergiki (npr. skopolamin) (146), benzodiazepini (npr. midazolam) (147), kortikosteroidi (npr. deksametazon) (145) in ostali (npr. ingver) (148, 149).

1.3.2 VREDNOTENJE STOPNJE SLABOSTI

Jakost bruhanja je odvisna od emetogenosti kemoterapevtske učinkovine. Tako se pri uporabi 5-fluorouracila (kemoterapevtik) bruhanje pojavlja pri manj kot polovici pacientov, pri metotreksatu in ciklofosfamidu v razponu med 50 in 90 % pacientov, pri

visokih odmerkih cisplatina pa je emetogeneza prisotna pri vseh (112). Obstaja sorazmerna povezava med stopnjo postterapevtskega bruhanja in pojavom vnaprejšnje (naučene, anticipatorne) slabosti in bruhanja: višja pogostost in jakost bruhanja pri prejšnjih terapijah pomeni večjo verjetnost razvoja naučene slabosti in bruhanja pri prihodnjih kemoterapijah (112). Nadpovprečno prisotnost naučene slabosti in bruhanja so pokazali pri mlajših ženskah, ki so prejemale adjuvantno kemoterapijo proti raku dojke (116, 117).

V nekaterih raziskavah so slabost in bruhanje (ter splošno počutje pacientov) preverjali z objektivnimi in subjektivnimi vprašalniki (sliki 10 in 11), oceno slabosti in bruhanja so določili z vprašalnikom MANE (Morrow Assessment of Nausea and Emesis), kakovost življenja pacientov pa z vprašalnikom FLIE (Functional Living Index-Emesis).

TABLE 1. Example of the Objective Rating Questionnaire Completed Hourly by the Nursing Staff

Chemotherapy Objective Rating Scale			
Patient's Name _____	Date _____	Time _____	
Rater's Name _____			
1. Pulse rate _____	_____ beats/minute		
2. How many times did the patient vomit in the past one hour?	_____		
3. What quantity of vomit did the patient produce over the past hour?	_____ c.c.		
4. How many times did the patient retch (<i>i.e.</i> , dry heaves)?	_____		
5. How much did the patient complain of feeling nauseated over the past one hour? (Circle)	0	1	2 3
	(0 = None, 1 = Slightly, 2 = Moderately, 3 = Greatly)		
6. How long did the patient feel nauseated over the past hour?	_____ min.		
7. How much did the patient take P.O. over the past hour?	_____ c.c.		
8. Has the patient exhibited any <i>grossly</i> abnormal behavior in the past hour?	Yes _____ No _____		
	If yes, describe briefly: _____		

Slika 10: Primer objektivnega vprašalnika (Chang 1981)

TABLE 2. Example of the Subjective Rating Questionnaire Completed Hourly by the Patients

Name _____	Date _____	Time _____		
Subjective Drug Effects Questionnaire 1 = slightly, 2 = moderately, 3 = greatly				
	NO	YES		
		1	2	3
1. How high do you feel?	_____	_____	_____	_____
2. In the past hour, have you felt nauseated?	_____	_____	_____	_____
3. In the past hour, have you vomited?	_____	_____	_____	_____
4. If you have vomited or felt nauseated, how much did you mind it?	_____	_____	_____	_____
5. In the past hour, has your head felt light?	_____	_____	_____	_____
6. Has your throat felt dry?	_____	_____	_____	_____
7. Have you felt you have less control over your body?	_____	_____	_____	_____
8. Have your fingers felt more sensitive?	_____	_____	_____	_____
9. Have you felt sleepy?	_____	_____	_____	_____
10. Have you felt excited?	_____	_____	_____	_____
11. Have you felt calm?	_____	_____	_____	_____
12. Have you felt as if you were in a dream?	_____	_____	_____	_____
13. Have you felt dizzy?	_____	_____	_____	_____
14. Have you felt down in the dumps?	_____	_____	_____	_____
15. Have you felt on top of the world?	_____	_____	_____	_____
16. Have you felt silly?	_____	_____	_____	_____
17. Have you had a weird feeling?	_____	_____	_____	_____
18. Has your thinking seemed fuzzy?	_____	_____	_____	_____
19. Have you felt like a different person?	_____	_____	_____	_____
20. Have you felt controlled by something outside of yourself?	_____	_____	_____	_____
21. Have you felt hungry?	_____	_____	_____	_____
22. Has time seemed to be going slower?	_____	_____	_____	_____
23. Have you felt anxious in the past hour?	_____	_____	_____	_____
24. How comfortable are you? (circle one) Very comfortable, somewhat comfortable, somewhat uncomfortable, very uncomfortable.	_____	_____	_____	_____

Slika 11: Primer subjektivnega vprašalnika (Chang 1981)

1.3.3 OD KEMOTERAPIJE POVZROČENA SLABOST IN BRUHANJE

Kemoterapija je v medicinski onkologiji eden izmed glavnih načinov zdravljenja rakavih obolenj. V postopku se v telo intravensko aplicira eno ali več zdravil (citostatikov) proti raku. Namen postopka je lahko zdravljenje ali pa zmanjševanje simptomov raka (paliativna kemoterapija). Gastrointestinalna toksičnost je v mnogih primerih omejujoč dejavnik za sprejemljivost kemoterapije pri pacientih z rakavim obolenjem. Slabost in bruhanje sta lahko izražena do te mere, da negativno vplivata na kakovost življenja in zmanjšata sodelovanje pacientov pri zdravljenju s citostatiki (108) (prekinitve se sicer zgodijo zaradi drugih vzrokov, npr. slabe krvne slike). V onkologiji se stopnjo emetogenosti deli na visoko, srednjo, nizko in zelo nizko (150). Od stopnje emetogenosti je odvisen tip predpisanega antiemetika. Slabost je razdeljena na zgodnjo, pozno, anticipatorno (te tri smo že omenili) in prebijajočo, ki nastopi kljub jemanju antiemetika ter predstavlja terapevtski izziv (potrebno je dodajanje antiemetikov iz drugih skupin) (150). Obstajajo tudi stopnje slabosti in bruhanja po CTCAE kriterijih (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) (150). Poleg slabosti in bruhanja so s stališča pacientov najnapornejši učinki kemoterapije še izguba las, misel na prihajajočo terapijo, dolžina terapije, vstavitve igle, zadihanost, stalna utrujenost, težave s spanjem in tako dalje (109, 110).

V devetdesetih letih prejšnjega stoletja so za zdravljenje od kemoterapije povzročene slabosti in bruhanja uporabljali antagoniste serotoninskih (5-HT) receptorjev (ondansetron, granisetron) (126, 127). Dandanes poleg njih uporabljamo deksametazon (steroid, poveča delovanje antagonistov 5-HT receptorjev) in aprepitant (antagonist receptorja za nevrokinin 1) (128-131). Vendar če se pacient ne odziva v zadostni meri, ali pa se neželena učinka še okrepita, se stanja ne da izboljšati s povečevanjem odmerka ali pogostejšim jemanjem omenjenih antiemetikov, pač pa je k že obstoječi terapiji potrebno uvesti dodatna zdravila, npr. dopaminski antagonist, fenotiazin, antihistaminik, butirofenon ali benzodiazepine (126, 131). Možna pa je tudi zamenjava serotoninskega antagonista prve generacije z drugo generacijo, npr. palonosetron (131). Ostale možnosti vključujejo granisetronske transdermalne obliže in peroralno aplikacijo ondansetrona, obravnavati pa bi morali tudi dodatne načine vnosa, kot sta bukalni in rektalni (131).

Uporaba kanabinoidov je bila priporočena po mednarodnih smernicah za preprečevanje od kemoterapije povzročene slabosti in bruhanja (126) pri pacientih, ki se slabo odzivajo na običajna zdravila (133).

1.3.4 POOPERATIVNA SLABOST IN BRUHANJE

Pooperativna slabost in bruhanje (PONV) prav tako bistveno vplivata na počutje pacientov. Pojavljata se v 20 % do 70 % primerov (134-137). Dejavniki tveganja so odvisni od pacienta (spol, kajenje, starost, zgodovina bolezni) operacije (postopek, trajanje) ali anestezije (hlapni anestetiki, dušikov oksid, neostigmin, opiodi) (138, 139). Profilaktična in terapevtska administracija antiemetikov lahko zmanjša, vendar v celoti ne odpravi pooperativne slabosti in bruhanja, ima pa znatne neželene učinke (140).

Trenutno je o uporabi kanabinoidov pri pooperativni slabosti in bruhanju (PONV) znanega zelo malo. Današnje smernice (141), osnovane na eni raziskavi s sintetičnim THC (142), ne podpirajo uporabe kanabinoidov za preprečevanje PONV. Omenjena raziskava ni ugotovila značilnih razlik v pojavnosti PONV med terapijama z nabilonom in metoklopramidom. Nasprotno pa je retrospektivna raziskava (143) pokazala 75 % zmanjšanje PONV s kombinacijo dronabinola (peroralno) in proklorperazina (rektalno).

1.4 METAANALIZA

Metaanaliza je statistična analiza, v kateri združujemo rezultate več že izvedenih in med seboj primerljivih znanstvenih raziskav, ki smo jih predhodno sistematično zbrali. Namen metaanalize je dobiti objektivnejšo in natančnejšo oceno učinka nekega zdravstvenega posega (npr. farmakološke terapije), kot pa bi jo dobili iz zgolj ene raziskave. Na področju naše raziskave je bilo opravljenih že nekaj metaanaliz.

Leta 2001 je bila pod vodstvom Martina R. Tramérja opravljena metaanaliza uporabnosti kanabinoidov za nadzor slabosti in bruhanja, ki ju sproži kemoterapija. Ugotovili so, da so kanabinoidi učinkovitejši od proklorperazina, metoklopramida, klorpromazina, tietilperazina, haloperidola, domperidona in alizaprida, so pa neučinkoviti pri zelo nizko ali zelo visoko emetogeni kemoterapiji. Neželeni učinki lahko omejujejo njihovo širšo uporabo. (167)

Leta 2008 so Rocha in sodelavci s pomočjo metaanalize preverjali terapevtsko uporabo Cannabis sative za lajšanje od kemoterapije sprožene slabosti in bruhanja. Njihova

ugotovitev je bila, da ima dronabinol boljše antiemetične lastnosti od nevroleptikov in hkrati bolj izražene neželene učinke. (133)

Leta 2014 je bila opravljena metaanaliza Rapid Response Report, v kateri so raziskovali učinkovitost nabilona pri nekemoterapevtsko izzvani slabosti in bruhanju in izgubi telesne mase. V zaključku ni bilo trdnih ugotovitev. (168)

Leta 2015 je Smith s sodelavci opravil metaanalizo z naslovom: »Kanabinoidi za [zdravljenje] slabosti in bruhanja pri odraslih rakavih bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo.« Zaključil je, da so zdravila, osnovana na konoplji, morda uporabna za zdravljenje trdovratne slabosti in bruhanja, ki ju sproži kemoterapija, da pa zaradi metodoloških omejitev raziskav ne more podati jasnejšega zaključka. (169)

Letos so Phillips in sodelavci objavili metaanalizo na temo antiemetičnega zdravljenja in preprečevanja od kemoterapije izzvane slabosti in bruhanja pri otrocih. V izidih so se pozitivno opredelili do serotoninских antagonistov, medtem ko so za kanabinoide dejali, da so verjetno učinkoviti, vendar povzročajo pogoste neželene učinke. (25)

Prav tako je bila letos opravljena metaanaliza metaanaliz (Tafelski in sod.) o učinkovitosti in varnosti kanabinoidov pri od kemoterapije povzročeni slabosti in bruhanju. Zapisali so, da obstajajo srednjekakovostni kazalci učinkovitosti kanabinoidov v primerjavi s placebom in običajnimi antiemetiki ter srednjekakovostni kazalci slabše varnosti kanabinoidov (zaradi neželenih učinkov) proti placebo in običajnim antiemetikom. (155)

2. NAMEN DELA

Namen diplomske naloge je ovrednotiti učinkovitost in varnost kanabinoidov pri preprečevanju in zdravljenju slabosti in bruhanja. Naredili bomo sistematični pregled po elektronskih podatkovnih bazah, nato pa izbor raziskav, ki opredeljujejo učinkovitost in/ali varnost kanabinoidov v primerjavi s placebom. Izbrane raziskave bomo nato statistično obdelali in predstavili zaključke.

Z našim delom bomo skušali izluščiti bistvena dejstva tega preprečevanja in zdravljenja ter tako dodati naš prispevek h kakovostnejšemu preprečevanju in zdravljenju slabosti in bruhanja.

Preden smo se odločili raziskovati antiemetične lastnosti kanabinoidov, smo naredili širok pregled raziskav o medicinski uporabnosti kanabinoidov, iz katerega smo razbrali tri veje: protibolečinska, antiepileptična in antiemetična. Ker je tematika bolečine zelo široka, antiepileptični vidik kanabinoidov pa še ne dovolj raziskan, smo izbrali raziskovanje antiemetičnih lastnosti kanabinoidov.

3. MATERIALI IN METODE

3.1 SISTEMATIČNI PREGLED

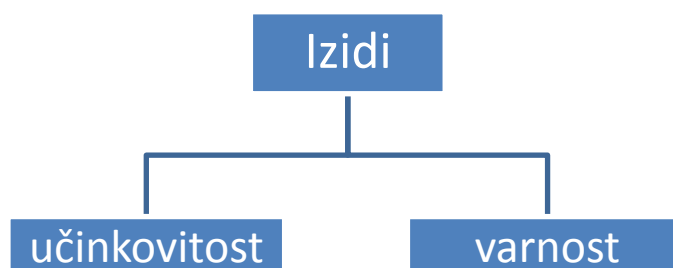
Opravili smo elektronsko iskanje po podatkovnih bazah PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov in EU Clinical Trials Register. Pri prvih dveh bazah smo uporabili sito »clinical trials«. Vključili smo raziskave, objavljene do maja 2016. Povsod smo iskali z naslednjim algoritmom:

(nausea OR vomiting) AND (nabilone OR dronabinol OR levonantradol OR cannabidiol OR cannabinalol OR tetrahydrocannabinol)

3.2 IZBOR RAZISKAV

Študija je za vključitev v metaanalizo morala biti randomizirana, kontrolirana in dvojno slepa, ki je proučevala učinek kanabinoidov na pojav slabosti in bruhanja. Omejitev pri starosti udeležencev nismo postavljali, kot tudi ne pri vzroku nastanka slabosti in bruhanja. Vse vključene študije imajo v eksperimentalni roki kanabinoid, bodisi kot monoterapijo ali kot dodatek k podporni terapiji. V kontrolni roki je placebo, razen v primerih podporne terapije, kjer kontrolna roka vsebuje nekanabinoidni antiemetik in placebo. Vključili smo tako vzporedne kot navzkrižne raziskave. Pri raziskavah navzkrižnega tipa smo uporabili podatke prve periode. Če smo torej spremljali skupino A, ki je v prvi periodi prejela učinkovino, v drugi pa placebo, in skupino B, kjer je bilo obratno, smo vzeli podatke iz prve periode: skupina A z učinkovino in skupina B s placebom. Tako smo navzkrižne tipe raziskav dejansko spremenili v vzporedne, a smo med tipoma pri rezultatih vseeno razločevali.

Izidi so razdeljeni na dva dela: učinkovitost in varnost.



