

Stan aktualny i perspektywa stosowania kannabinoidów („medyczna marihuana”) w terapii dzieci. Przegląd opinii i stanowisk

Current status and prospects for cannabinoids („medical marihuana”) used in children therapy. Review of opinions and standpoints

Roman Wachowiak¹, Marian Krawczyński², Barbara Steinborn³

¹ Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

³ Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI: 10.20966/chn.2016.51.386

STRESZCZENIE

Wstępne obserwacje kliniczne sygnalizują korzystne działanie kannabinoidów („medycznej marihuany”) w niektórych chorobach neurologicznych. Szczególne oczekiwania skuteczności leczniczej budzi cannabidiol (CBD – pochodna *cannabis sativa*) i jego homolog kannabidiwarin (CBDV – pochodna *cannabis indica – north west*), które obok kontrowersyjnych komponentów tej grupy, Δ^9 -tetrahydrokannabinolu (THC) i Δ^9 -tetrahydrokannabidiwarin (THCV), nie wykazują działania psychoaktywnego. W ukierunkowanej terapii niektórych pacjentów (również dzieci) z ciężkimi postaciami lekoopornej padaczki, niereagującej na standardowe leczenie przeciwdrgawkowe, podczas stosowania kannabinoidów uzyskano znaczącą redukcję częstotliwości napadów drgawkowych i poprawę stanu klinicznego. Dotychczas brak jest odpowiednich badań naukowych i klinicznych potwierdzających niekwestionowaną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów. Jak dotychczas nieznan jest zakres skutecznych dawek leczniczych (zwłaszcza u dzieci), ale także układ optymalnej proporcji potencjalnych składników aktywnych w przypadku monoterapii (CBD, CBDV) i podczas użycia preparatów złożonych (CBD/THC), niezależnie od schematu ich podawania w układzie interakcji z innymi lekami. Farmakoterapia pacjentów wieku rozwojowego wzbudza zawsze obawy ryzyka działań niepożądanych i ich następstw (skutki odległe), które powinny być priorytetowo poznane i określone. Z tych powodów lekarskie towarzystwa naukowe w USA (AAP, AES) i Polsce (PTND, PTE) aktualnie nie widzą uzasadnionych podstaw do szybkiej legalizacji użytkowej kannabinoidów jako standardowych preparatów leczniczych. Podobna kontestacja użytkowa kannabinoidów (CBD/THC) wynika również z niespełnienia obowiązujących warunków i wymagań aktów prawnych UE i polskich, niezbędnych do ich rejestracji jako skutecznych i bezpiecznych produktów leczniczych. Rozstrzygnięcie i faktyczna ocena wartości leczniczych kannabinoidów może nastąpić jedynie poprzez podjęcie wielośrodkowych badań naukowych i klinicznych, najlepiej w ramach międzynarodowego programu badawczego.

Słowa kluczowe: kannabinoidy, „medyczna marihuana”, prawo medyczne, padaczka, dzieci

ABSTRACT

Preliminary clinical observations signalize favourable action of cannabinoids („medical marihuana”) in certain neurological diseases. Particular hopes of clinical efficacy are linked to cannabidiol – CBD, a derivative of *Cannabis sativa* and homolog cannabidiwarin (CBDV, derivative of *cannabis indica – north west*), which apart from the basic, controversial component of the group of the Δ^9 -tetrahydrocannabinole (THC) tetrahydrocannabidiwarin (THCV), manifests no psychoactive effects. In the targeted therapy of some patients (also children) with severe forms of drug-resistant epilepsy, not reacting to a standard anti-seizure therapy, application of cannabinoids was followed by a significant reduction in incidence of seizure attacks and the improvement of patients clinical condition. Until now, no appropriate evidence based on scientific and clinical studies is available, which would confirm efficacy and safety of cannabinoid application. Also till today the range of effective therapeutic doses remains unknown (particularly in children) as well as the optimum proportions of potential active compounds in cases of monotherapy (CBD) or during applications of complex preparations (CBD/THC – an enriched cannabis), irrespectively of the manner of their administration in interaction with other compounds. In any case, pharmacotherapy in patients of developmental age always carries the risk of unfavourable reactions and of their sequels (distant effects), which at first should be recognized and well defined. For this reason medical scientific associations in USA (AAP, AES) and in Poland (PTN, PTE) currently see no justified reasons for a rapid legalization of cannabinoid use as a standard therapeutic preparations. Such a contestation of cannabinoid use (CBD/THC) is consistent also with the fact that necessary conditions of EU and Polish legal acts required for their registration as effective and safe therapeutic products have not been fulfilled. Resolution of the dilemma and actual evaluation of cannabinoid therapeutic value may only be based on multi centre scientific and clinical studies, at best within an international investigative program.

Key words: cannabinoids, „medical marihuana”, enriched cannabis, epilepsy, children

GŁÓWNE TEZY UŻYCIA ALTERNATYWNEJ TERAPII

1. Wstępne spostrzeżenia kliniczne wskazują, że stosowanie niektórych kannabinoidów (pochodnych *Cannabis sativa*) wpływa na zmniejszenie nasilenia częstotliwości napadów drgawkowych w najcięższych postaciach lekoopornej padaczki, w tym również u dzieci (zespół Lennox-Gaustat, Dravet).
2. Podejmowanie prób wdrożenia alternatywnego postępowania terapeutycznego głównie z użyciem kannabidiolu (CBD) wynika z dotychczasowych niepowodzeń i ograniczeń skuteczności wielokierunkowego standardowego leczenia pacjentów z zespołami padaczki lekoopornej, głównie dzieci.
3. Aktualnie użycie preparatów *Cannabis* charakteryzuje brak wystarczająco udokumentowanych badań naukowych z wykorzystaniem reprezentatywnych grup kontrolnych dla potwierdzenia wstępnych, pozytywnych spostrzeżeń klinicznych.
4. Lekarz, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej i za świadomą zgodą pacjenta czy jego opiekuna prawnego powinien mieć możliwość zastosowania nowych metod i środków, jeśli mogą przyczynić się do losowego uratowania życia, przywrócenia zdrowia lub spowodowania ulgi w cierpieniu.
5. Potencjalny lek, który w badaniach klinicznych wykazał dobry stosunek skuteczności do bezpieczeństwa powinien zostać zgłoszony do rejestracji w celu uzyskania określonej legitymacji użytkowej.

Podstawowym kryterium wiarygodności współczesnej farmakoterapii jest obiektywna ocena wszystkich zjawisk, jakim podlega lek w organizmie chorego człowieka, a więc mechanizm jego działania, szybkość wchłaniania, metabolizm i wydalanie, a przede wszystkim naukowo potwierdzony bezpieczny efekt pozytywnych zmian obserwowanych w przebiegu choroby.

Uwzględniając i wskazując podstawowe kryteria, dotyczące oceny wartości farmakologicznej leku należy uwzględnić m. in.:

- niekwestionowaną skuteczność terapeutyczną, potwierdzoną kilkufazowymi badaniami klinicznymi zaproponowanej użytkowej postaci farmaceutycznej;
- zdefiniowany skład jakościowy postaci farmaceutycznej, dający się określić metodami fizykochemicznymi, bądź biologicznymi;
- ustaloną zawartość substancji czynnej, wyrażoną w jednostce jej aktywności farmakologicznej czy ilości zawartej w postaci użytkowej, pozwalającą ustalić dla niej potencjalną dawkę terapeutyczną;
- określoną czystość fizykochemiczną, eliminującą efekt niezamierzonych działań innych związków towarzyszących;
- bezpieczeństwo użycia wynikające z określenia zakresu ewentualnych działań niepożądanych – ubocznych i skutków odległych;
- permanentną metaanalizę retrospektywną – fazę zbierania informacji od użytkowników (lekarzy, farmaceutów) o faktycznej skuteczności i braku niebezpiecznych działań niepożądanych, jako waru-

nek propagacji użytkowej wartościowego preparatu użytkowego.

Swoistą dla tej dyscypliny nauki metodyką oceny skuteczności farmakologicznej są więc etapowe, kontrolne badania kliniczne leków, pozwalające na potwierdzenie bądź wykluczenie u pacjenta pozytywnego efektu terapeutycznego.

Dla opisu szybkości procesów, jakim lek podlega, a które warunkują jego działanie w organizmie, zgodnie z aktualnymi wymaganiami, należy uwzględnić uzyskane wyniki badań z zakresu farmakokinetyki klinicznej, skutkujących docelowo tzw. terapią monitorowaną, pozwalającą na indywidualny dobór dawki, determinującej stan wysycenia (*steady state*) – w relacji: dawka minimalna – maksymalny efekt terapeutyczny.

