

# Kannabinoidy w neurologii dziecięcej

## Cannabinoids in child neurology

Justyna Paprocka<sup>1</sup>, Barbara Bacler-Żbikowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Pediatrii i Neurologii Wieków Rozwojowych, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej i Zielarstwa, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### STRESZCZENIE

Kannabinoidy pozyskiwane z konopi siewnych wzbudzają coraz większe zainteresowanie z uwagi na potencjalne możliwości ich zastosowania w medycynie. *Cannabis sativa* zawiera ponad 400 substancji, z których około 60 stanowią substancje czynne. W 2013 roku, zarówno FDA (Food and Drug Administration) w USA jak i EMA (European Medicines Agency) w Europie, wydały zgodę na rozpoczęcie badań nad zastosowaniem kannabinoidów w padaczce dziecięcej. Czy kannabinoidy są bezpieczne i skuteczne w terapii dodanej padaczki wieku rozwojowego? Odpowiedzi jeszcze nie znamy. Podobnie wiele pytań dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania tych substancji pozostaje w chwili obecnej bez odpowiedzi. Badania kliniczne na temat bezpieczeństwa, optymalnego dawkowania, tolerancji, skuteczności preparatów kannabinoidowych w populacji dzieci i dorosłych z padaczką pozwolą na ocenę, czy kannabidiol jest może być stosowany w wybranych zespołach padaczkowych. W pracy przedstawiono aktualne informacje na temat wyników prowadzonych dotychczas badań nad skutecznością kannabinoidów, ze szczególnym uwzględnieniem lekoopornej padaczki w wieku rozwojowym.

**Słowa kluczowe:** marihuana, kannabinoidy, endokannabinoidy, padaczka lekooporna, dzieci

### SUMMARY

Cannabinoids derived from *Cannabis sativa* are receiving more and more attention because of their potential therapeutic application in medicine. *Cannabis sativa* contains over 400 substances, from which 60 are active formulas. In 2013 FDA in USA and EMA in Europe have given approval to begin studies/clinical trials on medical form of marijuana in the treatment of childhood refractory epilepsies: Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. Are the cannabinoids safe and effective as add-on therapy? The answer is not known yet. Similarly, many questions regarding safety of long-term treatment remain not answered. Formal studies to determine safety, optimal dosing, tolerability and efficacy of a standardized cannabidiol preparation in different populations of children with epilepsy will provide the data necessary to determine whether cannabidiol has a place in epilepsy syndromes treatment. The authors present updated information on the results of previously conducted clinical studies with special attention paid to childhood refractory epilepsy.

**Key words:** marijuana, cannabinoids, endocannabinoids, refractory epilepsy, children

### HISTORIA

Historia stosowania *Cannabis sativa* jest niezwykle długa. Pierwsze doniesienie o zastosowaniu *Cannabis* jako leku uspokajającego oraz „lekarstwa na wszystko” pochodzi z Chin z czasów Shen Nung sprzed około 4000 lat temu [1]. Od czasów starożytnych ziele konopi indyjskich wykorzystywane było m.in. w medycynie chińskiej i ajurwedyjskiej jako środek przeciwbólowy, rozkurczowy i psychotropowy, pomocny w leczeniu astmy i reumatyzmu [1]. Konopie jako rośliny lecznicze zostały wprowadzone do lecznictwa europejskiego i amerykańskiego w XIX wieku dzięki doświadczeniom brytyjskich lekarzy pracujących w Indiach, skąd sprowadzono surowiec. Ze względu na problemy ze standaryzacją leków gotowych i galenowych na bazie *Cannabis sativa* zostały one wyparte przez leki syntetyczne [2–4]. W 1964 roku profesor R. Mechoulam (Uniwersytet Hebrajski w Jerozolimie) wyizolował z *Cannabis sativa* główny psychoaktywny składnik, delta-9- tetrahydrokannabinol

(delta-9-THC), w tym samym roku określono jego lipidową strukturę [5]. A. Howlett (Uniwersytet St. Louis) odkrył miejsca receptorowe wiążące delta-9-THC na powierzchni komórek mózgu, znane jako receptory kannabinoidowe CB1 [6]. W latach 90. XX wieku sklonowano dwa typy receptorów kannabinoidowych: CB1 (*cannabinoid-1 receptors*) oraz CB2 (*cannabinoid-2 receptors*) [7, 8].

### KANNABINOIDY

Kannabinoidy to grupa ponad 100 związków organicznych oddziałujących na receptory kannabinoidowe. Po raz pierwszy związki te zostały wyizolowane z ziela rośliny z rodzaju konopie *Cannabis*. Obecnie grupa obejmuje kannabinoidy roślinne zwane fitokannabinoidami (m.in. tetrahydrokannabinol, tetrahydrokannabinol, kannabinol), występujące naturalnie w organizmach żywych roślinnych, zwierzęcych,

w tym u człowieka tzw. endokannabinoidy (m.in. arachido-  
noiloetanolamid AEA = anandamid, 2-arachidonoglicerol  
= 2-AG) oraz uzyskane laboratoryjnie kannabinoidy synte-  
tyczne (m.in. stosowanie w leczeniu marinol, nabilon,  
rimonabant) [9–11]. Kannabidole są związkami lipofilnymi  
i kumulującymi się w tkance tłuszczowej, co wydłuża ich  
czas biologicznego rozkładu do 30 godzin [12].