Slika 12: Razdelitev izidov

3.2.1 UČINKOVITOST IN VARNOST KANABINOIDOV

Razdelitev izidov učinkovitosti in varnosti kanabinoidov je podrobno prikazana v preglednici I. Najpogostejše neželene učinke smo določali za vsako učinkovino posebej, tj. 4 za dronabinol, 4 za dronabinol pri podporni terapiji, 4 za izvleček konoplje in 4 za nabilon. Za najpogostejše smo vzeli tiste, ki so se v vključenih raziskavah najpogosteje pojavljali.

Preglednica I: Razdelitev izidov učinkovitosti in varnosti

Izidi učinkovitosti:	Izidi varnosti:
-popolna odsotnost bruhanja -popolna odsotnost slabosti -povprečen volumen bruhanja -povprečna stopnja slabosti	-prisotnost najpogostejših neželenih učinkov -pojavnost NU, ki onemogočajo nadaljevanje

3.2.2 PARAMETRI ZA VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI

Velikost učinka kanabinoidov smo pri dihotomnih spremenljivkah izrazili z relativnim tveganjem (RR) in 95 % intervalom zaupanja (IZ, ang: confidence interval = CI). Pri zveznih spremenljivkah pa smo ga izrazili z razliko povprečij (WMD) in 95 % IZ.

Opredelitev RR je razmerje verjetnosti dogodkov med eksperimentalno in kontrolno skupino. Povedano drugače, verjetnost nekega dogodka v eksperimentalni skupini (npr. 80 % ne doživi bruhanja) primerjamo z verjetnostjo enakega dogodka v kontrolni skupini (npr. 40 % ne doživi bruhanja). V našem primeru je RR razmerje med 80 % in 40 %, kar je enako 2. Eksperimentalna skupina ima torej dvakrat večjo verjetnost, da ne doživi bruhanja. RR omogoča enostavnejšo razlago in razumevanje vrednotenja dihotomnih izidov kot razmerje obolevnosti (OR). Iz tega razloga smo se v naši metaanalizi odločili, da uporabimo RR. Za izvedbo metaanalize z dihotomno spremenljivko (RR) smo uporabili metodo Mantel-Haenszel (MH):

$$w_{MH,i} = \frac{C_i(A_i + B_i)}{N_i}$$

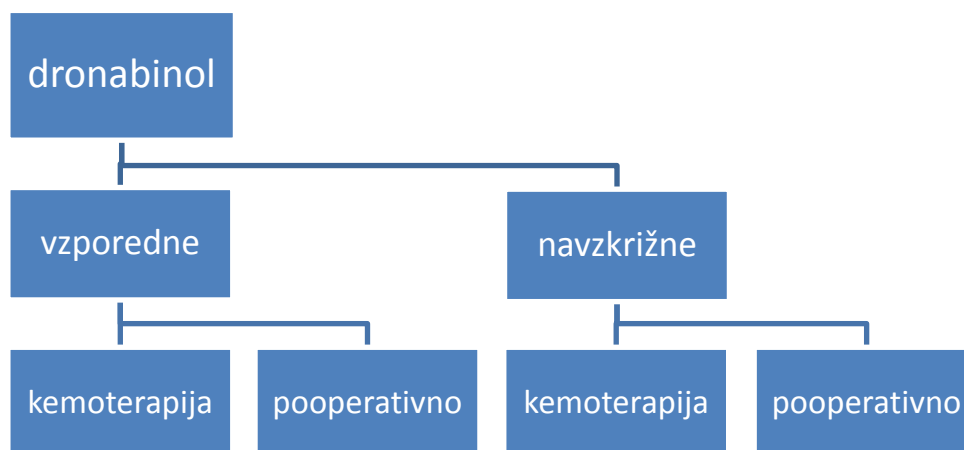
A_i in C_i = število dogodkov v intervencijskih skupinah

B_i = število oseb brez dogodka v eksperimentalni skupini

N_i = velikost vzorca

3.3 IZVEDBA METAANALIZE

Raziskave smo za vsako učinkovino posebej ločili po tipu oz. načrtu, tj. na vzporedne in navzkrižne ter po tem, ali je bil kanabinoid uporabljen pri kemoterapiji ali pooperativno. Na sliki 13 je primer za dronabinol:



Slika 13: Ločevanje raziskav po tipu in populaciji

V podatkovni bazi PubMed smo dobili 83, v Cochrane Library 107, v ClinicalTrials.gov 19 in v EU Clinical Trials Register 3 zadetke. Kjer je bilo mogoče, smo vključili sito »Clinical Trials«. Po pregledu zadetkov smo izločili vse dvojnike, nedokončane raziskave ter raziskave, ki so bile zaradi katerega koli drugega vzroka nepomembne za našo metaanalizo. Ker smo imeli dovolj zadetkov raziskav s placebom (tj. 16), smo se osredotočili nanje in izločili ostale, ki pa so kljub neustreznosti imele uporabne podatke za ozadje in razpravo.

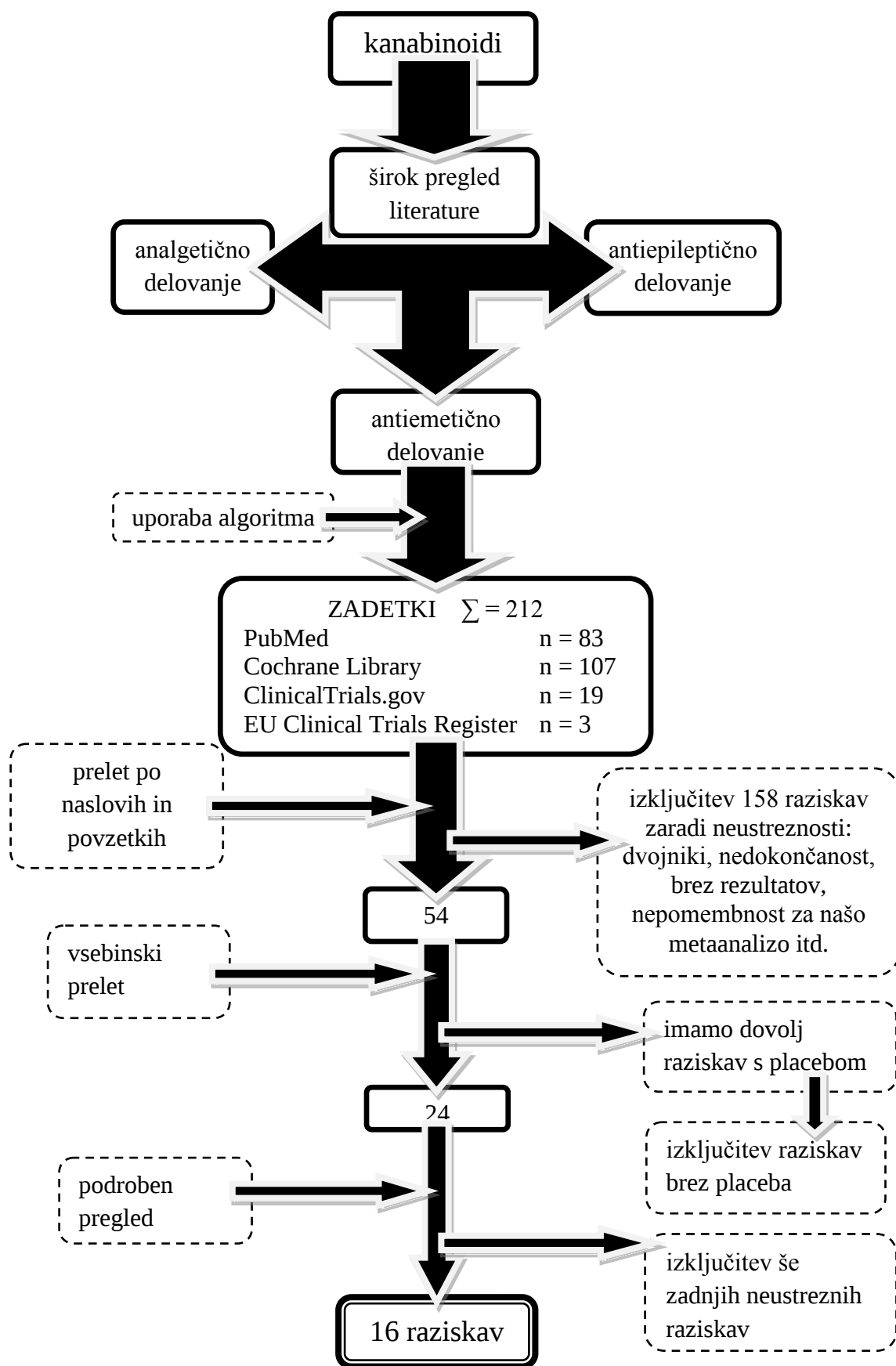
Odločili smo se za model naključnih učinkov (random effects) namesto modela stalnega učinka (fixed effect). Model naključnih učinkov upošteva, da vključene raziskave opisujejo različen (variabilen) učinek. Ta model ocenjuje tudi različnost v učinku med raziskavami (parameter τ). Sredina porazdelitve predstavlja oceno povprečnega učinka, interval porazdelitve pa negotovost ocene. Model podeli manjšim raziskavam relativno večjo težo, zato je IZ širši in ocena povprečnega učinka bolj konservativna kot pri modelu stalnega učinka.

Metaanalizo smo izvedli s prosto dostopno programsko opremo Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

4. REZULTATI

4.1 SISTEMATIČNI PREGLED IN IZBOR RAZISKAV

Z zgoraj omenjenim iskalnim profilom (algoritmom) in sitom smo v štirih podatkovnih bazah dobili 212 raziskav. Izmed teh smo vsebinsko preleteli 54 raziskav, pri čemer smo ugotovili, da imamo dovolj raziskav s placebom. Izločili smo ostale in nato v celoti pregledali 24 raziskav. S pregledom že objavljenih metaanaliz smo se prepričali, da smo dobili vse možne zadetke. Naredili smo še en podroben pregled in na koncu v metaanalizo vključili 16 raziskav. 11 od teh smo našli v podatkovni bazi PubMed, ki smo jo tudi najprej preiskali, ostalih 5 pa v bazi Cochrane Library. Večino zadetkov v Cochrane Library je bilo podvojenih z bazo PubMed. Iz baze ClinicalTrials.gov nismo vključili nobene raziskave, saj so bile bodisi nedokončane, bodisi brez rezultatov, prekinjene ali pa niso vsebovale placeba v kontrolni roki. Podobno je bilo z rezultati podatkovne baze EU Clinical Trials Register, kjer smo najdene raziskave prav tako zavrgli. Rezultati iskanja objavljenih raziskav do maja 2016 so prikazani na sliki 14. Podrobne informacije o izbranih raziskavah so prikazane v preglednicah II – IV.



Slika 14: Shema iskanja objavljenih raziskav po podatkovnih bazah

Preglednica II: Izbrani podatki vseh vključenih raziskav (n=16)

prvi avtor raziskave	leto	število udeležencev	starostni razpon	povprečna starost	populacija
Chang	1979	15	15-49	24	kemoterapija
Chang	1981	8	17-58	41	kemoterapija
Duran	2009	16	34-76	50	kemoterapija
Frytak	1979	116	>21	61	kemoterapija
Jones	1982	54	>20	/	kemoterapija
Kleine-Brueggeney	2015	40	18-70	/	pooperativno
Kleinman	1983	16	18-53	38	kemoterapija
Kluin-Neleman	1979	11	/	/	kemoterapija
Lane	1990	19	25-64	55	kemoterapija
Lane	1991	62	20-68	52	kemoterapija
Levitt	1982	58	17-78	/	kemoterapija
Meiri	2005	64	24-81	58	kemoterapija
Orr	1980	79	22-71	46	kemoterapija
Sallan	1975	14	/	/	kemoterapija
Sallan (2)	1975	22	18-76	30	kemoterapija
Wada	1982	114	18-81	57	kemoterapija

/: pomeni, da ni podatka

Preglednica III: Indikacije po raziskavah (n=16)

prvi avtor raziskave	učinkovina	način vnosa	tip raziskave	velikost dnevnega odmerka	trajanje raziskave
Chang 1979	dronabinol	PO/INH	navzkrižno	5 x 10 mg/m ²	5-6 mesecev
Chang 1981	dronabinol	PO/INH	navzkrižno	5 x 10 mg/m ²	1 dan
Duran 2009	THC+CBD	PO	vzporedno	12,9 mg + 12 mg	5 dni
Frytak 1979	dronabinol	PO	vzporedno	3 x 15 mg	4 dni
Jones 1982	nabilon	/	navzkrižno	/	1-2 dni
Kleine- Brueggeney 2015	dronabinol	IV	vzporedno	0,125 mg/kg	1 dan
Kleinman 1983	dronabinol	PO	navzkrižno	30 mg, 45 mg	1-4 dni
Kluin-Neleman 1979	dronabinol	PO	navzkrižno	30 mg/m ²	8 dni
Lane 1990	dronabinol	PO	vzporedno	/	2-6 dni
Lane 1991	dronabinol	PO	vzporedno	40 mg	6 dni
Levitt 1982	nabilon	/	navzkrižno	/	/
Meiri 2005	dronabinol	PO	vzporedno	10 mg	5 dni
Orr 1980	dronabinol	PO	navzkrižno	28 mg/m ²	3 dni
Sallan 1975	dronabinol	/	navzkrižno	30 mg/m ²	/
Sallan (2) 1975	dronabinol	PO	navzkrižno	30 mg/m ²	/
Wada 1982	nabilon	PO	navzkrižno	2 ali 4 mg	2-7 dni

PCP: proklorperazin; PO: per os; INH: inhalacijsko (cigarete); IV: intravensko;

mg/m²: miligram na kvadratni meter površine telesa

/: pomeni, da ni podatka

Preglednica IV: Kemoterapevtiki po raziskavah (n=15)

avtor raziskave	kemoterapevtik
Chang 1979	MTX
Chang 1981	ADR, CTX
Duran 2009	ADR, CDDP, CPT, CTX, EPI, IDA, IFO, IRI, MXT
Frytak 1979	ADR, MCCNU, RAZ, TRI, VINC, 5-FU
Jones 1982	ADR, CDDP, ostale kombinacije
Kleinman 1983	/
Kluin-Neleman 1979	CMT, PCB, PRD, VINC
Lane 1990	ADR, BCNU, BLE, CTX, DIC, MTC, MTX, VINB, VINC, VP-16, 5-FU
Lane 1991	ADR, CDDP, CTX, VINC, VP-16 5-FU
Levitt 1982	ADR, BLE, CDDP, CTX, DAC, MLP, MTC, MTX, TMX, VINC, VP-16, 5-FU
Meiri 2005	ADR, CTX, OPT
Orr 1980	ADR,ARA-C, CTX, DIC, HN2, MTX, NU 5-FU,
Sallan (1) 1975	/
Sallan (2) 1975	/
Wada 1982	ADR, BCNU, BLE, CDDP, CTX, DAC, DIC, HN2, MCCNU, MLP, MTC, MTX, NU, PCB, TMX, VINB, VINC, VP-16, 5-FU

ADR: adriamicin (doksorubicin); ARA-C: citozin arabinocid; BCNU: karmustin; BLE: bleomicin; CDDP: cisplatin; CPT: karboplatin; CTX: citoksan (ciklofosfamid); DAC: daktinomicin; DIC: dakarbazin; EPI: epirubicin; HN2: klormetin (dušikova gorčica) IDA: idarubicin; IFO: ifosfamid; IRI: irinotekan, MCCNU: semustin; MLP: melfalan MTC: mitomicin, MTX: metotreksat; MXT: mitoksantron; NU: nitrozo-sečnina; OPT: oksaliplatin; PCB: prokarbazin; PRD: prednizon; RAZ: razoxane (ICRF-159); STZ: streptozocin; TMX: tamoksifen; TRI: triazinat; VINB: vinblastin; VINC: vinkristin; VP-16: etopozid; 5-FU: 5-fluorouracil

/: pomeni, da ni podatka

V raziskavi Kleine-Brueggeney iz leta 2015 so proučevali vpliv kanabinoidov na pooperativno slabost in bruhanje. Anestetiki, ki so jih (na več pacientih) uporabljali, so midazolam, tiopental, rokuronij; sevo-/desfluran; fentanil (opioidni analgetik); glikopirrolat in neostigmin (mišična antirelaksanta).

