

Marihuana a epilepsie, mýty a fakta

MUDr. Ivana Tyrlíková

Univerzitní centrum pro epilepsii, 1. neurologická klinika, FNŠP u sv. Anny, Brno

Marihuana obsahuje více než 480 chemických látek. Největší zájem výzkumníků je o kanabinoidy, které ovlivňují neurotransmisí, pravděpodobně modifikují plasticitu mozku. Tento efekt kanabinoidů je v současnosti využíván pro léčbu nauzey a vomitu, a to zejména u onkologických pacientů. Dosavadní experimentální zkušenosti s využitím marihuany k léčbě epilepsie jsou rozporuplné. Zatímco výsledky některých případových studií ukazují snížení frekvence záchvatů, jiné studie zaznamenávají jejich nárůst. Jedna studie prokázala protektivní efekt marihuany na vznik epileptických záchvatů. Ovšem ve většině těchto studií byla marihuana využita jako rostlinná droga. Pouze v jedné studii je dokumentován efekt jednoho izolovaného kanabinoidu – kanabidiolu na redukci záchvatů. Pozitivní výsledky některých výzkumů ukazují na nutnost systematického a kontrolovaného výzkumu efektu jednotlivých kanabinoidů. Tato cesta k využití by měla být upřednostněna před léčebným využitím marihuany jako léčebné drogy, která se výrazně liší v obsahu jednotlivých látek.

Klíčová slova: epilepsie, marihuana, léčba.

Marijuana and epilepsy: myth and facts

Marijuana contains more than 480 various chemicals. Cannabinoids, which influence neurotransmission and probably modify brain plasticity, attract the most interest. This effect of individual cannabinoids is still utilized in treatment of vomiting and nausea, especially with cancer patients. Existing experimental treatments with epilepsy have ambiguous results. Results of many case studies have shown a reduction of seizure frequency, whereas other studies have shown an increase in it. One study has proved the protective effect of marijuana in the new onset of epileptic seizures. Nevertheless, this study and other case studies apply to the marijuana herb rather than individual chemicals. On the other hand, one controlled study has shown a positive effect of a selected cannabinoid called cannabidiol on seizure frequency. Some positive results point out the necessity of systematic and controlled research of the effect of individual cannabinoid chemicals in controlled dosages, rather than (or instead of) experimental use of the whole herb which varies in content and quantity of individual cannabinoids.

Key words: epilepsy, marijuana, treatment.

Neurol. prax 2012; 13(6): 341–343

Seznam zkratk

BCD – kanabidiol
CBC – kanabichromen
CBG – kanabigerol
THC – tetrahydrokanabinol

Historie

Konopí seté (*Cannabis Sativa*) je jednoroční rostlina, která pochází z centrální Asie. Od kdy konopí lidé začali užívat jako léčivou rostlinu, není přesně známo, ale nejstarší zmínky pocházejí ze Staré Číny a Starého Egypta, kde byla marihuana užívána pro její analgetické a anestetické vlastnosti. Asi 800 let před naším letopočtem byla rostlina rozšířena do Indie a následně i do Tibetu a Persie. Marihuana byla známa jako víceúčelový lék i ve Starém Řecku a Římě. Zmiňuje se o ní Homér v *Odyssee* (bohyně Helena přidává extrakt z marihuany do vína Telemachovi, aby zapomněl na svoji bolest). Starověký lékař Galén doporučoval mariuanu pro léčbu plynatosti, bolestí žaludku, bolesti hlavy a k léčbě impotence. Vědomosti klasické medicíny byly ze Starého Říma přeneseny do Byzantské říše, kde Avicenna zmiňuje účinky marihuany ve svém pojednání *Al-Kánún fi tttib* (Kánon medicíny 1030). Historie užití ma-

