Potencjał terapeutyczny nabilonu w oparciu o wyniki badań klinicznych

Jan Maciej Kapala¹, Julia Alicja Lewandowska¹, Łukasz Puchała²

¹ Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska (student)

² Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Łukasz Puchała, Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ul. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, Polska, e-mail: lukasz.puchala@uwm.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.09.22

Zaakceptowano: 2020.10.04

Opublikowano on-line: 2020.10.21

DOI

10.32383/farmpol/128120

ORCID

Jan Maciej Kapala

(ORCID iD: 0000-0003-4019-851X)

Julia Alicja Lewandowska

(ORCID iD: 0000-0002-3493-2047)

Łukasz Puchała

(ORCID iD: 0000-0003-0009-947X)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

The therapeutic potential of nabilone based on the results of clinical trials

Nabilone is a synthetic cannabinoid which i.a. via agonism of cannabinoid receptors (CB1 and CB2) presents an extremely diverse therapeutic range in current clinical trials. The purpose of this review is to evaluate the outcomes of selected articles with emphasis on the safety, pharmacotherapy efficacy and potential of nabilone.

A literature review was performed in August 2020. Three databases (PubMed, ClinicalTrials and Cochrane Library) were searched using the following terms: "Nabilone", "Cesamet" and "Canemes". Reviewed articles were published in 2010–2020. The selection of publications was made independently by two authors. Searched studies include randomized controlled trials (RCTs), open-label clinical trials and retrospective cohort studies.

For review there were identified 23 articles: 20 RCTs and 2 open-label clinical trials and 1 retrospective cohort study. Out of the selected 4 were related to the improvement of the quality of life in patients with advanced cancer and the treatment of nausea and vomiting (n = 539), 4 focused on the addiction therapy (n = 65), 5 were related to the treatment of neuropathic pain, chronic pain and hyperalgesia (n = 202), 2 analysed the effect on agitation in Alzheimer's disease (n = 76), 2 examined effects on cognitive functions and cardiovascular symptoms (n = 38), 1 concerned the use of nabilone for treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease (n = 38), 3 focused on the effects on sleep condition (n = 50), 1 was related to the treatment of spasticity (n = 11), and 1 concerned the use of nabilone for the treatment of obsessive-compulsive disorder (n = 12).

According to analyzed studies, nabilone had potential in the treatment of sleep disorders, spasticity, pain, agitation in patients with Alzheimer's disease and non-motor symptoms in Parkinson's disease. Nabilone did not reduce cravings and amount of marijuana intake in cannabis dependent patients, but it suppressed the full spectrum of accompanying symptoms and did not interfere with the work of the cardiovascular system. Presented side effects were mild and short-lived in majority cases and included i.a. drowsiness, nausea, dry mouth, fatigue and dizziness.

Keywords: nabilone, cannabinoids, clinical trials.

© Farm Pol, 2020, 76(9): 475–484

Wstęp

Nabilon to substancja chemiczna otrzymywana w wyniku przekształcenia krystalicznego benzopirany w warunkach laboratoryjnych, jego strukturę przedstawia **rycina 1**. Jest analogiem 8-9-tetrahydrokannabinolu (THC), aktywnym po podaniu doustnym [1–3]. Nabilon prawie całkowicie wchłania się po podaniu doustnym. Głównym szlakiem wydalania jest układ żółciowy, gdyż po podaniu dożylnym i doustnym nabilon i jego metabolity (np. karbinol) są wydalone z kałem w ponad 60%, a z moczem jedynie w ponad 20%. W zestawieniu z innym kannabinoidem syntetycznym – dronabinolem (także analog THC), nabilon jest silniejszy, ma lepszą biodostępność, wymaga dłuższego czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia, a efekty przez niego wywoływane są bardziej zależne od dawki [4].

Obecnie nabilon jest dostępny w postaci kapsułek doustnych zawierających 1 mg substancji. Typowy schemat terapii u dorosłych zakłada podanie 1,0–2,0 mg substancji dwa razy dziennie (maksymalna rekomendowana dawka to 6,0 mg) [1]. Nabilon został zatwierdzony w Austrii, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Kanadzie i USA do leczenia nudności wywołanych chemioterapią. W Belgii lek jest wykorzystywany w terapii jaskry, spastyczności, stwardnieniu rozsianym, wyniszczenia związanego z AIDS oraz przewlekłego bólu [5].

Kannabinoidy, których pochodną jest nabilon, są naturalnymi składnikami konopi (*Cannabis*). Do grupy kannabinoidów zalicza się około 85 związków chemicznych, które oddziałują głównie na receptory kannabinoidowe typu 1 (ang. *cannabinoid receptor type 1*, CB1R) oraz typu 2 (ang. *cannabinoid receptor type 2*, CB2R) [6]. CB1R są zlokalizowane głównie w mózgu i w niewielkim stopniu także w obrębie układu sercowo-naczyniowego i rozrodczego oraz przewodu pokarmowego, natomiast receptory CB2 w obwodowym układzie nerwowym i tkankach immunokompetentnych, gdzie ich aktywacja hamuje uwalnianie czynników prozapalnych. Receptory CB1 występują między innymi w obszarach, które są zaangażowane w modulację bólu, w tym istocie szarej okołowodociągowej, rogu grzbietowym rdzenia kręgowego (w 76–83% neuronów nocyceptywnych

zwojów korzeni grzbietowych), grzbietowym jądrze szwu i jądrze brzuszno-tylnym wzgórza [7]. Nabilon, jako częściowy agonista CB1R i CB2R, ma potencjał terapeutyczny zarówno jako środek przeciwbólowy w stanach przeculicy bólowej, jak i bólu neuropatycznym (m.in. w fibromialgii i bólu nowotworowym) [8]. Badania przedkliniczne potwierdzają również jego działanie przeciwzapalne [9]. Ponadto, nabilon może być wykorzystany jako potencjalny środek przeciwłękowy, przeciwwymiotny, nasenny, neuroprotekcijny, przeciwpadaczkowy, hipotensyjny, a także w leczeniu zaburzeń motorycznych, odżywiania i uzależnień [7, 10].

Działania niepożądane opisane w dokumentach rejestracyjnych, obecnie zarejestrowanych produktów zawierających nabilon, obejmują nadużywanie i uzależnienie psychiczne. Do najczęstszych działań niepożądanych należą senność, zawroty głowy, suchość w ustach, euforia, ataksja, ból głowy oraz trudności z koncentracją. Ponadto, jako skutek uboczny wymieniona jest także psychoza, która może wystąpić nawet u pacjentów otrzymujących dawki z dolnego zakresu terapeutycznego [11].

