

Dr n. med. Marek Karwacki

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kannabinoidy: kiedy i jak?

BÓL wyzwaniem w neurologii,

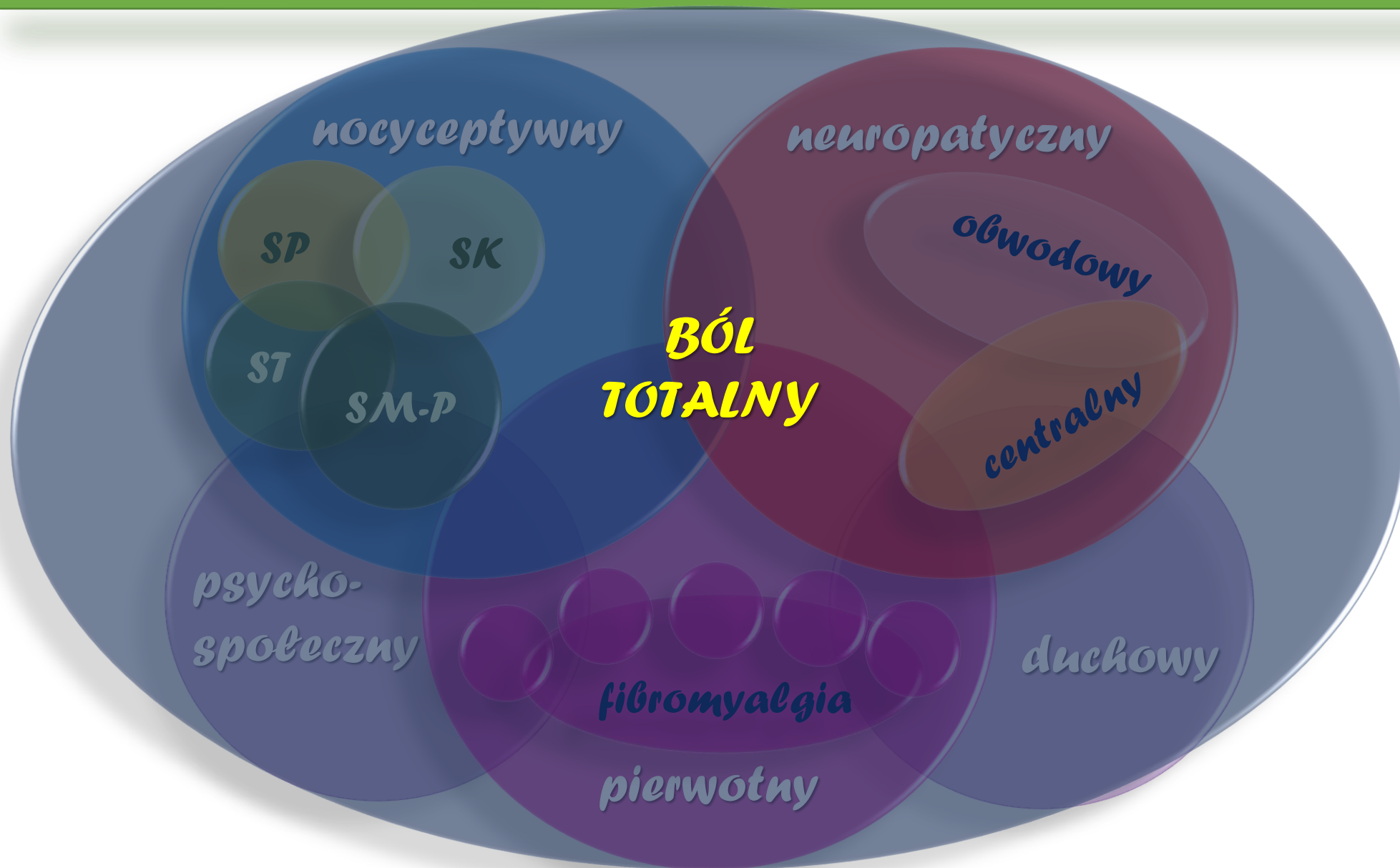
Warszawa, 27.02.2020 r.