rihuany v Evropě je asi 7 000 let stará. Pro léčebné účely byla šířeji užívána ve středověku. Paracelsus zmiňuje léčebné účinky marihuany v celé řadě svých prací. Současně se začíná formovat náboženské tažení proti marihuaně. V průběhu 18. století se z marihuany vyráběly oleje a emulze k léčbě neštovic, k léčbě kapavky, plicních zánětů, žloutenky, cizopasníků a řady dalších chorob. Od poloviny 19. století se datuje počátek novodobého vědeckého výzkumu a léčebného užití marihuany. Francouzský psychiatr Jaques Joseph Moreau de Tours experimentálně užil mariuanu k léčbě mentálních nemocí. Následně byla mariuanou léčena celá řada chorob, často s rozpačivými výsledky. Někteří lékaři označili mariuanu jako slibné léčivo, jiní ji považovali za nebezpečnou. Všeobecný konsenzus ale byl, že efekt marihuany je velmi variabilní a nejistý (Grotenhermen, 2002).

Současnost

Výzkumem účinků marihuany se zabývá řada vědeckých institucí po celém světě. V první řadě se zaměřuje na identifikaci více než 480 chemických látek, které marihuana obsahuje. Pozornost výzkumníků se zaměřuje zejména na účinek kanabinoidů. Kanabinoidy jsou látky,

kteří jsou v organizmu rozpoznány kanabinoidním systémem. Fyziologicky jsou v organizmu přítomny tzv. endogenní kanabinoidy, které řadíme mezi neurotransmitery. Kanabinoidy se v organizmu váží na CB1 a CB2 receptory. CB1 receptory byly prokázány zejména v mozku (v oblasti hipokampu, bazálních gangliích, kortexu mozečku, hypotalamu), ale i v některých periferních orgánech. CB2 receptory se nachází v imunokompetitivních buňkách, v řadě periferních orgánů i v mozku. Specifický endogenní ligand těchto receptorů je anandamid, který patří mezi nejlépe prozkoumané endokanabinoidy (Váchová et al., 2009).

V literatuře je obecně přijímáno, že CB1 receptory jsou odpovědné za psychotropní účinky kanabinoidů (včetně efektu odměny, tolerance a fyzické závislosti). CB1 receptory patří mezi nejpočetnější metabotropní receptory v mozku. Kanabinoidy způsobují inhibici vápníkových kanálů s následným snížením uvolňování řady neurotransmiterů z presynaptických zakončení. Ovlivnění neurotransmise je zřejmě hlavním mechanismem účinku kanabinoidů v mozku a má významnou úlohu v modulování plasticity. Hlavními funkcemi kanabinoidních receptorů je potlačení uvolňování GABA, potlačení uvolňování

a uptake glutamátu. Mají vliv na uvolňování také dalších neurotransmiterů. Fyziologicky endogenní kanabinoidy ovlivňují pohybovou koordinaci, paměť, chuť k jídlu, mají neuroprotektivní účinky, podílí se na modulaci bolesti a udržení homeostázy (Fišar, 2008) (Backer et al., 2003).

Při kouření marihuany vzniká více než 60 fytokanabinoidů. Klinicky nejvýznamnější je delta-9-tetrahydrocannabinol (D-9-THC). Jeho účinek se projevuje výraznými psychostimulačními účinky, pro které je marihuana zneužívána. D-9-THC je parciálním agonistou receptorů CB1 i CB2. Zasahuje do množství neurotransmiterových systémů, akceleruje syntézu a neuronální vychytávání noradrenalinu a dopaminu (Gordon et Devinsky, 2001) (Donáth, 2003). Experimentální data ukazují na možný antikonvulzivní efekt D-9-THC inhibicí vychytávání serotoninu (Zagnoni et Albano, 2002). V nízkých dávkách redukuje přeměnu GABA (Gordon et Devinsky, 2001; Wada et al., 1975). Antikonvulzivní efekt D-9-THC je ale poměrně nízký. Za určitých podmínek může mít D-9-THC efekt dokonce prokonvulzivní (Turkanis et Karler, 1982). Dalším významným fytokanabinoidem je kanabidiol (BCD). Kanabidiol nemá psychotropní účinky a v podstatě se neváže na CB1 a CB2 receptory. U kanabidiolu byl prokázán výraznější antikonvulzivní efekt, než u D-9-THC (Consrøe et al., 1982). Mechanismus jeho účinku je předmětem výzkumu. BCD chrání buňky před toxickým efektem glutamátu. Ovlivňuje metabolismus endokanaboidu anandamidu (inhibuje jeho uptake a hydrolyzu). Experimentálně byl prokázán antikonvulzivní efekt také u kanabigerolu (CBG) a kanabichromenu (CBC).