Cel

Niniejszy przegląd literatury miał na celu analizę trwających i zakończonych w ostatnich dziesięciu latach badań klinicznych, w celu ewaluacji potencjału terapeutycznego nabilonu, a także analizę pod kątem nasilenia oraz obecności działań niepożądanych i efektów ubocznych stosowania tej substancji.

Materiały i metody

Przegląd piśmiennictwa został wykonany w sierpniu 2020 r. Trzy bazy danych: PubMed, ClinicalTrials i Cochrane Library zostały przeszukane z wykorzystaniem następujących terminów: „Nabilone”, „Cesamet” i „Canemes”. Wyszukiwano artykuły opublikowane w latach 2010–2020 w języku angielskim. Podczas przeglądu i oceny literatury, które zostały przeprowadzone równolegle przez dwóch autorów, używano 51 badań, z których 46 poddano analizie

Rycina 1. Nabilon – wzór sumaryczny i strukturalny.

Figure 1. Nabilone – summary and structural formula.

Skrócona nazwa	Pełna nazwa	Wzór sumaryczny	Wzór strukturalny
Nabilon	(6aR, 10aR)-1-hidroksy-6,6-dimetylo-3-(2-metylooktan-2-yl)-7,8,10,10a-tetrahydro-6aH-benzo[c]chrome n-9-on	$C_{24}H_{38}O_3$

pełnotekstowej. W przeglądzie uwzględniono 23 prace: 20 RCT (Randomized Controlled Trials), dwa otwarte badania kliniczne i jedno retrospektywne badanie kohortowe. Wśród otrzymanych wyników nie dyskredytowano badań ze względu na płeć, wiek czy pochodzenie etniczne pacjentów, miejsce przeprowadzenia badań oraz wielkości próby. Spośród otrzymanych wyników, po przeprowadzeniu analizy, wykluczono powtarzające się badania. Schemat postępowania został przedstawiony na **rycynie 2**.

Finalnie otrzymano zestaw wyników przedstawiających zastosowanie terapeutyczne nabilonu (**tabela 1**).

Z wyszukanych artykułów wyodrębniono następujące dane: nazwę badania, rok publikacji, cel terapii, wielkość badanej próby oraz jej charakterystykę, model badania, dawkowanie i schemat terapii, metody pomiaru wyników, korzyści wynikające z leczenia oraz zdarzenia niepożądane, skutki uboczne i toksyczność. Ze względu na dużą heterogeniczność włączonych badań, nie przeprowadzono syntezy w postaci metaanalizy, a wyniki z poszczególnych badań potraktowano opisowo.

Rycina 2. Schemat procesu wyszukiwania i selekcji literatury PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Figure 2. PRISMA flow diagram of literature search and selection process. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Tabela 1. Podsumowanie badań włączonych do przeglądu.

Table 1. Summary of the included studies.

Nazwa badania i rok	Obszar terapeutyczny	Badana grupa	Model badania	Dawkowanie i schemat terapii	Metody pomiaru
Côté i in. [12] 2016	Powikłania choroby nowotworowej	Pacjenci z nowotworami głowy i szyi (n = 56)	RCT	0,5–2,0 mg/dzień; 7 tyg.	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, apetyt, nudności, ból, toksyczność
Levin i in. [13] 2017	Nudności i wymioty	Pacjenci zakwalifikowani do planowej operacji w znieczuleniu ogólnym (n = 340)	RCT	0,5 mg przed operacją	PONV, NRS bólu, ocena tolerancji i toksyczności
Polito i in. [15] 2018	Nudności i wymioty	Pacjenci pediatryczni poddani chemioterapii (n = 110)	Badanie retrospektywne	14,0–19,0 µg/kg 1–3x/dzień nabilonu i antagonisty 5-HT ₃ ; 5 lat	ocena obecności wymiotów, ocena bezpieczeństwa i toksyczności, CTCAE
Turcott i in. [14] 2018	Powikłania choroby nowotworowej	Pacjenci z niedrobnokomórkowym nowotworem płuc (n = 33)	RCT	0,5–1,0 mg/dzień; 8 tyg.	apetyt, QoL, funkcjonowanie emocjonalne i społeczne, ból, bezsenność
Lile i in. [16] 2011	Uzależnienia	Pacjenci uzależnieni od marihuany (n = 6)	RCT	nabilon: 1,0–3,0 mg; THC: 5,0–30,0 mg; ok 10 tyg.	test dyskryminacji narkotyku, VAS wpływu leku, DSST, RA, HR, BP, temperatura
Herrmann i in. [17] 2016	Uzależnienia	Pacjenci uzależnieni od marihuany (n = 11)	RCT	nabilon: 3,0 mg/dzień; zolpidem: 12,5 mg/dzień; 21 dni	VAS nastroju, AAMS, ocena przyjmowanych pokarmów, liczba inhalacji marihuany, DEQ
Hill i in. [18] 2017	Uzależnienia	Pacjenci uzależnieni od marihuany (n = 18)	RCT	0,5–2,0 mg/dzień; 10 tyg.	UCT, TLFB, MCQ, dzienniczki samooceny pacjenta, ocena tolerancji i toksyczności
NCT01347762 [19] 2018	Uzależnienia	Pacjenci uzależnieni od marihuany (n = 30)	RCT	2,0–4,0 mg/dzień; 10 tyg.	THC-COOH:kreatynina w moczu, dzienna liczba inhalacji marihuany
Bestard i in. [24] 2010	Ból neuropatyczny	Pacjenci z neuropatią obwodową (n = 73)	Otwarte badanie kliniczne	3,0 mg/dzień; 6 mies.	VAS bólu, BPI, EQ-5D, MOSSS, HADS, SF-36
Kalliomäki i in. [20] 2012	Ból i przeczulica bólowa wywołane przez kapsaicynę	Zdrowi pacjenci (n = 54)	RCT	1,0–3,0 mg/dzień; 54 dni	VAS bólu, VAMS, ocena tolerancji i toksyczności, temperatura, HR, RR, test ortostatyczny, standardowe testy laboratoryjne, ECG, badania laboratoryjne PK nabilonu i karbinolu
Pini i in. [21] 2012	Ból głowy wywołany nadużywaniem leków	Pacjenci z bólem głowy spowodowanym nadużywaniem leków (n = 26)	RCT	0,5 mg/dzień nabilonu (8 tyg.)	HI, DAI, dzienniczek bólu głowy i zdarzeń niepożądanych, VAS bólu, HIT-6, HR, RR, SF-36, Skala Depresji i Lęku Zung, LDQ

Tabela 1. Podsumowanie badań włączonych do przeglądu (cd.).

Table 1. Summary of the included studies.