Co ja zrobiłem?



Ból w neurologii...





BÓL

w neurologii



*I gdzie tu miejsce
dla marihuany?*



Kannabinoidy w padaczce

Kannabidiol (CBD)



w oleju konopnym dostępnym jako suplement diety (*sprawa dr Marka Bachańskiego*)

Epidiolex®



Zawiera >98% CBD i <0.1% THC

**autoryzacja FDA w zespole Dravet i Lennox-Gastaut > 2. r.ż.
(ale nowe badania kliniczne w TSC i zespole Westa)**

Kannabidiwarin (CBDV)



analog propylowy CBD

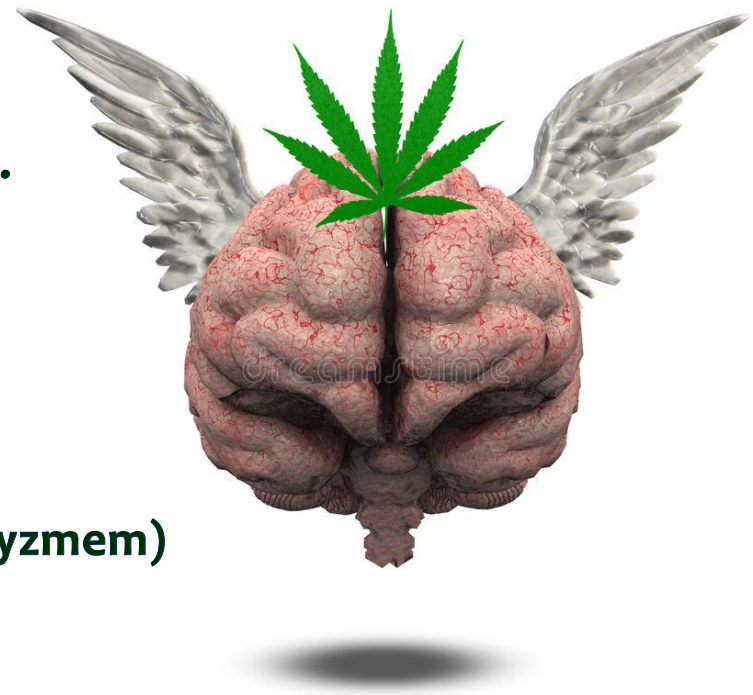
badania kliniczne fazy 2. (3.?) (zespoły Dv i L-G, Rett, TSC, z autyzmem)

działanie niepotwierdzone, ale wyniki obiecujące

Fitokannabinoidy (*suplementy diety*)