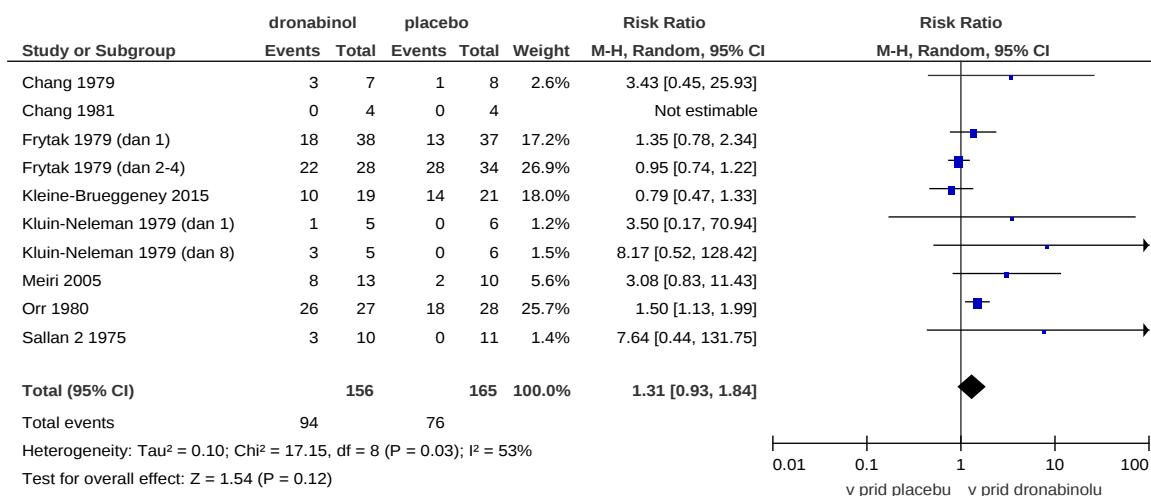
4.2 UČINKOVITOST KANABINOIDOV

4.2.1 UČINKOVITOST DRONABINOLA

Učinkovitost dronabinola je podana kot odsotnost bruhanja, odsotnost slabosti, povprečen volumen bruhanja in povprečna stopnja slabosti.

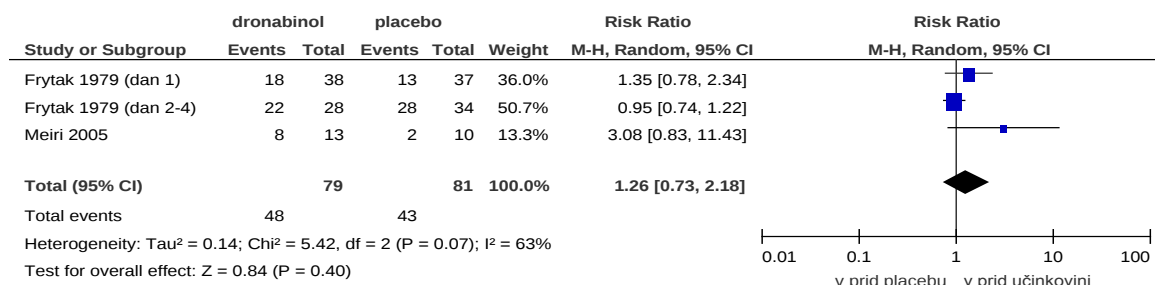
4.2.1.1 Odsotnost bruhanja pri dronabinolu (vseh 10 raziskav)

Za statistično obdelavo odsotnosti bruhanja je bilo ustreznih 10 raziskav s skupno 321 pacienti, kar prikazuje slika 15. Razlika med učinkovitostjo dronabinola in placeba ni značilna, saj 95 % IZ sega pod mejo 1 (v tem primeru je 0,93), za značilno razliko pa bi moral biti v celoti nad 1. Gledano na sliko, se črni karo (ali diamant) za značilno razliko v učinkovitosti ne bi smel dotikati ali presegati navpične osi pri vrednosti 1.

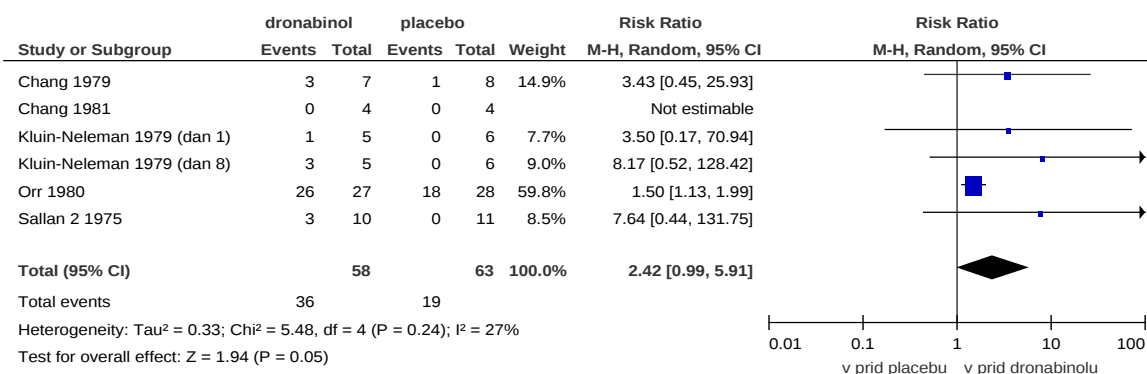


Slika 15: Drevesni diagram odsotnosti od kemoterapije povzročenega bruhanja pri dronabinolu

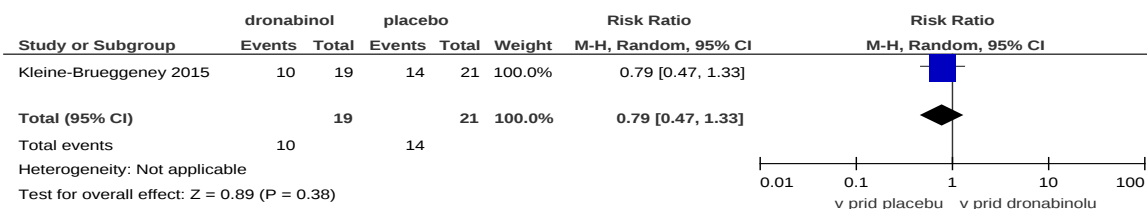
Teh 10 raziskav smo nato ločili po tipu in vzroku za bruhanje. Rezultate prikazujejo slike 16-18. Tudi po segmentaciji ostaja razlika v učinkovitosti med dronabinolom in placebom neznačilna. Je pa učinkovitost dronabinola boljša v navzkrižnem tipu raziskav. Slika 16 nakazuje, da je učinkovitost dronabinola pri PONV manjša kot pri CINV.



Slika 16: Drevesni diagram odsotnosti od kemoterapije povzročenega bruhanja pri dronabinolu (vzporedni tip)



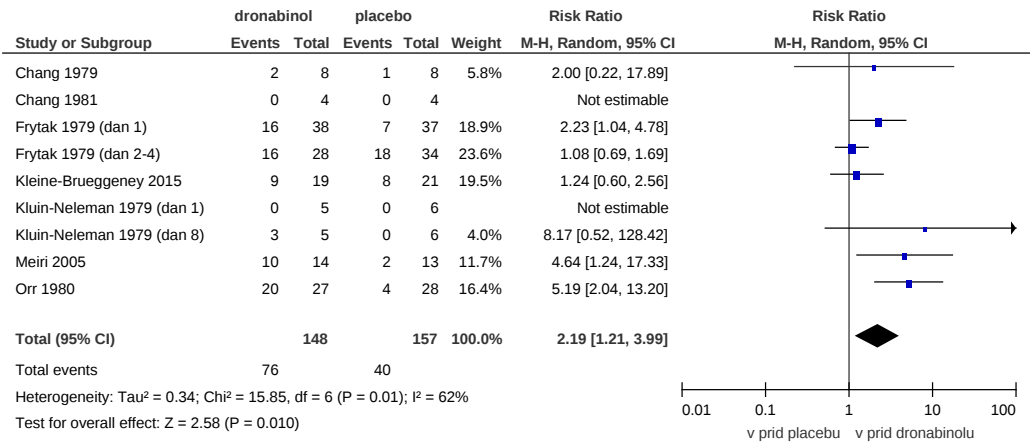
Slika 17: Drevesni diagram odsotnosti od kemoterapije povzročenega bruhanja pri dronabinolu (navzkrižni tip)



Slika 18: Drevesni diagram odsotnosti pooperativnega bruhanja pri dronabinolu (vzporedni tip)

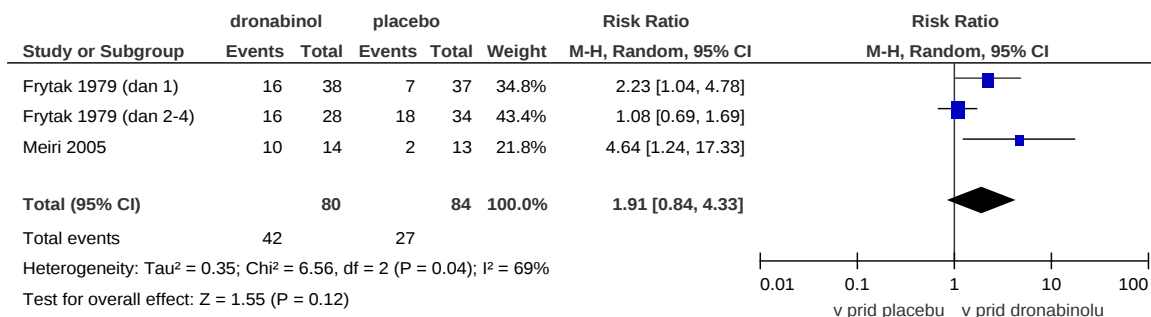
4.2.1.2 Odsotnost slabosti pri dronabinolu (vseh 10 raziskav)

Slika 19 prikazuje odsotnost slabosti pri dronabinolu v primerjavi s placebom. Ustrezni je bilo 9 raziskav s skupno 305 pacienti. Razlika med učinkovitostjo dronabinola in placeba je značilna, saj je IZ v celoti nad vrednostjo 1, torej v prid dronabinolu.

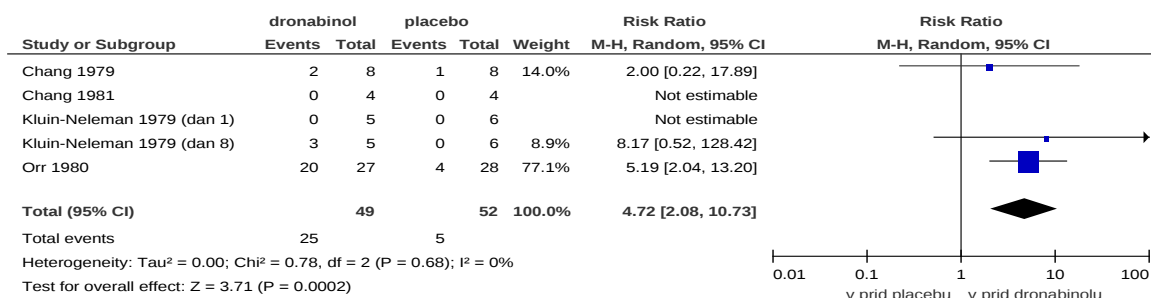


Slika 19: Drevesni diagram odsotnosti slabosti pri dronabinolu

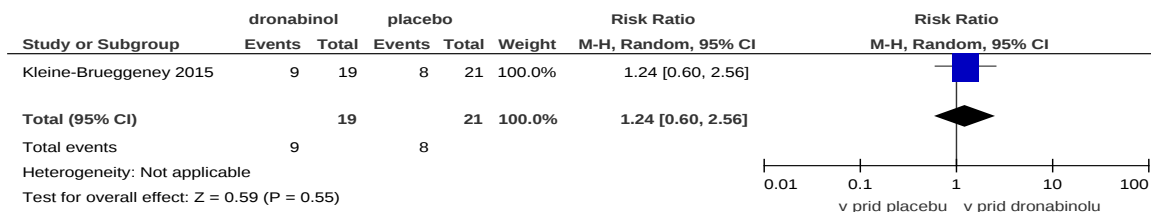
Teh 10 raziskav smo nato ločili po tipu in vzroku za slabost. Rezultate prikazujejo slike 20-22. Po segmentaciji ostaja razlika v učinkovitosti med dronabinolom in placebom značilna le pri navzkrižnem tipu raziskav.



Slika 20: Drevesni diagram odsotnosti od kemoterapije povzročene slabosti pri dronabinolu (vzporedni tip)



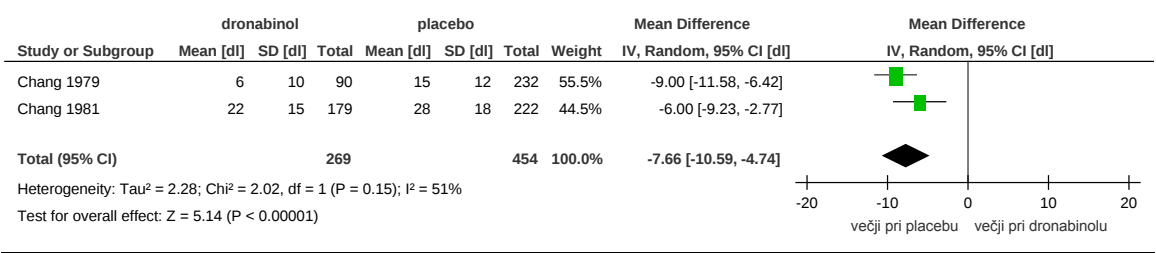
Slika 21: Drevesni diagram odsotnosti od kemoterapije povzročene slabosti pri dronabinolu (navzkrižni tip)



Slika 22: Drevesni diagram odsotnosti pooperativne slabosti pri dronabinolu (vzporedni tip)

4.2.1.3 Povprečen volumen bruhanja pri dronabinolu

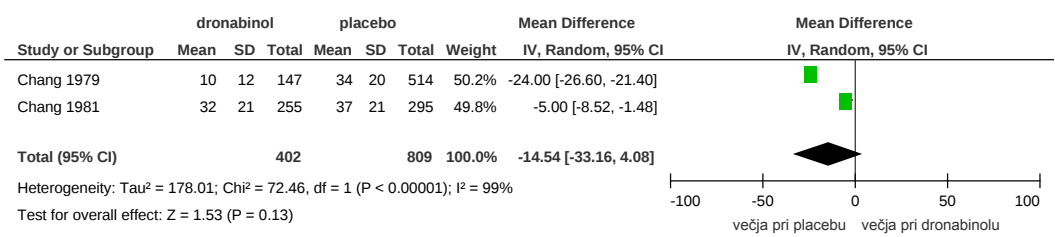
Slika 23 prikazuje razliko v povprečnem volumnu bruhanja med dronabinolom in placebo. Ustrezni sta bili 2 raziskavi s skupno 23 pacienti. Volumen bruhanja je značilno večji pri placebo skupini.