Terapeutický potenciál kanabinoidů

Rozvoj znalostí o mechanismu účinku jednotlivých kanabinoidů funkci endogenního kanabinoidního systému umožnil syntézu celé řady syntetických kanabinoidů. Některé z nich se využívají pro vědecké účely, jiné jsou pro své farmakologické vlastnosti užívány k léčbě některých chorob. Kanabinoidy se osvědčily v léčbě nevolnosti a vomitu, anorexie a kachexie u onkologických pacientů. Potvrzené jsou účinky také na spasticitu u pacientů s roztroušenou sklerózou nebo u pacientů po poranění míchy a léčbu neurogení bolesti (Clark, 2000). Příznivý vliv kanabinoidů se zdá být i u léčby některých neurodegenerativních onemocnění (Tourettův syndrom, Parkinsonova choroba, léčba některých dystonií) (Baker et al., 2003); zkoumán je vliv na průběh Alzheimerovy choroby. Předmětem výzkumu je vliv kanabinoidů na léčbu glaukomu (Amar, 2006);

v psychiatrii pak vliv na reaktivní depresi, poruchy spánku, úzkostné a bipolární poruchy. Méně průkazné jsou prozatím účinky na infekce, alergie nebo léčbu rakoviny. Syntetické kanabinoidy jsou registrovány pro léčbu obezity a metabolických rizik souvisejících s obezitou antagonistou CB1 receptorů (Fišar, 2008).

Efekt marihuany a kanabinoidů na epilepsii

Přesnější popis užití marihuany proti epilepsii pochází z 19. století (Reynold, 1861; Growers, 1881). V průběhu 20. století je v literatuře uváděna řada kazuistických sdělení a retrospektivních sledování, která popisují jak příznivý (Consrøe et al., 1975) (Ellison et al., 1990), tak i nepříznivý efekt marihuany na frekvenci epileptických záchvatů. Některé sdělení popisují i zvýšení frekvence epileptických záchvatů jak parciálních, tak i generalizovaných u pravidelných konzumentů drog s epilepsií po vysazení drogy (Growers, 1881; Amar, 2006). Jiné studie popisují zvýšení frekvence zejména primárně generalizovaných záchvatů po požití marihuany. Pro tyto sporné nekonstatní antikonvulzivní účinky a pro řadu přídatných nežádoucích účinků nebyla marihuana v průběhu 20. století pro léčbu epilepsie šířeji užívána. Existuje jen jediná klinicky kontrolovaná prospektivní studie zkoumající efekt kanabinoidů (Cunha et al., 1980), jejíž autoři sledovali po dobu 8–18 týdnů 15 pacientů, kteří byli neuspokojivě kompenzováni léčbou standardními antiepileptiky. Osm z nich dostalo orální cannabidinol v dávce 200–300 mg denně. Další 7 nemocných dostalo placebo. Z 8 sledovaných pacientů užívajících cannabidinol byli 4 v průběhu sledování bez záchvatů, u 3 byla snížena frekvence záchvatů. V placebo-kontrolované skupině u 6 pacientů nedošlo k žádné klinické změně. 4 pacienti užívající cannabidinol udávali ospalost jako nežádoucí efekt. Kolektiv autorů z Harlem Hospital Center z New Yorku v r. 1990 uvedl výsledky epidemiologické studie, podle které má kouření marihuany protektivní efekt na vznik de-novo epileptických záchvatů. Epileptické záchvaty se vyskytly u 29% kuřáků marihuany, proti 41% ve skupině pacientů, kteří marihuanu nekouřili (odds ratio 0,42) (Ng et al., 1990). V retrospektivní studii (Gordon et Devinsky, 2001) se autoři dotazovali 215 epileptiků, kteří užívali marihuanu (příležitostně i pravidelně), zda pozorují vliv užívání marihuany na frekvenci epileptických záchvatů. 90,2% z nich nepozorovalo vliv drogy na frekvenci záchvatů, 7,4% věřilo, že má při užívání drogy nižší frekvenci záchvatů, 2,3% respondentů popisovalo zhoršení frekvence záchvatů při užití marihuany.