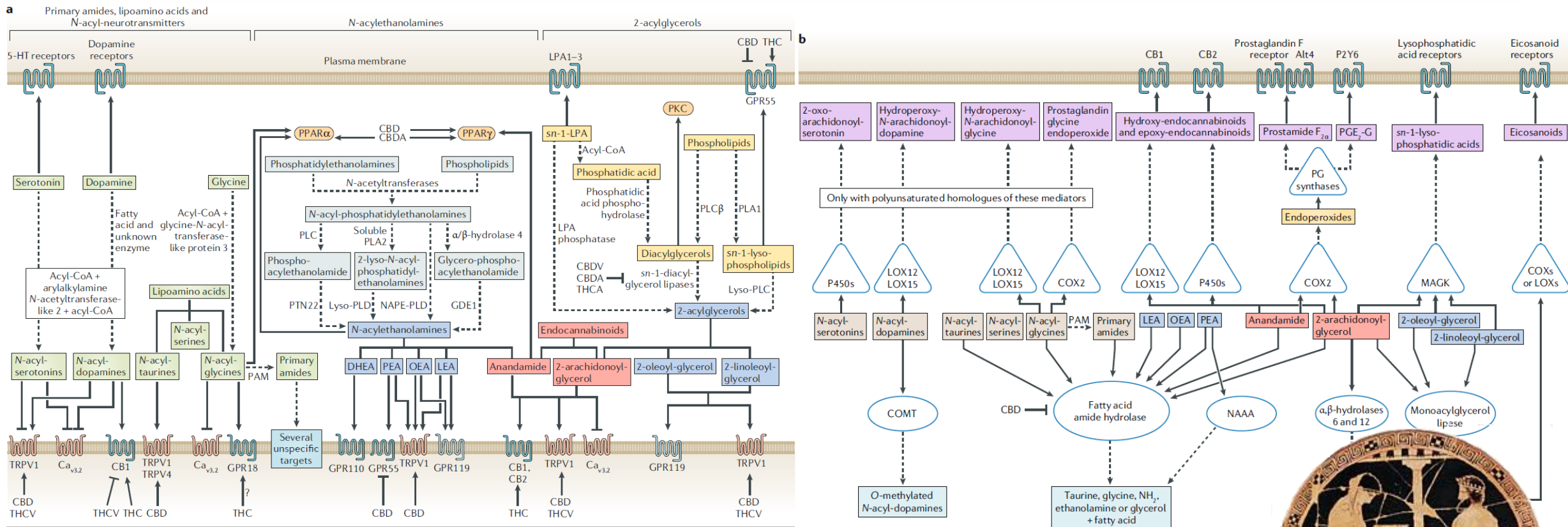


praktycznie zarzucone w terapii (*brak powtarzalności dawek, nieznany/niepewny skład i dodatki itp.*)





Kannabinoidy w neurologii



Cristino, L., Bisogno, T. & Di Marzo, V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 16, 9–29 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>



Kannabinoidy potencjal



LEK?