Nazwa badania i rok	Obszar terapeutyczny	Badana grupa	Model badania	Dawkowanie i schemat terapii	Metody pomiaru
Toth i in. [22] 2012	Neuropatia cukrzycowa	Pacjenci z neuropatią cukrzycową (n = 35)	RCT	0,5–2,0 mg/dzień; 4 tyg.	dzienniczek bólu, NRS bólu i zaburzeń snu, MOSSS, HADS, BPI, EQ-5D, PTSS, NPSI, VAS bólu, ocena tolerancji i toksyczności
Turcotte i in. [23] 2015	Ból neuropatyczny	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (n = 14)	RCT	0,5–1,0 mg/dzień; 9 tyg.	VAS bólu, PGIC, ocena tolerancji i toksyczności
Herrmann i in. [25] 2019	Pobudzenie w Chorobie Alzheimer	Pacjenci z Chorobą Alzheimer (n = 38)	RCT	1,0–2,0 mg/dzień; 6 tyg.	CMAI, NPI-NH, MNA-SF, PAIN-AD, sMMSE, ADAS-Cog, CGI, CGIC, BP, HR, masa ciała
Ruthirakuhan i in. [26] 2019	Pobudzenie w chorobie Alzheimer	Pacjenci z chorobą Alzheimer (n = 38)	RCT	1,0–2,0 mg/dzień; 6 tyg.	CMAI
Wesnes i in. [27] 2010	Funkcje poznawcze	Zdrowe osoby (n = 29)	RCT	1,0–3,0 mg/dzień; 54 dni	CDR, VAS nastroju i efektu leku, DEQ, ARCI
Bedi i in. [28] 2013	Uzależnienia, funkcje poznawcze i objawy sercowo-naczyniowe	Pacjenci uzależnieni od marihuany (n = 9)	RCT	nabilon: 2,0–8,0 mg/dzień; dronabilon: 10,0–20,0 mg/dzień	VAS nastroju, CRF, DSST, DAT, DIG i RAT, HR, BP, test ortostatyczny
Peball i in. [29] 2020	Niemotoryczne objawy choroby Parkinsona	Pacjenci z chorobą Parkinsona (n = 38)	RCT	0,25–1,75 mg; 4 tyg.	MDS-UPDRS-I, NMSS, HADS, PDQ-39, MoCA, ESS, FSS, VAS, KPPS, QUIP-RS, CGI-I, BP, pomiary laboratoryjne, ECG, ocena bezpieczeństwa
Ware i in. [31] 2010	Dolegliwości snu	Pacjenci z fibromialgią (n = 29)	RCT	0,5–1,0 mg/dzień; 2 tyg.	ISI, LSEQ, ocena bólu i QoL
Jetly i in. [32] 2015	Dolegliwości snu	Pacjenci z PTSD (n = 10)	RCT	0,5–3,0 mg/dzień, 14 tyg.	CAPS, CGI-C, WBQ
Zalai in. [33] 2015	Dolegliwości snu	Pacjenci z bólem chronicznym i bezsennością (n = 11)	RCT	4 tyg.	MSLT, MWT
Pooyania i in. [34] 2010	Spastyczność	Pacjenci z urazem rdzenia kręgowego (n = 11)	RCT	0,5–1,0 mg dziennie, 4 tyg.	skala Ashworth, VAS spastyczności, SFS, WPT, CGIC, SGIC
NCT02911324 [35] 2020	Objawy OCD	Pacjenci z OCD (n = 12)	Otwarte badanie kliniczne	1 mg/dzień; 4 tyg.	YBOCS

Rozwinięcia użytych skrótów: RCT – randomised controlled trial; EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-H&N35 – European Organization for Research and Treatment of Cancer–quality of life questionnaire of cancer patients; PONV – Postoperative nausea and vomiting; NRS – Numerical Rating Scale; 5-HT₃ – serotonin receptor; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; QoL – quality of life; THC – tetrahydrocannabinol; VAS – Visual Analogue Scale; DSST – Digit-Symbol Substitution Task; RA – Repeated Acquisition of Response; HR – heart rate; BP – blood pressure; AAMS – Actiwatch activity monitoring system; DEQ – Drug Effects Questionnaire; UCT – Urine Cannabinoid Tests; TLFB – Timeline Follow Back interview; MCQ – Marijuana Craving Questionnaire; BPI – krótki wskaz bólu; Brief Pain Inventory EQ-5D – EuroQol 5 Domains; MOSSS – Medical Outcomes Sleep Study Scale; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; SF-36 – Short-Form 36 Health Survey; VAMS – Visual Analog Mood Scale; ECG – electrocardiogram; PK – pharmacokinetics; HI – Headache Index; DAI – Drug Attitude Inventory; HIT-6 – Headache Impact Test; LDQ – Leeds Dependence Questionnaire; PTSS – Pain Treatment Satisfaction Scale; NPSI – Neuropathic Pain Symptom Inventory; PGIC – Patients’ Global Impression of Change; CMAI – Cohen–Mansfield Agitation Inventory; NPI-NH – Neuropsychiatric Inventory–Nursing Home version; MNA-SF – Mini Nutritional Assessment – Short Form; PAIN-AD – Pain Assessment in Advanced Dementia; sMMSE – Standardised Mini-Mental State Examination; ADAS-Cog – Alzheimer’s Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale; CGI – Clinical Global Impression; CDR – Cognitive Drug Research computerised system; ARCI – Addiction Research Centre Inventory; CRF – Capsule Ratings Form; DAT – Divided Attention Task; DIG – Digit Span immediate and delayed recall and recognition task; RAT – Repeated Acquisition Task; MDS-UPDRS-I – Movement Disorder Society–Unified PD Rating Scale–I; NMSS – Non–Motor Symptoms Scale; PDQ-39 – Parkinson’s Disease Questionnaire; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; ESS – Epworth Sleepiness Scale; FSS – Fatigue Severity Scale; KPPS – King’s PD Pain Scale; QUIP-RS – Questionnaire for Impulsive–Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease– Rating Scale; ISI – Insomnia Severity Index; LSEQ – Leeds Sleep Evaluation Questionnaire; PTSD – post-traumatic stress disorder; CAPS – Clinician–Administered PTSD Scale; C-GIC – Clinical Global Impression of Change; WBQ – General Well Being Questionnaire; MSLT – Multiple Sleep Latency Test; MWT – Maintenance of Wakefulness Test; SFS – Spasm Frequency Scale; WPT – Wartenberg Pendulum Scale; SGIC – Subject Global Impression of Change; CGIC – Clinical Global Impression of Change; OCD – obsessive–compulsive disorder; YBOCS – Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale.

W dyskusji przytoczone zostały również aktualnie trwające badania kliniczne, które pozwalają na pełniejszą analizę potencjału terapeutycznego nabilonu.