Ważnym problemem każdej wdrażanej farmakoterapii jest niewątpliwie aspekt przekazu społecznego, zajmującego się zjawiskami towarzyszącymi używaniu leków oraz aspektami prawno-legislacyjnymi i ekonomicznymi – niezależnie od faktycznej wartości terapeutycznej, która aktualnie dotyczy szczególnie leków potocznie określanymi mianem „medycznej marihuany”.

Odnosząc powyższe kryteria oceny do leków w proponowanej farmakoterapii, należy zaznaczyć, że lek powinien być nie tylko bezpieczny, ale również skuteczny. Przypisywane mu właściwości oraz oczekiwane efekty lecznicze muszą być udokumentowane i oparte na doświadczalnie potwierdzonym działaniu klinicznym. Ponadto lek uznany pozornie za skuteczny może okazać się bezużyteczny z uwagi na zakres stężenia składnika aktywnego (zbyt niskie), odbiegającego od wrażliwości i czułości podatknie aktywnych receptorów. Należy przyjąć, że dawka zadeklarowana w dostępności biologicznej, tj. przyswajalności minimalnej przez ustrój pacjenta po podaniu doustnym, powinna być prawidłowo ustalona, a jej wymiar ilościowy musi dać się określić metodami farmakokinetycznymi w płynach ustrojowych, głównie we krwi.

Aktualnie, praktyczne wdrażanie nowych farmakoterapii, ze względów bezpieczeństwa użytkowego może być realizowane w ramach dopuszczalnego tzw. eksperymentu medycznego. Problem dotyczy racjonalnego działania lekarza, który po wyczerpaniu istniejących możliwości standardowej terapii decyduje się wykorzystać nowy lek lub metodę leczenia o niesprawdzonych w pełni wynikach w celu poprawy lub ratowania życia pacjenta.

Podstawą wdrożenia ukierunkowanego eksperymentu medycznego jest wydana zgoda przez właściwą Komisję Bioetyczną, po uprzednim rozpatrzeniu przedstawionego wniosku – projektu badawczego, dotyczącego najczęściej leczenia grupy pacjentów. Niezależnie od powyższej procedury badawczej – wynikającej z Ustawy o zawodzie lekarza i lekarza dentyisty, dotyczącej obowiązku wykonywania zawodu zgodnie ze wskazaniami wiedzy medycznej i etyki zawodowej – należy wskazać na stosowany również równoległy program prowadzonych badań klinicznych. W tym przypadku jest to forma eksperymentu medycznego, którego celem jest udowodnienie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania określonej metody terapeutycznej na dostatecznie licznej grupie wy-

selekcjonowanych pacjentów. Celem badania klinicznego jest najczęściej ocena działania leku w grupie pacjentów zakwalifikowanych do eksperymentu przez Komisję Bietyczną. Zasady i tryb dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych z uwzględnieniem wymagań dotyczących jakości, skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania, określa Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. 2008 r., Nr 45, poz. 271 – Ustawa z dnia 06.09.2001 r.).

Procedury związane z uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych prowadzi Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Bójczych. Organem uprawnionym do wydania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu jest Minister Zdrowia. W przypadku umotywowanego zapotrzebowania użycie nierejestrowanego produktu leczniczego, m.in. „medycznej marihuany”, można uzyskać w trybie tzw. importu docelowego, zaakceptowanego w końcowej procedurze realizacji przez Ministra Zdrowia.

GENEZA I ZASADNOŚĆ TERAPEUTYCZNEGO UŻYCIA KANNABINOIDÓW DLA WYBRANYCH STANÓW CHOROBOWYCH, W TYM PADACZKI LEKOOPORNEJ

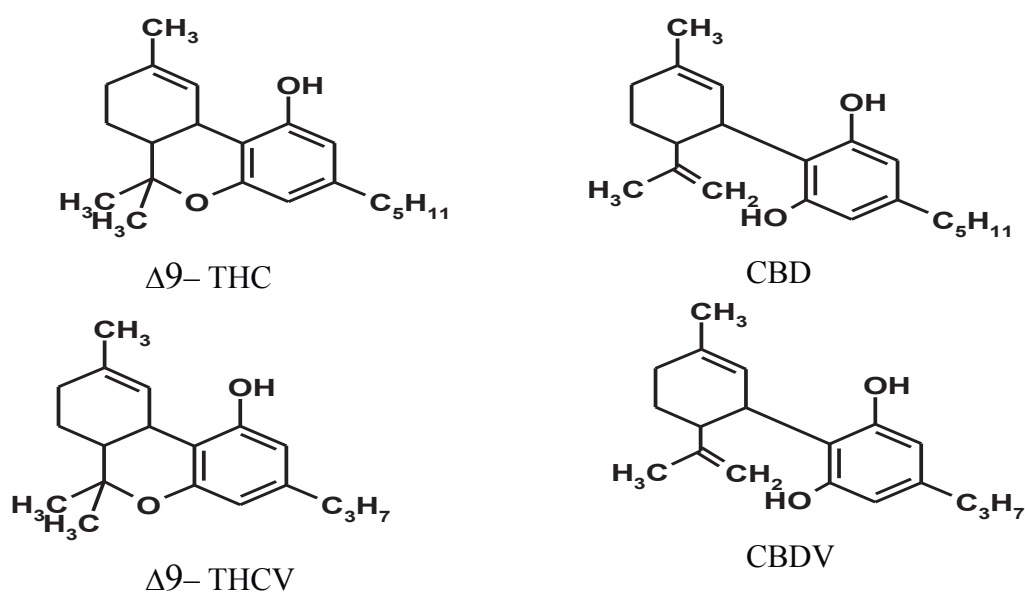
Użyteczność surowców roślinnych pochodzących z konopi siewnej (*Cannabis sativa* – uprawiana w Polsce) i konopi indyjskiej (*Cannabis indica* – pochodzi z półwyspu indyjskiego) jest znana od lat. Obydwa surowce charakteryzują się różnorodną zawartością aktywnych składników, wynikających z różnic genetycznych odmian, jak i warunków klimatycznych czy glebowych. Według różnych źródeł informacji składniki chemiczne surowca z rodzaju *Cannabis* dotyczą nawet 100 zróżnicowanych strukturalnie związków chemicznych. Do najbardziej znaczących pochodnych tej grupy, będących aktualnie w sferze zainteresowań farmakoterapii należy wymienić:

- Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC; THC);
- Δ^9 -tetrahydrokannabinidiwarin (Δ^9 -THCV, THCv – *tetrahydrocannabidivarin*);
- kannabidiol (*cannabidiol* – CBD);
- kannabidiwarin (*cannabidivarin* – CBDV), których struktura chemiczna przedstawiona została na ryc. 1.

Dzięki specyficznym właściwościom terapeutycznym, odkrywanym sukcesywnie w tej grupie związków od wielu lat, zwrócono uwagę przede wszystkim na Δ^9 -THC i CBD, przy mniejszym zainteresowaniu Δ^9 -THCV i CBDV, wykazującymi podobne właściwości, ale ograniczone możliwości otrzymywania.

Konsekwencją powyższych zainteresowań terapeutycznych, realizowanych w wielu programach badań farmakologicznych i przedklinicznych, do obrotu farmaceutycznego są proponowane nowe produkty lecznicze o określonej zawartości aktywnych komponentów. Wykorzystując istniejące możliwości w zakresie modyfikacji i tworzenia wybranych odmian genetycznych rodzaju *Cannabis*, wyselekcjonowano odmiany dostarczające m. in. surowce o zrównoważonym, bądź dominującym stężeniu Δ^9 -THC, bądź CBD, ewentualnie Δ^9 -THCV i CBDV (występują w niektórych odmianach *Cannabis indica* – *north west*).

W europejskim systemie dystrybucji farmaceutycznej dostępne są zróżnicowane preparaty i specyfiki, którym podobnie jak w Polsce przypisuje się często umowną nazwę „medyczna marihuana”. Zdaniem Ministra Zdrowia Konstatego Radziwiła bliższe poprawności w tym przypadku byłoby określenie „marihuana wykorzystywana w medycynie”. W grupie najczęściej stosowanych specyfików, dostępnych m.in. w Polsce w ramach tzw. importu docelowego, ze wskazań lekarskich można wymienić:



Rycina 1. Struktura chemiczna aktywnych kannabinoidów
Figure. 1. The chemical structure of active cannabinoids

- **Preparaty zawierające w składzie Δ^9 -THC i CBD, stosowane w postaci aerozolu (spray):**
 - **Sativex** (produkt GW Pharma Ltd. (od 2007 r. - w wielu krajach, w tym w Polsce od 2014 r.);
 - **Nabiximol** (odpowiednik o tym samym składzie stosowany we Włoszech od 2013 r.) zawierają: w 100 ml (= 0,1 ml) 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD.