Slika 23: Drevesni diagram povprečnega volumna bruhanja pri dronabinolu

4.2.1.4 Povprečna stopnja slabosti pri dronabinolu

Slika 24 prikazuje razliko v povprečni stopnji slabosti med dronabinolom in placebo. Ustrezni sta bili 2 raziskavi s skupno 23 pacienti. Stopnja slabosti ni značilno večja pri placebo kot pri dronabinolu.



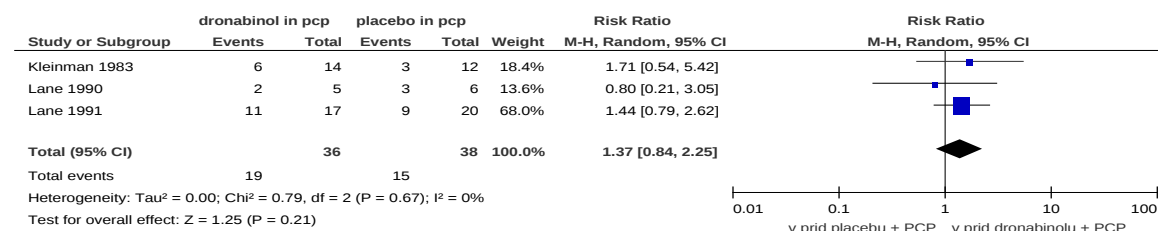
Slika 24: Drevesni diagram povprečne stopnje slabosti pri dronabinolu

4.2.2 UČINKOVITOST DRONABINOLA (PODPORNA TERAPIJA)

Učinkovitost dronabinola kot podporne terapije proklorperazinu (PCP) je podana kot odsotnost bruhanja in odsotnost slabosti.

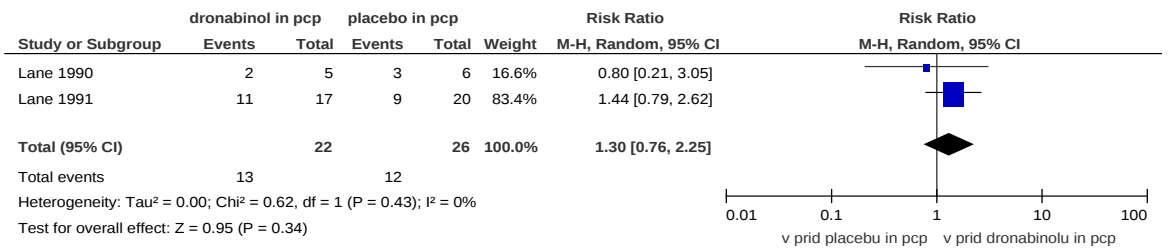
4.2.2.1 Odsotnost bruhanja pri dronabinolu (podporna terapija)

Za statistično obdelavo odsotnosti bruhanja so bile ustrezne 3 raziskave s skupno 74 pacienti, kar prikazuje slika 25. Razlika med učinkovitostjo dronabinola in PCP ter placeba in PCP ni značilna.

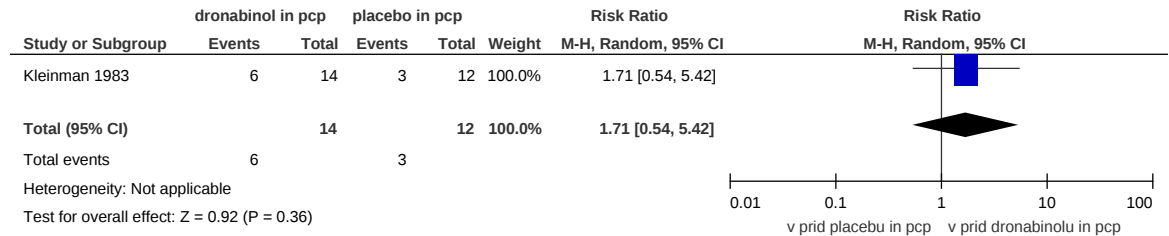


Slika 25: Drevesni diagram odsotnosti bruhanja pri dronabinolu (podporna terapija)

Tudi ko smo te raziskave razdelili po tipu, nismo ugotovili statistično značilne razlike. To prikazujeta sliki 26 in 27.



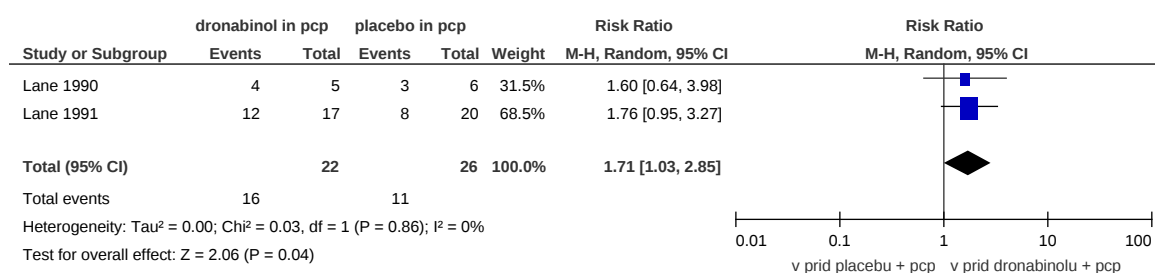
Slika 26: Drevesni diagram odsotnosti bruhanja pri dronabinolu (podporna terapija, vzporedni tip)



Slika 27: Drevesni diagram odsotnosti bruhanja pri dronabinolu (podporna terapija, navzkrižni tip)

4.2.2.2 Odsotnost slabosti pri dronabinolu (podporna terapija)

Za statistično obdelavo odsotnosti slabosti sta bili ustrezni 2 raziskavi s skupno 48 pacienti, kar prikazuje slika 28. Učinkovitost podporne terapije dronabinola je značilna, saj IZ ne seže pod mejo 1,00.



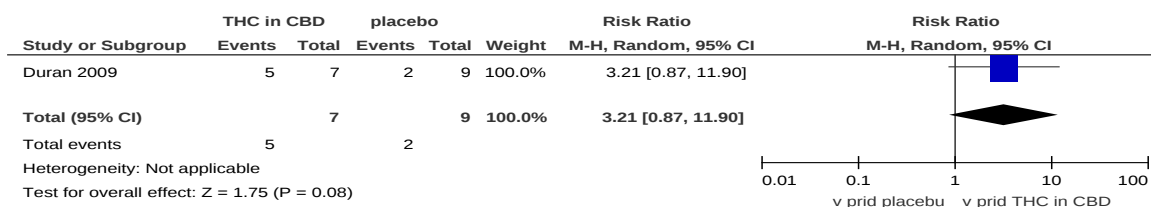
Slika 28: Drevesni diagram odsotnosti slabosti pri dronabinolu (podporna terapija)

4.2.3 UČINKOVITOST IZVLEČKA KONOPLJE (THC IN CBD)

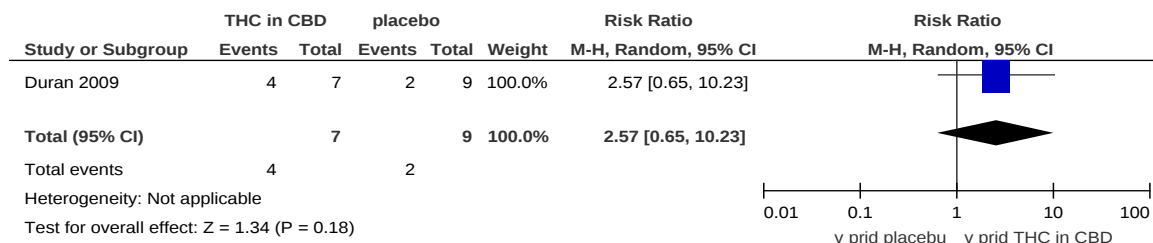
Učinkovitost kombinacije THC in CBD je podana kot odsotnost bruhanja in odsotnost slabosti.

4.2.3.1 Odsotnost bruhanja in odsotnost slabosti pri izvlečku konoplje

Za statistično obdelavo tako odsotnosti bruhanja kot odsotnosti slabosti je bila ustrezna 1 raziskava s 16 pacienti, kar prikazujeta sliki 29 in 30. Kombinacija THC+CBD ni statistično značilno učinkovitejša od placeba pri odpravljanju bruhanja niti pri odpravljanju slabosti.



Slika 29: Drevesni diagram odsotnosti bruhanja pri kombinaciji THC in CBD



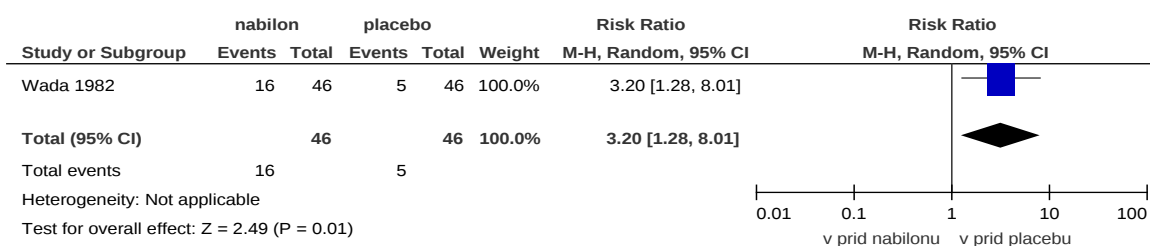
Slika 30: Drevesni diagram odsotnosti slabosti pri kombinaciji THC in CBD

4.2.4 UČINKOVITOST NABILONA

Učinkovitost nabilona je podana kot odsotnost slabosti. Ostalih parametrov vključene raziskave niso proučevale.

4.2.4.1 Odsotnost slabosti pri nabilonu

Za statistično obdelavo odsotnosti slabosti je bila ustrezna 1 raziskava z 92 pacienti, kar prikazuje slika 31. Učinkovitost nabilona je značilno večja od placeba.



Slika 31: Drevesni diagram odsotnosti slabosti pri nabilonu

4.3 VARNOST KANABINOIDOV

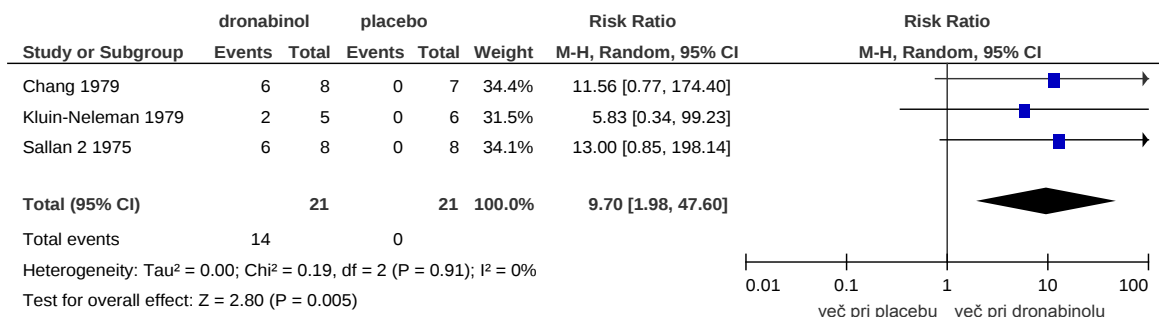
Za vsako učinkovino (natančneje, indikacijo) smo obravnavali 4 neželene učinke: za dronabinol dremavost, omotico, zadetost in sedacijo; za dronabinol (podporna terapija) dremavost, omotico, suha usta in disforijo; za izvleček konoplje dremavost, omotico, suha usta in izčrpanost; ter za nabilon dremavost, omotico, suha usta in znižan tlak.

4.3.1 VARNOST DRONABINOLA

Varnost dronabinola je podana kot pojavnost štirih najpogostejših neželenih učinkov za dronabinol v raziskavah naše metaanalize, ter pojavnost katerih koli neželenih učinkov, ki onemogočajo nadaljevanje raziskav.

4.3.1.1 Pojavnost dremavosti (somnolence) pri dronabinolu

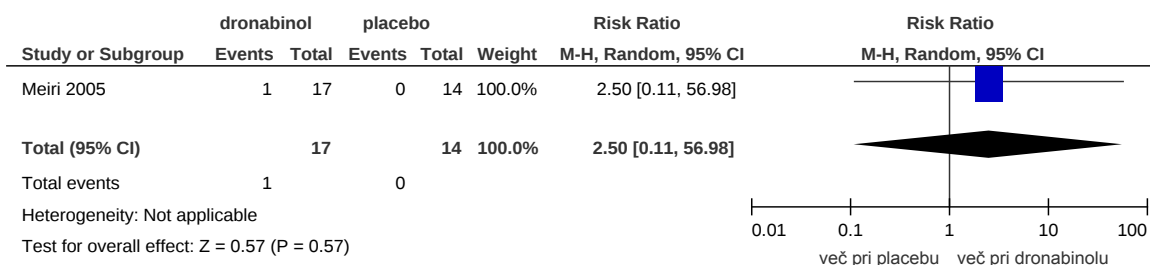
Za statistično obdelavo pojavnosti dremavosti so bile ustrezne 3 raziskave s skupno 42 pacienti, kar prikazuje slika 32. Neželenega učinka je značilno več pri dronabinolu.



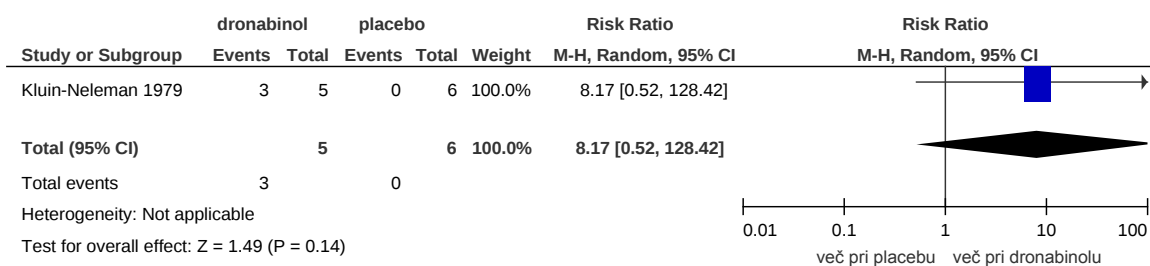
Slika 32: Drevesni diagram pojavnosti dremavosti pri dronabinolu (navzkrižni tip)

4.3.1.2 Pojavnost omotice (dizziness) pri dronabinolu

Za statistično obdelavo pojavnosti omotice sta bili ustrezni 2 raziskavi z 31 in 11 pacienti, kar prikazujeta sliki 33 in 34. Razdeljeni sta po tipu. Neželen učinek nikjer ni bil značilno bolj izražen pri dronabinolu v primerjavi s placebom.



