



léčebné konopí

petice 2011

Věc: připomínky k návrhu opatření obecné povahy sp. zn. sukls17954/2013 ze dne 4. března 2013, kterým Státní ústav pro kontrolu léčiv navrhuje změnu podmínek úhrady individuálně připravovaných léčivých přípravků – magistraliter

Tímto uplatňuji připomínky k návrhu opatření obecné povahy sp. zn. sukls17954/2013 ze dne 4. března 2013, kterým Státní ústav pro kontrolu léčiv navrhuje změnu podmínek úhrady individuálně připravovaných léčivých přípravků – magistraliter (dále jen OOP) podle nadpisu. S ohledem na fakt, že návrh předmětného OOP je z medicínského, etického, sociálního a bezpečnostního hlediska jednoznačně škodlivý a hrozí zatížit Českou republiku a její zdravotnický a bezpečnostní systém zbytnými náklady, požaduji

- a) vypustit slova „konopí pro léčebné použití,“ v bodu 5) písm. c) předmětného OOP
- b) vypustit odstavec na straně 5 dole v části II Odůvodnění, začínající slovy „K doplnění bodu 5) písm. c) od „konopí pro léčebné použití“

Podrobný rozklad přikládám.

S pozdravem

MUDr. Tomáš Zábranský, Ph.D.

(datová schránka ggas4s; elektronický podpis vydaný ICA pod sériovým číslem 1BA0E2)
za Petiční výbor petice www.lecebnekonopi.cz

V Praze, 18. března 2013

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Rozklad k návrhu opatření obecné povahy sp. zn. sukls17954/2013 ze dne 4. března 2013, kterým Státní ústav pro kontrolu léčiv navrhuje změnu podmínek úhrady individuálně připravovaných léčivých přípravků – magistraliter

Podpurná vs. symptomatická léčba

Návrh předmětného OOP a jeho zdůvodnění je v ostrém kontrastu se současným stavem vědeckého poznání, když Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „SÚKL“ nebo „Ústav“) nesprávně uvádí, že v případě léčebného konopí „se jedná o skupinu léčivých přípravků rostlinného původu, které jsou určeny k podpurné léčbě“ a implicitně tak naznačuje, že léčebné konopí a přípravky z něj lze používat JEN k podpurné léčbě a že ta v českém systému zdravotního pojištění není (nebo neměla by být) hrazena.

To je ovšem v přímém rozporu se skutečným stavem věci.

Primárním využitím konopí a přípravků z něj, jež je plně ve shodě se stavem současného poznání lékařské vědy, je symptomatická léčba – zejména léčba středně těžké a těžké bolesti nejrůznějšího původu, léčba spastických stavů (především u neurodegenerativních nemocí a posttraumatických stavů), léčba nechutenství, nauzey a vomitu různé etiologie (nejčastěji u pacientů, podrobujících se agresivní léčbě nádorových a některých virových onemocnění), a léčba některých dalších průvodních jevů neurologických onemocnění (např. tiků při Tourettově nemoci).

Symptomatická léčba je léčbou, která významně zvyšuje kvalitu života pacientů a v mnoha případech jej i prodlužuje. Zvýšená schopnost sebeobstarání se je nezanedbatelným pozitivním ekonomickým faktorem, stejně jako fakt, že konopí a přípravky z něj – zejména ty *magistra liter* připravené – mají pro dané stavy bez výjimky výrazně nižší ekonomickou náročnost než na fyto/kanabinoidech nezaložené hromadně vyráběné léčivé přípravky, jejichž dávkování může léčebné konopí významně snížit nebo je zcela nahradit.

Zdravotně i sociálně je významný rovněž pozitivní dopad účinné symptomatické léčby na pacientovo bezprostřední okolí.

Další možná využití léčebného konopí zahrnují např. léčbu glaukomu, léčbu projevů řady dermatologických onemocnění, využití antidepresivních vlastností rostlinných kanabinoidů *en bloc* nebo izolovaně.