Ograniczenia przeglądu

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest niewielka liczebność grup badanych

w wielu próbach klinicznych włączonych do przeglądu. Wiarygodność wyników byłaby znacznie większa, gdyby zwiększono populację uczestników badań.

Kolejną ograniczeniem jest konstrukcja włączonych do przeglądu badań. W otwartych badaniach klinicznych nie prowadzono próby kontrolnej, co uniemożliwia autorom w pełni określenie efektu terapeutycznego wdrożonego leku. Niedoskonałość

konstrukcji kohortowego badania retrospektywnego wyniku z opierania się badaczy na danych, które są już zebrane, co może prowadzić do stronniczości w ocenie.

Wyniki

Spośród wybranych artykułów, cztery były związane z poprawą jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem oraz leczeniem nudności i wymiotów ($n = 539$), cztery dotyczyły terapii odwykowej ($n = 65$), pięć leczenia bólu neuropatycznego, bólu przewlekłego i przeczulicy bólowej ($n = 202$), dwa analizowały wpływ na pobudzenie w chorobie Alzheimera ($n = 76$), dwa badały wpływ na funkcje poznawcze i objawy sercowo-naczyniowe ($n = 38$), jedno dotyczyło stosowania nabilonu do leczenia objawów niemotorycznych w chorobie Parkinsona ($n = 38$), trzy wpływu na stan snu ($n = 50$), jedno leczenia spastyczności ($n = 11$) i jedno stosowania nabilonu w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych ($n = 12$). Wyniki badań zbiorczo prezentuje **tabela 2**.

Poprawa jakości życia pacjentów z zaawansowanym nowotworem oraz leczenie nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią

Poddane analizie podwójnie zaślepienie, równoległe randomizowane badanie kliniczne opublikowane w 2016 r. sprawdzało zastosowanie nabilonu w terapii bólu. Badanie przeprowadzono na 56 pacjentach ze zdiagnozowanym nowotworem głowy lub szyi, którym podczas terapii podawano nabilon doustnie w trzech dawkach: 0,5 mg przez pierwszy tydzień, 1,0 mg przez następne dwa tygodnie i 2,0 mg przez ostatnie cztery tygodnie. W badaniu nie zauważono istotnej różnicy w średnich wartościach wizualnej skali oceny bólu (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS), nudnościach, jakości snu, apetycie, masie ciała, jakości życia i nastroju pacjentów między grupą kontrolną i badawczą. Zaobserwowane skutki uboczne (senność, zmęczenie oraz kserostomia) występowały rzadko [12].

Badanie opublikowane w 2017 r., przeprowadzone na 340 pacjentach, którym trzy godziny przed operacją w znieczuleniu ogólnym podawano 0,5 mg nabilonu nie wykazało różnic w częstości

Tabela 2. Podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu.

Table 2. Summary of the results of included studies.

Nazwa badania	Korzyści wynikające z leczenia nabilonem	Zdarzenia niepożądane, skutki uboczne, toksyczność
Côté i in. [12] 2016	brak	rzadkie (senność, zmęczenie, suchość w ustach)
Levin i in. [13] 2017	brak	brak
Polito i in. [15] 2018	niewielkie zmniejszenie wymiotów	częste i łagodne (sedacja, euforia, zawroty głowy, kseroftalmia)
Turcott i in. [14] 2018	wzrost spożycia kalorycznego, poprawa funkcjonowania emocjonalnego i społecznego, poprawa jakości snu, obniżenie dolegliwości bólowych	rzadkie i krótkotrwałe (senność)
Lile i in. [16] 2011	tolerancja krzyżowa z THC, nie zaburza znacząco funkcji poznawczych, brak wpływu na BP	wzmocnienie działania THC, zwiększenie HR
Herrmann i in. [17] 2016	złagodzenie zaburzeń nastroju, poprawa jakości snu, zwiększone przyjmowanie pokarmów oraz zmniejszenie ilości przyjmowanej marihuany	brak poważnych efektów ubocznych
Hill i in. [18] 2017	brak	brak
NCT01347762 [19] 2018	brak	brak
Bestard i in. [24] 2010	znaczące obniżenie dolegliwości bólowych, poprawa jakości snu	przeważnie łagodne (zawroty głowy)
Kalliomäki i in. [20] 2012	brak	częste, łagodne (zawroty głowy, zmęczenie, tachykardia, suchość w ustach), ciężkie (lęk, agresja, haphophobia)
Pini i in. [21] 2012	zmniejszenie bólu, poprawa jakości życia	przeważnie łagodne
Toth i in. [22] 2012	zmniejszenie bólu, poprawa snu i jakości życia	łagodne (senność i zawroty głowy)
Turcotte i in. [23] 2015	zmniejszenie bólu	łagodne (senność, zawroty głowy i suchość w ustach)
Herrmann i in. [25] 2019	zmniejszenie pobudzenie, polepszenie stanu neuropsychiatrycznego, poprawa funkcji poznawczych	nieliczne (sedacja)

Tabela 2. Podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu (cd.).

Table 2. Summary of the results of included studies.

Nazwa badania	Korzyści wynikające z leczenia nabilonem	Zdarzenia niepożądane, skutki uboczne, toksyczność
Ruthirakuhan i in. [26] 2019	znaczne obniżenie niepokoju i poziomu TNF- α	brak informacji
Wesnes i in. [27] 2010	brak	częste, łagodne (zawroty głowy, zmęczenie, tachykardia, suchość w ustach), ciężkie (lęk, agresja, utrata przytomności, haphophobia); zaburzenia funkcji poznawczych (opóźnienie w czasie reakcji, zmniejszona dokładność wykonywania zadania, obniżenie uwagi, szybkości psychomotorycznej, pamięci operacyjnej i epizodycznej)
Bedi i in. [28] 2013	poprawa nastroju	zmęczenie, nieznaczne zwiększenie HR, obniżenie SP, nieznaczne zmniejszenie szybkości psychomotorycznej i szybkości przetwarzania informacji
Peball i in. [29] 2020	brak progresji objawów niemotorycznych, satysfakcja z leczenia, poprawa nastroju i snu	brak
Ware i in. [31] 2010	znaczna poprawa jakości snu	przeważnie łagodne (zawroty głowy, nudności, suchość w ustach, senność)
Jetly i in. [32] 2015	znaczna poprawa jakości snu, dobrostanu jednostki	częste, łagodne (suchość w ustach, zawroty głowy)
Zalai in. [33] 2015	brak poprawy jakości oraz długości snu	brak informacji
Pooyania i in. [34] 2010	znaczne obniżenie spastyczności	przeważnie łagodne (zawroty głowy, senność, suchość w ustach, astenia)
NCT02911324 [35] 2020	w połączeniu z terapią behawioralną (EX/RP) znaczne obniżenie nasilenia objawów OCD	rzadko (niepokój)

Rozwinięcia użytych skrótów: THC – tetrahydrocannabinol; BP – blood pressure; HR – heart rate; TNF- α – tumor necrosis factor α ; SP – systolic pressure; EX/RP – Exposure and Response Prevention Therapy; OCD – obsessive-compulsive disorder.

wystąpienia nudności i wymiotów pooperacyjnych między grupą kontrolną i badaną. Nie zaobserwowano również istotnych rozbieżności w ocenie bólu, jak i śród- i pooperacyjnych dawkach opioidów przyjmowanych przez pacjentów. W badaniu nie wykazano skutków ubocznych zastosowania nabilonu [13].