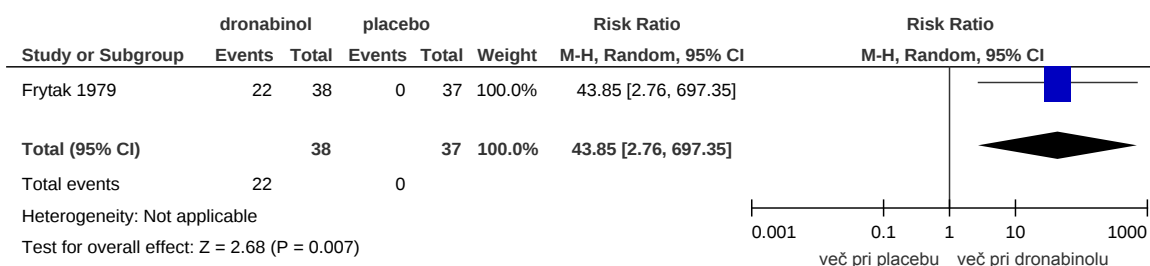
Slika 33: Drevesni diagram pojavnosti omotice pri dronabinolu (vzporedni tip)



Slika 34: Drevesni diagram pojavnosti omotice pri dronabinolu (navzkrižni tip)

4.3.1.3 Pojavnost zadetosti pri dronabinolu

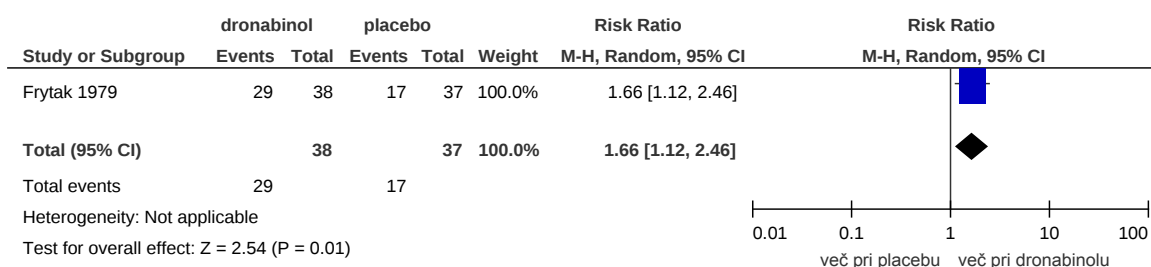
Za statistično obdelavo pojavnosti zadetosti je bila ustrezna 1 raziskava s 75 pacienti, kar prikazuje slika 35. Neželenega učinka je značilno več pri dronabinolu.



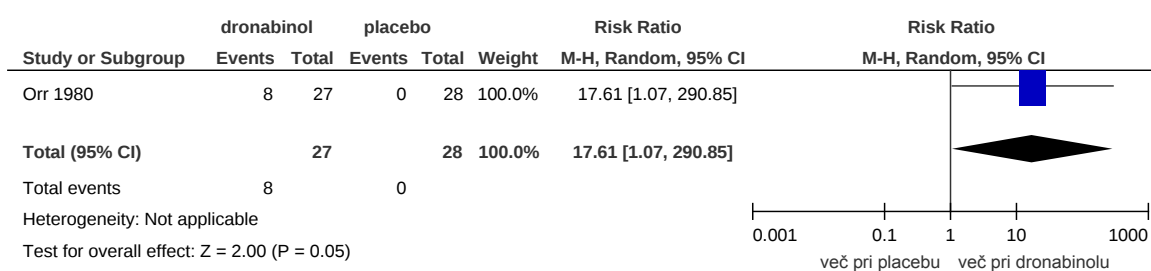
Slika 35: Drevesni diagram pojavnosti zadetosti pri dronabinolu (vzporedni tip)

4.3.1.4 Pojavnost sedacije pri dronabinolu

Za statistično obdelavo pojavnosti sedacije sta bili ustrezni 2 raziskavi s 75 in 55 pacienti, kar prikazujeta sliki 36 in 37. Raziskavi sta razdeljeni po tipu. Neželenega učinka je v obeh primerih značilno več pri dronabinolu.



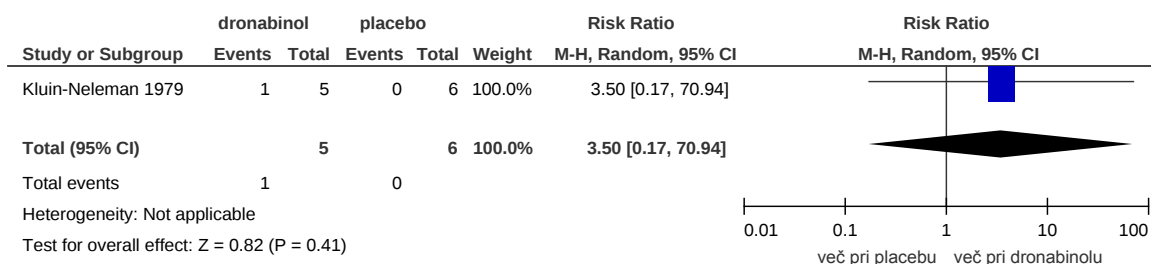
Slika 36: Drevesni diagram pojavnosti sedacije pri dronabinolu (vzporedni tip)



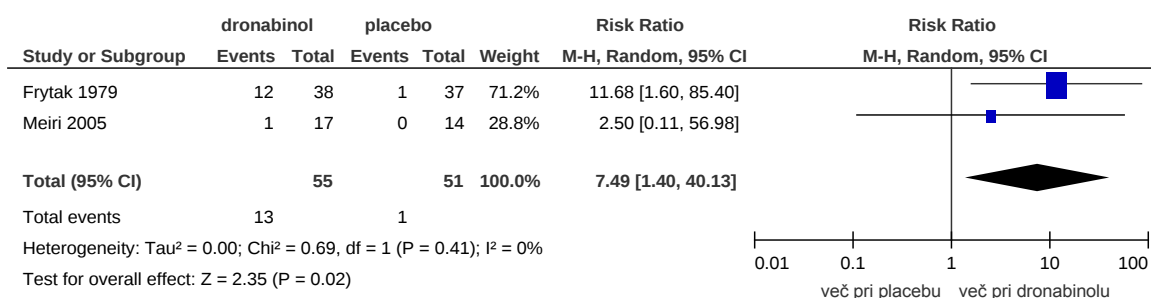
Slika 37: Drevesni diagram pojavnosti sedacije pri dronabinolu (navzkrižni tip)

4.3.1.5 Pojavnost onemogočajočih neželenih učinkov pri dronabinolu

Za statistično obdelavo pojavnosti neželenih učinkov, ki so pacientu onemogočali nadaljevanje sodelovanja v raziskavi, je bila ustrezna 1 raziskava vzporednega tipa z 11 pacienti in 2 raziskavi navzkrižnega tipa s skupno 106 pacienti. Podrobnosti prikazujeta sliki 38 in 39. Pri vzporednem tipu pojavnost ni statistično značilna, pri navzkrižnem pa je onemogočajočega neželenega učinka značilno več pri dronabinolu.



Slika 38: Drevesni diagram pojavnosti onemogočajočih NU pri dronabinolu (vzporedni tip)



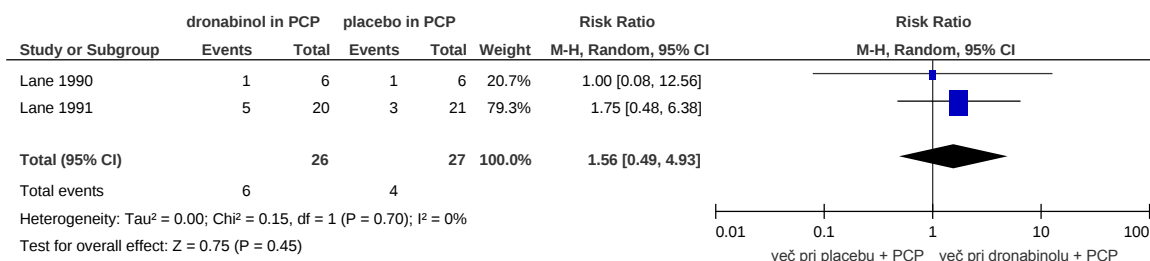
Slika 39: Drevesni diagram pojavnosti onemogočajočih NU pri dronabinolu (navzkrižni tip)

4.3.2 VARNOST DRONABINOLA (PODPORNA TERAPIJA)

Varnost dronabinola v podporni terapiji je podana kot pojavnost štirih najpogostejših neželenih učinkov za dronabinol v podporni terapiji v raziskavah naše metaanalize, ter pojavnost katerih koli neželenih učinkov, ki onemogočajo nadaljevanje raziskav.

4.3.2.1 Pojavnost dremavosti pri dronabinolu (podporna terapija)

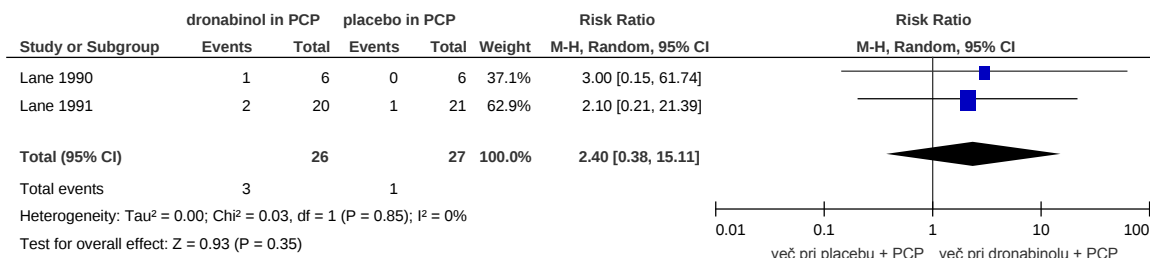
Za statistično obdelavo pojavnosti dremavosti sta bili ustrezni 2 raziskavi s skupno 53 pacienti, kar prikazuje slika 40. Dronabinol v podporni terapiji ni izkazoval značilno večjega neželenega učinka kot placebo.



Slika 40: Drevesni diagram pojavnosti dremavosti pri dronabinolu (podporna, vzporedni tip)

4.3.2.2 Pojavnost omotice pri dronabinolu (podporna terapija)

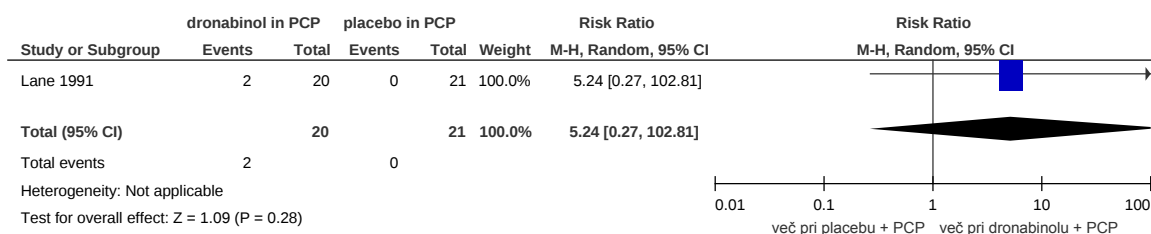
Za statistično obdelavo pojavnosti omotice sta bili ustrezni 2 raziskavi s 53 pacienti, kar prikazuje slika 41. Dronabinol v podporni terapiji ni izkazoval značilno večjega neželenega učinka kot placebo.



Slika 41: Drevesni diagram pojavnosti omotice pri dronabinolu (podporna, vzporedni tip)

4.3.2.3 Pojavnost suhih ust pri dronabinolu (podporna terapija)

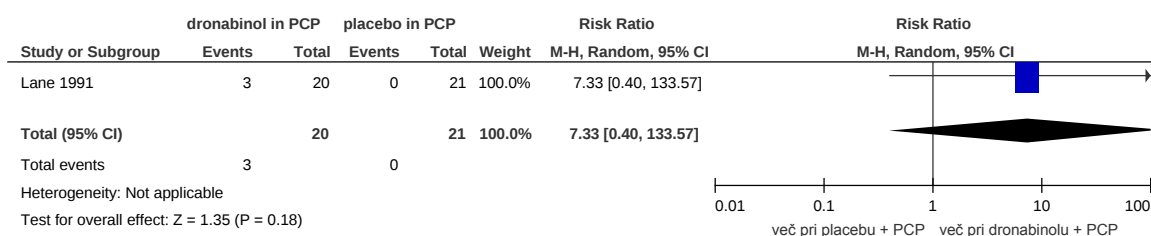
Za statistično obdelavo pojavnosti suhih ust je bila ustrezna 1 raziskava z 41 pacienti, kar prikazuje slika 42. Dronabinol v podporni terapiji ni izkazoval značilno večjega neželenega učinka kot placebo.



Slika 42: Drevesni diagram pojavnosti suhih ust pri dronabinolu (podporna, vzporedni tip)

4.3.2.4 Pojavnost disforije pri dronabinolu (podporna terapija)

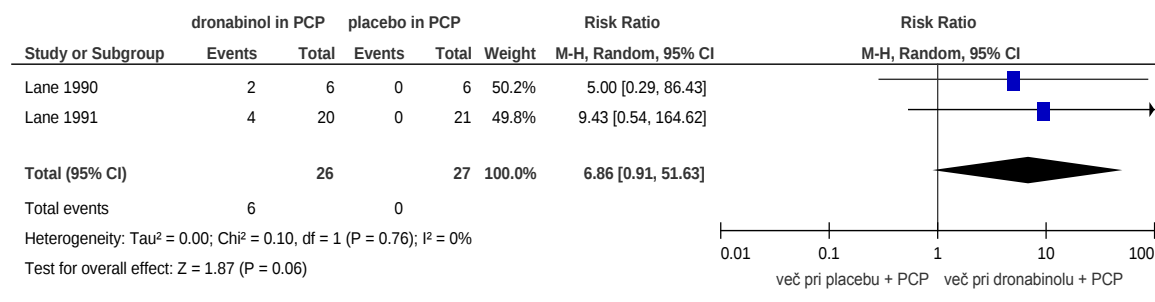
Za statistično obdelavo pojavnosti disforije je bila ustrezna 1 raziskava z 41 pacienti, kar prikazuje slika 43. Dronabinol v podporni terapiji ni izkazoval značilno večjega neželenega učinka kot placebo.



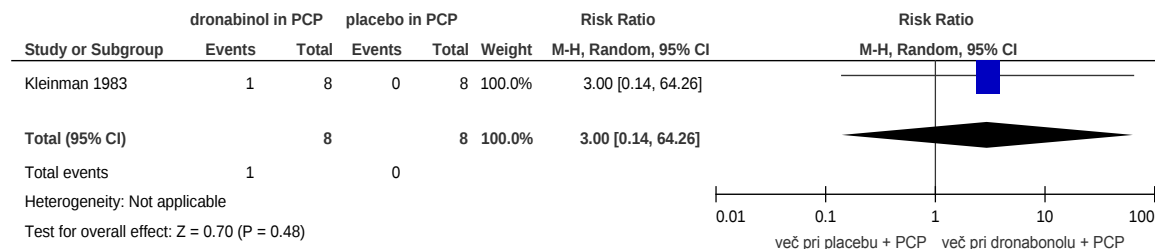
Slika 43: Drevesni diagram pojavnosti disforije pri dronabinolu (podporna, vzporedni tip)

4.3.2.5 Pojavnost onemogočajočih neželenih učinkov pri dronabinolu (podporna terapija)

Za statistično obdelavo pojavnosti neželenih učinkov, ki so pacientu onemogočali nadaljevanje sodelovanja v raziskavi, sta bili ustrezni 2 raziskavi vzporednega tipa s skupno 53 pacienti in 1 raziskava navzkrižnega tipa s 16 pacienti. Podrobnosti prikazujeta sliki 44 in 45. V nobenem primeru ni pojavnost statistično značilna.