Slibnou oblastí pro léčebné konopí a přípravky z něj je *kauzální* léčba autoagresivních onemocnění a zejména řady nádorových onemocnění. Tato intenzivně zkoumaná oblast nicméně nesouvisí s problémem úhrady léčebného konopí pacientům indikovaným v souladu se současnými poznatky lékařské vědy a proto jen odkážeme na některé publikované přehledy [1-7]

Stručný výběr aktuálních přehledů důkazů o účinnosti léčebného konopí

Přehledových materiálů na téma medicínského využití konopí a přípravků z něj existuje celá řada. Za autoritativní je dodnes považována monografie Národní akademie věd USA z roku 1999 [8, 9]. V českých podmínkách je dosud zřejmě nejkomplexnějším materiálem obsáhlá kapitola v monografii „Konopí: adiktologické kompendium“ [10].

Stručný přehled důkazů o terapeutické účinnosti léčebného konopí a výtažků z něj přinesl v poslední době například *Deutsches Ärzteblatt International* [11], jenž shrnuje mj. i výsledky více než stovky kontrolovaných klinických studií s využitím léčebného konopí a přípravků z něj. Dochází

k závěru, že "V současnosti existují jasné (vědecké) důkazy o tom, že kanabinoidy jsou účinné pro řadu medicínských stavů." Shrnuje stav poznání zejména pro léčbu spasticity, nauzey a vomitu v důsledku chemoterapie, ztráty váhy / nechutenství, a chronické bolesti. Zmiňuje rovněž úspěšné malé randomizované, kontrolované klinické studie pro dysfunkce močového měchýře u roztroušené sklerózy, tiků u Tourettova syndromu, a u levodopou indukovaného tremoru Parkinsonovy nemoci.)

Výhradně léčebným konopím a fytoKANABINOIDY se zabývá přehledový článek v časopise *Pharmacotherapy* [12]. Soustřeďuje se na nejnovější kontrolované randomizované klinické studie účinků léčebného konopí při léčbě bolesti a léčbě svalových spasmů, jejich klinické implikace a nasměrování dalšího výzkumu a dochází k jednoznačně pozitivnímu závěru o terapeutické účinnosti konopí.

V roce 2011 zveřejněný přehled v *Časopise Asociace rodinných lékařů USA* [13] uvádí na str. 456-7 tabulku „Clinical Studies of Cannabis and Its Derivatives with SORT Level of Recommendation” – tedy podle všeobecně uznávané metodologie, zaměřené na vyhodnocení toho kterého léčivého přípravku či postupu podle vyhodnocení dle zásad EBM s ohledem na pacienta¹ [14].

Tabulka o klinických studiích účinků léčebného konopí a přípravků z něj je v textu shrnuta takto: „Účinnost kouřené marihuany byla [pozitivně] vyhodnocena pro (Giles de la) Touretův syndrom, glaukom a bolest, s nejvyšší průkazností klinické výhodnosti pro neuropatickou bolest v důsledku infekce HIV. Orálně užívané přípravky z konopí mají nejlepší klinickou průkaznost úlevy od spasticity, způsobené roztroušenou sklerózou. Oromukosální forma konopného extraktu je účinná pro periferní a centrální neuropatickou bolest, zvláště pak pro bolest způsobenou roztroušenou sklerózou“ [13, str. 455].

V následujícím textu uvádíme některé z nově publikovaných studií zaměřených na léčbu chronické bolesti, spasticity, nauzey a vomitu jako předpokládaných nejčastějších indikací léčebného konopí v ČR.

Indikace, uvedené v našem přehledu níže, zdaleka nepokrývají všechny doporučované a/nebo zkoumané indikace v dostupných původních či přehledových vědeckých pracích. Cílem této části našich připomínek k *Návrhu opatření obecné povahy sp. zn. sukls17954/2013 ze dne 4. března 2013* nicméně není podat vyčerpávající přehled dostupné vědecké literatury, ale stručně a přesvědčivě na několika příkladech vyvrátit tvrzení Ústavu o nulových důkazech terapeutické účinnosti léčebného konopí a přípravků z něj.

Léčba chronické bolesti

Rozsáhlý přehled stavu poznání o použití konopí pro léčbu bolesti přinesl v roce 2009 časopis *Pain Med* s jednoznačným závěrem o prokázané účinnosti léčebného konopí a přípravků z něj pro léčbu chronické bolesti různé etiologie vč. neuropatické a kancerogenní [15], a o negativních výsledcích co se týče léčby bolesti akutní. Ke stejným závěrům dochází i řada dalších přehledových článků [viz např. 16].