Vedlejší účinky marihuany

Využití marihuany pro lékařské účely je prozatím limitováno jejími známými psychotropními účinky. Některé se zdají být příjemné a pro ně je také marihuana ilegálně zneužívána, ale jiné jsou nepředvídatelné a nebezpečné. Užití marihuany ovlivňuje náladu. U většiny uživatelů způsobuje euforii, zlepšuje sociabilitu, snižuje anxieta a depresi. U některých jedinců ale může mít užití drogy efekt přesně opačný: může vyvolat anxieta, paranoia a psychotické symptomy. U geneticky predisponovaných osob, u osob s již proběhlou atakou psychotického onemocnění a u osob, které užívají drogu od časně adolescence, je užití marihuany rizikovým faktorem pro vznik schizofrenie (Os van et al., 2002). Droga také ovlivňuje percepce. Barvy jsou vnímány jako barvitější, hudba jako živější. Vyskytují se ale poruchy vnímání prostoru a času. Byl prokázán nežádoucí efekt marihuany na kognici a psychomotorické tempo. Tento efekt je obdobný jako u alkoholu. Dochází ke zpomalení reakčního času, motorické koordinace, k poruchám pozornosti a ke specifickým výpadkům krátkodobé paměti (Ashton, 2001). U pravidelných a chronických uživatelů drogy je vliv na kognitivní funkce ještě závažnější. Dochází k těžším poruchám pozornosti, paměti a k poruchám zpracování komplexní informace. Tyto obtíže mohou přetrvávat týdny, měsíce i roky po vysazení drogy (Hall, Solowij, 1998). U části uživatelů marihuany dochází k poruchám motivace. Tito jedinci si hůře stanovují své životní cíle a následně je i hůře dosahují.

Marihuana má také systémový efekt na kardiovaskulární a respirační systém. U svých uživatelů způsobuje tachykardii, vazodilataci a posturální hypotenzi. U predisponovaných osob může způsobit závažné kardiální selhání. Kazuisticky jsou popsány ojedinělé fatální kardiální příhody u mladých uživatelů drogy (Ashton, 2001).

Kouř z cigarety marihuany obsahuje mutagenní a karcinogenní látky obdobně jako kouř z nikotinové cigarety. Nežádoucí vlivy pravidelného kouření marihuany na respirační systém jsou ale závažnější než u kuřáků cigaret, protože cigarety marihuany se kouří bez filtru a kouř je více a hlouběji vdechován. Vykouření 3–4 cigaret marihuany má stejný efekt jako vykouření 20 kusů nikotinových cigaret. Chronické kouření marihuany je spojováno se vznikem bronchitidy a emfyzému plic. Kuřáci marihuany, kteří jsou současně i kuřáky nikotinu, jsou vystaveni zvýšenému riziku vzniku bronchogenního karcinomu (Ries, 2009).

Chronické užívanie marihuany vedie ke zhoršeniu jaterných steatóz a fibrózy u alkoholiků. Kanabinoidy sú metabolizované najmä v jätrech. Vlivem inhibície microzomů v jaterných buňkách dochádza ke zpomalení metabolizmu niektorých pravidelne užívaných lieků s následnou sérovou toxicitou užívaných liečiv.