W tej samej grupie specyfików stosowanych w innych krajach, np. w USA, dostępne są:

 - Marinol (kapsułki 2,5 oraz 5 i 10 mg) Δ^9 -THC;
 - Nabilone – zawiera syntetyczny THC.
- **Preparaty zawierające w składzie Δ^9 -THC i CBD, stosowane w formie suszu roślinnego (opakowanie 5 g surowca):**
 - **Bediol** (suszy – kwiaty żeńskie konopi) – zawiera alternatywnie 8% CBD i 6% Δ^9 -THC lub 9% CBD i 7% Δ^9 -THC;
 - **Bedrocan** (suszy – kwiaty żeńskie konopi) – zawiera: 13,5-22% Δ^9 -THC i niską zawartość CBD; specyfiki uciążliwe w praktycznym stosowaniu przez użytkownika (w postaci naparu – „herbatka” lub w fazie stałego tłuszczu), trudności w ustaleniu faktycznie podawanej dawki) – brak tzw. biodostępności farmakologicznej.
- **Preparaty zawierające w składzie wyłącznie CBD (Δ^9 -THC do < 0,2%), określone jako olej kanabinolowy, uznawane jako suplementy diety (głównie produkowane w Holandii):**
 - **Canebe Oil** (Royal Queen Seeds – Amsterdam) – zawiera 4% CBD i < 0,2% Δ^9 -THC;
 - **Cibdol** (Holandia) – zawiera: 4% CBD (opakowania 10, 30, 50 ml) – pierwszy legalny produkt na rynku w Polsce;
 - **Epidolex** (GW Pharma Ltd.) – 99% składu stanowi CBD – zawiera: 100 mg (0,1 g) CBD w 1 ml; w trakcie badań klinicznych do zastosowania w leczeniu padaczki u dzieci;
 - **Endoca** (RAW Golden Hemp Oil, Copenhaga, Dania) – roztwór CBD o różnicowanym stężeniu: 3%, 5%, 15%, 20%, 30%.

CHARAKTERYSTYKA FARMAKOLOGICZNA I TOKSYKOLOGICZNA Δ^9 -THC (THC) I CBD-AKTYWNYCH KOMPONENTÓW „MEDYCZNEJ MARIHUANY” W LECZENIU PACJENTÓW

Δ^9 -THC (THC), określony jako klasyczny kannabinoid, należy, w odróżnieniu od CBD, do grupy związków psychoaktywnych (ujęty w wykazach ustaw o przeciwdziałaniu narkomanii w różnych krajach, m. in. w Polsce).

W odróżnieniu od efektu rekreacyjnego palenia (ekspozycja wziewna), przyjmowanie przetworów konopi zawierających THC drogą doustną opóźnia czas działania, który występuje po 0,5–2 godzinach i trwa 3–9 godzin. Efekt działania THC na organizm człowieka objawia się poprawą nastroju, zrelaksowaniem, wyostreniem zmysłów. Farmakologicznie THC jest zaliczany do substancji psychoaktywnych o umiarkowanych właściwościach halucynogennych. W grupie działań niepożądanych wymienia się czasowe zaburzenia pamięci, postrzegania, widzenia

(rozszerzenie źrenic, zakłócenie akomodacji), wysuszenie błon śluzowych, m.in. jamy ustnej. U osób dorosłych efektywny zakres oddziaływań THC następuje po przyjęciu dawki 5–10 mg. Po wprowadzeniu do organizmu ulega szybkiej metabolizacji do nieaktywnego metabolitu kwasu 11-nor-9-karboksytetrahydrokannabinolowego (karboksy-THC), którego stężenie we krwi > 40 ng/ml wskazuje na długotrwałe (przewlekłe) zażywanie.

Dotychczas dane z piśmiennictwa [1–4] nie potwierdzają przypadków ostrych czy nagłych zgonów w następstwie toksycznego przedawkowania (THC), zawartego w zażywanych rekreacyjnie, dość powszechnie preparatach *Cannabis* (marihuana, haszysz).

Wśród dostępnych parametrów farmakokinetycznych, ustalonych dla THC, przy zażywaniu „okazjonalnym”, wymienia się czas półtrwania $T_{1/2} = 20\text{--}57$ godzin, co oznacza czas, w którym połowa zużytej jednorazowej dawki zostaje wydalona z organizmu oraz pozorny współczynnik dystrybucji $r_D = 4\text{--}14$ l/kg masy ciała.

Liczbowa wartość tego parametru daje wyobrażenie o rozmieszczeniu tego związku (leku) w organizmie osoby zażywającej. W przypadku THC wartość pozornej objętości dystrybucji przekracza zawsze znacząco parametr masy ciała i wskazuje na zdolność kumulacji w tkankach bogatych w lipidy, m.in. układu nerwowego.

Mechanizm działania psychoaktywnego (farmakologicznego) THC wynika z jego właściwości jako typowego częściowego agonisty, tzn. związku posiadającego powinowactwo i aktywność wewnętrznego oddziaływania na grupę odkrytych kannabinoidowych neuroreceptorów G-proteiny: CB_1 – działającego centralnie (mózg) i obwodowo oraz CB_2 z wyraźną przewagą obwodowego działania na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) człowieka [1, 5–7].

Z uwagi na niekwestionowane działanie psychoaktywne THC, badania w kierunku niepożądanych oddziaływań toksycznych u dzieci nie były realizowane. Aktualnie toczą się intensywne dyskusje, zmierzające do weryfikacji i ustalenia optymalnych dawek leczniczych.

Kannabidiol /CBD/, obok THC, należy obecnie do najważniejszych komponentów zawartych w surowcu roślinnym rodzaju *Cannabis*, któremu przypisuje się wieloprofilowy zakres oddziaływań farmakologicznych, potwierdzanych w testach eksperymentalnych na zwierzętach i częściowo wykazywanych w badaniach klinicznych. Liczba badań klinicznych i publikacji naukowych o tej tematyce wzrasta lawinowo, potwierdzając wielokrotnie oczekiwaną skuteczność terapeutyczną w postaci łagodzenia lub zmniejszenia częstości występowania niektórych objawów neurologicznych, m.in. napadów drgawek w lekoopornej padaczce.

W odróżnieniu od THC, struktura chemiczna CBD nie wykazuje podatności do receptorów CB_1 , CB_2 i dlatego nie posiada on działania psychoaktywnego. Mimo że mechanizmy działania przeciwdrgawkowego CBD nie są jeszcze w pełni określone, to aktualne ustalenia wskazują na jego wieloprofilowe działanie, któremu przypisuje się ważną rolę bioregulującą [1]. Efekt działania pośredniego CBD jest determinowany różnicowanym zakresem jego stężeń mikro- i nanomolowych ($10^{-6}\text{--}10^{-9}$ Mola), co pośrednio

wpływa na wewnętrznie zrównoważony układ systemu endokannabinoidowego CB_1 , CB_2 z udziałem endogennych ligantów N-arachidonoetanoloaminy (anandamid) i 2-arachidonyloglicerolu (2 AG), skutkujący szerokim oddziaływaniem na aktywność neuronową [8–11]. CBD w układzie interakcji jest inhibitorem enzymatycznej hydrolizy anandamidu, hamuje jego resorbcję zwrotną i jest również antagonistą nowego receptora kannabinoidowego, sprzężonego z białkiem G-GPR55 [1, 12].

Profil aktualnie sprawdzonych oddziaływań CBD dotyczy jego aktywności jako agonisty receptorów serotoninowych $5-HT_{1A}$, hamującego wychwyty zwrotne serotoniny [13]. W grupie innych receptorów i wewnątrzkomórkowych przekaźników CBD wzmacnia aktywność przejściowego potencjału kanału receptora ankyryny typu 1 [13–15]. CBD jest modulatorem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapniowych (Ca^{2+}) – inhibitor kanału wapniowego typu T o niskim progu potencjału [16]. Ponadto jest inhibitorem wychwyty zwrotnego adenozy, noradrenaliny, dopaminy i GABA [17, 18]. Wśród innych właściwości, CBD wykazuje działanie antyapoptyczne, neuroleptyczne i przeciwzapalne.