Slika 44: Drevesni diagram pojavnosti onemogočajočih NU pri dronabinolu (podporna, vzporedni tip)



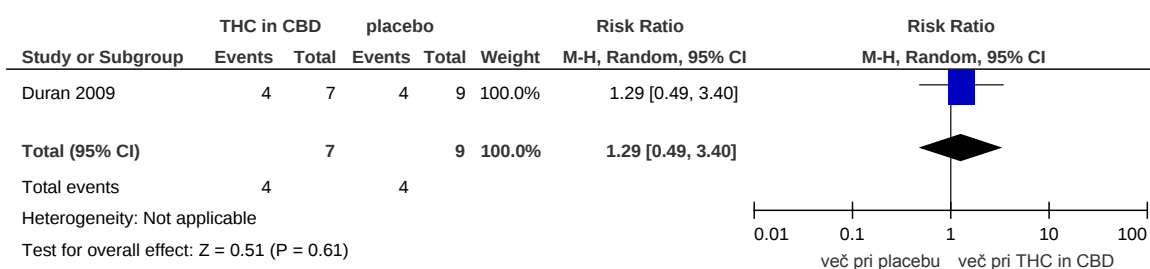
Slika 45: Drevesni diagram pojavnosti onemogočajočih NU pri dronabinolu (podporna, navzkrižni tip)

4.3.3 VARNOST IZVLEČKA KONOPLJE (THC + CBD)

Varnost izvlečka konoplje je podana kot pojavnost štirih najpogostejših neželenih učinkov za izvleček konoplje v raziskavah naše metaanalize.

4.3.3.1 Pojavnost dremavosti pri izvlečku konoplje

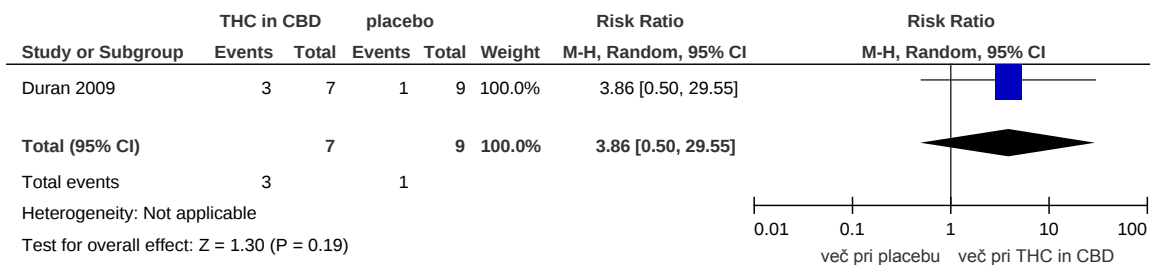
Za statistično obdelavo pojavnosti dremavosti je bila ustrezna 1 raziskava s 16 pacienti, kar prikazuje slika 46. Izvleček konoplje ni izkazoval značilno večjega neželenega učinka kot placebo.



Slika 46: Drevesni diagram pojavnosti dremavosti pri THC + CBD (vzporedni tip)

4.3.3.2 Pojavnost omotice pri izvlečku konoplje

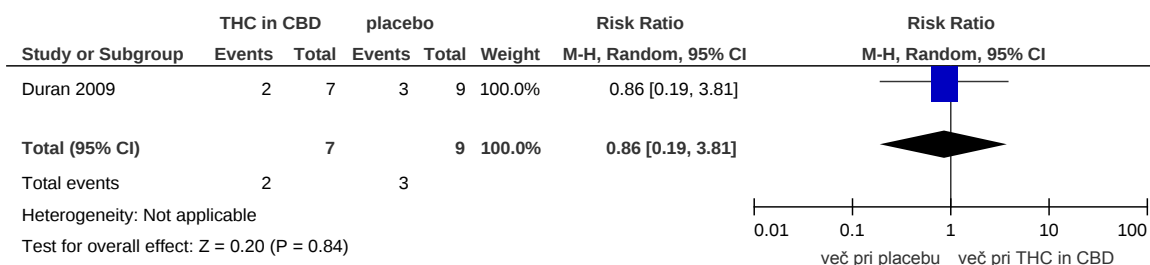
Za statistično obdelavo pojavnosti omotice je bila ustrezna 1 raziskava s 16 pacienti, kar prikazuje slika 47. Izvleček konoplje ni izkazoval značilno večjega neželenega učinka kot placebo.



Slika 47: Drevesni diagram pojavnosti omotice pri THC + CBD (vzporedni tip)

4.3.3.3 Pojavnost suhih ust pri izvlečku konoplje

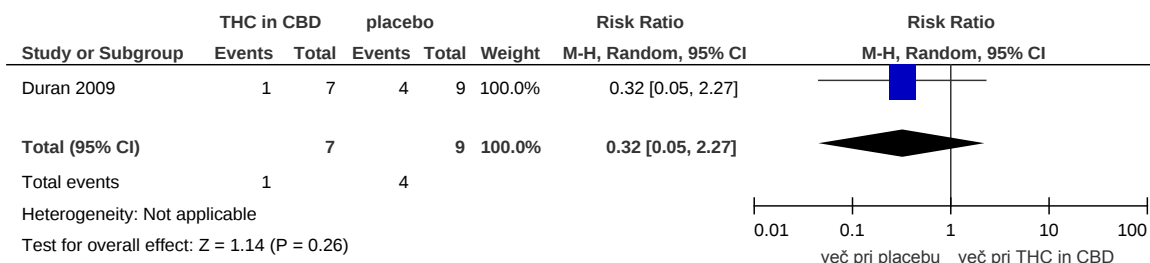
Za statistično obdelavo pojavnosti suhih ust je bila ustrezna 1 raziskava s 16 pacienti, kar prikazuje slika 48. Izvleček konoplje ni izkazoval značilno večjega neželenega učinka kot placebo.



Slika 48: Drevesni diagram pojavnosti suhih ust pri THC + CBD (vzporedni tip)

4.3.3.4 Pojavnost izčrpanosti (fatigue) pri izvlečku konoplje

Za statistično obdelavo pojavnosti izčrpanosti je bila ustrezna 1 raziskava s 16 pacienti, kar prikazuje slika 49. Izid nakazuje večjo pojavnost izčrpanosti pri placebo, vendar ne značilno.



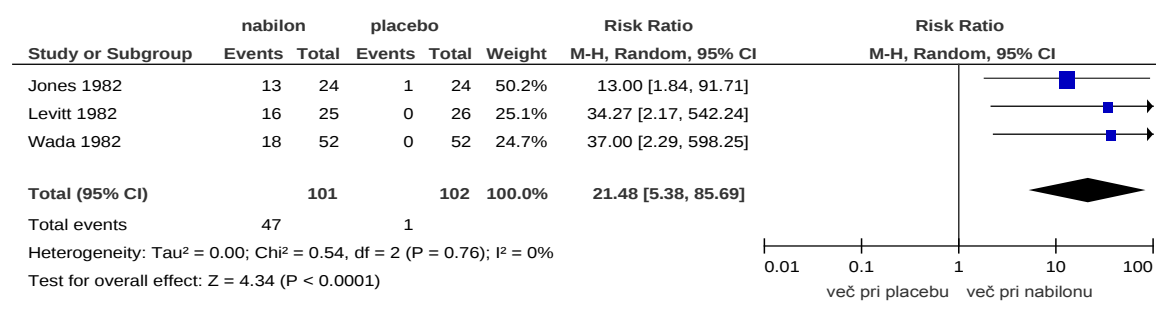
Slika 49: Drevesni diagram pojavnosti izčrpanosti pri THC + CBD (vzporedni tip)

4.3.4 VARNOST NABILONA

Varnost nabilona je podana kot pojavnost štirih najpogostejših neželenih učinkov za nabilon v raziskavah naše metaanalize, ter pojavnost katerih koli neželenih učinkov, ki onemogočajo nadaljevanje raziskav.

4.3.4.1 Pojavnost dremavosti pri nabilonu

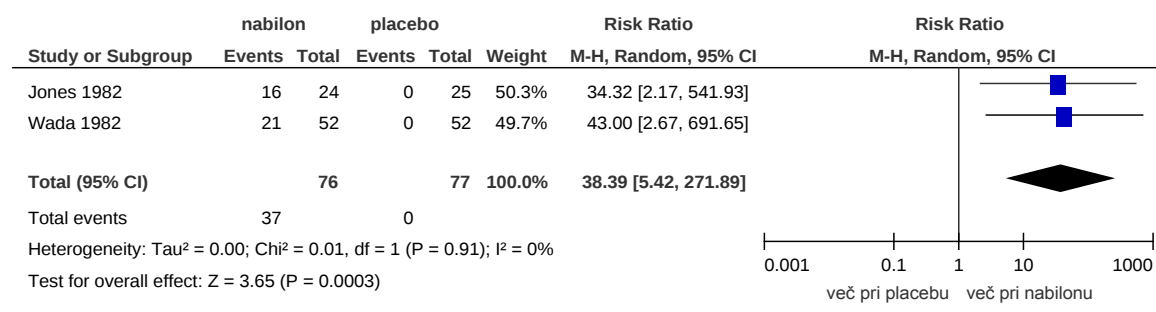
Za statistično obdelavo pojavnosti dremavosti so bile ustrezne 3 raziskave s skupno 203 pacienti, kar prikazuje slika 50. Neželenega učinka je značilno več pri nabilonu.



Slika 50: Drevesni diagram pojavnosti dremavosti pri nabilonu (navzkrižni tip)

4.3.4.2 Pojavnost omotice pri nabilonu

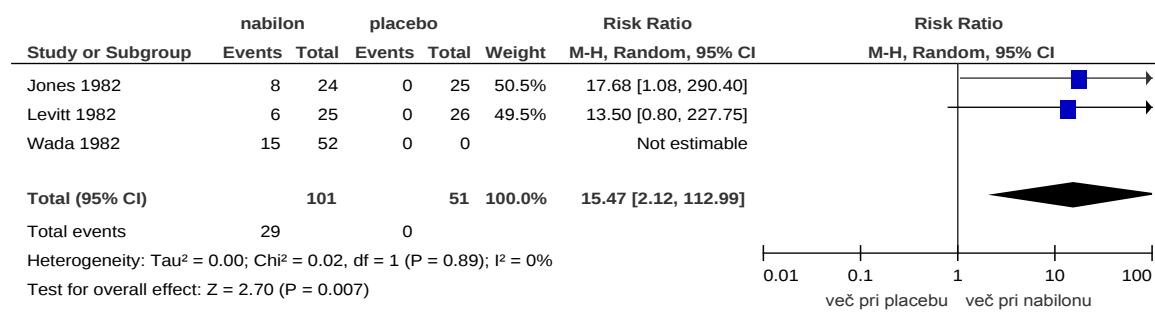
Za statistično obdelavo pojavnosti omotice sta bili ustrezni 2 raziskavi s 153 pacienti, kar prikazuje slika 51. Neželen učinek je bil značilno pogostejši pri nabilonu v primerjavi s placebom.



Slika 51: Drevesni diagram pojavnosti omotice pri nabilonu (navzkrižni tip)

4.3.4.3 Pojavnost suhih ust pri nabilonu

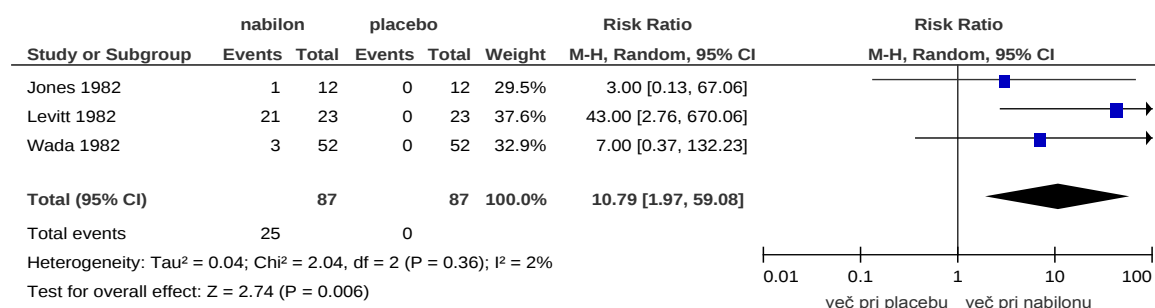
Za statistično obdelavo pojavnosti suhih ust so bile ustrezne 3 raziskave s skupno 152 pacienti, kar prikazuje slika 52. Nabilon je izkazoval značilno večji neželeni učinek kot placebo.



Slika 52: Drevesni diagram pojavnosti suhih ust pri nabilonu (navzkrižni tip)

4.3.4.4 Pojavnost znižanega tlaka pri nabilonu

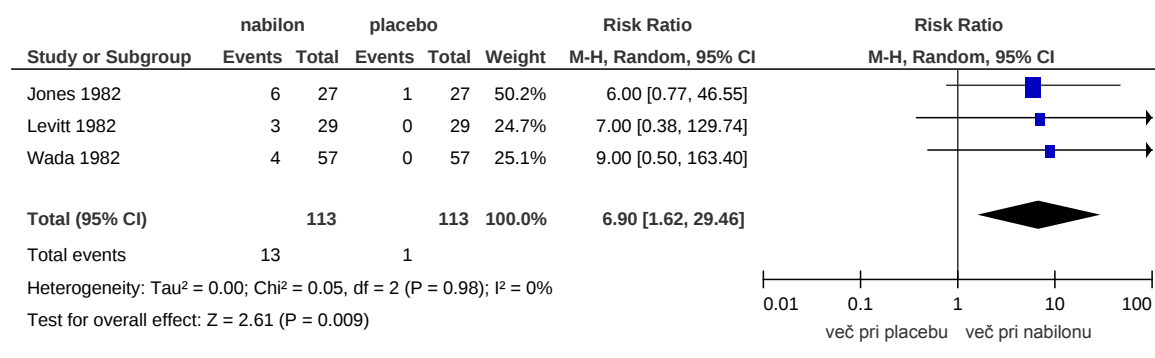
Za statistično obdelavo pojavnosti znižanega tlaka so bile ustrezne 3 raziskave s skupno 154 pacienti, kar prikazuje slika 53. Nabilon je izkazoval značilno večji neželeni učinek od placeba.



Slika 53: Drevesni diagram pojavnosti znižanega tlaka pri nabilonu (navzkrižni tip)

4.3.4.5 Pojavnost onemogočajočih neželenih učinkov pri nabilonu

Za statistično obdelavo pojavnosti neželenih učinkov, ki so pacientu onemogočali nadaljevanje sodelovanja v raziskavi, so bile ustrezne 3 raziskave navzkrižnega tipa s skupno 226 pacienti, kar prikazuje slika 54. Nabilon izkazuje izrazito večjo pojavnost onemogočajočih NU kot placebo.



Slika 54: Drevesni diagram pojavnosti onemogočajočih NU pri nabilonu (navzkrižni tip)

5. RAZPRAVA

Izsledke raziskav je med seboj mestoma težko primerjati zaradi heterogenosti, ki je posledica raznolikih odmerkov, načinov vnosa, vrednotenja epizod slabosti in bruhanja, dodatnih antiemetikov v primerih podporne terapije, različnega načrta raziskav (navzkrižne, vzporedne), različnega trajanja raziskav, različnega odmerjanja kanabinoida, različnega vzroka za pojav slabosti in bruhanja. Razlike so tudi v kemoterapevtikah, saj so nekateri bolj emetogeni od drugih. Težave so pri različnih opredelitvah »popolnega odziva na terapijo« med raziskavami. Poleg tega imajo mnoge raziskave vključeno majhno število preiskovancev, kar lahko vodi do vzorca, ki ne odraža lastnosti prebivalstva kot celote. Iz podobnih razlogov je bilo nekaj raziskav predhodno izključenih iz analize. Pri statistični obdelavi raziskav smo zato vedno izbrali model naključnih učinkov namesto modela stalnega učinka – ravno zaradi heterogenosti. Čeprav nismo postavljali starostnih omejitev, so v vseh vključenih študijah pacienti stari 18 let in več. V naši metaanalizi smo popoln odziv na terapijo enačili z odsotnostjo slabosti na podlagi predpostavke, da je ob odsotnosti slabosti odsotno tudi bruhanje, ker je slabost predstopnja bruhanja.