W opublikowanym w 2018 r. podwójnie zaślepionym, równoległym randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym na 33 pacjentach ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym nowotworem płuc, sprawdzano zastosowanie nabilonu w terapii bólu. Badanym podawano nabilon doustnie w dwóch dawkach: 0,5 mg przez pierwsze dwa tygodnie i 1,0 mg przez następne sześć tygodni. W przeciwieństwie do grupy placebo, u chorych którym podawano nabilon zaobserwowano niewielki spadek dolegliwości bólowych ($p = 0,06$). Nie zaobserwowano natomiast zmiany w apetycie, mdłościach, zmęczeniu itp. W badaniu zaobserwowane skutki uboczne stosowania medycznej marihuany dotyczyły głównie senności, występowały one jednak rzadko i krótkotrwale [14].

Kohortowe badanie retrospektywne przeprowadzone w 2018 r. na pacjentach pediatrycznych, poddanych chemioterapii potwierdziło bezpieczeństwo nabilonu. U 34% badanych wystąpiły łagodne zdarzenia niepożądane przypisywane nabilonowi (sedacja, euforia, zawroty

głowy, kseroftalmia), które miały niewielkie znaczenie kliniczne i ustępowały po zmniejszeniu dawki. Odsetek pacjentów otrzymujących emetogenną chemioterapię, u których doszło do kontroli wymiotów indukowanych chemioterapią wynosił około 50% [15]. Wyniki okazały się wystarczające do zarejestrowania nabilonu w omawianym wskazaniu przez Austrię, Hiszpanię, Wielką Brytanię, Kanadę i USA [5].

Terapia uzależnień

Obejmujące sześciu pacjentów z historią zażywania konopi indyjskich badanie kliniczne oceniło oddzielne i połączone efekty nabilonu i THC przy użyciu procedur dyskryminacji narkotyków. Terapia łączona charakteryzowała się znacznie wyższą subiektywną oceną leku w zestawieniu z monoterapią THC. Wyniki wskazują, że nabilon może mieć potencjał do nadużywania u osób używających konopi indyjskich. Badanie wykazało, że w wyniku tolerancji krzyżowej, terapia nabilonem mogła zmniejszać efekty konopi indyjskich. THC i nabilon nie wpłynęły na funkcje poznawcze ani ciśnienie krwi, natomiast zarówno sam nabilon, jak i w połączeniu z THC znacząco zwiększał częstość akcji serca, co podkreśla potrzebę zachowania ostrożności i ścisłego monitorowania objawów sercowo-naczyniowych w przyszłych badaniach. Monoterapię nabilonem lub THC obniżyły temperaturę ciała pacjenta ok. 2°.

Badanie udowodniło, że połączenie dwóch kannabinoidów jest bezpieczne i dobrze tolerowane, co sugeruje, że używanie konopi indyjskich podczas przyjmowania nabilonu nie stanowi poważnego ryzyka [16].

W 2016 r. opublikowano wyniki kontrolowanego, randomizowanego badania klinicznego, w którym przeanalizowano wpływ zolpidemu w skojarzeniu z nabilonem na odstawienie konopi indyjskich. Poza obniżeniem zaburzeń snu, monoterapia zolpidemem nie wpłynęła na dolegliwości wynikające z odstawienia marihuany. W terapii łączonej zolpidem z nabilonem tłumiał pełne spektrum symptomów (zaburzenia nastroju, snu i przyjmowania pokarmu) w krótkim okresie abstynencji oraz znacząco zmniejszył samodzielne podawanie konopi w porównaniu z grupą kontrolną [17].

W randomizowanym kontrolowanym badaniu z 2017 r., farmakoterapia nabilonem nie wykazała przewagi nad placebo pod względem zmniejszenia stosowania konopi indyjskich. Wykazano natomiast, że kannabinoid jest bezpieczny i dobrze tolerowany. Zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie zarejestrowano [18].

Opublikowane w 2018 r. począwornie zaślepione, równoległe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone na 30 pacjentach uzależnionych od marihuany nie wykazało istotnego wpływu nabilonu na obniżenie dziennej inhalacji marihuany, o czym świadczą zarówno konsultacje z pacjentami, jak i wykrywany w moczu stosunek THC-COOH: kreatynina. W badaniu nie wykryto żadnych skutków ubocznych podania kannabinoidu [19].

Leczenie bólu neuropatycznego, chronicznego i przeczulicy bólowej

W 2012 r. badano wpływ nabilonu na redukcję bólu wywołanego kapsaicyną. Podczas leczenia odczucie nasilenia bólu po wstrzyknięciu kapsaicyny, a także allodynii po nałożeniu kremu nie różniły się między grupami badanymi a grupą kontrolną. Po 90 minutach miejscowego stosowania kapsaicyny, u wszystkich pacjentów wywołano przeczulicę bólową w miejscu podania, gdyż próg bólu cieplnego zmniejszył się o 9,1–9,2°C bez istotnych różnic między grupami. Przy pomocy wizualnej skali do opisu nastroju zarejestrowano spadek pobudzenia po podaniu nabilonu (spadek pobudzenia następował szybciej przy zwiększonej dawce nabilonu). W badaniu nie wykryto istotnej różnicy w lęku między grupami. Uczucie przegnębienia wzrastało wprost proporcjonalnie do dawki leku. W badaniu nie zarejestrowano zmian w temperaturze ciała, standardowych badaniach laboratoryjnych, EKG ani testach ortostatycznych

w porównaniu z placebo. Większość zdarzeń niepożądanych, doświadczonych prawie przez każdego pacjenta, sklasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane. Sześciu pacjentów doświadczyło skutków ubocznych o tak silnym nasileniu (lęk i zmieniona percepcja ciała, senność, zawroty głowy, zaburzenia widzenia i uwagi, utrata przytomności), że byli zmuszeni przerwać terapię [20].