Niezależnie od monoterapii z użyciem CBD w leczeniu trudnych zespołów lekoopornej padaczki (Lennox-Gastaut, Dravet), zastosowanie znajduje układ złożony (CBD i THC), określony jako *enriched cannabis* [19]. Proponowany skład ilościowy CBD/THC 1:1 występujący m.in. w niektórych handlowych preparatach (SATIVEX, NABIXIMOL, BEDIOL) wykazuje korzystny efekt redukcji działań psychoaktywnych THC z utrzymaną zdolnością działania antyastycznego, przydatnego w leczeniu pacjentów z objawami stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex* – SM). Zmiana ilościowa składu specyfiku CBD/THC stwarza ryzyko negatywnych efektów psychotycznych w przypadku stosowania u dzieci poniżej 15. roku życia [20–23].

Zwrócono również uwagę na aktywność biologiczną homologów propylowych THCV i CBDV wykazujących podobne powinowactwo do receptorów kannabinoidowych CB_1 i CB_2 , jak THC i CBD [24, 25] z wdrożeniem programu odpowiednich badań klinicznych w leczeniu padaczki [26].

SPOSTRZEŻENIA KLINICZNE

Zagadnienie wykorzystania kannabinoidów w terapii od wielu lat budzi zainteresowanie i dyskusje zarówno klinicystów, jak i pacjentów. Tematyka ta doczekała się już tysięcy publikacji, przedstawiających zarówno wyniki badań eksperymentalnych na zwierzętach, jak i spostrzeżenia kliniczne.

Potencjalne efekty terapeutyczne CBD odnoszono do jego działania przeciwdrgawkowego, sedatywnego, anksjolitycznego i antypsychotycznego [27, 28]. Kolejne spostrzeżenia wskazywały na jego działanie przeciwzapalne i neuroprotektoryjne [29]. Donoszono o korzystnych efektach w różnych chorobach neurologicznych (płasawica, SM, tiki, dysfunkcja pęcherza moczowego). Nadal jednak największe oczekiwania wiąże się ze stosowaniem CBD w ciężkich postaciach lekoopornej padaczki.

Brazylijscy autorzy Bergamaschi i wsp. [30] w 2011 roku zaprezentowali metaanalizę obejmującą 132 publikacji przedstawiających wyniki różnokierunkowych badań eksperymentalnych i klinicznych CBD. Wykazano w niej, że dotychczasowe badania oceniające zarówno krótkie (*acute studies*), jak i długoterminowe (*chronic studies*) stosowanie CBD u ludzi, nawet w dawkach przekraczających 600 ng nie skutkują występowaniem niepożądanych objawów.

Jednorazowe doustne zastosowanie CBD w dawkach 15–160 mg, jak i dożylnie podanie dawki 5–30 mg nie zaburzało czynności układu krążenia (tętno, ciśnienie krwi), [31, 32], ani też nie wywoływało niekorzystnych oddziaływań psychotycznych, zwłaszcza lękowych [31, 33].

Przy 3-tygodniowym stosowaniu CBD w dawce 10 mg dziennie nie spostrzegano również żadnych zaburzeń klinicznych, zarówno kardiologicznych (EKG), neurologicznych (EEG), jak i psychicznych u zdrowych ochotników i chorych z padaczką. Nie stwierdzano również zmian w obrazie krwi obwodowej i w moczu [34]. Podobnie podawanie CBD ochotnikom w dziennej dawce 3 mg/kg doustnie przez 30 dni oraz stosowanie CBD u pacjentów z padaczką w dawce 200–300 mg/24 godz. przez 135 dni potwierdziło jego dobrą tolerancję, bez objawów oddziaływania toksycznego. Cotygodniowe kontrolne badania EKG i EEG tych pacjentów nie wykazały również zmian [27].

Szaflarski i Bebin [35] przedstawiają ciekawą kompilację oceny porównawczej wyników badań klinicznych 105 pacjentów (osoby dorosłe, dzieci), wykonanych w latach 1978–2014 w ośmiu niezależnych ośrodkach badawczych. Dowolny schemat dawkowania CBD (min. 3 mg/kg dziennie przez 30 dni lub 200–600 mg dziennie, THC – 0,8–0,12 mg/kg dziennie do 4 mg dziennie) oraz zróżnicowane liczebnie grupy pacjentów (5–27 osób) pozwoliły jedynie na oddzielną ocenę grupową, która była zróżnicowana. Wykazano jednak korzystne, pozytywne działania wybranych kannabinoidoli (redukcja liczby napadów).

Na konferencji „Cannabidiols – 2013” przedstawiono kompleksową ocenę (farmakologiczną, biochemiczną i fizjologiczną) mechanizmów działania CBD i THC w odniesieniu do różnych stanów chorobowych, szczególnie do ciężkiej padaczki lekoopornej, m.in. zespołów Dravet i Lennox-Gastaut [36]. Autorzy podkreślają niedoskonałość dotychczasowych postępowań terapeutycznych, mimo uzyskiwania pozytywnych efektów farmakoterapii, diet, stymulacji i leczenia neurochirurgicznego.

Mimo że wiele spostrzeżeń wskazuje na znaczącą redukcję częstotliwości napadów, w najtrudniejszych przypadkach choroby (zespoły Dravet, Lennox-Gastaut), zdaniem Devinsky’ego i wsp. [36] zainteresowanie właściwościami CB_1 i THC należy rozwijać i weryfikować. Liczne badania kliniczne, obejmujące leczenie padaczki lekoopornej informują o szerokim zakresie bezpiecznego dawkowania CBD (30–1500 mg dziennie, często 200–300 mg/dzień). Należy jednak zwracać uwagę na możliwość wystąpienia interakcji przy stosowaniu CBD łącznie z innymi standardowymi lekami przeciwpadaczkowymi. CBD, jak i inne leki, metabolizowane z udziałem wspólnych izoenzymów, głównie CYP3A4, mogą wywoływać

efekt obniżenia stężenia CBD i leków towarzyszących farmakoterapii (układ kompetencji czynnościowej).

Devinsky w swym komentarzu dotyczącym stosowania „medycznej” marihuany w leczeniu padaczki [37] zadaje nawet prowokujące pytanie: czy nie ma podgrup dzieci, które nie zareagują na podanie THC, CBD lub innych preparatów nasileniem drgawek? Wiele takich i innych pytań pozostaje jeszcze bez odpowiedzi.

Praca Porter i Jacobson [38] z Department of Neurology (Stanford, USA), stanowi wyjątkową publikację naukową, wspartą przez GW Pharma (producenta produktów „medycznej” marihuany), realizowaną przy udziale rodziców, bezpośrednio zaangażowanych w programie Cannabis Therapy and Dravet Syndrome Facebook. Autorki przedstawiły wyniki leczenia 19 najtrudniejszych przypadków lekoopornej padaczki u dzieci (zespoły: Doose, Dravet, Lennox-Gastaut) w przedziale wieku od 2 do 16 lat, u których wcześniejsza terapia z użyciem 5–17 różnych standardowych leków przeciwdrgawkowych nie przyniosła oczekiwanej poprawy. Zastosowany program terapeutyczny obejmował podawanie CBD 1–28 mg/kg oraz układu CBD-THC (*enriched cannabis*) z THC w dawkach 0,01–0,7 mg/kg masy ciała. W okresie stosowania CBD/THC odstawiono Topamax, Orfiril, Zongran, Stiripentol, Lorazepam, Ethosuximid, Klonopin.

W grupie 19 dzieci z ciężką lekooporną padaczką leczonych preparatami zawierającymi CBD lub CBD/THC u 16 z nich (84%) uzyskano zmniejszenie częstotliwości napadów drgawkowych. W dwóch przypadkach (11%) drgawki ustąpiły całkowicie, u 8 (42%) uzyskano 80% zmniejszenie częstości występowania napadów drgawkowych, u dalszych 6 dzieci (32%) – w 25–60%. U 3 dzieci nie uzyskano poprawy. Obok poprawy nastroju (78%), podwyższonej czujności, reaktywności, sprawności intelektualnej (74%) i lepszego snu (68%) podczas podawania CBD występowały efekty niepożądane, głównie senność (7–37%) i męczliwość (3–16%). Autorki za niezbędne uważają stosowanie czystych standaryzowanych preparatów kannabinoidów. Uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia na szerszych badaniach klinicznych z udziałem właściwie dobranej grupy kontrolnej.