Stručný přehled současného stavu poznání o léčebné účinnosti konopí a přípravků z něj pro léčbu bolestí a dalších symptomů u HIV a nádorových onemocnění podává specializovaný časopis *Journal of Palliative Medicine*, když konstatuje jejich účinnost a zmiňuje vedlejší (psychotropní)

¹ Hodnocení vědeckých důkazů "s ohledem na pacienta" (patient-oriented evidence measure) hodnotí výsledky léčby, které se týkají pacientů: morbiditu, mortalitu, zlepšení symptomů, zlepšení kvality života a snížení nákladů na léčbu. Hodnocení vědeckých důkazů s ohledem na nemoc (disease-oriented evidence) hodnotí intermediární, fyziologické nebo zástupné ukazatele, které nemusí nutně reflektovat zlepšení stavu pro pacienta (např. krevní tlak, krevní obraz, fyziologické funkce nebo patologické nálezy).

účinky a variabilně úzké terapeutické okno, jež kanabinoidy v tomto ohledu mají [17]. Přehledový článek o léčbě bolesti u roztroušené sklerózy zdůrazňuje terapeutickou hodnotu konopí a kanabinoidů zejména u pacientů, rezistentních na jiná (starší) schémata léčby [18].

Prozatím poslední identifikovaný systematický přehled randomizovaných klinických pokusů (RCTs) účinnosti konopí a přípravků z něj pro léčení chronické nekancerogenní bolesti zveřejnil *British Journal of Clinical Pharmacology*; tento přehled, striktně zachovávající PRISMA (EBM) kritéria pro systematické přehledy randomizovaných klinických pokusů zjistil, že kvalita všech zahrnutých studií byla mimořádně vysoká. Zkoumané přípravky zahrnovaly kouřené léčebné konopí (4 randomizované kontrolované klinické studie s placebem), oromukozální extrakt z konopí (7 RCTs), nabolon (4 RCTs), dronabinol (2 RCTs) a nový analog THC označený CT-3 (2 RCTs). Všechny čtyři randomizované kontrolované klinické studie s placebem, zkoumající účinnost kouřeného konopí na tlumení neuropatické bolesti (z toho dvě studie neuropatické bolesti způsobené HIV), prokázaly účinnost takto užívaného konopí bez významných vedlejších účinků [19].

Nejnovější široce pojatý přehledový článek o perspektivách a současném stavu užití léčebného konopí a kanabinoidů v medicíně při léčbě bolesti a spasmů [12] identifikuje šest randomizovaných klinických studií zkoumajících účinky léčebného konopí užívaného formou kouření v přehledné tabulce; všechny hodnocené RCTs prokázaly vysokou terapeutickou účinnost takto podávaného léčebného konopí.

K publikaci připravovaná izraelská studie zjišťuje v rozsáhlém kontrolovaném klinickém pokusu účinnosti léčebného konopí pro pacienty s diabetem mellitus I. nebo II. typu významnou úlevu od neuropatické bolesti u experimentální skupiny ve srovnání se skupinou kontrolní, a popisuje v experimentální skupině také významné snížení terapeutických dávek inzulínu [20].

V souvislosti s diskusí o možném akutním nebo chronickém ohrožení kognitivních schopností pacientů léčených léčebným konopím je třeba závěrem upozornit na nedávno publikovaný dvojité zaslepený RCT, prokazující mimořádnou účinnost a bezpečnost léčby neuropatické bolesti relativně nízkými dávkami léčebného konopí, užívaného vaporizérem [21].