W *Cannabis sativa* stwierdzono ponad 525 składników,  
wśród których dominują kannabinoidy [13]. Obecne głów-  
nie w kwiatostanach żeńskich oraz liściach kannabinoidy  
odpowiedzialne są za aktywność biologiczną i właściwo-  
ści lecznicze konopi siewnych. Są to przede wszystkim:

- THC – tetrahydrokannabinol – istnieje kilka izomerów THC różniących się położeniem wiązania podwójnego. Dwa izomery –  $\Delta^9$ -THC i  $\Delta^8$ -THC – występują w naturze. Związek ten wywołuje euforię i stan relaksacji, powoduje zaburzenia mowy, działa przeciwbólowo, przeciwwymiotnie, rozszerzająco na oskrzela, spazmolitycznie i hipotensyjnie. Przypisuje mu się właściwości uzależniające. W badaniach eksperymentalnych ogranicza wzrost liczby komórek nowotworowych [14].
- CBN – kannabinol – jest produktem, degradacji (utleniania) tetrahydrokannabinolu [15]. Najprawdopodobniej jest odpowiedzialny za sedatywny efekt działania kannabinoidów. Znosi kataleptyczny efekt działania THC [16]. Działa silnie przeciwbakteryjne przeciw gronkowcowi złościstemu opornemu na metycylinę (MRSA) [17].
- CBD – kannabidol – jest prekursorem THC, jednak nie wykazuje właściwości psychoaktywnych [15]. Ze względu na działanie przeciwpowodkowe może być wykorzystywany w leczeniu takich chorób jak schizofrenia. Działa również przeciwdepresyjne – leki na bazie CBD wykorzystywane są w leczeniu uzależnień [18–21]. Prowadzone badania kliniczne nad wykorzystaniem działania przeciwpadaczkowego [22] – w 2013 roku decyzją Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków – lek zawierający CBD uzyskał status desygnowanego leku sierocznego (rozważanego leku sierocznego w trakcie badań) w leczeniu zespołu Dravet [15, 23, 24].
- CBDA – kwas kannabidolowy będący prekursorem CBD.
- CBG – kannabigerol, jest końcowym produktem przemian kannabinoidów w roślinie. Jest antagonistą receptora CB1. Hamuje wchłanianie GABA, co powoduje zmniejszenie niepokoju i napięcia mięśni. Powodzone są badania w kierunku wykorzystania CBG w łagodzeniu objawów choroby Huntingtona [26], zapalenia jelit (działanie przeciwzapalne) (IBD) [27], w leczeniu jaskry [28].
- CBDV – kannabidiwarin będący prekursorem psychoaktywnego kannabinoidu THCv.
- THCv –tetrahydrokannabidiwarin (homolog tetrahydrokannabinol) jako antagonist receptorów CB1 blokuje działanie THC.

Zawartość kannabinoidów w roślinie zmienia się w zależności od fazy cyklu życiowego. W fazie wegetatywnej dominują: kannabinol (CBN), kwas kannabidolowy (CBDA), kwas tetrahydrokannabinolowy (THCA). W fazie wegetatywnej, w okresie kwitnienia dominuje THC, który przekształca się w kannabidol (CBD) oraz kannabigerol (CBG) [25].

Konopie siewne pochodzą z Azji, a uprawiane są niemal na całym świecie. W obrębie gatunku *Cannabis sativa* wyróżnia się dwa podgatunki (*subspecies*) [29]. Z łodyg *Cannabis sativa* subsp. *sativa* pozyskuje się cenne włókno. Z nasion na skalę przemysłową produkuje się olej tłusty używany do wyrobu farb i lakierów. Ponad 80% zawartości stanowią niezbędne wielonienasycone kwasy tłuszczowe (NWKT), czyli omega-3 i omega-6, tj. głównie kwasy tłuszczowe linolowy, alfa-linolenowy oraz oleinowy. Nieluskane nasiona stanowią również źródło aminokwasów i błonnika. Ze względu na skład i właściwości olej konopny znajduje zastosowanie w przemyśle spożywczym, farmaceutycznym oraz kosmetycznym (INCI: Cannabis Sativa Seed Oil) [1, 13].

Jednak zawartość kannabinoidów w odmianach włóknodajnych i olejowych zgodnie z normami Unii Europejskiej nie przekracza 0,3% [29]. Pozyskiwane kwiatostany żeńskie *Cannabis sativa* subsp. *indica* zawierają ok 60% kannabinoidów oraz olejki eteryczne o charakterystycznym ostrym zapachu zawierające m.in. terpeny i seskwiterpeny [13]. Surowiec pozyskiwany jest w postaci marihuany, czyli wysuszonych kwiatostanów, haszyszu lub tzw. oleju haszysowego. Marihuana (*Cannabis indicae herba*) to mieszanka suchych, szczytowych liści i kwitnących szczytów żeńskich roślin. Zawiera od 2% do 6% THC [30, 31]. Haszysz to żywica wydzielana przez żeńskie kwiatostany w okresie kwitnienia. Zawartość THC wynosi ok. 12%. Poprzez ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi (alkohol etylowy, aceton lub płynny butan) z marihuany i haszyszu pozyskiwany jest olej haszysowy. Zawiera on więcej THC niż haszysz czy marihuana (ok. 50%) [30, 31].

Ogromne zainteresowanie wzbudza *Canabis sativa* subsp. *indica* odmiana medyczna Charlotte's Web. Olej CBD z marihuany Charlotte's Web nie zawiera THC. Wstępne badania wskazują na wysoką skuteczność preparatów przygotowanych na bazie tej odmiany w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci po zastosowaniu terapii z CBD [3, 31–33]. W tabelach I i II przedstawiono preparaty na bazie kannabinoidów naturalnych i syntetycznych.

## RECEPTORY KANNABINOIDOWE

Receptory CB1, z *locus* genowym w obrębie chromosomu 6:6q14-q15, występują głównie presynaptycznie na powierzchni neuronów ośrodkowego (układ limbiczny, hipokamp, kora mózgowa, mózdzek, zwoje podstawy, rdzeń kręgowy, ciała migdałowate) i obwodowego układu nerwowego oraz w tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym, mięśniach, także w mięśniu sercowym, płucach, wątrobie, nerkach, jajnikach, jądrach, prostaty [22, 32, 33]. W korze mózgowej, prążkowiu oraz w hipokampie przeważa ekspre-

**Tab. I.** Preparaty z *Cannabis sativa subsp. indica* w Europie [2, 3, 4] *Preparations of Cannabis sativa subsp. indica in Europe* [http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search [dostęp: 24.06. 2016]; http://hempelement.eu/pl/ [dostęp: 24.06. 2016]; http://www.mz.gov.pl/aktualnosci/nie-zmienily-sie-zasady-dostepu-do-terapii-z-wykorzystaniem-tzw- medycznej-marihuany/ [dostęp: 24.06. 2016] ]