Autorzy w wielu publikacjach poglądowych [19, 35, 39, 40, 42] w poszukiwaniu obiektywnej oceny skuteczności kontrowersyjnej terapii podkreślają rolę czynników typu *bias issues* (tendencje postaw za lub przeciw w spornym przedmiocie dyskusji), co ogranicza wnioskowanie i wymaga jeszcze racjonalnego naukowego potwierdzenia w badaniach klinicznych, zwłaszcza w odniesieniu do stosowania kannabinoidów w leczeniu lekoopornej padaczki u dzieci.

Z nielicznych polskich publikacji na temat stosowania marihuany w leczeniu padaczki u dzieci na uwagę zasługuje artykuł poglądowy Makulec i wsp. [43], przedstawiający aktualne kliniczno-naukowe ujęcie tego zagadnienia.

Wyniki prowadzonych badań klinicznych z zastosowaniem CBD w leczeniu zespołu Lennox-Gastaut (ZLG) przedstawiono po raz pierwszy w czasie 70. Konferencji AES w Houston w grudniu 2016 roku [44]. W randomizowanym, kontrolowanym *placebo*, badaniu z podwójną próbą ślepą oceniano skuteczność i bezpieczeństwo CBD

w terapii dodanej do innych leków przeciwpadaczkowych. Badaniami objęto grupę 171 chorych (od 2. do 55. roku życia) z rozpoznaniem ZLG z ośrodków w USA, Polsce i Holandii. Warunkiem włączenia do leczenia CBD było oprócz pewnego rozpoznania ZLG występowanie przynajmniej dwóch napadów padaczkowych z upadkiem (typu *drop seizure*) w ciągu tygodnia. Stosowano dawki 20 mg/kg m.c. roztworu CBD (100 mg/ml) lub *placebo*. Czas leczenia wynosił ponad 14 tygodni (włącznie z 2-tygodniowym okresem wprowadzania dawki CBD). Stosowanie CBD w ciągu 14 tygodni spowodowało znaczne zmniejszenie liczby napadów (średnio o 44% w grupie CBD vs. 22% w grupie *placebo*; $p = 0,0135$). Napady padaczkowe z upadkami (*drop seizure*) całkowicie ustąpiły u 3 chorych podczas terapii CBD. U 86% chorych leczonych CBD i 69%, u których stosowano *placebo* obserwowano objawy niepożądane. W grupie CBD u 78% nasilenie tych objawów było łagodne i umiarkowane. U > 10% chorych w czasie terapii CBD objawy niepożądane miały postać: biegunki, senności, zmniejszonego apetytu i wymiotów. Poważne objawy niepożądane wystąpiły u 20 chorych na CBD i 4 na *placebo* [44].

Kolejne wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CBD w zespole Dravet przedstawiono także w grudniu 2016 roku w Houston, w czasie 70. konferencji AES [45]. Były to badania III fazy, w których uczestniczyło 120 pacjentów z USA i Europy. Średni wiek chorych wynosił 10 lat, a 29% pacjentów było poniżej 6. roku życia. Chorzy otrzymywali CBD w formie roztworu w dawce 20 mg/kg m.c. W ciągu 14-tygodniowego okresu podawania CBD redukcja napadów padaczkowych wynosiła 39% vs. 13% na *placebo* ($p = 0,0123$). Napady ustąpiły całkowicie u 3 pacjentów. Objawy niepożądane pojawiły się u 93,4% na CBD i u 74,6% na *placebo*. U 84% nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Najczęściej były to: senność, biegunka, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, wymioty, letarg [45]. Cytowane powyżej badania, które prowadzono przez 14 tygodni, są oczywiście bardzo ważne i przekonujące, ale nie dają odpowiedzi na możliwość utrzymywania się tzw. odległych efektów zarówno skuteczności, jak i objawów niepożądanych stosowania CBD.

Utrzymywanie się efektu terapeutycznego po zastosowaniu leków jest ważną wskazówką dla zlecającego lek, jak i dla chorego. W badaniu obserwacyjnym, retrospektywnym, w grupie 119 chorych Treat i wsp. [46] zauważyli, że średni czas podawania doustnych ekstraktów *cannabis (oral cannabis extracts – OCE)* wynosił 11,7 miesiąca (od 0,3 do 57 miesięcy). Odstawienie leków było nie tylko związane z objawami niepożądanymi, ale również wynikało z sytuacji, w których opiekunowie oczekiwali lepszych rezultatów. Objawy niepożądane wystąpiły u 19% chorych, głównie w postaci senności i pogorszenia się liczby napadów padaczkowych.

Wade i wsp. [47] wykazali pozytywny efekt leczenia stwardnienia rozsianego (SM) specyfikami Sativex, zawierającym THC i CBD (1:1). Stosując dawki w szerokim zakresie 2,5–120 mg nie zauważono negatywnego wpływu na zdolności poznawcze i nastrój pacjentów. Równocześnie stwierdzono, że proporcja CBD do THC

1:1, jaka występuje w ekstraktach roślinnych *Cannabis* lub w specyfiku Sativex nie implikuje inhibicji czy indukcji układu metabolicznego cytochromu P 450 3A, 2C i 2B, ani też interakcji farmakokinetycznych. Czas półtrwania ($T_{1/2}$) CBD wynosił 24 godziny, a wysoki współczynnik dystrybucji 30 l/kg wskazywał na znaczącą zdolność kumulacji w organizmie.

Inne randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzone u pacjentów z płaswicą Huntingtona [48], którym podawano CBD w dawce 10 mg/kg przez 6 tygodni nie wykazało różnic w porównaniu z grupą kontrolną, w której stosowano olej sezamowy. Takie dawkowanie zapewniało stężenie CBD w surowicy w granicach 5,9–11,2 ng/ml, nie wykazując po wysyceniu surowicy krwi (*steady state*) istotnych różnic.

Niezależnie od cytowanych pozytywnych efektów stosowania CBD, zwłaszcza w terapii lekoopornej padaczki, trzeba zauważyć także pewne zagrożenia. CBD jest potencjalnym czynnikiem opóźniającym metabolizm leków w wątrobie, co prowadzi do zwiększenia koncentracji ich metabolitów w OUN [49, 50]. Przez inaktywację P450 3A4 u ludzi [51] CBD może wywierać wpływ na metabolizowanie ponad 60% zapisywanych leków [52].

Klinicznie ważny jest fakt, że kannabinoidy i witamina A są metabolizowane przez cytochrom P450s. Do interakcji między nimi może dojść podczas leczenia xerophthalmii wysokimi dawkami witaminy A [53].

Kannabinoidy mogą również indukować apoptozę, co stwierdzano m.in. w białaczkę, raku piersi (MCF7) i komórkach *glioma* [54]. Spostrzeżenie to może sugerować, że w guzach wrażliwych CBD może być czynnikiem antytrakowym [55].

ASPEKTY PRAWNE LEGALIZACJI TERAPII KANNABINOIDAMI

W Europie, zgodnie z obowiązującą jurysdykcją, lek może być stosowany, jeśli jest dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej (UE). Pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu jest wydawane na podstawie scentralizowanej procedury – dyrektywy, zgodnie z Rozp. WE Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (PEiR) z 31.03.2004, z późniejszymi zmianami, m.in. Rozp. WE Nr 1901/2006 z 12.12.2006 (Dz.U. UE L Nr 378 s. 1).

W Polsce może być dopuszczony do obrotu również produkt leczniczy, który uzyskał odpowiednie pozwolenie, wydane przez Radę UE i Komisję Europejską (PF 2015, s. 43). Stosowanie leków w Polsce reguluje ustawa z dnia 6 września 2001 roku – Prawo Farmaceutyczne (UPF) [56] z późniejszymi zmianami. Znajduje się tam przede wszystkim wymóg opracowania i udostępnienia „charakterystyki produktu leczniczego” (ChPL), określającej m.in. wskazania do jego stosowania. Aktualnie takiego wymogu nie spełnia w Polsce żaden z wymienionych kannabinoidów. Nie może więc być uznany za produkt leczniczy dopuszczony prawnie do obrotu na terenie kraju, gdyż nie znajduje się w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu (art. 28, ust.1 i 2 UPF). Kannabinoidy, będące pochodnymi produktami *Cannabis sativa*, mogą być kwalifikowane najwyżej jako potencjalne produkty lecznicze, o dotychczas nie potwierdzonym w pełni bezpieczeństwie

i skuteczności klinicznej. Jeszcze większe trudności wynikają z braku prawnych podstaw do stosowania kannabinoidów w terapii na terenie Polski, szczególnie u dzieci.