Léčba vomitu a nauzey

Příznivé účinky konopí – zejména kouřeného, ale i užívaného jinými způsoby – pro tlumení nevolnosti a zvracení jsou známy již po staletí [22]. Zřejmě nejspolehlivějšími antiemetiky jsou selektivní antagonisté serotoninových receptorů, ty ale v mnoha zemích nejsou pro dané indikace považovány za lék první volby. Význam léčebného konopí a kanabinoidů při léčbě těchto namnoze život ohrožujících stavů zato konstantně posiluje [23] – mj. proto že byl prokázán mechanismus, jímž především CBD a THC (a CBG a některé další v konopí obsažené fytoKANABINOIDY) působením na receptory CB2 potlačuje nauzeu. Již v roce 2001 publikovaný přehled klinických pokusů, prováděných šesti státy USA, zjistil 70-100% úlevu od nauzey a zvracení u pacientů chemoterapeutické léčby různých typů rakoviny, kteří kouřili léčebné konopí (N=748) a 76-88% úlevu těch, kteří orálně užívali THC v kapslích (N=345) [24]. Dříve citovaný přehled klinických pokusů v oblasti léčby chronické bolesti [23] doporučuje zvažovat léčbu vomitu a nauzei pomocí konopných přípravků zejména v paliativní léčbě pacientů vyššího věku.

Léčba spastických stavů

Spasmy u neurologických onemocnění jsou spojeny s poruchami spánku, bolestmi, a jsou jednou z příčin zvýšené morbiditativy pacientů [25]. Pro léčbu spastických stavů byl prozatím studován především standardizovaný extrakt THC a CBD v poměru 1:1 v alkoholu („naboximol“) z léčebného konopí podávaný sublingválně, ale také orálně podávaný výtažek z léčebného konopí – to vše

především u roztroušené sklerózy [12]. Účinnost výtažku se považuje za prokázanou řadou randomizovaných klinických pokusů [v poslední době např. 26, 27] a je pro danou indikaci obvykle doporučován jako lék druhé volby.

V několika studiích byl ověřován také účinek orálně podávaného konopí na spastické stavy, provázející roztroušenou sklerózu. V dvojité zaslepené randomizované klinické studii nevykazovali pacienti z experimentální a kontrolní skupiny statisticky významné rozdíly v úlevě od spasmů podle (problematického) Asworthova skóre spasticity, bylo nicméně prokázáno signifikantní snížení počtu spasmů, skóre spasticity a zlepšení mobility [12].

Pertwee ve svém přehledu z roku 2002 [28] uvádí 8 kontrolovaných randomizovaných klinických studií kouřeného léčebného konopí, orálního THC a nabilonu. Všechny jím identifikované studie zaznamenaly statisticky významné snížení spasticity, bolesti, tremoru a nocturie.

Etické aspekty

Povaha výše uvedených (a dalších) patologických stavů, pro něž je spolehlivě prokázán terapeutický účinek léčebného konopí, je v drtivé většině případů invalidizující. Základní onemocnění, která tyto patologické stavy vyvolávají a provázejí, jsou bez výjimky velmi závažná a namnoze v současnosti neléčitelná, často s infaustní prognózou. Jde tedy především o ekonomicky nevykonnou a znevýhodněnou skupinu pacientů, pro které by bez významné nebo plné úhrady ze zdravotního pojištění léčebné konopí bylo ekonomicky nedostupné, a to nejen při zvážení ceny případně dováženého léčebného konopí z Nizozemí nebo z Izraele, ale i u pravděpodobně levnějšího léčebného konopí z legální domácí produkce.

Není pochyb o tom, že pokud bude léčebné konopí ekonomicky nedostupné, budou si nemocní konopí pěstovat (nadále) sami či s využitím svého nejbližšího sociálního okruhu, případně si je budou (nadále) nakupovat na černém trhu.

Návrh odříznout většinu pacientů indikovaných pro symptomatickou léčbu konopím pomocí chybně zdůvodněného opatření obecné povahy je v tomto kontextu nutno považovat nejen za krok odborně nesprávný, ale také za krok neetický a asociální.

Marginalizace sociálně znevýhodněné skupiny a její udržování za hranicemi zákona pomocí finanční nedostupnosti *lege artis* indikované a legální léčby je zcela nepřijatelná.

Z hlediska medicínské etiky je třeba také připomenout zdravotní riziko nemocných, kteří budou nadále užívat konopí získané samopěstitelstvím či z černého trhu, tedy o neznámém obsahu nejen účinných fytoKANABINOIDŮ, ale také škodlivých látek v důsledku nekvalitní pěstební praxe, v důsledku zdraví škodlivých manipulací s rostlinným produktem, a v důsledku nulové kontroly kvality produktů z černého trhu.