Kanabinoidy majú silnú väzbu na sérové proteíny. Užitie marihuany môže teda ovlivniť účinok chronicky užívaných lieků kompetívnej väzby na sérových proteínoch (Grotenhermen, 2002).

Nebyl prokázán jednoznačný vliv kanabisu na ledviny.

Závislost a tolerance

Riziko vzniku závislosti pri užití kanabisu je ve srovnání s opiátmi, kokainem, alkoholem či nikotinem poměrně malé. Ve skupině čistých uživatelů marihuany (neužívají jiné návykové látky) se vyskytuje 2 – 10% závislých na droze. Riziko vzniku závislosti se zvyšuje s množstvím a frekvencí užívané marihuany. Dalším predisponujícím faktorem pro vznik závislosti je počátek užívání drogy před 16. rokem věku (Fišar, 2008). Abstinenci syndrom se může projevit po vysazení drogy u uživatelů, kteří absorbují 180 mg THC denně (1 – 2 moderní kvalitní jointy denně), pokud jsou užívány po dobu delší než 11 – 21 dnů (individuální snášenlivost). Abstinenci příznaky jsou obdobné jako po vysazení alkoholu, opiátů nebo benzodiazepinů. Do klinického obrazu abstinenci syndromu patří neklid, nespavost, anxieta, zvýšená agresivita, anorexie, tremor a autonomní projevy (Jones, 1983).

V České republice byl nyní zahájen legislativní proces, který směřuje k legalizaci užívání marihuany pro medicínské účely. Úroveň vědomostí ohledně užívání marihuany v klinické praxi je v současnosti nedostatečná. Izolované experimentální výsledky sice poukazují na možnost příznivého antikonvulzního efektu některých kanabinoidů a nelze tedy vyloučit, že pravidelné užívání marihuany může příznivě ovlivnit frekvenci záchvatů u některých jedinců, ale prozatím neexistují systematické klinické studie, které by tuto hypotézu jednoznačně potvrdily. Problémem je také různá koncentrace jednotlivých kanabinoidů v rostlinách, v závislosti na oblasti a podmínkách pěstování konopí, možné

vedlejší, zejména psychotropní efekty užívané drogy, nebezpečí vzniku tolerance a případné závislosti při dlouhodobém užívání drogy. Zdravotní rizika při dlouhodobém užívání drogy (epilepsie je chronická nemoc) jsou prokazatelně vyšší nežli doposud nejednoznačný, spekulativní efekt užívání drogy na snížení frekvence záchvatů. U nemocných, kteří jsou chronicky léčeni antiepileptickou medikací a začnou užívat marihuanu, může naopak dojít k ovlivnění sérových hladin stávající antiepileptické medikace.

Závěry a doporučení

Přes poměrně intenzivní medicínský a experimentální výzkum, který je zaměřen na poznání funkce endokanabinoidového systému a účinku jednotlivých endokanabinoidů, přes poměrně rozsáhlý farmakologický výzkum, který směřuje k vývinu stále nových syntetických kanabinoidů, musíme konstatovat, že v současnosti neexistuje standardní kontrolovaná klinická studie u rozsáhlejšího souboru pacientů, která by opravňovala širší užití marihuany pro léčbu epilepsie.

Chronické užití marihuany k léčbě epilepsie tedy nelze na základě současných znalostí s klinickým užitím marihuany doporučit. Možný antikonvulzivní efekt marihuany je třeba ověřit klinickými kontrolovanými studiami na větším souboru pacientů.

Je třeba zdůraznit, že marihuana svými účinkami může ovlivnit metabolismus chronicky užívaných lieků. Potencuje hepatopatii u lieků, ktoré jsou potenciálně hepatotoxické. Interakci s léky na plazmatické úrovni (z antiepileptik zejména s valproatem) může dojít ke snížení účinnosti chronicky užívané léčby.