ChPL zawiera nazwę, skład i dane kliniczne, tzn. cechy farmakologiczne, wskazania, dawkowanie, przeciwwskazania (u dzieci np. ograniczeń wiekowych), działania niepożądane, interakcje i specjalne ostrzeżenia dotyczące indywidualnych sytuacji, np. prowadzenia pojazdów mechanicznych, u kobiet karmienia piersią. ChPL stanowi również podstawę do oznakowania opakowania produktu leczniczego i przygotowania treści ulotki informującej pacjenta o wskazaniach i ograniczeniach jego stosowania [57]. Wprowadzenie leku do obrotu nie oznacza jego bezwzględnej skuteczności i bezpieczeństwa. Dotyczy jedynie wyselekcjonowanej homogennej grupy badanej pod kątem określonego wskazania [58].

Pamiętać jednak należy, że poza wskazaniami znajdującymi się w ChPL obowiązkiem lekarza jest także postępowanie „zgodne ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej”. Jednoznacznie określa to ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry z dnia 5 grudnia 1996 r. (UoZL) [57]: *Lekarz ma obowiązek wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.* Jednak obecnie realizację tego obowiązku lekarzowi często uniemożliwiają względy natury administracyjnej.

Dla lekarza jest to stwierdzenie podstawowe (kluczowe), określające dyrektywy i wyznaczające granice wynikających z nich powinności [59]. Radosław Tymiński, reprezentujący Biuro Analiz Sejmowych [60], zdecydowanie podkreśla, że ustawodawca nie określił preferencji w wyborze źródeł medycznych. Może zatem być nim zarówno ChPL, jak i inne standardy czy rekomendacje opracowane przez zespoły ekspertów towarzystw naukowych. Podstawę stanowić może tylko materiał naukowy, oparty na wiarygodnej, uznanej metodologii badań naukowych. Niestety, dotychczas żaden z kannabinoidów nie był przedmiotem prawidłowo zaplanowanych badań naukowych z udziałem fazy przedklinicznej i kilkufazowych badań klinicznych grupy kontrolnej oraz nie doczekał się kategorycznej opinii, opartej na niekwestionowanych badaniach klinicznych (procedura pełna).

Przepisy dotyczące badań klinicznych produktów leczniczych zostały umieszczone w art. 37 UPF [56]. Deklaracja Helsińska w art. 32 dodatkowo stwierdza, że *lekarz za świadomą zgodą pacjenta musi mieć swobodę zastosowania niepotwierdzonych lub nowych metod [...] jeśli mogą one przynieść nadzieję na uratowanie życia, przywrócenie zdrowia lub ulgę w cierpieniu.*

W takiej interpretacji lekarz może (niekiedy nawet powinien) wdrożyć postępowanie terapeutyczne poza wskazaniami ChPL, czyli zastosować produkt leczniczy niezgodny z rejestracją (*off-label use*) [61]. Może to nastąpić jednak w sytuacji konieczności ratowania życia lub zdrowia pacjenta, gdy dotychczasowe metody i sposoby leczenia określone wskazaniami ChPL okazały się nieskuteczne i nie przyniosły oczekiwanego efektu leczniczego [62].

Taka sytuacja miała miejsce na terenie CZD w Warszawie, gdzie po uzyskaniu świadomej zgody rodziców tego rodzaju terapię dzieci z najcięższymi postaciami lekoopornej padaczki podjął lekarz, specjalista neurologii dziecięcej [63]. Na wystawiany przez niego wniosek o import docelowy leki były sprowadzane z zagranicy i opłacane przez rodziców. Niektórzy informowali o pozytywnych efektach wyrażających się głównie znacznie mniejszą liczbą napadów drgawkowych i spokojniejszym snem. Kontynuacja tego rodzaju terapii została czasowo przerwana w związku z brakiem opinii komisji bioetycznej, a wobec lekarza wdrożono postępowanie przygotowawcze, zakończone umorzeniem [63]. Niezachowanie procedur oznacza ryzyko odpowiedzialności za działania odbiegające od aktualnych regulacji prawnych. W takim przypadku przed podaniem produktu leczniczego konieczne jest uzyskanie zgody komisji bioetycznej i świadomej zgody pacjenta (rodziców, opiekunów prawnych dziecka), a stosowanie takiego produktu leczniczego będzie nosiło znamiona eksperymentu leczniczego.

Ponieważ preparaty zawierające kannabinoidy są produkowane w niektórych krajach UE (głównie w Holandii), sprowadzenie takiego produktu może nastąpić jedynie w ramach tzw. importu docelowego, po spełnieniu ściśle określonych warunków [59].

Niezgodność z ChPL może polegać nie tylko na stosowaniu produktu leczniczego we wskazaniach poza rejestracją, ale także na innym niż w ChPL dawkowaniu produktu. Szczególnie często dotyczy to populacji dziecięcej, dla której nie określono standardowego schematu dawkowania lub nie ma analogicznej rejestracji produktu leczniczego. Nie można również zapominać, że lekarz jest zobowiązany do optymalnego leczenia, nie tylko zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, ale także powinien realizować diagnostykę i leczenie z zachowaniem należytej staranności. Może więc zdarzyć się, zwłaszcza u dzieci, że dotrzymanie tych zasad może być możliwe tylko przy wykorzystaniu produktu leczniczego spoza rejestracji ChPL.

Wyróżnia się 4 sytuacje (wersje) stosowania leku poza rejestracją [58, 64]:

- nie wymieniono drogi podania leku, którą zastosowano u dzieci;
- lek zarejestrowano, ale nie podano dawkowania dla dzieci;
- lek zastosowano we wskazaniu nie wymienionym w ChPL, ale na podstawie rekomendacji ekspertów towarzystwa naukowego;
- lek zastosowano w nowym wskazaniu, jednak mającym naukowe podstawy do przypuszczenia, że będzie on skuteczny.

Dotychczas żaden z uprzednio wymienionych kannabinoidów nie kwalifikuje się do ww. wersji, aby mógł być stosowany u dzieci.

Jeśli nawet te warunki spełniałby dorosły pacjent, to przenoszenie na dzieci tego rodzaju informacji podanych dla dorosłych stwarza ryzyko wynikające z nieznaności wchłaniania, biotransformacji i wydalania leku, zależnych od wieku dziecka [64].

OPINIE PACJENTÓW A STANOWISKA LEKARSKICH TOWARZYSTW NAUKOWYCH

Największymi orędownikami stosowania kannabinoidów, szczególnie CBD, są sami pacjenci lub rodzice chorych dzieci. Jak wynika z międzynarodowych wielośrodkowych badań ankietowych [65] lekarze ocenili bezpieczeństwo tej grupy produktów leczniczych na 34% i skuteczność na 28%, uznając w 48% możliwość rekomendowania „medycznej” marihuany i CBD w leczeniu najcięższych postaci padaczki lekoopornej. Ocena pacjentów była znacznie bardziej optymistyczna i kształtowała się odpowiednio na poziomie 95%, 96% i 98%. Trudno nie zauważyć znacznej rozbieżności w ocenie możliwości zastosowania „medycznej” marihuany pomiędzy opiniami lekarzy a pacjentów. Neurologi i pediatrzy wspólnie uznali jednak, że wobec braku przekonujących dowodów naukowych nie ma obecnie możliwości stosowania kannabinoidów u dzieci [66].

Brak wyników badań klinicznych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo tej grupy leków u dzieci zdecydowały również o niemożności ich legalizacji przez Amerykańską Akademię Pediatrii (AAP) na terenie USA [67]. Za tą decyzją przemawiał negatywny wpływ marihuany na rozwój OUN oraz odległe negatywne skutki jej stosowania u młodzieży (zaburzenia pamięci).

Zbliżoną opinię prezentuje również American Epilepsy Society (AES) [68]. Dodatkowo AES zwraca uwagę, że każdy przypadek padaczki jest inny, a przebieg choroby wysoce różnorodny. Dlatego też uważa, że badania naukowe muszą pomóc w ustaleniu dawkowania, poznaniu objawów niepożądanych i potencjalnych interakcji z innymi lekami. Wiadomo już, że długotrwałe stosowanie marihuany może mieć wpływ na procesy poznawcze, pamięć i zachowanie, szczególnie u niemowląt i małych dzieci. Spostrzeżenia kliniczne u młodzieży i dorosłych oraz badania laboratoryjne u zwierząt wykazują potencjalnie negatywne oddziaływanie marihuany na podstawowe funkcje mózgu. Dlatego też niezwykle trudne decyzje medyczne muszą wynikać z kompleksowej oceny chorych i ich rodzin.