Bezpečnostní a kriminogenní aspekty

Navrhované OOP, jak je předložil 4. 3. 2013 SÚKL, přímo navazuje na zákon č. 50/2013 Sb. ze dne 30. ledna 2013, kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů (zákon o návykových látkách), ve znění pozdějších předpisů, a zákon č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů, zveřejněný ve Sbírce zákonů dne 4. 3. 2013, který v České republice zavádí léčbu konopím.

Odborná skupina, jež byla premiérem ČR pověřena přípravou znění zákona, a zejména její členové z řad Policie ČR a Odboru vnitřní bezpečnosti Ministerstva vnitra opakovaně zdůrazňovali, že

prosazení zákona a faktické zpřístupnění léčebného konopí pro indikovanou léčbu má nejen zásadní zdravotní význam, ale také významný bezpečnostní a procesně právní dopad.

Faktickou dostupností léčebného konopí indikovaným pacientům se významně sníží objem černého trhu s nelegálním konopím, který je mimo jakoukoliv kontrolu a regulaci a z definice jako černý trh generuje další násilnou a majetkovou kriminalitu.

Při dostupnosti léčebného konopí pro indikované pacienty se také pro orgány vymáhající právo zjednoduší procesní úkony při prokazování části trestných činů a přestupků souvisejících s pěstováním a distribucí marihuany.

Pokud by ale vešlo v platnost navrhované OOP, oba bezpečnostní benefity legální dostupnosti léčebného konopí pro indikované pacienty budou vynulovány jeho ekonomickou nedostupností.

Závěr

Podaný rozklad plně vyvrací tvrzení SÚKL, obsažená v jeho *Návrhu opatření obecné povahy sp. zn. sukls17954/2013 ze dne 4. března 2013*, že v případě léčebného konopí, jehož používání v léčebné péči v ČR zavádí Zákon č. 50/2013 Sb. ze dne 30. ledna 2013, „(...) se jedná o skupinu přípravků rostlinného původu, které jsou určeny k podpůrné léčbě a nemají terapeuticky významné účinky,“ a především že „absentuje doložení účinnosti individuálně připravovaného léčivého přípravku², není k dispozici žádná studie dokládající terapeutickou hodnotu v porovnání se standardní léčbou tak, aby účinnost použitého léčiva, resp. přípravku byla prokazatelně klinicky významná,“ a že „vliv (léčby léčebným konopím) na kvalitu života, zlepšení průběhu nebo prognózy onemocnění (...) dosud nebyly prokázány.“

Znění opatření obecné povahy, jak je navrhováno Státním ústavem pro kontrolu léčiv, by pak ve svém důsledku znamenalo eticky neobhajitelnou ekonomickou nedostupnost léčebného konopí pro drtivou většinu pacientů, která je k této léčbě podle současného stavu vědeckého poznání indikována.

Faktická nedostupnost léčebného konopí pro indikované pacienty by znamenala zachování dosavadního stavu, tedy zatlačení nemocných a jejich blízkých do kriminálního prostředí a/nebo kriminálního chování, a ponechání významné části konzumentů konopí v osidlech černého, nezdaněného a trestné činy generujícího trhu s nelegálními drogami, se všemi výše nastíněnými zdravotními a bezpečnostními následky.

Pokračování současného stavu nedostupnosti léčebného konopí pro indikované pacienty nahrazením legislativní prohibice prohibicí ekonomickou, kterou by předmětné OOP v podobě navrhované SÚKL nastolilo, považujeme za narušení ústavních práv občanů České republiky na ochranu zdraví a za porušení mezinárodních úmluv o zdravotních a sociálních právech, jež Česká republika uznává za závazné.

Proto jménem Petičního výboru *Petice za legislativní změny zpřístupňující pacientům v České republice léčbu konopím a umožňující její výzkum* požadují

- c) vypustit slova „konopí pro léčebné použití,“ v bodu 5) písm. c) předmětného OOP**
- d) vypustit odstavec na straně 5 dole v části II Odůvodnění, začínající slovy „K doplnění bodu 5) písm. c). od „konopí pro léčebné použití.“**

MUDr. Tomáš Zábranský, Ph.D.