Pri učinkovitosti kanabinoidov se za indikacijo bruhanja dronabinol kot monoterapija ni izkazal za statistično učinkovitejšega od placeba. Vzrok za to je lahko vključitev raziskave, ki je preverjala učinek kanabinoidov na PONV (pojav, za katerega raziskave nakazujejo, da kanabinoidi verjetno niso učinkoviti), ki je IZ (interval zaupanja) pomaknil pod mejo značilne razlike. Dronabinol se je izkazal za učinkovitega pri slabosti in pri zmanjšanju volumna bruhanja, njegov učinek pa je neznačilen pri zmanjšanju stopnje slabosti. Vzrok za neznačilnost je morda v tem, da je v raziskovanje stopnje slabosti bilo vključenih le 23 oseb, pri čemer smo dobili relativno širok IZ. Dronabinol kot podporna terapija proklorperazinu pri indikaciji bruhanja ni učinkovitejši od placeba. Vzrok je zopet lahko majhno število udeležencev. Izkazuje pa značilno učinkovitost pri slabosti. Izvleček konoplje zaradi majhnega vzorca pacientov ni značilno učinkovitejši niti pri bruhanju niti pri slabosti. Za nabilon nam je nabor raziskav omogočal le statistično obdelavo učinkovitosti pri slabosti (ne pa pri bruhanju), kjer se je izkazal za boljšega od placeba.

Pri varnosti kanabinoidov smo (proti placebo) preverjali pojavnost najpogostejših NU. Dronabinol je izkazoval značilen učinek dremavosti, zadetosti in sedacije, neznačilno pa je vplival na pojavnost omotice. Pri dronabinolu je bilo značilno več NU, ki so pacientom

onemogočali nadaljevanje sodelovanja v raziskavi. Povsem drugače pa je bilo, ko je bil dronabinol dodan kot podporna terapija PCP-u. V tem primeru ni izkazoval značilnih NU, niti ni značilno prispeval k onemogočajočim NU. Prav tako izvleček konoplje ni izkazoval značilnih NU. Tu obstaja možnost vpliva majhnega (in zato nereprezentativnega) nabora pacientov. Nabilonov učinek je bil značilen pri vseh štirih opazovanih NU (dremavost, omotica, suha usta, znižan tlak) in značilen pri pojavnosti onemogočajočih NU.

Naša metaanaliza se od že objavljenih razlikuje v tem, da smo v obzir vzeli le raziskave, ki primerjajo učinkovitost in varnost kanabinoidov proti placebo, bodisi z ali brez podporne terapije, in ne raziskav, kjer se kanabinoid primerja izključno z drugim antiemetikom. Poleg tega se v naši metaanalizi nismo omejevali na populacijo, ki prejema kemoterapijo, čeprav smo na koncu vključili le eno raziskavo z drugačnim vzrokom za slabost in bruhanje (tj. pooperativno stanje).

Tako kot naša metaanaliza, tudi Tramér in sod. (2001) (167) ugotavljajo, da je pogostost NU pri kanabinoidih značilno večja kot pri placebo, prav tako pojavnost NU, ki povzročijo odstop pacienta od raziskave. Do enakih sklepov je prišla metaanaliza Rocha in sod. (2008) (133). Sicer niso ugotovili statistično značilne razlike med dronabinolom in placebo pri pacientih, ki prejema kemoterapijo, so pa vseeno opazili značilno klinično razliko. V naši metaanalizi smo prišli do delno enakega rezultata: dronabinol ni izkazal statistično značilne razlike s placebo pri bruhanju, izkazal pa jo je pri slabosti. Rapid Response Report (2014) (168) se je osredotočil na nabilon in njegovo učinkovitost pri PONV (med drugim), vendar zaradi nizke kakovosti vhodnih raziskav ni prišel do trdnega sklepa. Pri nas smo za PONV proučevali učinkovitost dronabinola in sklenili, da za to indikacijo nima značilnih učinkov. Smith (2015) poroča, da so kanabinoidi značilno učinkovitejši od placeba, vendar z več NU, med drugim tudi takimi, ki onemogočajo nadaljevanje sodelovanja v raziskavi, kar bo najverjetneje onemogočalo njihovo široko uporabo (169). S čimer se naša metaanaliza strinja (še posebej Kluin-Neleman 1979 (170)). Smith in sod. dodajajo, da imajo pacienti v splošnem raje kanabinoide od drugih antiemetikov ali placeba. S stališča raziskav, vključenih v našo metaanalizo, lahko to potrdimo za nabilon (Jones 1982 (171), Levitt 1982 (172), Wada 1982 (173)) in dronabinol (Kleine-Brueggeney 2015 (174)). Tafelski in sod. (2016) v svoji metaanalizi metaanaliz (155) zaključujejo, da naj se kanabinoidi ne uporabljajo kot antiemetiki prve ali druge

vrste. Naša metaanaliza potrjuje in jih bolj kot monoterapijo priporoča kot podporo že obstoječi terapiji.

6. SKLEP

- ⊗ S stališča učinkovitosti ugotavljamo, da so dronabinol kot monoterapija, dronabinol kot podporna terapija in nabilon učinkoviti pri zmanjševanju pojavnosti slabosti. Dronabinol je učinkovit pri zmanjševanju volumna bruhanja, vendar pojavnosti bruhanja značilno ne zmanjšuje.
- ⊗ S stališča varnosti ugotavljamo, da imata dronabinol in nabilon značilen vpliv na pojavnost NU in onemogočajočih NU, medtem ko ta vpliv ni značilen pri uporabi dronabinola kot podporne terapije PCP-u.
- ⊗ Zaradi premajhnega števila ustreznih raziskav in posledično premajhnega vzorca sodelujočih oseb ne moremo narediti zaključkov pri ovrednotenju zmanjševanja stopnje slabosti pri dronabinolu, zmanjševanja pojavnosti bruhanja pri podporni terapiji dronabinola in za ovrednotenje učinkovitosti in varnosti izvlečka konoplje.
- ⊗ Čeprav kanabinoidi izkazujejo antiemetične učinke, je glavna omejitev njihove vsesplošne uporabe prisotnost neželenih učinkov. Njihova najboljša uporabnost je najverjetneje v tistem segmentu pacientov, ki zaradi kemoterapije doživljajo znatno slabost ali pogosto bruhanje, pri katerih bi bili neželeni učinki kanabinoidov sprejemljivejši od neželenih učinkov kemoterapije. Bolje kot monoterapija se kanabinoidi izkažejo kot podpora že obstoječi terapiji preprečevanja in zdravljenja od kemoterapije povzročene slabosti in bruhanja. Pri pooperativni slabosti in bruhanju njihov učinek ni značilen.
- ⊗ Potrebne so dodatne raziskave, kjer bi kanabinoide primerjali z novejšimi antiemetičnimi učinkovinami. Predvidevamo, da bodo take raziskave vsaj delno vplivale na sklep te metaanalize.

7. LITERATURA

1. Green G: The Cannabis Breeder's Bible, Green Candy Press, San Francisco, 2005: 15–16.
2. Mechoulam R: Chapter 1: the pharmacohistory of Cannabis sativa. In: Mechoulam R (Ed.), Cannabinoids as Therapeutic Agents. CRC Press, Boca Raton 1986; 1–19.
3. O'Shaugnessy WB: On the preparations of the Indian hemp, or gunjah (*Cannabis indica*): their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases, Transactions of Medical and Physical Society of Bengal, 1843: 421–461.
4. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ: The therapeutic potential of cannabis. Lancet Neurol 2003; 2: 291–298.
5. Iversen, L: Chapter 4: medical uses of marijuana. Fact or fantasy? In: Iversen, L. (Ed.), The Science of Marijuana, Oxford University Press, Oxford, 2000: 121–175.
6. Fankhauser M: Chapter 4: history of cannabis in Western medicine. In: Grotenhermen F, Russo R (Eds.): Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential, The Haworth Integrative Healing Press, New York, 2002: 37–51.
7. Ben Amar M: Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. J Ethnopharmacol 2006; 105: 1–25.
8. Azad SC, Rammes G: Cannabinoids in anaesthesia and pain therapy. Curr Opin Anaesthesiol 2005; 18: 424–7.
9. Grotenhermen F: Cannabinoids. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2005; 4: 507–30.
10. Wright S, Ware M, Guy G: The use of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 781.
11. Mechoulam R: Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove. Br J Pharmacol 2005; 146: 913–5.
12. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C: 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. Mult Scler 2004; 10: 434–41.
13. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A; UK MS Research Group: Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362: 1517–26.
14. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M: Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Mult Scler 2004; 10: 417–24.

15. Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, Berger JM, Grotenhermen F, Brenneisen R, Mäder M: The treatment of spasticity with Delta-9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007; 45: 551–62.
16. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C: Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 ‘N of 1’ studies. *Anaesthesia* 2004; 59: 440–52.
17. Walker JM, Hohmann AG: Cannabinoid mechanisms of pain suppression. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 509–54.
18. Baumrucker SJ: Medical marijuana. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 227–8.
19. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S et al: Cannabis in painful HIV associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurol* 2007; 68: 515–21.
20. Fernandez-Ruiz J, Gonzales S: Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 479–507.
21. Mechoulam R, Lichtman AH: Neuroscience. Stout guards of the central nervous system. *Science* 2003; 302: 65–7.
22. Malfitano AM, Matarese G, Bifulco M: From cannabis to endocannabinoids in multiple sclerosis: a paradigm of central nervous system autoimmune diseases. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005; 4: 667–75.
23. Darmani NA: Methods evaluating cannabinoid and endocannabinoid effects on gastrointestinal functions. *Methods Mol Med* 2006; 123: 169–89.
24. Storr M, Yüce B, Göke B: [Perspectives of cannabinoids in gastroenterology]. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 185–91.
25. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig JV et al.: Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD007786.
26. Smith DE: Review of the American Medical Association Council on Scientific Affairs Report on Medical Marijuana. *J Psychoactive Drugs* 1998; 30: 127–136.
27. Ashton CH: Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J of Psychiatry* 2001; 178: 101–106.
28. The United Kingdom Parliament House of Lords. *Sci Technol: Ninth Report*. <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld199798/ldselect/ldsctech/151/15101.htm> (pridobljeno 7. septembra 2016).
29. Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG: Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesth* 2001; 56: 1059–68.

30. Hollister LE: Structure-activity relationships in man of cannabis constituents, and homologs and metabolites of delta-9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol* 1974; 11(1): 3-11.
31. Hawks RL: The constituents of cannabis and the disposition and metabolism of cannabinoids. *NIDA Res Monogr* 1982; 42: 125–37.
32. Mechoulam R, Hanu L: The cannabinoids: an overview. *Pain Res Manag* 2001; 6(2): 67-73.
33. Zuarsi AW, Rodrigues JA, Cunha JM: Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 104: 260–64.
34. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI: Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346 (6284): 561–4.
35. Gérard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M: Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 1991; 279 (Pt 1): 129–34.
36. Devane WA, Dysark FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC: Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605–613.
37. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61–65.
38. Pertwee RG: Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 2006; 147(Suppl 1): S163-S171.
39. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258(5090): 1946-9.
40. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al.: Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50(1): 83-90.
41. Sugiura T, Waku K: 2-Arachidonoylglycerol and the cannabinoid receptors. *Chem Phys Lipids* 2000; 108(1-2): 89-106.
42. Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M: The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*. 2005; 40(1): 2-14.
43. Herkenham M: Characterization and localization of cannabinoid receptors in brain: an in vitro technique using slide-mounted tissue sections. *NIDA Res Monogr* 1991; 1 12: 129-45.
44. Howlett AC, Breivogel, CS, Childers SR: Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004; 47(Suppl 1): 345-58.
45. Martin BR, Compton DR, Thomas BF: Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40(3): 471-8.

46. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999; 58(4): 315-48.
47. Freedland CS, Whitlow CT, Smith HR: Functional consequences of the acute administration of the cannabinoid receptor antagonist. *Brain Res* 2003; 962(1-2): 169-79.
48. Darmani NA: The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A reverses the antiemetic and motor depressant actions of WIN 55, 212-2. *Eur J Pharmacol* 2001; 430(1): 49-58.
49. Behbehani MM: Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol* 1995; 46(6): 575-605.
50. Martin WJ, Tsou K, Walker JM: Cannabinoid receptor-mediated inhibition of the rat tail-flick reflex after microinjection into the rostral ventromedial medulla. *Neurosci Lett* 1998; 242(1): 33-6.
51. Katona I, Serlagh B, Sfk A: Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *J Neurosci* 1999; 19(11): 4544-58.
52. Katona I, Rancz EA, Acsady I: Distribution of CB1 cannabinoid receptors in the amygdala and their role in the control of Gabaergic transmission. *J Neurosci* 2001; 21(23): 9596-18.
53. Howlett AC: Inhibition of neuroblastoma adenylate cyclase by cannabinoid and nantradol compounds. *Life Sci* 1984; 35(17): 1803-10.
54. Bayewitch M, Avidor-Reiss T, Levy R: The peripheral cannabinoid receptor: adenylate cyclase inhibition and G protein coupling. *FEBS Lett* 1995; 375(1-2): 143-7.
55. Felder CC, Joyce KE, Briley EM: Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol* 1995; 48(3): 443-50.
56. Takalashi T, Mumiyama A: Different types of calcium channels mediate central synaptic transmission. *Nature* 1993; 366(6451): 156-8.
57. Wheeler DB, Randall A, Tsien RW: Roles of N-type and Q-type Ca²⁺ channels in supporting hippocampal synaptic transmission. *Science* 1994; 264(5155): 107-11.
58. Mackie K, Lai Y, Westenbroek R, Mitchell R: Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AtT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor. *J Neurosci* 1995; 15(10): 6552-61.
59. Pacheco MA, Ward SJ, Childers SR: Identification of cannabinoid receptors in cultures of rat cerebellar granule cells. *Brain Res* 1993; 603(1): 102-10.
60. Bidaut-Russel M, Devane WA, Howlett AC: Cannabinoid receptors and modulation of cyclic AMP accumulation in the rat brain. *J Neurochem* 1990; 55(1): 21-6.
61. Grotenhermen F: Effects of cannabis and the cannabinoids. *Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential*, Binghamton, NY: The Haworth Press, 2002: 55-66.