W kwestii możliwości stosowania pochodnych *Cannabis sativa* w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci i młodzieży największe nadzieje nadal budzi kannabidiol (CBD), który nie wykazuje działania psychoaktywnego. Wstępne spostrzeżenia kliniczne wskazują, że CBD daje korzystne efekty w leczeniu najcięższych postaci padaczki lekoopornej, głównie zmniejszając częstość napadów drgawkowych, nieustępujących po standardowym leczeniu. Korzystny efekt po stosowaniu „medycznej marihuany”, spostrzegany w nielicznej jeszcze grupie chorych z ciężką padaczką lekooporną, nie został potwierdzony badaniami spełniającymi kryteria podwójnie ślepej próby kontrolowanej *placebo*. Dlatego, mimo nasilenia starań pacjentów lub ich opiekunów, za przedwczesną należy uznać legalizację stosowania produktów pochodnych *Cannabis sativa*. Takie jednoznaczne stanowisko zajęło Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych [66, 69].

Podobną opinię wyraża Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) [70], uznając, że nadal brak jest pełnej standaryzacji tych produktów i nie określono optymalnych bezpiecznych dawek leczniczych, zarów-

no w postępowaniu krótko- jak i długoterminowym. Brak jest wiedzy wynikającej z badań naukowych i klinicznych dotyczącej nie tylko dawkowania (zwłaszcza u dzieci), ale także optymalnej proporcji składników w preparatach złożonych i drogi ich podawania. Nieznane pozostają też odległe objawy niepożądane (skutki odległe), o potencjalnie wyższym ryzyku ich wystąpienia w wieku rozwojowym. PTE rozważa jednak *możliwość stosowania medycznej marihuany w wyspecjalizowanych centrach referencyjnych, ale tylko w przypadkach braku skuteczności terapii standardowej*, pod warunkiem zapewnienia lekarskiej kontroli prowadzonej terapii.

Dodatkową, poważną trudność stanowi fakt, że w Polsce stosowanie kannabinoidów nie ma podstaw prawnych do uznania takiego leczenia jako terapii lekiem nawet poza wskazaniami ChPL. Wyjątek stanowi Sativex – produkt leczniczy dopuszczony do obrotu w Polsce, jako łagodzący objawy spastyczności u pacjentów z SM [71]. Nie potwierdzono natomiast rzekomego działania leczniczego pochodnych marihuany w chorobach nowotworowych, co znalazło wyraz w stanowisku onkologicznych towarzystw naukowych i konsultantów krajowych [72].

W polskim Sejmie złożony jest projekt dopuszczenia marihuany w celach medycznych. Ministerstwo Zdrowia nie wyklucza również wprowadzenia kontrolowanej uprawy konopi indyjskich, jako surowca do produkcji leków zawierających kannabinoidy. Bierze się również pod uwagę import suszu konopi lub innego półproduktu. Temat jest tak „gorący”, że staje się przedmiotem dyskusji przedstawicieli różnych opcji politycznych (TVN 24) i tematem artykułów prasowych [73, 74].

PODSUMOWANIE

1. Kannabinoidy, to grupa biologicznie aktywnych związków chemicznych pochodzących z konopi

siewnej (*Cannabis sativa* – uprawiana w Polsce) i konopi indyjskiej (*Cannabis indica*), różniących się zawartością aktywnych składników, wynikających z różnic odmian genetycznych, warunków klimatycznych i glebowych.

2. U niektórych pacjentów (również u dzieci) z ciężkimi postaciami lekoopornej padaczki, niereagujących na standardowe leczenie przeciwdrgawkowe, dzięki stosowaniu CBD uzyskiwano ograniczenie częstotliwości napadów drgawkowych i poprawę kliniczną.
3. Aktualnie brak jest dostatecznie udokumentowanych badań naukowych i klinicznych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pochodnych *Cannabis sativa* u chorych z najcięższymi postaciami padaczki lekoopornej, zarówno u dorosłych, jak i dzieci.
4. Nieznane odległe skutki terapii kannabinoidami nakazują szczególną ostrożność w ich stosowaniu w wieku rozwojowym, tym bardziej, że są doniesienia informujące o negatywnych skutkach stosowania marihuany u młodzieży (zaburzenia pamięci).
5. Stanowiska lekarskich towarzystw naukowych USA i Polski jednoznacznie wskazują, że aktualnie brak jest podstaw naukowych do legalizacji terapii kannabinoidami, zwłaszcza u dzieci.
6. Wstępne spostrzeżenia kliniczne o korzystnym działaniu pochodnych *Cannabis sativa*, (szczególnie CBD), stosowanych w lekoopornej padaczce u dorosłych i dzieci stanowią wyzwanie do podjęcia wielośrodkowych programów badawczych, które rozstrzygnęłyby jednoznacznie ten kontrowersyjny dylemat. Ogólnoświatowe zainteresowanie tym zagadnieniem uzasadnia podjęcie międzynarodowego programu badawczego.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Reggio P.H.: The Cannabinoid Receptors. Humana Press, c/o Springer Science & Business Media, LLC 2009.
- [2] Hall W., Room R., Bondy S.: WHO project on health implication of cannabis use: a comparative appraisal of the health and psychological consequences of alcohol, cannabis, Nicotine and Opiate Use, August 28: 1995.
- [3] Baselt R.C.: Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Biomed Publ 2011: 1644–1648.
- [4] Lachenmeier D.W., Rehm J.: *Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach*. Sci Reports 2015; 5: 1–7.
- [5] Johnson M., Devane W., Howlett A., et al.: Structural studies leading to the discovery of a cannabinoid binding site. NIDA Research Monograph 1988; 90: 129–135.
- [6] Howlett C.A., Barth F., Bonner T., et al.: International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharm Rev 2002; 54 (2): 161–202.
- [7] Pertwee R.G.: The pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Pharmacology & Therapeutics 1997; 74: 129–180.
- [8] Deutsch D.G., Chin S.A.: Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist. Biochem Pharmacol 1993; 46: 791–796.
- [9] Leweke F.M., Piomelli P., Fahlisch F.: Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. Trans Psychiatry 2012; 2: 94.
- [10] Sugiura T., Waku K.: 2-Arachidonoylglycerol and the cannabinoid receptors. Chem Phys Lipids 2000; 108: 86–106.
- [11] Darmani N.A.: The potent emetogenic effects of the endocannabinoid, 2-AG (2-arachidonoylglycerol) are blocked by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids. J Pharmacol Exper Ther 2002; 300: 34–42.
- [12] Ryberg E., Larsson N., Sjörgen S., et al.: The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. Brit J Pharamcol 2007; 152: 1092–1101.
- [13] Russo E.B., Burnett A., Hall B., et al.: Agonistic properties properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. Neurochem Res 2005; 30: 1037–1043.
- [14] Bisogno T., Hanus L., De Petrocelis L., et al.: Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. Brit J Pharmacol 2001; 134: 845–852.
- [15] Katona B., Sperlagh A., Sik A., et al.: Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. J Neurosci 1999; 19: 454–458.
- [16] Ryan D., Drysdale A.J., Lafourcade C., et al.: Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular Ca^{+2} levels. J Neurosci 2009; 29: 2053–2063.
- [17] Foldy C., Neu A.V., Jones J., et al.: Presynaptic, activity-dependent modulation of cannabinoid type 1 receptor-mediated inhibition of GABA release. J Neurosci 2006; 26: 1465–1469.
- [18] During M.J., Spencer D.D.: Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. Ann Neurol 1992; 32: 618–624.