Randomizowane skrzyżowane, podwójnie zaślepione badanie z 2012 r. zbadało wpływ nabilonu i ibuprofenu na leczenie bólu głowy wywołanego nadużywaniem leków. Wyniki badania wskazują na przewagę nabilonu w obniżaniu dziennego spożycia leków i złagodzeniu bólu. Terapia kannabinoidem poprawiła również jakość życia pacjentów. W badaniu wykryto również, że pacjenci odczuwali poprawę także po zaprzestaniu farmakoterapii. Wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodne nasilenie i ustępowały po odstawieniu leku lub samoistnie po kilku dniach. Nie zarejestrowano zmian w ciśnieniu krwi, częstości akcji serca czy masie ciała [21].

Badanie kliniczne „An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain” potwierdziło skuteczność nabilonu w łagodzeniu bólu neuropatycznego u cukrzyków, a także polepszeniu jakości snu i życia pacjentów. Działania niepożądane występowały rzadko (głównie senność i zawroty głowy), ale u 2 pacjentów doszło do dezorientacji, co wymagało przerwania terapii [22].

Randomizowane równoległe, podwójnie zaślepione badanie opublikowane w 2015 r. oceniło wpływ nabilonu w terapii skojarzonej z gabapentyną w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane. Terapia nabilonem okazała się skuteczna, o czym świadczy szereg wskaźników bólu neuropatycznego: średni ból był znacznie niższy ($p < 0,001$), a zadowolenie z terapii wyższe ($p < 0,05$) grupy badanej w zestawieniu z grupą kontrolną (placebo). Ponadto, badanie wykazało wysoki profil tolerancji nabilonu w połączeniu z gabapentyną. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi wśród pacjentów były zawroty głowy, senność oraz suchota w ustach, które zmniejszały się w czasie. Synergistyczne działanie przeciwbólowe poprzez podawanie dwóch leków mogło skutkować możliwością stosowania niższych dawek każdego środka niż w przypadku monoterapii, co w efekcie mogło dać lepszy efekt terapeutyczny, jak i obniżyć efekty uboczne [23].

W opublikowanym w 2010 r. otwartym badaniu klinicznym, przeprowadzonym na 73 pacjentach

z neuropatią obwodową, wykazano znaczne złagodzenie dolegliwości bólowych po podaniu nabilonu w dawce 3,0 mg na dobę zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Ponadto, w badaniu porównano skuteczność monoterapii bólu neuropatycznego nabilonu i gabapentyny (ok. 2400 mg/dobę), które wykazało niewielką przewagę kannabinoidu. W badaniu zaobserwowano również poprawę jakości snu po podaniu nabilonu. Skutki uboczne były przeważnie łagodne (najczęściej zawroty głowy) [24].

Wpływ na pobudzenie w chorobie Alzheimerera

Hipoteza badawcza przedstawiona w zakończonym w 2019 r. badaniu klinicznym określającym skuteczność i bezpieczeństwo nabilonu w leczeniu pobudzenia u pacjentów z chorobą Alzheimerera zakłada, że może być on potencjalnym lekiem do poprawy stanu neuropsychiatrycznego pacjentów, zwiększania funkcji poznawczych oraz zmniejszania agresji fizycznej i werbalnej. Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie badanej, jednakże obejmowały głównie sedację, co mogło być związane z podeszłym wiekiem pacjentów [25].

Skrzyżowane podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w 2019 r. na 38 pacjentach ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimerera wykazało znaczne obniżenie pobudzenia po podaniu nabilonu (1,0–2,0 mg/dzień). W badaniu analizowano poziom TNF- α (czynn timer martwicy nowotworów), którego wartość obniżała się po podaniu nabilonu, co skojarzono z obniżonym pobudzeniem u pacjenta. Sugeruje to, odmienne od dotychczas przytaczanych, zastosowanie kannabinoidu jako środka przeciwzapalnego. W badaniu nie wykryto żadnych skutków ubocznych podania kannabinoidu [26].

Oddziaływanie nabilonu na funkcje poznawcze i objawy sercowo-naczyniowe

Głównym celem randomizowanego skrzyżowanego, podwójnie zaślepiętego badania klinicznego opublikowanego w 2010 r. była analiza zaburzeń funkcji poznawczych (opóźnienie w czasie reakcji, zmniejszona dokładność wykonywania zadania, obniżenie uwagi, szybkości psychomotorycznej, pamięci operacyjnej i pamięci epizodycznej) u zdrowych osób, wywołanych przez nabilon, które pogarszały się wraz ze wzrostem dawki. Badanie oceniało także bezpieczeństwo i toksyczność leku. Wszyscy pacjenci z grupy badanej, z wyjątkiem jednego, doświadczyli przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Większość była jednak łagodna lub umiarkowana (zawroty głowy,

zmęczenie, tachykardia i suchość w ustach). Czterech pacjentów z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (lęk i agresja, utrata przytomności, haphophobia) wycofano z badania [27].

Opublikowane w 2013 r. badanie dotyczące wpływu nabilonu i dronabinolu na funkcje poznawcze i objawy sercowo-naczyniowe u pacjentów uzależnionych od marihuany wykazało, że nabilon jest lepiej wchłaniany od dronabinolu i wymaga dłuższego czasu do osiągnięcia maksymalnych efektów. Dawka 4,0 mg nabilonu najbardziej odzwierciedlała efekty działania 10,0 i 20,0 mg dronabinolu, co sugeruje, że w wyższych stężeniach daje lepszy efekt od syntetycznego THC. Badanie na 9 pacjentach wykazało, że dawki 6,0 i 8,0 mg nabilonu istotnie zwiększały chęć ponownego zażywania leku w porównaniu z placebo i dronabinolem. Nie zaobserwowano znaczących efektów ubocznych ani wpływu nabilonu na funkcje poznawcze, poza uczuciem zmęczenia. W badaniu nie zauważono znaczącej zmiany stopnia odczuwania głodu psychicznego. W dawce 6,0 mg nabilon dał tylko jeden odczyt wzrostu częstości uderzeń serca (HR) powyżej 100 na minutę, co sugeruje niewielki wpływ substancji na układ sercowo-naczyniowy [28].

Leczenie niemotorycznych objawów w chorobie Parkinsona

W sierpniu 2020 r. opublikowano wyniki randomizowanego, równoległego, podwójnie zaślepiętego badania klinicznego, które oceniło wpływ nabilonu na niemotoryczne objawy choroby Parkinsona. Badanie podkreśliło, że nawet mała dawka syntetycznego kannabinoidu wykazuje kliniczne efekty, gdyż pacjenci reagowali w większości na 1,0 mg nabilonu. Analiza wykazała istotny wpływ farmakoterapii na złagodzenie niemotorycznych objawów choroby Parkinsona. Nie zarejestrowano istotnej różnicy w odczuwaniu bólu. Zaobserwowano korzystny wpływ nabilonu na niepokój i problemy ze snem. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Większość miała stopień łagodny i nie była związana z przyjmowaniem badanego leku. Nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych zmian w pomiarach laboratoryjnych, odczytach ciśnienia krwi czy zapisach EKG [29].