Závěrem lze říci, že marihuana je jednou z inspirací farmakologického průmyslu k vývoji nového léku proti epilepsii. Cílem dalšího zkoumání je určení těch kanabinoidů, které mají nejsilnější antikonvulzivní a nejmenšími doprovodné nežádoucí účinky.

Literatura

1. Amar BM. Cannabinoids in medicine: A review of the therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 2006; 105: 1–25.
2. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *British Journal of Psychiatry*, 2001; 178: 101–106.
3. Backer D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *The Lancet*, 2003; 2: 291–298.

4. Clark PA. The Ethics of Medical Marijuana: government restrictions vs. medical necessity. *Journal of Public Health Policy*, 2000; 21: 1: 40–60.
5. Consroe PF, Benedito MA, Leite JR, et al. Effects of cannabidiol on behavioral seizures caused by convulsant drugs or current in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 1982; 83: 293–298.
6. Consroe PF, Wood GC, Buchsbaum H. Anticonvulsant Nature of marijuana smoking. *JAMA* 1975; 234: 306–307.
7. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N, Mechoulam R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 1980; 21: 175–185.
8. Donáth V. Alkohol, drogy a niektoré iné psychotropné látky vo vzťahu k epilepsii. *Psychiatr. praxi*, 2003; 6: 259–262.
9. Ellison JM, Gelwan E, Ogletree J. Complex partial seizure symptoms affected by marijuana abuse. *Clin Psychiatry*, 1990; 51: 439–440.
10. Fišar Z. Kanabinoidy a duševní choroby, Česká a slovenská psychiatrie, 2008; 104: 297–307.
11. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and Marijuana: Effects on Epilepsy and Use by Patients with Epilepsy *Epilepsia*, 2001; 42(10): 1266–1272.
12. Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and Cannabinoids, Pharmacology, Toxicology and Therapeutic potential. 2002; The Haworth Press, USA. 38–50.
13. Gowers WR. Epilepsy and other chronic convulsive disorders, London: Churchill, 223.
14. Jones RT. Cannabis tolerance and dependence. In Cannabis and Health Hazards (eds. K. O. Fehr, H. Kalant) Toronto. 1983; Addiction Research Foundation.
15. Ng SK, Brust JCM, Hauser A, Sussner M. Illicit drug use and the risk of new onset seizures. *Am. J. Epidemiol.*, 1990; 132: 47–57.
16. Os van J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, Graaf de R, Verdoux H. *American Journal of Epidemiology*, 2002; 158(4): 319–327.
17. Reynolds JR. Epilepsy: its symptoms, treatment, and relation to other chronic convulsive diseases. London: Churchill, 1861: 321.
18. Ries R, Fiellin D, Miller S, Saitz D. Principles of Addiction Medicine, Wolters Kluwer, 2009.
19. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis, *The Lancet*, 1998; (352) Issue 9140, 1565.
20. Turkkan SA, Karler R., Central excitatory properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites in iron-induced epileptic rats *Neuropharmacology*, 1982; 21: 7–13.
21. Váchová PE, Racková S, Janů L. Neuromechanismy účinku návykových látek. Česká a slovenská psychiatrie, 2009; 105: 6–8, 263–268.
22. Wada JA, Osawa T, Corcoran ME. Effects of tetrahydrocannabinols on kindled amygdaloid seizures in Senegalese baboons, *Papio papio*, *Epilepsia*, 1975; 16: 439–448.
23. Zagnoni PG, Albano C. Psychostimulants and Epilepsy, *Epilepsia*, 2002; 43(Supl. 2): 28–31.

Článek doručen redakci: 29. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 9. 2. 2012

MUDr. Ivana Tyrliková

Univerzitní centrum pro epilepsii,
1. neurologická klinika, FNŠP u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
ivana.tyrlikova@fnusa.cz