62. Davis MP: Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17(1): 85-95.
63. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365(6441): 61-5.
64. Cabral GA, Deve Pettit DA: Drugs and immunity: cannabinoids and their role in decreased resistance to infectious disease. *J Neuroimmunol* 1998; 83(1-2): 116-23.
65. Howlett AC, Barth F, Bonner TI: International union of pharmacology XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54(2): 161-202.
66. Howlett AC: Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Biochemistry of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol* 1985; 27(4): 429-36.
67. Slipetz DM, O'Neill GP, Favreau L, Dufresne C, Gallant M, Gareau Y: Activation of the human peripheral cannabinoid receptor results in inhibition of adenylyl cyclase. *Mol Pharmacol* 1995; 48(2): 352-61.
68. Grotenhermen F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(4): 327-60.
69. Oz M, Zhang L, Morales M: Endogenous cannabinoid anandamide, acts as a noncompetitive inhibitor on 5-HT₃ receptor-mediated responses in *Xenopus* oocytes. *Synapse* 2002; 46(3): 150-6.
70. Fan P: Cannabinoid agonists inhibit the activation of 5-HT₃ receptors in rat nodose ganglion neurons. *J Neurophysiol* 1995; 73(2): 907-10.
71. Wilson RI, Kunos G, Nicoll RA: Presynaptic specificity of endocannabinoid signaling in the hippocampus. *Neuron* 2001; 31(3): 453-62.
72. Alger BE: Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids. *Prog Neurobiol* 2002; 68(4): 247-86.
73. Reggio PH, Traore H: Conformational requirements for endocannabinoid interaction with the cannabinoid receptors, the anandamide transporter and fatty acid amidohydrolase. *Chem Phys Lipids* 2000; 108(1-2): 15-35.
74. Whirlow CT, Freedland CS, Porrino LJ: Metabolic mapping of the time-dependent effects of delta 9-tetrahydrocannabinol administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 161(2): 129-36.
75. Rubino T, Patrini G, Parenri M: Chronic treatment with a synthetic cannabinoid CP-55,940 alters G-protein expression in the rat central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 44(2): 191-7.
76. Garcia DE, Brown S, Hille B: Protein kinase C disrupts cannabinoid actions by phosphorylation of the CB1 cannabinoid receptor. *J Neurosci* 1998; 18(8): 2834-41.

77. Romero J, Garcia-Palomero E, Castro JG: Effects of chronic exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several rat brain regions. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 46(1-2): 100-8.
78. Romero J, Garcia L, Fernandez-Ruiz JJ: Changes in rat brain cannabinoid binding sites after acute or chronic exposure on their endogenous agonist, anandamide, or to delta 9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 51(4): 731-7.
79. Dill JA, Howlett AC: Regulation of adenylate cyclase by chronic exposure to cannabimimetic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244(3): 1157-63.
80. Rubino T, Patrini G, Massi P: Cannabinoid-precipitated withdrawal: a time-course study of the behavioral aspect and its correlation with cannabinoid receptors and G protein expression. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285(2): 813-19.
81. Behbehanni MM: Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol* 1995; 46(6): 575-605.
82. Naef M, Russmann S, Petersen-Felix S, Brenneisen R: Development and pharmacokinetic characterization of pulmonary and intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans. *J Pharm Sci* 2004; 93: 1176-84.
83. Ward A, Holmes B: Nabilone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1985; 30(2): 127-44.
84. Lemberger L, Rubin A, Wolen R: Pharmacokinetics, metabolism and drug-abuse potential of nabilone. *Cancer Treat Rev* 1982; 9(Suppl B): 17-23.
85. Rubin A, Lemberger L, Warrick P: Physiologic disposition of nabilone, a cannabinol derivative, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22(1): 85-91.
86. Yamamoto I, Watanabe K, Narimatsu S: Recent advances in the metabolism of cannabinoids. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27(8): 741-6.
87. Welch SP, Stevens DL: Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone, and in combination with morphine, in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262(1): 10-18.
88. Watanabe K, Yamaori S, Funahashi T: Cytochrome p450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic microsomes. *Life Sci* 2007; 80(15): 1415-19.
89. Wilson RS, May EL: Analgesic properties of the tetrahydrocannabinols, their metabolites, and analogs. *J Med Chem* 1975; 18(7): 700-3.
90. Aizpurua-Olaizola O, Zarandona I, Ortiz L, Navarro P, Etxebarria N, Usobiaga A: Simultaneous quantification of major cannabinoids and metabolites in human urine and plasma by HPLC-MS/MS and enzyme-alkaline hydrolysis. *Drug Test Anal* 2016 (e-publikacija).

91. "Cesamet (nabilone) Prescribing Information" (PDF). http://www.cesamet.com/pdf/Cesamet_PI_50_count.pdf. Meda Pharmaceuticals Inc. Pridobljeno 25. avgusta 2016.
92. Huestis MA: Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol. *Cannabinoids. Handb Exp Pharmacol* 2005; 168 (168): 657–90.
93. Valeant Pharmaceuticals International: Cesamet (nabilone) capsules prescribing information. Costa Mesa, CA 2006 Jul.
94. Valeant Pharmaceuticals North America: Cesamet (nabilone) capsules, 1 mg: innovations in omnineuromodulation formulary dossier. Costa Mesa, CA 2006 Jun 21.
95. Cunningham D, Bradley CJ, Forrest GJ: A randomized trial of oral nabilone and prochlorperazine compared to intravenous metoclopramide and dexamethasone in the treatment of nausea and vomiting induced by chemotherapy regimens containing cisplatin or cisplatin analogues. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24(4): 685-9.
96. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM et al.: Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(3): 533-43.
97. Hollister LE: Interactions of cannabis with other drugs in man. *NIDA Res Monogr* 1986; 68: 110-16.
98. Cichewica DL, McCarthy EA: Antinociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304(3): 1010-15.
99. Dewey WL: Cannabinoid pharmacology, *Pharmacol Rev* 1986; 38: 151-78.
100. Green K, Kears EC, McIntyre OL: Interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and indomethacin. *Ophthalmic Res* 2001; 33(4): 217-20.
101. Ellis E, Moore SF, Willoughby KA: Anandamide and delta 9 THC dilation of cerebral arterioles is blocked by indomethacin. *Am J Physiol* 1995; 269: 1859-64.
102. Perez-Reyes M, Burstein SH, White WR: Antagonism of marijuana effects by indomethacin in humans. *Life Sci* 1991; 48: 507-15.
103. Penetar DM, Kouri EM, Gross MM: Transdermal nicotine alters some of marijuana's effects in male and female volunteers. *Drug Alcohol Depend* 2005; 79(2): 211-23.
104. Rodriguez de Fonseca F, Carrera MR, Navarro M: Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997; 276(5321): 2050-4.

105. Mailleux P, Vanderhaeghen JJ: Dopaminergic regulation of cannabinoid receptor mRNA levels in the rat caudate-putamen: an in situ hybridization study. *J Neurochem* 1993; 61(5): 1705-12.
106. Mailleux P, Vanderhaeghen JJ: Glucocorticoid regulation of cannabinoid receptor messenger RNA levels in the rat caudate putamen. An in situ hybridization study. *Neurosci Lett* 1993; 156: 51-3.
107. Mailleux P, Vanderhaeghen JJ: Glutamatergic regulation of cannabinoid receptor gene expression in the caudate-putamen. *Eur J Pharmacol* 1994; 266(2): 193-6.
108. Laszlo J, Lucas VS Jr: Emesis as a critical problem in chemotherapy. *N Engl J Med* 1981; 305(16): 948-9.
109. Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM et al.: On the receiving end--patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19(2): 203-8.
110. Coates A, Dillenbeck CF, McNeil DR, Kaye SB, Sims K, Fox RM et al.: On the receiving end--II. Linear analogue self-assessment (LASA) in evaluation of aspects of the quality of life of cancer patients receiving therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19(11): 1633-7.
111. Peroutka SJ, Snyder SH: Recognition of multiple serotonin receptor binding sites. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1982; 34: 155-72.
112. Bakowski MT: Advances in anti-emetic therapy. *Cancer Treatment Reviews*. Academic Press Inc. (London) 1984; II: 237-256.
113. de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G et al.: Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT₃ antagonists. *Br J Cancer* 1997; 76(8): 1055-61.
114. Russo S, Cinausero M, Gerratana L, Bozza C, Iacono D, Driol P et al.: Factors affecting patient's perception of anticancer treatments side-effects: an observational study. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(2): 139-50.
115. Schwartzberg LS: Chemotherapy-induced nausea and vomiting: clinician and patient perspectives. *J Support Oncol* 2007; 5(2 Suppl 1): 5-12.
116. Fetting JH, Wilcox PM, Iwata BA, Criswell EL, Bosmajian LS, Scheidler VR: Anticipatory nausea and vomiting in a medical oncology clinic. *ASCO* 1983; 2: 63.
117. Nerenz DR, Leventhal H, Love RR: The relationship of age and disease status to emotional distress from chemotherapy for breast cancer. *ASCO* 1983; 2: 62.
118. Roila F, Herrstedt J, Gralla RJ, Tonato M: Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: guideline update and results of the Perugia consensus conference. *Support Care Cancer* 2011; 19 Suppl 1: S63-5.

119. Dodds LJ: The control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Hosp Pharm* 1985; 10(2): 143-66.
120. Janelsins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR: Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(6): 757-66.
121. Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, Abeloff MD: Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1982; 66(8): 1601-4.
122. Beusterien K, Grinspan J, Kuchuk I, Mazzarello S, Dent S, Gertler S et al.: Use of conjoint analysis to assess breast cancer patient preferences for chemotherapy side effects. *Oncologist* 2014; 19(2): 127-34.
123. Dubey S, Brown RL, Esmond SL, Bowers BJ, Healy JM, Schiller JH. Patient preferences in choosing chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *J Support Oncol* 2005; 3(2): 149-54.
124. Kuchuk I, Bouganin N, Beusterien K, Grinspan J, Vandermeer L, Gertler S et al.: Preference weights for chemotherapy side effects from the perspective of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142(1): 101-7.
125. Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, Rubenstein EB, Borden CL, Basen-Engquist K et al: Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecol Oncol* 2002; 87(1): 118-28.
126. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW et al.: Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2971-94.
127. MASCC: Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. *Ann Oncol* 1998; 9(8): 811-9.
128. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR et al.: Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4189-98.
129. Affronti ML, Schneider SM, Herndon JE 2nd, Schlundt S, Friedman HS: Adherence to antiemetic guidelines in patients with malignant glioma: a quality improvement project to translate evidence into practice. *Support Care Cancer* 2014; 22(7): 1897-905.
130. Olver IN: Aprepitant in antiemetic combinations to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Int J Clin Pract* 2004; 58(2): 201-6.

131. Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A: International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. *Eur J Pharmacol* 2014; 722:197-202.
132. Walsh D, Nelson KA, Mahmoud FA: Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology. *Support Care Cancer* 2003; 11(3): 137-43.
133. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX: Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17(5): 431-43.
134. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I et al.: IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441–51.
135. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA: The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 78: 7–16.
136. Arnberger M, Stadelmann K, Alischer P, Ponert R, Melber A, Greif R: Monitoring of neuromuscular blockade at the P6 acupuncture point reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiol* 2007; 107: 903–8.
137. Tramér MR: A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 4–13.
138. Gan TJ: Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006; 102: 1884–98.
139. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH, Roos A, Roewer N: Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002; 88: 234–40.
140. White PF, Tang J, Song D, Coleman JE, Wender RH, Ogunnaike B et al.: Transdermal scopolamine: an alternative to ondansetron and droperidol for the prevention of postoperative and postdischarge emetic symptoms. *Anesth Analg* 2007; 104: 92–6.
141. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA et al.: Soc Ambul Anesth. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118: 85–113.
142. Lewis IH, Campbell DN, Barrowcliffe MP: Effect of nabilone on nausea and vomiting after total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1994; 73: 244–6.
143. Layeeque R, Siegel E, Kass R, Henry-Tillman RS, Colvert M, Mancino A et al.: Prevention of nausea and vomiting following breast surgery. *Am J Surg* 2006; 191: 767–72

144. de Wit R, Aapro M, Blower PR: Is there a pharmacological basis for differences in 5-HT₃-receptor antagonist efficacy in refractory patients? *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56 (3): 231–8.
145. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ: Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. *Oncologist* 2007; 12 (9): 1143–50.
146. Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R: Treating nausea and vomiting in palliative care: A review. *Clin Interv Aging* 2011; 6: 243–59.
147. Grant MC, Kim J, Page AJ, Hobson D, Wick E, Wu CL: The Effect of Intravenous Midazolam on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2016; 122(3): 656–63.
148. Marx WM, Teleni L, McCarthy AL, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D: Ginger (*Zingiber officinale*) and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature review. *Nutr Rev* 2013; 71 (4): 245–54.
149. Ernst E, Pittler MH: Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anesth* 2000; 84 (3): 367–371.
150. Reberšek M, Hribernik N: Priporočila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja ob sistemskem onkološkem zdravljenju. *Onkologija / priporočila / Leto XVIII / št 2 / december 2014*.
151. Tramér MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJM, Moore A, McQuay HJ et al: Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323 (7303): 16–21.
152. Campbell FA: Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323 (7303): 13–6.
153. Mechoulam R, Hanu L: A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys Lipids* 2000; 108(1-2): 1-13.
154. Shepard RM: Pharmacokinetics of levonantradol in laboratory animals and man. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(8-9 Suppl): 190S-200S.
155. Tafelski S, Häuser W, Schäfer M: Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review of systematic reviews. *Der Schmerz* 2016; 30: 14.
156. Dean JH, Luster MI, Munson AE, Kimber I: Immunotoxicology and immunopharmacology, 2nd Ed, Raven Press, New York, 1994: 577.
157. Ohno-Shosaku T, Kano M: Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol* 2014; 29C: 1–8.

158. Wotherspoon G, Fox A, McIntyre P, Colley S, Bevan S, Winter J: Peripheral nerve injury induces cannabinoid receptor 2 protein expression in rat sensory neurons. *Neuroscience* 2005; 135: 235–245.
159. Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu QR, Tagliaferro PA, Brusco A et al.: Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res* 2006; 1071: 10–23.
160. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Perchuk A, Meozzi PA et al.: Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Ann. N. Y. Acad Sci* 2006; 1074: 514–536.
161. Zhang HY, Gao M, Liu QR, Bi GH, Li X, Yang HJ et al.: Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 1073.
162. Xi ZX, Peng XQ, Li X, Song R, Zhang HY, Liu Q, et al.: Brain cannabinoid CB(2) receptors modulate cocaine's actions in mice. *Nat Neurosci* 2014; 17: 1160–1166.
163. Ignatowska-Jankowska BM, Muldoon PP, Lichtman AH, Damaj MI: The cannabinoid CB2 receptor is necessary for nicotine-conditioned place preference, but not other behavioral effects of nicotine in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 229: 591–601.
164. Navarrete F, Rodriguez-Arias M, Martin-Garcia E, Navarro D, Garcia-Gutierrez MS, Aguilar MA et al.: Role of CB2 cannabinoid receptors in the rewarding, reinforcing, and physical effects of nicotine. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 2515–2524.
165. Ortega-Alvaro A, Ternianov A, Aracil-Fernandez A, Navarrete F, Garcia-Gutierrez MS, Manzanares J: Role of cannabinoid CB2 receptor in the reinforcing actions of ethanol. *Addict Biol* 2015; 20(1): 43-55.
166. Ameriška agencija za hrano in zdravila: Marinol SmPC. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf> (pridobljeno 11. 09. 2016).
167. Tramér MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ: Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323(7303): 16-21.
168. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Nabilone for Non-chemotherapy Associated Nausea and Weight Loss due to Medical Conditions: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. 2014; CADTH Rapid Response Report.
169. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S: Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): CD009464.

170. Kluin-Neleman JC, Neleman FA, Meuwissen OJATH, Maes RAA: Delta-9-THC as an antiemetic in patients treated with cancerchemotherapy; a double-blind cross-over trial against placebo. *Vet Hum Toxicol* 1979; 21(5): 338-40.
171. Jones SE, Durant JR, Greco FA, Robertone A: A multi-institutional Phase III study of nabilone vs. placebo in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl B: 45-8.
172. Levitt M: Nabilone vs. placebo in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl B : 49-53.
173. Wada JK, Bogdon DL, Gunnell JC, Hum GJ, Gota CH, Rieth TE: Double-blind, randomized, crossover trial of nabilone vs. placebo in cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl B: 39-44.
174. Kleine-Brueggeney M, Greif R, Brenneisen R, Urwyler N, Stueber F, Theiler LG: Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2015; 121(5):1157-64.