W październiku 2020 r. przewidziano rozpoczęcie 5-letniego randomizowanego, równoległego badania oceniającego wpływ nabilonu na pobudzenie u 112 pacjentów z chorobą Alzheimerera, które ma potwierdzić pozytywny wynik podwójnie zaślepiętego badania klinicznego na większej grupie. Badani pacjenci będą przyjmować nabilon w maksymalnej dawce 2 mg/dzień przez 8 tygodni [30].

Terapia dolegliwości snu

Skrzyżowane podwójnie zaślepione, równoległe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w 2010 r. na 29 pacjentach z fibromialgią potwierdziło istotny wpływ nabilonu na poprawę jakości snu u badanych. Ponadto, w badaniu wykazano przewagę nabilonu nad amitryptyliną (lek przeciwdepresyjny) w łagodzeniu objawów bezsenności. Próba kliniczna nie wykazała natomiast istotnego wpływu nabilonu na jakość życia czy odczuwanie bólu. Zarejestrowane skutki uboczne podania kannabinoidu były najczęściej łagodne i obejmowały zawroty głowy, nudności, suchość w ustach i senność [31].

Przeprowadzone w 2015 r. na 10 pacjentach, byłych żołnierzach z zespołem stresu pourazowego (ang. *posttraumatic stress disorder*, PTSD), podwójnie zaślepione, skrzyżowane randomizowane badanie kliniczne wykazało znaczną poprawę jakości snu oraz życia po podaniu nabilonu (0,5–3,0 mg dziennie). Przede wszystkim zmniejszeniu uległa częstotliwość występowania koszmarów typowych dla PTSD. Należy zwrócić uwagę na skromną liczebność badanej grupy, która sugeruje powtórzenie przeprowadzonego badania na większej kohorcie. Zaobserwowane skutki uboczne były częste i łagodne (głównie: suchość w ustach i zawroty głowy) [32].

Przeprowadzone w 2015 r. na 11 pacjentach z chronicznym bólem i bezsennością podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne nie wykazało istotnego wpływu terapii nabilonem na jakość oraz długość snu. Nie zarejestrowano również żadnych istotnych zmian w obrębie odczuwanego bólu. W badaniu nie podano informacji na temat skutków ubocznych podania kannabinoidu [33].

Leczenie spastyczności

Opublikowane w 2010 r. podwójnie zaślepione, równoległe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone na 11 pacjentach z urazem kręgosłupa wykazało znaczne obniżenie spastyczności po podaniu nabilonu. Istotna różnica między grupą kontrolną a placebo dotyczyła wyłącznie pomiaru spastyczności w skali Ashworth oraz VAS spastyczności, pozostałe wskaźniki nie wykazały istotnych rezultatów terapii, co wskazuje na konieczność powtórzenia badania. Zarejestrowane skutki uboczne podania kannabinoidu były przeważnie łagodne i obejmowały: zawroty głowy, senność, suchość w ustach i astenię [34].

Łagodzenie objawów zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych (OCD)

W opublikowanym w 2020 r. otwartym badaniu klinicznym, przeprowadzonym na 12 pacjentach z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi

(ang. *obsessive-compulsive disorder*, OCD) wykazano, że farmakoterapia nabilonem wywiera niewielki pozytywny efekt na natężenie objawów OCD. Znaczne obniżenie dolegliwości zaobserwowano dopiero po połączeniu farmakoterapii nabilonem z terapią behawioralną (EX/RP). Niestety w badaniu nie przeprowadzono próby kontrolnej w postaci leczenia wyłącznie behawioralnego. Analizując wyniki innych badań klinicznych, w których sprawdzano skuteczność monoterapii EX/RP można zauważyć, że połączenie nabilonu i EX/RP dało lepsze wyniki łagodzenia objawów OCD. W badaniu zarejestrowano tylko jedno zdarzenie niepożądane, gdzie podanie nabilonu wywołało u pacjenta niepokój [35, 36].

Nabilon jako alternatywa w nieswoistych zapaleniach jelit

Rozpoczęte w kwietniu 2020 r. i przewidziane na rok badanie kliniczne obejmujące 80 pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit skupi się na korzyściach wynikających z pooperacyjnego podawania nabilonu. Zaletą stosowania syntetycznego kannabinoidu byłaby redukcja przyjmowanych opioidów, zmniejszenie bólu oraz przeciwzapalne i immunomodulujące działanie, które przyspieszyłoby powrót do zdrowia. Badanie skupi się także na bezpieczeństwie wynikającym z leczenia [37].

Podsumowanie

Terapia syntetycznym kannabinoidem daje ogromną szansę pacjentom jako alternatywa dla zaburzeń, w których farmakoterapia nie jest w pełni skuteczna lub związana jest z szerokim spektrum działań niepożądanych. Obecnie możliwa jest terapia wspomagająca leczenie wymiotów i nudności indukowanych chemioterapią.

Na podstawie ujętych w przeglądzie badaniach klinicznych, nabilon wykazał potencjał w leczeniu chronicznej bezsenności, spastyczności, bólu, pobudzenia u pacjentów z chorobą Alzheimera i niemotorycznych objawów w chorobie Parkinsona. Nabilon nie zredukował głodu i ilości przyjmowanej marihuany u pacjentów uzależnionych od konopii indyjskich, ale tłumił pełne spektrum objawów towarzyszących i nie zaburzał pracy układu sercowo-naczyniowego. Przedstawione w badaniach działania niepożądane były w większości przypadków łagodne i krótkotrwałe. Najczęstszymi skutkami ubocznymi podania nabilonu były senność, nudności, suchość w ustach, zmęczenie i zawroty głowy. Niniejsze badanie przeglądowe umożliwia pełniejsze zrozumienie zastosowania oraz dawkowania nabilonu w terapii wielu zaburzeń, a także wskazuje na zagadnienia, w których powinny być przeprowadzone analizy na większej grupie badanych.