Nazwa preparatu	Zawartość THC/ 1 dawka	Zawartość CBD/ 1 dawka	Postać leku	Zastosowanie	Dopuszczony do obrotu w Polsce
Hemp Element	–	CBD + CBDA 3%/ 5mg	Krople	Uzupełnia możliwy niedobór CBD i CBDA w pożywieniu dorosłych i dzieci powyżej 3. roku życia	2016
Sativex	27 mg/ml	25 mg/ml	Aerozol doustny	Objawowe leczenie bólu neuropatycznego, łagodzenie umiarkowanych i ciężkich objawów spastyczności w stwardnieniu rozsianym	2012
Bedrocan	22%	1%	Cannabis flos	Padaczka lekooporna (?)	2012
Bedrobinol	13,5%	1%	Cannabis flos	Padaczka lekooporna (?)	–
Bediol	6,5%	8%	Cannabis flos	Padaczka lekooporna (?)	2012
Bedica	14%	1%	Cannabis flos	Padaczka lekooporna (?)	–
Bedrolite	9%	0,4%	Cannabis flos	Padaczka lekooporna (?)	–
Bedropuur	20%	1%	Cannabis flos	Padaczka lekooporna (?)	-
Epidiolex	< 3%	> 97%	Krople	W leczeniu zespołu Dravet oraz zespołu Lennox-Gastaut	Badania kliniczne

**Tab. II.** Preparaty na bazie kannabinoidów syntetycznych [2, 3, 4] *Preparations based on synthetic cannabinoids [2, 3, 4]*

Nazwa preparatu	Substancja lecznicza	Postać leku	Zastosowanie	Dopuszczony do obrotu w Polsce
Acomplia	Rymonabant 20 mg	Tabletki	Wspomaganie odchudzania	Produkt wycofany z UE w 2008
Dronabidol	Merinol 2,5, 5, 10 mg	Kapsułki	Anoreksja w przebiegu AIDS	–

sja receptorów CB1 w zakończeniach neuronów GABA-ergicznych.

Receptory CB2 wykryto na powierzchni komórek hemopoetycznych, keratocytów, komórek układu limfaticznego (limfocyty B, makrofagi, monocyty, komórki NK), śledziony, migdałków [34]. Działanie egzogennych kannabinoidów naśladuje własny system endokannabinowy.

Wpływ na receptory CB1 mają inne neuroprzekazniki, takie jak acetylocholina, norepinefryna, dopamina, serotonina, GABA, glutaminian [4, 35]. Takie wzajemne interakcje tłumaczą wpływ kannabinoidów na procesy pamięciowe, koncentrację, koordynację, poczucie czasu, wrażenia zmysłowe.

Receptory CB1 rdzenia kręgowego, w szczególności zlokalizowane na motoneuronach rdzenia kręgowego, są odpowiedzialne za efekt przeciwbólowy [35]. Receptory CB1 są gęsto rozlokowane na komórkach piramidowych hipokampa (CA1-3), uwalniających kwas glutaminowy.

Poprzez oddziaływanie na receptory CB2 kannabinoidy wykazują właściwości prozapalne, immunosupresyjne, przeciwbólowe. W obrębie ośrodkowego układu nerwo-

wego receptory CB2 występują na komórkach mikrogleju, w przeciwieństwie do receptorów CB1 występujących na powierzchni neuronów [36]. Postuluje się, że agoniści receptorów CB2, poprzez zmianę poziomu cAMP, hamowanie sygnału komórek T, wykazują działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Niektórzy z agonistów receptorów CB2 powodują aktywację makrofagów i usuwanie beta-amyloidu, co może przynieść pozytywny efekt w chorobach neurodegeneracyjnych np. w chorobie Alzheimera [32, 33, 37].

#### ENDOGENNY UKŁAD KANNABINOIDOWY

W 1992 roku Devane i wsp. (28 lat po zidentyfikowaniu A-delta-THC) opisali pierwszy endogenne kannabinoid – N-arachidonylethanolamid (od słowa *anandamid*: „szczęście” w Sanskrycie) [6]. Trzy lata później Mechoulam i wsp. odkryli kolejny endokannabinoid, 2-arachidonylglycerol (2-AG) [4]. Catherine Ledent (Universite Libre de Bruxelles) i Andreas Zimmer (Laboratorium Neurobiologii Molekularnej w Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität w Bonn) wykazali, że część efektów delta-9-THC została zniesiona u myszy pozbawionych receptora CB1 [38].

Najprawdopodobniej endogenne układy kannabinoidowy bierze udział w kontroli wielu procesów fizjologicznych (udział w procesach uczenia się, zapamiętywania, przyjmowania pokarmu/stymulacji apetytu, regulacji snu, przy implantacji zarodka, hamowaniu proliferacji komórek noworodkowych, kontroli funkcji motorycznych) [40, 41, 42]. Razem z układem opioidowym stanowi ważny element endogennego układu obrony przed bólem [35, 40]. Z działania na ośrodkowy układ nerwowy ważny jest jego wpływ na neuroprotekcję, pamięć i procesy uczenia, działa również uspokajająco, przeciwwymiotnie [39, 40].

W skład endogennego układu kannabinoidowego wchodzi:

- endokannabinoidy,
- receptory (CB1, CB2),
- enzymy związane z ich biosyntezą i degradacją.

Do endogennych substancji agonistycznych w stosunku do receptorów CB1 zaliczana jest amidowa pochodna kwasu arachidowego = arachidonoilietanolamid AEA = anandamid (wyizolowany po raz pierwszy w 1992 roku z mózgu świń; u człowieka: mózg, serce, płyn mózgowo-rdzeniowy, osocze, monocyty, makrofagi, leukocyty, płytki krwi). W biosyntezie anandamidu bierze udział N-acylofosfatydylo-etanolamino-selektywna fosfolipaza D (NAPE-PLD), w biosyntezie 2-AG: lipaza diacyloglicerolu (DAGL). W inaktywację tych związków zaangażowana jest hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych (FAAH dla AEA) lub lipaza monoglicerolowa (dla 2-AG) [43]. Endokannabinoidy stanowią miejscowe mediatory chemiczne syntetyzowane z lipidów błonowych „na żądanie”, wykazują działanie: auto- lub parakryne, nie są magazynowane jako neuroprzekazniki (natychmiast metabolizowane) [44]. Są neuroprzekaznikami wstecznymi: na skutek depolaryzacji i napływu jonów wapnia są uwalniane do przestrzeni synaptycznej; oddziałują na receptory CB1 w błonie presynaptycznej i hamują uwalnianie neuroprzekazników z błony presynaptycznej [45].