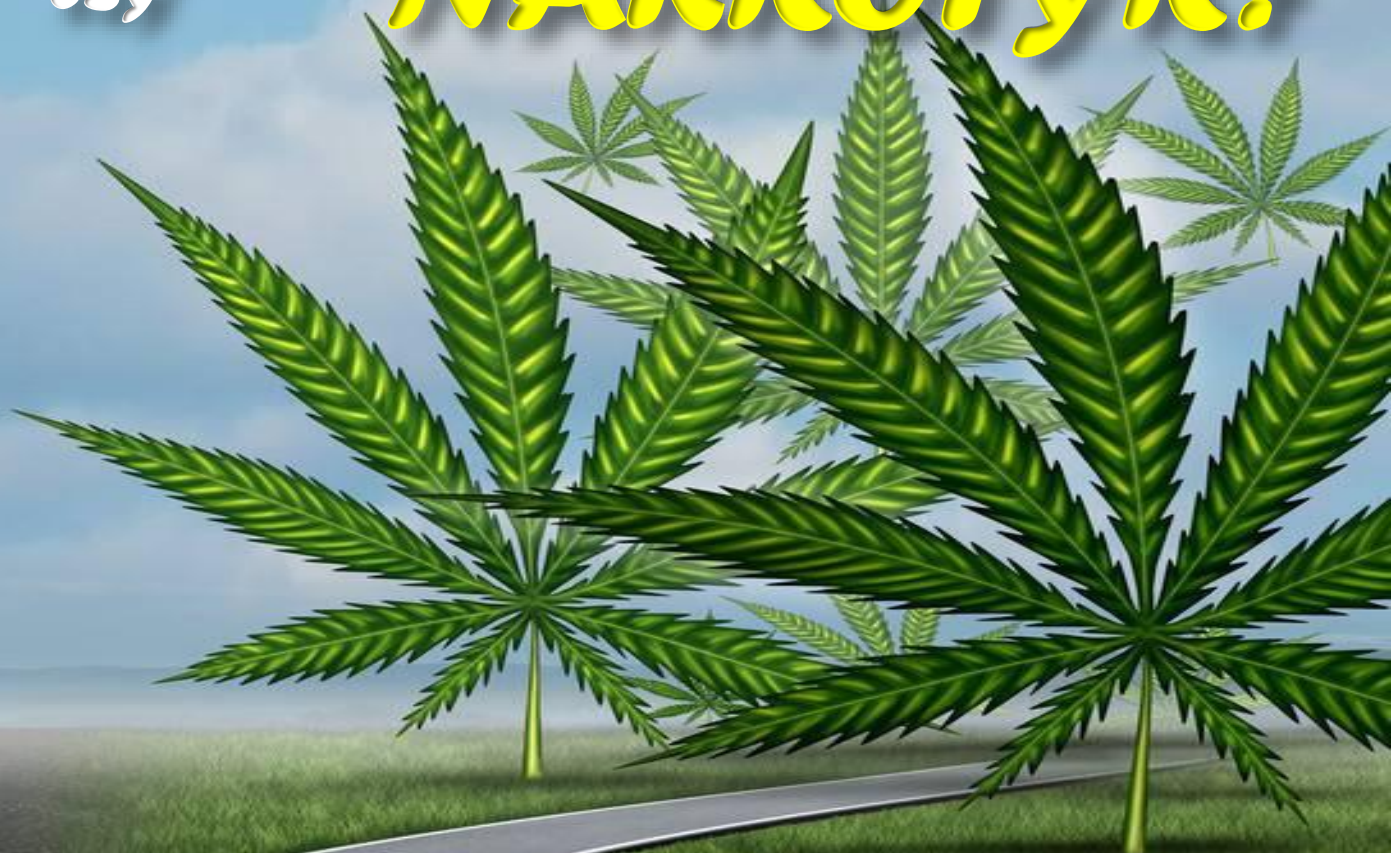
czy

NARKOTYK?



Panaceum?