Piśmiennictwo

1. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
2. Newell FW, Stark P, Jay WM, Schanzlin DJ. Nabilone: a pressure-reducing synthetic benzopyran in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1979; 86(1): 156–160. doi:10.1016/s0161-6420(79)35539-7.
3. Chwistek M. Recent advances in understanding and managing cancer pain. F1000Res. 2017;6:945. Published 2017 Jun 20. doi:10.12688/f1000research.10817.1.
4. National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 5284592, Nabilone. Retrieved August 25, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nabilone>.
5. Cannabinoid medicinales, International Association of Cannabinoid Medicines Dostępne w internecie www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=236&lng=it. Dostęp: 28.08.2020.
6. Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. 2017; 142(5): 624–648. doi:10.1111/jnc.14098.
7. Svizenská I, Dubový P, Sulcová A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures—a short review. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008; 90(4): 501–511. doi:10.1016/j.pbb.2008.05.010.
8. McGlrick D, Frey N. Nabilone for Chronic Pain Management: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines – An Update. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; November 2, 2018.
9. Conti S, Costa B, Colleoni M, Parolaro D, Giagnoni G. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol*. 2002; 135(1): 181–187. doi:10.1038/sj.bjp.0704466.
10. Fabre LF, McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *J Clin Pharmacol*. 1981; 21(S1): 377S–382S. doi:10.1002/j.1552-4604.1981.tb02617.
11. FDA, CESAMET™ (nabilone) Capsules For Oral Administration, NDA 18-677/S-011. Dostępny w internecie www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf. Dostęp 28.08.2020.
12. Côté M, Trudel M, Wang C, Fortin A. Improving Quality of Life With Nabilone During Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016; 125(4): 317–324. doi:10.1177/0003489415612801.
13. Levin DN, Dulberg Z, Chan AW, Hare GM, Mazer CD, Hong A. A randomized-controlled trial of nabilone for the prevention of acute postoperative nausea and vomiting in elective surgery. Une étude randomisée contrôlée pour évaluer l'efficacité du nabilone pour la prévention des nausées et vomissements postopératoires aigus lors de chirurgie non urgente. *Can J Anaesth*. 2017; 64(4): 385–395. doi:10.1007/s12630-017-0814-3.
14. Turcott JG, Del Rocio Guillén Núñez M, Flores-Estrada D, Oñate-Ocaña LF, Zatarain-Barrón ZL, Barrón F, Arrieta O. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer*. 2018; 26(9): 3029–3038. doi:10.1007/s00520-018-4154-9.
15. Polito S, MacDonald T, Romanick M, Jupp J, Wiernikowski J, Venettili A, Khanna M, Patel P, Ning W, Sung L, Dupuis LL. Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy-induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: A multicenter, retrospective review. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(12): e27374. doi:10.1002/pbc.27374.
16. Lile JA, Kelly TH, Hays LR. Separate and combined effects of the cannabinoid agonists nabilone and Δ^9 -THC in humans discriminating Δ^9 -THC. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 116(1–3): 86–92. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.11.019.
17. Herrmann ES, Cooper ZD, Bedi G, Ramesh D, Reed SC, Comer SD, Foltin RW, Haney M. Effects of zolpidem alone and in combination with nabilone on cannabis withdrawal and a laboratory model of relapse in cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233(13): 2469–2478. doi:10.1007/s00213-016-4298-6.
18. Hill KP, Palastro MD, Gruber SA, Fitzmaurice GM, Greenfield SF, Lukas SE, Weiss RD. Nabilone pharmacotherapy for cannabis dependence: A randomized, controlled pilot study. *Am J Addict*. 2017; 26(8): 795–801. doi:10.1111/ajad.12622.
19. Dostępne w internecie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01347762?cond=nabilon&draw=2&rank=4&view=results>. Dostęp: 27.08.2020.
20. Kalliomäki J, Philipp A, Baxendale J, Annas P, Karlsten R, Segerdahl M. Lack of effect of central nervous system-active doses of nabilone on capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012; 39(4): 336–342. doi:10.1111/j.1440-1681.2012.05674.
21. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I, Ciccarese M, Zappaterra M. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain*. 2012; 13(8): 677–684. doi:10.1007/s10194-012-0490-1.
22. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E, Garven A, Bestard J, Korngut L. An enriched-enrolment, randomized-withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012; 153(10): 2073–2082.
23. Turcotte D, Doupe M, Torabi M, Gomori A, Ethans K, Esfahani F, Galloway K, Namaka M. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med*. 2015; 16(1): 149–159. doi:10.1111/pme.12569.
24. Bestard JA, Toth CC. An open-label comparison of nabilone and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2011; 11(4): 353–368. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00427.
25. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Verhoeff NPLG, Kiss A, Black SE, Lanctôt KL. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019; 27(11): 1161–1173. doi:10.1016/j.jagp.2019.05.002.
26. Ruthirakuhan M, Herrmann N, Andreazza AC, Verhoeff NPLG, Gallagher D, Black SE, Kiss A, Lanctôt KL. Agitation, Oxidative Stress, and Cytokines in Alzheimer Disease: Biomarker Analyses From a Clinical Trial With Nabilone for Agitation. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2020; 33(4): 175–184. doi:10.1177/0891988719874118.
27. Wesnes KA, Annas P, Edgar CJ, Deeprose C, Karlsten R, Philipp A, Kalliomäki J, Segerdahl M. Nabilone produces marked impairments to cognitive function and changes in subjective state in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 2010; 24(11): 1659–1669. doi:10.1177/0269881109105900.
28. Bedi G, Cooper ZD, Haney M. Subjective, cognitive and cardiovascular dose-effect profile of nabilone and dronabinol in marijuana smokers. *Addict Biol*. 2013; 18(5): 872–881. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00427.
29. Peball M, Krimer F, Knaus HG, Djamshidian A, Werkmann M, Carbone F, Ellmerer P, Heim B, Marini K, Valent D, Goebel G, Ulmer H, Stockner H, Wenning K, Stolz R, Krejcy K, Poewe W, Seppi K. Non-motor symptoms in Parkinson's disease are reduced by nabilone [published online ahead of print, 2020 Aug 5]. *Ann Neurol*. 2020; 10.1002/ana.25864. doi:10.1002/ana.25864.
30. Dostępne w internecie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516057>. Dostęp: 27.08.2020.
31. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2010; 110(2): 604–610. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c76f70.
32. Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 51: 585–588.
33. The Psychosomatic Factor in Clinical Practice. 23rd World Congress on Psychosomatic Medicine, Glasgow, August 20–22, 2015: Abstracts. *Psychother Psychosom*. 2015; 84 Suppl 1: 1–82. doi:10.1159/000438780.
34. Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010; 91(5): 703–707. doi:10.1016/j.apmr.2009.12.025.
35. Dostępne w internecie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02911324>. Dostęp: 27.08.2020.
36. Dostępne w internecie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00389493>. Dostęp: 27.08.2020.
37. Dostępne w internecie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422861>. Dostęp: 27.08.2020.