Ligandy receptorów kannabinoidowych ulegają allosterycznym oddziaływaniom z innymi receptorami należącymi do rodziny GPCR (*deorphanized receptors*), z receptorami aktywowanymi przez czynniki powodujące proliferację peroksyzomów (receptory PPAR), receptorami TRPV1 (receptor waniloidowy związany z procesami nococytywnymi i będący jednym z endogennych systemów przekazu informacji bólowej) [41, 44, 45].

Główne elementy działania endogennego układu kannabinoidowego są następujące:

- Hamowanie wydzielania wielu neuroprzekazników: GABA, serotoniny, noradrenaliny, kortykoliberyny, kwasu glutaminowego.
- Hamowanie wydzielania niektórych hormonów: prolaktyny (pobudzanie receptorów CB1 zlokalizowanych w przysadce, pobudzanie aktywności neuronów dopaminergicznych), hormonu wzrostu, estradiolu, progesteronu, wazopresyny, tyreotropiny.
- Zwiększanie wydzielania ACTH.
- Wzrost apetytu i bilansu energetycznego (na skutek aktywacji lipazy lipoproteinowej, powodując

zwiększenie lipogenezy i odkładanie się tłuszczu), działanie na układ limbiczny i podwzgórze.

- Działanie przeciwwymiotne.
- Regulacja motoryki przewodu pokarmowego, czego następstwem jest hamowanie opróżniania żołądka i perystaltyki jelit.
- Pobudzenie wydzielania neuropeptydu Y.
- Działanie przeciwbólne i uspokajające.
- Regulacja snu.
- Stymulacja procesów zapamiętywania i uczenia się.
- Wpływ na neuroprotekcję neuronów.
- Zwiększenie aktywności metaloproteinaz.
- Obniżenie ciśnienia śródgałkowego.
- Wzrost poziomu neurotrofin, udział w procesie neurogenezy i neuroprotekcji.
- Modulacja czynności układu odpornościowego (zmniejszenie sekrecji cytokin prozapalnych z limfocytów TH1 np. ↓ wydzielania interferonu gamma, zwiększenie wydzielania cytokin przez limfocyty TH2 np. IL4, IL-10).
- Działanie przeciwnowotworowe (indukcja apoptozy, aktywacja kaskady kinaz RAF1/MAP, hamowanie cyklu komórkowego, prawdopodobna aktywacja kaskady kinaz RAF1/MAP, redukcja ekspresji receptorów dla czynników wzrostu prolaktyny i neurotrofiny, hamowanie angiogenezy i przerzutów, zmniejszenie biosyntezy proangiogenego czynnika wzrostu naczyń krwionośnych (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) [3, 9, 10, 18, 24, 37, 39, 40, 42, 46].

Endokannabinoidy pobudzają receptory CB1, co powoduje hamowanie uwalniania z zakończeń presynaptycznych głównie kwasu gamma-aminomasłowego lub glutaminianu [36,39,41,45]. Endogenne kannabinoidy są produkowane i działają tylko w pewnych populacjach neuronów w celu zahamowania uwalniania neuroprzekazników z zakończeń zawierających receptor CB1 [45]. Endokannabinoidy wydzielane z interneuronów GABA-ergicznych w substancji szarej okołowodociągowej mogą mieć działanie analgetyczne, zaś pobudzając receptor CB1 na zakończeniach neuronów zawierających glutaminian w hipokampie i korze przedczołowej mogą działać neuroprotekcynie i przeciwłękowo [41, 44]. Endokannabinoidy, aktywując receptor CB1 na zakończeniach cholinergicznych w hipokampie mogą zapobiegać zaburzeniom pamięci w chorobie Alzheimera, natomiast hamując uwalnianie GABA w gałce bladej oraz glutaminianu z neuronów korowo-prążkowiowych mogą korzystnie wpływać na funkcje motoryczne w chorobie Parkinsona [47]. Jednakże zahamowanie neuronów GABA-ergicznych szlaku prążkowie-substancja czarna, będzie mieć niekorzystny efekt na lokomocję. Opisane powyżej w większości korzystne efekty endokannabinoidów wynikające z zahamowania ich degradacji tylko w miejscach zmienionych patologicznie, a więc na „żądanie”, kontrastują z własnościami syntetycznych kannabinoidów lub przyjmowanych preparatów roślinnych (marihuana lub haszysz) mających często wysoką zawartość THC [36, 37].



### PATOFIZJOLOGIA UKŁADU KANNABINOIDOWEGO

THC jest agonistą receptora CB1, podobnie jak endokannabinoidy, oraz prawdopodobnie również częściowym agonistą receptora CB2 [22, 34, 36, 41]. CBD wykazuje niskie powinowactwo do receptorów CB1, CB2 [22]. Biodostępność THC i CBD zależy od ich stężenia w preparacie oraz drogi podania. Działanie CBD odbywa się przez układ endokannabinoidowy, który reguluje misterną sieć neurotransmitterów [44]. W tym przypadku możliwe jest, że endokannabinoidy działają jako wtórne neuroprzekazniki. W niskich stężeniach (submikro- do mikromoli) CBD blokuje ENT (*equilibrative nucleoside transporter*), receptor GPR55 (*orphan G protein-coupled receptor*) i receptor TRPM8 (*transient receptor potential of elastin type 8*) [37, 41, 46]. Z drugiej strony CBD aktywuje receptory 5HT1a, receptory glicynowe alfa 3, alfa 1, receptor TRPA (*transient receptor potential of ankyrin type 1*). W wyższych stężeniach CBD aktywuje receptory TRPV1 (*transient receptor potential of vanilloid type 1*), TRPV2 (*transient receptor potential of vanilloid type 2*), TRPAI [35, 37, 41, 46].