- [19] Hussain S.A.: Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior* 2015; 47: 138–141.
- [20] Karniol I.G., Shirakawa I., Kasinski N., et al.: Cannabidiol interferes with the effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol* 1974; 28: 122–127.
- [21] Dalton W.S., Martz R., Lemberger L., et al.: Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 300–309.
- [22] Griffith-Lendering M.F., Wigman J.T., Prince van Leeuwen A., et al.: Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence – a trails study. *Addiction* 2013; 108: 733–740.
- [23] Fontes M.A., Bolla K.J., Cunha P.J., et al.: Cannabis use before 15 age and subsequent executive functioning. *Brit J Psychiatr* 2011; 198: 442–447.
- [24] Pertwee R.G.: The diverse CB₁ and CB₂ receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ⁹-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ⁹-tetrahydrocannabinol. *Brit J Psychiatr* 2008; 153: 199–215.
- [25] Hill A.J., Williams C.M., Whally B.J., et al.: Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther* 2012; 133: 79–97.
- [26] GW Pharmaceuticals Initiates Phase 2 Clinical Study of Cannabidivarin (CBDV) in Epilepsy, London UK, 6 may 2015 GW.
- [27] 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.
- [28] Zuardi A.W., Crippa J.A., Hallak J.E. et al.: Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39(4): 421–429.
- [29] Zuardi A.W.: Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30(3): 271–280.
- [30] Bergamaschi M.M., Queiroz R.H.C., Crippa J.A.S., et al.: Safety and side effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current Drug Safety* 2011; 6: 1–13.
- [31] Perez-Reyes M., Timmons M.C., Davis K.H., et al.: A comparison of the pharmacological activity in man of intravenously administered delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol. *Experientia* 1973; 29: 1368–1369.
- [32] Hollister L.E.: Cannabidiol and cannabinol in man. *Experientia* 1973; 29: 825–826.
- [33] Zuardi A.W., Shirakawa I., Finkelfarb E., et al.: Action of cannabidiol on the anxiety another effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 76: 245–250.
- [34] Mincis M., Pferferman A., Guimaraes R.X., et al.: Chronic administration of cannabidiol in man. Pilot study. *AMB Rev Assoc Med Bras* 1973; 19(5): 185–190.
- [35] Szaflarski J.P., Bebin E.M.: Cannabis, cannabidiol and epilepsy – from receptors to clinical response. *Epilepsy & Behavior* 2014; 41: 277–282.
- [36] Devinsky O., Cilio M. R., Cross H., et al.: Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55(6): 791–802.
- [37] Devinsky O.: Commentary: medical marijuana survey and epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56:7–8.
- [38] Porter B.E., Jacobson C.: Report of a parent survey of cannabidiol – enriched cannabis use in pediatric treatment – resistant epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2013; 29: 574–577.
- [39] Detyniecki K., Hirsch L.: Marijuana use in epilepsy: the myth and reality. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 65: 1–6.
- [40] Indorato F., Liberto A., Ledda C., et al.: The therapeutic use of cannabinoids: forensic aspects. *Forensic Sci Int* 2016; 265: 200–203.
- [41] Gloss D., Vickrey B.: Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2012; 6: CD009270.
- [42] Press C.A., Knupp K.G., Chapman K.E.: Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2015; 45: 49–52.
- [43] Makulec A., Lasoń W., Józwiak S.: Marijuana derivatives in epilepsy treatment in childhood – current knowledge. *Pediatr Pol* 2016; 91(6): 574–580.
- [44] Thiele E., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Benbadis S., et al.: Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome: results of a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE4). 70 American Epilepsy Society Annual Meeting, Dec. 2–6, 2016, Houston.
- [45] Cross J.H., Devinsky O., Laux L., et al.: Cannabidiol (cbd) reduces convulsive seizure frequency in dravet syndrome: results of a multi-centered, randomized, controlled study (GWPCARE1). 70 American Epilepsy Society Annual Meeting, Dec. 2–6, 2016, Houston.
- [46] Treat L., Chapman K.E., Colborn K.L., et al.: Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 2017; 58(1): 123–127.
- [47] Wade D.T., Makela P., Robson P., et al.: Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10(4): 434–441.
- [48] Consroe P., Laguna J., Allender J., et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40(3): 701–708.
- [49] Jones G., Pertwee R.G.: A metabolic interaction *in vivo* between cannabidiol and 1-tetrahydrocannabinol. *Brit J Pharmacol* 1972; 45(2): 375–377.
- [50] Paton W.D.M., Pertwee R.G.: Effect of cannabis and certain of its constituents on pentobarbitone sleeping time and phenazone metabolism. *Brit J Pharmacol* 1972; 44: 250–261.
- [51] Jaeger W., Benet L.Z., Bornheim L.M.: Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. *Xenobiotica* 1996; 26(3): 275–284.
- [52] Guengerich F.P. [in:] Ortiz de Montellano P.R., Ed. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*. New York: Plenum Press. 1995; 473–535.
- [53] Bornheim L.M., Correia M.A.: Selective inactivation of mouse liver cytochrome P-45011A by cannabidiol. *Mol Pharmacol* 1990; 38: 319–326.
- [54] McKallip R.J., Jia W., Schlomer J., et al.: Cannabidiol-induced apoptosis in human leukemia cells: a novel role of cannabidiol in the regulation of p22phox and Nox4 expression. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 897–908.
- [55] Lee C.Y., Wey S.P., Liao M.H., et al.: A comparative study on cannabidiol-induced apoptosis in murine thymocytes and EL-4 thymoma cells. *Int Immunopharmacol* 2008; 8(5): 732–740.
- [56] Ustawa z dnia 6 września 2001 roku – Prawo Farmaceutyczne Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271 z późniejszymi zmianami.
- [57] Ustawa z 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry Dz. U. Nr 28, poz. 152 z późniejszymi zmianami.
- [58] Miastkowska-Daszkiewicz K.: Prawne aspekty produktów leczniczych stosowanych w populacji pediatrycznej. *Medyczna Wokanda NIL-WIL* 2009;1: 95–108.
- [59] Zoll A.: Problemy teoretyczne struktury przestępstwa. Podstawy regulacji w nowym kodeksie karnym. [w:] Wolf G. (red.): *Przestępczość przygraniczna. T. II, Nowy kodeks karny*. Coll. Polonicum, Frakfurt (Oder), Słubice, Poznań, 2003: 27.
- [60] Tymiński R.: Stosowanie leków poza wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego. *Med Prakt* 2012, [Prawo.mp.pl](http://prawo.mp.pl) 2012: 1–3.
- [61] Paszkiewicz J.: Stosowanie leków poza wskazaniami leczniczymi. *Eksperyment. Menedżer Zdrowia* 2006; 8: 42–44.
- [62] Zajdel J., Zajdel R.: Czy import docelowy zależy od swobodnej decyzji lekarza, *Standardy Med Pediatry* 2009; 6(5): 839–843.
- [63] Machalski P.: Doktor od marihuany wygrał z CZD. *Gazeta Wyborcza*, 15.09.2016.
- [64] Wachowiak J., Krawczyński M.: Niektóre aktualne prawne i kliniczno-naukowe aspekty farmakoterapii w pediatrii i onkologii dziecięcej. *Pediatr Pol* 2016; 91(3): 185–191.
- [65] Mathern G.W., Beninsig L., Nehlig A.: Fewer specialists support using medical marijuana and CBD in treating epilepsy patients compared with other medical professionals and patients: result of Epilepsia's survey. *Epilepsia* 2015; 56(1): 1–6.
- [66] Steinborn B.: Standardy postępowania w schorzeniach układu nerwowego u dzieci młodzieży. *Bifolium*, Lublin 2015.
- [67] Committee on Substance Abuse, COA: The Impact of Marijuana Policies on Youth: Clinical, Research and Legal Update. *Pediatrics* 2015; 135(3): 584–587.
- [68] AES Position on Medical Marijuana. www.AESNET.org, Febr. 28, 2014.
- [69] Stanowisko Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych dotyczące stosowania pochodnych *Cannabis sativa* w leczeniu dzieci i młodzieży. [w:] *Standardy postępowania w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży*. Bifolium, Lublin 2015.
- [70] Stanowisko Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) w sprawie leczenia padaczki produktami na bazie marihuany. [w:] *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące napadów padaczkowych u dorosłych (Jędrzejczak i wsp. 2014)*.

[71] Piechocki A.: Tylko Sativex. Biul Inf WIL 2016; 10(261): 23.

[72] Piechocki A.: Charakter eksperymentalny. Biul Inf WIL 2016; 10(261): 23.

[73] Czupryn A.: Tomasz Kalita walczył o leczniczą marihuanę. Głos Wlkp. Nr 16, s. 34

[74] 20.01.2017

[75] Żbikowska M.: Pacjenci nie chcą odlotu. Domagają się leku, który uśmierzy ich cierpienie. Głos Wlkp. Nr 22, s. 14–15, 27.01.2017.

Adres do korespondencji:

Barbara Steinborn, Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: bstein@ump.edu.pl