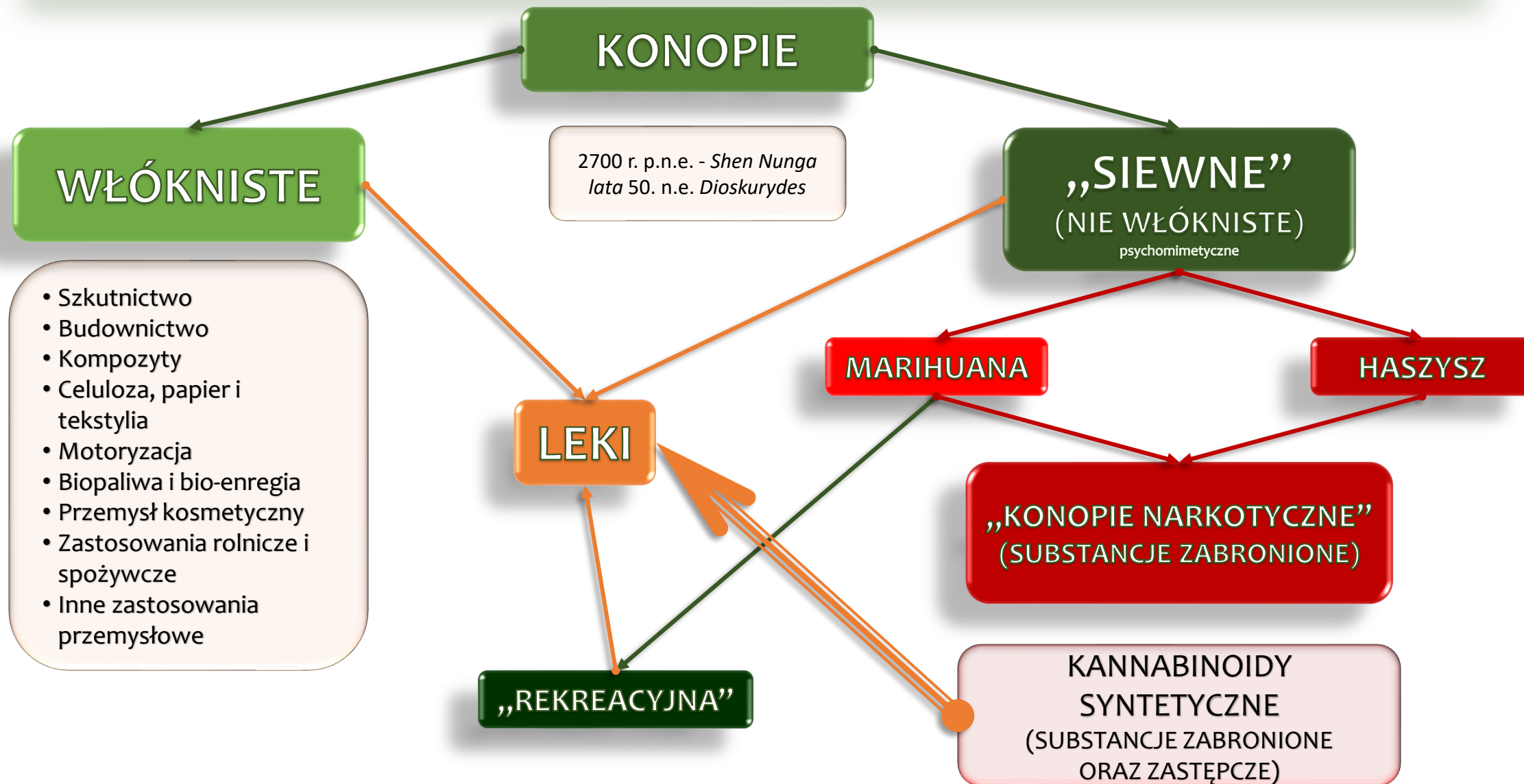
czy



Mandragora?



O co tyle hałasu?





Chodź, opowiem ci bajeczkę...
(czy kot rzeczywiście palił fajeczkę?!)



Jak działa zioło?

Skutek działania naturalnej **C. Indica**
(małe st. THC, duże CBN/**CBD**):

- Uspokojenie, rozluźnienie, ustępowanie bólu

Najlepiej stosować wieczorem i na noc

Skuteczniejsza w opanowaniu lęku niż objawów depresyjnych

Skutek działania naturalnej **C. Sativa**
(duże st. **THC**, małe CBN/CBD):

- Działanie stymulujące i poprawiające samoocenę oraz zwiększające optymizm
- Zwiększone odczuwanie przyjemności seksualnych
- Zwiększenie napędu i energii życiowej a przez to także stymulujące działania prowokacyjne
- Krótkotrwale wyostrza zdolność spostrzegania, poprawia skupienie uwagi i kreatywność

Najlepiej stosować rano i podczas dnia

Wspomaga odporność



Co działa w ziele?



W konopiach zidentyfikowano ponad **400 substancji** chemicznych i **85 kannabinoidów**

- większość z nich to lotne terpeny i seskwiterpeny (stąd m.in. charakterystyczny zapach)



Najważniejsze związki aktywne warunkujące właściwości użytkowe konopi:

- **Δ^9 -TETRAHYDROKANNABINOL** (**Δ^9 -THC** lub **THC**) i pochodne
- jedyny jak dotąd kannabinoid o działaniu psychoaktywnym!
- **KANNABIDIOL (CBD)** i produkt jego rozkładu, **KANNABINOL**
- α -pinen
- myrcen
- trans- β -ocymen
- α -terpinolen
- trans-kariofilen
- α -humulen
- tlenek kariofilenu (wykrywany przez psy tropiące narkotyki)



Lecznicza marihuana: gdzie?



POTENCJALNE ZASTOSOWANIA LMh:

- Nowotwory człowieka
- Leczenie bólu i opieka paliatywna
 - ból przewlekły
 - nudności i wymioty podczas chemioterapii
 - wyniszczenie (zwłaszcza nowotworowe)
- Neurologia
 - padaczki, zwłaszcza lekooporne
 - spastyczność w przebiegu SM lub urazów i chorób OUN
 - leczenie ALS, ch. Huntington'a, Parkinsona, zespołów dystonicznych
- Przewlekłe choroby zapalne
 - nieswoiste choroby zapalne jelit
- Psychiatria
 - zespoły otępieńcze, lęk, depresja, zaburzenia snu
 - zespół Tourette'a, z. stresu pourazowego, schizofrenia i inne psychozy
- Medycyna metaboliczna
- Zespół jelita drażliwego, jaskra

*Jak
oddzielić
fakty od
mitów?!*





Lecznicza marihuana: gdzie?