Badania eksperymentalne potwierdzają neuroprotekcyjne działanie CBD oraz ograniczanie stresu oksydacyjnego. Poprzez podnoszenie stężenia adenozyliny oraz uwalnianie TNF alfa, PGE2, IFN. CBD redukuje ekcytotoksyczność glutaminianu [46, 48]. Działanie neuroprotekcyjne wiąże się również ze zmniejszeniem aktywności mieloperoksydazy, cyklooksygenazy (COX), hamowaniem uwalniania NO i ILB-beta, migracji neutrofilów, gliozji [44, 49].

Kannabinoidy są metabolizowane przez wątrobę za pomocą cytochromu p450 [50]. Zarówno CBD, jak i THC hamują szlak cytochromu P450, szczególnie izoenzymy CYP3A4, CYP2C. CBD dodatkowo ma wpływ hamujący na działanie innych izoenzymów jak 2D6, 1A2, 2B6 [50]. Powszechnie wiadomo, że CYP3A4, CYP2C są pobudzane przez karbamazepinę, topiramate, fenytoinę i kwas walproinowy. Z tego powodu nie można wykluczyć wzajemnych interakcji pomiędzy wybranymi lekami przeciwpadaczkowymi a CBD czy THC.

Pomimo, iż endo- i egzogenne kannabinoidy działają przez ten sam receptor, to jednak zasadniczo się różnią. Preparaty egzogenne działają ogólnie na wszystkie CB1 w mózgowiu. Natomiast działanie ich odpowiedników endogennych jest bardziej ograniczone, do okolic aktywowanych neuronów, oraz na określony czas [22, 44].

### ZASTOSOWANIE KANNABINOIDÓW

Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne sugerują skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów w dystonii, tikach, drzeniach, utracie masy ciała, migrenie. Kannabinoidy mogą być wykorzystane również w chorobie Parkinsona, w pourazowych uszkodzeniach mózgu oraz w ograniczaniu następstw po udarach mózgu. Zgodnie z opinią wydaną przez Amerykańską Akademię Neurologii w 2014 roku medyczna marihuana może być skuteczna w łagodzeniu niektórych objawów występujących w stwardnieniu rozsianym jak spastyczność, ból, bolesne skurcze mięśni, pęcherz neurogeny.

### KANNABINOIDY W LECZENIU PADACZKI

Według aktualnych danych na padaczkę choruje na świecie około 65 milionów osób, zapadalność wynosi 20–70 nowych zachorowań na 10 000 osób. Częstość występowania padaczki u dzieci wynosi 41–187/100 000. Zapadalność na padaczkę u dzieci waha się od 3,2 do 5,5/1000 w krajach rozwiniętych i 3,6–44/1000 w krajach rozwijających się [51]. U 30% pacjentów padaczka pozostaje lekooporna pomimo stosowanego leczenia farmakologicznego. Pierwsze informacje medialne na temat leczenia kannabinoidami dzieci z zespołem Dravet pojawiły się w 2013 roku [52]. Dziewczynka Charlotte Figi otrzymywała specjalny olej (zawierający dużą ilość CBD, małą THC, tj. w stosunku 16:1) produkowany ze szczepu znanego jako sieć Charloty [52].

Badania eksperymentalne wskazują na możliwe działania przeciwpadaczkowe kannabinoidów, a w szczególności CBD. W ocenie skuteczności leczenia CBD w prowadzonych badaniach klinicznych zazwyczaj zwraca się uwagę na redukcję liczby napadów ławych do udokumentowania, jak napady toniczne, atoniczne, toniczno-kloniczne.

Zgodnie z danymi z bazy Cochrane w chwili obecnej jedynie cztery badania pozwalają na obiektywną ocenę kliniczną działania kannabinoidów [53–55, 57–62] – tab. III (pozostałe badania zawarte w tab. III stanowią doniesienia zjazdowe sporządzone dzięki badaniom ankietowym). Grupa badanych uczestniczących w podwójnie ślepych, kontrolowanych *placebo* badaniach w sumie obejmowała 48 pacjentów, w tym otrzymujących CBD to 29 osób. Dawka CBD wynosiła 200–300 mg/dobę [59–62]. Z wyjątkiem jednego badania, w którym 2/4 pacjentów było wolnych od napadów, w pozostałych przypadkach nie stwierdzono zadowalających efektów leczenia CBD w terapii dodanej, nie stwierdzono istotnych różnic w stosunku do grupy pacjentów otrzymujących *placebo* [61, 62]. Zgodnie z oświadczeniem wydanym przez firmę farmaceutyczną GW Pharmaceuticals, prowadzącą badania kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem Epidiolezu, u 58 pacjentów przez okres 12 tygodni średnia częstość redukcji napadów wynosiła 43% [63, 64]. Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane obejmowały: zmęczenie i senność, obserwowano także biegunkę i zaburzenia apetytu. W prospektywnym badaniu klinicznym Devinskiego i wsp. (2014) 9/23 pacjentów doświadczyło ponad 50% redukcji częstości napadów [54]. Średnia redukcja ilości napadów wynosiła 32 procent przy dawce Epidiolezu 25 mg/kg/dobę [54].

Geffrey i wsp (2015) u 13 pacjentów z lekooporną padaczką oceniali wpływ wspólnego podawania CBD i leków przeciwpadaczkowych – klobazamu (CBD poprzez wpływ na metabolity klobazamu może zwiększać działanie przeciwdrgawkowe klobazamu oraz jego efekt toksyczny) [65]. Obniżenie stężenia CBD było wskazaniem do zmniejszenia dawki klobazamu. W efekcie zastosowania CBD stwierdzono 50–55% redukcję napadów u 11/13 pacjentów, u 2/13 zwiększoną liczbę napadów [65].