člen Petičního výboru

*Petice za legislativní změny zpřístupňující pacientům
v České republice léčbu konopím a umožňující její výzkum*

² tj. léčebného konopí – pozn. připomínkujícího

Odkazy

- [1] Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol.* 2005 Jan;6(1):35-42. PubMed PMID: 15629274. Epub 2005/01/05. eng.
- [2] Hermanson DJ, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011.
- [3] Diaz-Laviada I. The endocannabinoid system in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2011;8(10):553-61.
- [4] Freimuth N, Ramer R, Hinz B. Antitumorigenic Effects of Cannabinoids beyond Apoptosis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2010 February 1, 2010;332(2):336-44.
- [5] Fowler CJ, Gustafsson SB, Chung SC, Persson E, Jacobsson SO, Bergh A. Targeting the endocannabinoid system for the treatment of cancer--a practical view. *Curr Top Med Chem.* 2010;10(8):814-27. PubMed PMID: 20370711. Epub 2010/04/08. eng.
- [6] Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia.* 2010 Jul;58(9):1017-30. PubMed PMID: 20468046. Pubmed Central PMCID: 2919281. Epub 2010/05/15. eng.
- [7] Whyte DA, Al-Hammadi S, Balhaj G, Brown OM, Penefsky HS, Souid A-K. Cannabinoids Inhibit Cellular Respiration of Human Oral Cancer Cells. *Pharmacology.* 2010;85:328-35.
- [8] Watson SJ, Benson JA, Joy JE. Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. *Arch Gen Psychiatry.* 2000/6;57(6):547-52.
- [9] Joy JE, Watson Jr SJ, Benson Jr. JA, Institute of Medicine (U.S.), Division of Neuroscience and Behavioral Health. *Marijuana and Medicine - Assessing the Science Base.* Washington, D.C.: National Academy Press; 1999. 615 p.
- [10] Zábanský T, Hanuš LO. Využití látek z konopí v současné medicíně [The utilisation of cannabis compounds in recent medicine]. In: Mioviský M, editor. *Konopí a konopné drogy: adiktologické kompendium [Hemp and cannabis-type drugs: adictological compendium].* Praha: Grada Publishing, a.s.; 2008. p. 406-20.
- [11] Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(29-30):495-50.
- [12] Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis. *Pharmacotherapy.* 2013;33(2):195-209.
- [13] Leung L. Cannabis and Its Derivatives: Review of Medical Use. *J Am Board Fam Med.* 2011;24(4):452-62.
- [14] Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004;17(1):59-67.
- [15] Martín-Sánchez E, Furukawa T, Taylor J, Martin J. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med.* 2009;10(8):1353-68.
- [16] Karst M, Wippermann S, Ahrens J. Role of Cannabinoids in the Treatment of Pain and (Painful) Spasticity. *Drugs.* 2010;70(18):2409-38 10.165/11585260-000000000-00000.
- [17] Wilner LS, Arnold RM. Cannabinoids in the Treatment of Symptoms in Cancer and AIDS, 2nd Edition #93. *Journal of Palliative Medicine.* 2011 2011/04/01;14(4):509-10.
- [18] Truini A, Galeotti F, Cruccu G. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;15(12):2355-68.
- [19] Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2011;72(5):735-44.

- [20] Zábanský T. Personal communication with Y. Baruch.
- [21] Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain. *The Journal of Pain*. 2013 2//;14(2):136-48.
- [22] Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1411-22.
- [23] Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clinical interventions in aging*. 2011;6:243-59. PubMed PMID: 21966219. Pubmed Central PMCID: 3180521. Epub 2011/10/04. eng.
- [24] Musty RE, Rossi R. Effects of Smoked Cannabis and Oral Δ 9-Tetrahydrocannabinol on Nausea and Emesis After Cancer Chemotherapy: A Review of State Clinical Trials. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2001;1(1):29-56.
- [25] Beard S, Hunn A, J. W, 2003;7:. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. . *Health Technol Assess* 2003;7.
- [26] Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG, on behalf of the MUSEC Research Group. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1125-32.
- [27] Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18:1122-31.
- [28] Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2002;95(2):165-74.