Aktualnie prowadzone badania kliniczne w wieku rozwojowym obejmują pacjentów z rozpoznaniem zespołem Dravet, Lennox-Gastauta, planowane jest badanie kontrolowane *placebo* u dzieci z zespołem Westa. Porter

**Tab. III.** Przegląd badań związanych z zastosowaniem CBD w padaczce wieku rozwojowego [58–61] *Reports of randomized trials on CBD in epilepsy in childhood [58–61]*

Autorzy	Grupa badana, metodyka badania	Dawka CBD	Czas trwania badania	Wynik badania	Działania niepożądane
Mechoulam, Carlini, 1978	N = 9, CBD w terapii dodanej N = 4	200 mg/dobę	3 miesiące	N = 2: bez napadów N = 1: częściowa poprawa N = 1: bez efektu	Brak
Cunha i wsp., 1980	Pacjenci z padaczką z płata skroniowego, N = 15, CBD w terapii dodanej N = 7	200–300 mg/dobę	3–18 tygodni		Senność
Ames, Cridland, 1986	Pacjenci z padaczką lekooporną i niepełnosprawnością intelektualną N = 12, CBD w terapii dodanej N = 6	300 mg/dobę (1 tydzień), 200 mg/dobę (kolejne 3 tygodnie)	4 tygodnie	Bez efektu	Senność
Trembly, Sherman, 1990	N = 12, CBD w terapii dodanej N = 12	100 mg/dobę	6 miesięcy	Bez efektu między CBD a placebo	Brak
Badania ankietowe, informacje uzyskane od opiekunów prawnych dzieci poddanych leczeniu CBD, poza prowadzonymi badaniami naukowymi.					
Porter, Jacobson, 2013	Badanie ankietowe N = 13 zespół Dravet N = 4 zespół Doose N = 1 zespół Lennox-Gastauta N = 1 padaczka lekooporna o nieznanym przyczynie N = 1 EFMR (epilepsy in females with mental retardation)	1–28 mg/kg/d CBD z małą zawartością THC (poniżej 10%)	2 tygodnie-ponad rok	N = 3 – bez napadów N = 10 – > 80% redukcja częstości napadów N = 3 – 50% redukcja częstości napadów N = 3 – 25% redukcja częstości napadów	Rozdrażnienie, zmęczenie
Hussain i wsp., 2015	Badanie ankietowe (N = 200 ankiet), N = 45 zespół Westa i N = 8 zespół Lennox-Gastauta	4 mg/kg/d (1,8 mg/kg/d)		> 90% – zmniejszenie częstości napadów, 13% – bez napadów	

i Jacobson opublikowali dane ankietowe uzyskane od rodziców 19 dzieci leczonych z powodu padaczki, którym podawano CBD [23]. W tej grupie dawki, które podawali opiekunowie, wynosiły od < 0,5 mg/kg/dobę do 29 mg/kg/dobę [23]. Większość rodzin zgłaszała ponad 80% redukcję częstości napadów, dwóch pacjentów było wolnych od napadów. Podjętą przez autorów badania próbę oceny CBD w porównaniu ze stiripentolem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi (na podstawie otrzymanych ankiet) przedstawiono w tabeli IV [23].

Hussain i wsp. dokonali oceny ankietowej skuteczności terapii CBD u 53 dzieci z rozpoznaniem zespołem Westa oraz u 53 z zespołem Lennox-Gastauta [25]. Na podstawie wypełnionych przez rodziców ankiet stwierdzono, iż w całej grupie badanej 85% pacjentów doznało redukcji częstości napadów, 14% było wolnych od napadów. Średni czas trwania obserwacji wyniósł 6,8 miesiąca, średnia dawka CBD stanowiła 4,3 mg/kg/dobę [25]. Zgłaszane objawy niepożądane dotyczyły: zwiększonego apetytu

(30%). 53% badanych zwracała uwagę na poprawę jakości snu, 71% koncentracji uwagi 65% na poprawę nastroju [25].

#### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Dane dotyczące ewentualnych objawów niepożądanych terapii kannabinoidami są skąpe, zazwyczaj zalicza się do nich: osłabienie, zmiany nastroju, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, supresję układu immunologicznego (makrofagi, limfocyty T, ↑IL1) [32, 33]. Zgodnie z przeprowadzonymi badaniami CBD może być bezpiecznie tolerowany do dawki 600 mg/dobę [66].

Syntetyczne kannabinoidy, zwłaszcza zawierające duże ilości THC, bezpośrednio pobudzają większość mózgowych receptorów CB1, głównie powodując osłabienie hamowania GABA-ergicznego, wywołując psychozy, depresję, cyklofrenię, depresję, drgawki i podwyższone ryzyko wystąpienia schizofrenii wynikające ze zwią-

**Tab. IV.** Porównanie działania (w tym działań niepożądanych) CBD, stiripentolu i innych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki u dzieci (wg Porter i Jacobson) [23] *Comparison of CBD, stiripentol and other antiepileptic drugs and reported side effects in epilepsy treatment in children (according to Porter and Jacobson) [23]*

	<b>CBD</b>	<b>Stiripentol</b>	<b>Inne leki przeciwpadaczkowe</b>
Poprawa nastroju	79%	27%	18%
Rozdrażnienie	37%	23%	91%
Poprawa koncentracji uwagi	74%	23%	27%
Poprawa jakości snu	68%	27%	23%
Zmęczenie	16%	32%	86%
Zmniejszenie apetytu	5%	23%	77%
Zaburzenia snu, bezsenność	–	18%	77%
Zaburzenia agresywne	–	5%	68%
Utrata masy ciała	–	27%	68%
Przyrost masy ciała	–	9%	27%
Nudności	–	9%	23%
Wysypka	–	–	23%
Zawroty głowy	–	–	23%

szonemu uwalniania dopaminy w prążkowie [49, 54]. Podatność na rozwój psychoz po użyciu syntetycznych kannabinoidów posiadają osoby z polimorfizmem genu kodującego enzym zaangażowany w metabolizm dopaminy katecholo-O-metylotransferazę (COMT), co wykazano w badaniach populacyjnych [32, 33, 54, 65]. Zarówno u ludzi, jak i u zwierząt laboratoryjnych obserwowano rozwój uzależnienia i tolerancji pod wpływem kannabinoidów pochodzenia roślinnego lub syntetycznych, najczęściej w przypadku zwiększonej zawartości THC [55, 56, 57]. W przypadku kannabinoidów w rozwoju uzależnienia istotną rolę odgrywa dopamina w układzie mezolimbicznym, której poziom znacznie rośnie, gdy zostaną zahamowane neurony GABA-ergiczne z ekspresją receptora CB1 [36, 46, 54]. W badaniach eksperymentalnych po długotrwałym stosowaniu kannabinoidów stwierdzono zmiany neurotoksyczne polegające na zmniejszeniu objętości hipokampa i ciała migdałowatego [54, 65].

#### PODSUMOWANIE

Zagadnienie „medyczna marihuana w padaczce” jest niezwykle złożone i skomplikowane, zważywszy na sytuację prawną i konieczność działań zgodnych z zasadami *evidence based medicine* (EBM). Prawidłowo prowadzone badania kliniczne poświęcone zastosowaniu kannabinoidów w padaczce dziecięcej pozwolą na opracowanie wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ich długotrwa-

łego stosowania a także właściwy, wystandaryzowany skład stosowanych preparatów oraz określenie dawki terapeutycznej [66]. Produkty z CBD dostępne komercyjnie mogą zawierać różne wartości CBD w różnym stopniu oczyszczenia oraz z nieznaną zawartością THC, co może generować więcej objawów niepożądanych, a w szczególności prowadzić do rozwoju uzależnienia [66, 67]. W 2014 roku AES (American Epilepsy Society) wydała opinię na temat medycznej marihuany, która porusza następujące problemy: a) pozytywne efekty zastosowania medycznej marihuany pochodzą z niepotwierdzonych doniesień, uniemożliwiających jej zastosowanie jako bezpiecznego i efektywnego środka do leczenia padaczki; b) potencjalny negatywny wpływ medycznej marihuany na proces uczenia się, pamięć i zachowanie; c) potrzeba prowadzenia badań klinicznych nad medyczną marihuaną; d) konieczność weryfikacji statusu marihuany należącej do I grupy w klasyfikacji amerykańskiego Prawa o Kontrolowanych Substancjach (CSA), co oznacza, że uznana jest ona obecnie za środek o dużym potencjale nadużywania, jest niedostępna w legalnym obrocie, a jej właściwości lecznicze są wątpliwe; e) współczynnik ryzyko/korzyść nie pozwala na zastosowanie medycznej marihuany w potencjalnej terapii padaczki [67]. Aktualnie marihuana jest stosowana w celach medycznych w 23 stanach USA, w 4 jest całkowicie zalegalizowana. Poza częścią stanów USA inne państwa jak: Kanada, Belgia, Austria, Holandia, Wielka Brytania, Hiszpania, Izrael i Finlandia zalegalizowały marihuanę do zastosowań medycznych.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Ross I. A.: *Medicinal Plants of the World. Chemical constituents, traditional and modern medicinal uses.* Humana Press, Totowa, New Jersey 2005, s. 29–116.
- [2] Cartwright A. C.: *The British Pharmacopoeia 1864-2014 Medicines, International Standards and the State.* Ashgate Publishing Limited, Dorset 2015, s. 171.
- [3] Robson P. J.: Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal* 2014; 6: 24–30.
- [4] Mechoulam R. Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 913–915.
- [5] Gaoni Y., Mechoulam R.: Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646–1647.
- [6] Devane W. A., Dysarz F. A., Johnson M. R., et al.: Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605–613.
- [7] Matsuda L. A., Lolait S. J., Brownstein M. J.: Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561–564.
- [8] Munro S., Thomas K. L., Abu-Shaar M.: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61–65.
- [9] Kwolek G., Zakrzewska A., Kozłowska H., et al.: Wpływ anandamidu, endogennego agonisty receptorów kannabinoidowych na układ krążenia. *Postępy Hig Med Dośw* 2005; 59: 208–218.
- [10] Leite C. E., Mocelin C. A., Petersen G. O.: Rimonabant: an antagonist drug of the endocannabinoid system for the treatment of obesity. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 217–224.
- [11] Pawłowski M., Westphal Ł., Wesołowska A.: Rimonabant – pierwszy antagonist receptora kannabinoidowego CB1. *Czasopismo Aptekarskie* 2009; 12: 24–30.
- [12] Lamer-Zarawska E., Kowal-Gierczak B., Niedworok J.: *Fitoterapia i leki roślinne.* PZWL, Warszawa 2012, s. 500.
- [13] Kędzia A., Ziółkowska-Klinkosz M., Kocharńska B., et al.: Ocena aktywności olejku eterycznego z *Cannabis sativa* L. wobec bakterii beztlenowych. *Postępy Fitoterapii* 2014; 3: 136–140.
- [14] Casanova M. L., Blázquez C., Martínez-Palacio J., et al.: Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest* 2003; 1: 43–50.
- [15] Seńczuk W.: *Toksykologia współczesna.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006, s. 323–325.
- [16] Formukong E. A., Evans A. T., Evans F. J.: Inhibition of the cataleptic effect of tetrahydrocannabinol by other constituents of *Cannabis sativa* L. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40: 132–134.
- [17] Appendino G., Gibbons S., Giana A.: Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *J Nat Prod* 2008; 71: 1427–1430.
- [18] Gorzalka B. B., Hill M. N.: Putative role of endocannabinoid signaling in the etiology of depression and actions of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1575–1585.
- [19] Morgan C. J., Curran H. V.: Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 306–307.
- [20] Morgan C. J., et al.: Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav* 2001; 38: 2433–2436.
- [21] Pietrzak B., Dunaj A., Piątkowska K.: Rola układu kannabinoidowego w patogenezie oraz poszukiwaniu nowych możliwości farmakoterapii zespołu zależności alkoholowej. *Postępy Hig Med Dośw* 2011; 65: 606–615.
- [22] Szafłarski J. P., Bebin E. M.: Cannabis, cannabidiol and epilepsy – from receptors to clinical response. *Epilepsy & Behavior* 2014, 41: 277–282.
- [23] Porter B. E., Jacobson C.: Report of parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 29: 574–577.
- [24] Porter B. E., Jacobson C.: Seizing an opportunity for the endocannabinoid system. *Epilepsy Curr* 2014; 14: 272–276.
- [25] Hussain S. A., Zhou R., Jacobson C., et al.: Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2015; 47: 138–141.
- [26] Valdeolivas S., Navarrete C., Cantarero I., et al.: Neuroprotective properties of cannabigerol in Huntington's disease: studies in R6/2 mice and 3-nitropropionate-lesioned mice. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 185–199.
- [27] Borelli F., Fasolino I., Romano B.: Beneficial effect of the non-psychotropic plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 1306–1316.
- [28] Colasanti B. K., Craig C. R., Allara R. D.: Intraocular pressure, ocular toxicity and neurotoxicity after administration of cannabiniol or cannabigerol. *Exp Eye Res* 1984; 39: 251–259.
- [29] Oomah B. D., Busson M., Godfrey D. V., et al.: Characteristics of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil. *Food Chemistry* 2002; 76: 33–43.
- [30] Frohne D.: Leksykon roślin leczniczych. *Med Pharm Polska, Wrocław* 2010, s. 116–118.
- [31] Wyk B.-E., Wink M.: *Rośliny lecznicze świata.* Med Pharm Polska, Wrocław 2008, s. 77.
- [32] Benbadis S. R., Zesiewicz T. A., Sanches-Ramos J., et al.: Medical marijuana in neurology. *Exper Rev Neurother* 2014; 14: 1453–1465.
- [33] Benbadis S. R., Sanchez-Ramos J., Bozorg A., et al.: Medical marijuana in neurology. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 574–577.
- [34] Basu S., Dittel B. N.: Unravelling the complexities of cannabinoid receptor 2 (CB2) immune regulation in health and disease. *Immunol Rev* 2011; 51: 26–38.
- [35] Cohen S. P.: Cannabinoids for chronic pain. *BMJ* 2008; 336: 167–168.
- [36] Pertwee R. G.: Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 163–171.
- [37] Agar E.: The role of cannabinoids and leptin in neurological diseases. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 371–380.
- [38] Zimmer A., Zimmer A. M., Hohmann A. G., et al.: Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5780–5785.
- [39] Alger B. E.: Seizing an Opportunity for the Endocannabinoid System. *Epilepsy Curr* 2014; 14: 272–276.
- [40] Cravatt B. F.: The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. *Inc J Neurobiol* 2001; 61: 149–160.
- [41] Ronan P. J., Wongngamnit N., Beresford T. P.: Molecular mechanisms of cannabis signaling in the brain. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016; 137: 123–147.
- [42] Tasker J. G., Chen C., Fisher M. O., et al.: Endocannabinoid regulation of neuroendocrine systems. *Rev Neurobiol* 2015; 125: 163–201.
- [43] Giuffrida A., Beltramo M., Piomelli D.: Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. *JPET* 2001; 298: 7–14.
- [44] van der Stelt M., Di Marzo V.: Cannabinoid receptors and their role in neuroprotection. *Neuromolecular Med* 2005; 7: 37–50.
- [45] Piomelli D.: The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 873–884.
- [46] Katona J.: Cannabis and endocannabinoid signalling in epilepsy. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 231: 285–316.
- [47] Fernández-Ruiz J., Romero J., Ramos J. A.: Endocannabinoids and neurodegenerative disorders: Parkinson's Disease, Huntington's Chorea, Alzheimer's Disease, and others. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 231: 233–59.
- [48] Jones N. A., Hill A. J., Smith I., et al.: Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *JPET* 2011; 332: 569–577.
- [49] Blair R. E., Deshpande L. S., De Lorenzo R. J.: Cannabinoids: is there a potential treatment role in epilepsy? *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 1911–1914.



- [50] Lendulka O., Dovrtelova G., Naskova K., et al.: Cannabinoids and cytochrome P450. *Curr Drug Metab* 2016; 17: 206–226.
- [51] Camfield P., Camfield C.: Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord* 2015; 17: 117–123.
- [52] Maa E., Figi P.: The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 783–786.
- [53] Filloux F. M.: Cannabinoids for pediatric epilepsy? up in smoke or real science? *Transl Pediatr* 2015; 4: 271–282.
- [54] Devinsky O., Cilio M. R., Cross H., et al.: Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55: 791–802.
- [55] Rosenberg E. C., Tsien R. W., Whalley B. J., et al.: Cannabinoids and epilepsy. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 747–768.
- [56] Mathern G., Nehlig A., Sperling M.: Cannabidiol and medical marijuana for the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 781–782.
- [57] Dos Santos R. G., Hallak J. E. C., Leite J. P., et al.: Phytocannabinoids and epilepsy. *JCPT* 2015; 40: 135–143.
- [58] Gloss D., Vickrey B.: Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 5; 3: CD009270.
- [59] Mechoulam R., Carlini E. A.: Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften* 1978; 65: 174–179.
- [60] Cunha J. M., Carlini E. A., Pereira A. E., et al.: Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980; 21: 175–185.
- [61] Ames F. R., Cridland S.: Anticonvulsant effect of cannabidiol. *South African Medical Journal* 1985; 69: 14.
- [62] Tremblay B., Sherman M.: Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. *Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids*; 1990 July 8–11; Kolymari, Crete. *International Association for Cannabinoid Medicines*, 1990: section 2, s. 5.
- [63] GW Pharmaceuticals provides update on orphan program in childhood epilepsy for Epidiolex [dostęp 2014-06-11].
- [64] GW Pharmaceuticals receives orphan drug designation by FDA for Epidiolex® in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome [dostęp 2014-06-11].
- [65] Geffrey A. L., Pollack S. F., Bruno P. L., et al.: Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 1246–1251.
- [66] Friedman D., Devinsky O.: Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med* 2015; 373: 1048–1058.
- [67] Koppel B. S., Brust J. C., Fife T., et al.: Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 82: 1556–1563.

**Correspondence:**

Klinika Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice, e-mail: justyna.paprocka@interia.pl