NICE

National Institute for
Health and Care Excellence

Cannabis-based medicinal products

NICE guideline
Published: 11 November 2019
www.nice.org.uk/guidance/ng144



**National Institute for
Health and Clinical Excellence**

Barriers to accessing cannabis-based products for medicinal use on NHS prescription

Findings and Recommendations

Gateway Reference number: 000842

NHS England and NHS Improvement



8 August 2019

The National Academies of
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE

REPORT

The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids

THE CURRENT STATE OF EVIDENCE AND
RECOMMENDATIONS FOR RESEARCH

The National Academies Press,
Washington DC, US, 2017



Lecznicza marihuana: ból



LECZENIE PRZEWLEKŁEGO bólu NIENOWOTWOROWEGO i neuropatycznego, tylko u osób dorosłych (!)

- mniejszy potencjał uzależniający i mniej niebezpieczny profil działań niepożądanych („epidemia opioidów”!)



NEUROPATYCZNY

- skuteczność porównywalna z gabapentyną
- mniej skuteczna niż TLPD, ale bardziej niż SSRI



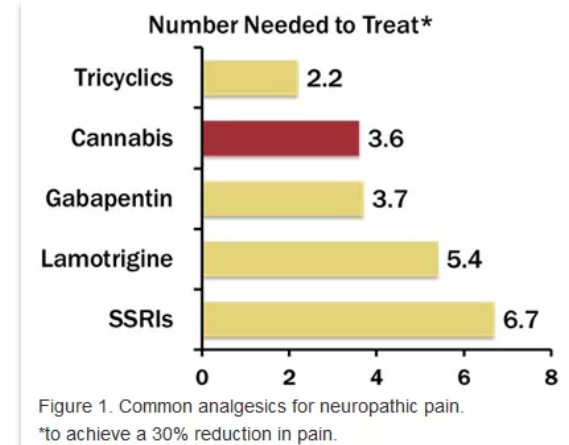
RECEPTOROWY

- ? skuteczność porównywalna z 2 st. DA-WHO dorosłych
- nieustalone dawkowanie (ale skuteczność zależna od dawki)
- w skojarzeniu zmniejszają zapotrzebowanie na opioidy
(działania niepożądane, przełamywanie oporności i tolerancji)

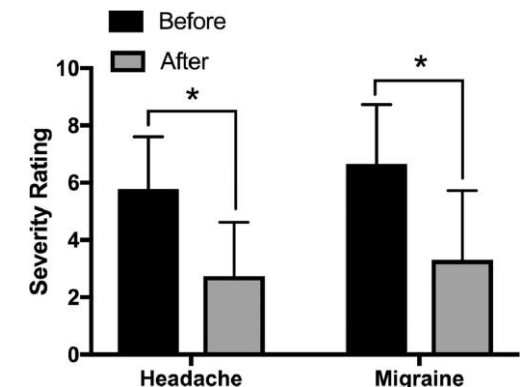


Migrena i pierwotne bóle głowy (?)

- „działania niepożądane” = działania adjuwantowe w terapii bólu (HIGH!)



Grant I.: Medicinal Cannabis and Painful Sensory Neuropathy, Am Med Ass J of Ethics, 2013, 15(5): 466-469



Cuttler C. et al, Short- and Long-Term Effects of Cannabis on Headache and Migraine, The J. of Pain, DOI: 10.1016/j.jpain.2019.11.001



„High” jako główne działanie uboczne



Lecznicza marihuana: spastyka



Tylko w leczeniu SM

(podobnie ból, niezależnie od mechanizmu powstawania)



Nieudowodniona skuteczność w leczeniu:

- spastyczności np. po urazach rdzenia, SLA i innych stanach
- zaburzeń ruchowych np. w ch. Parkinsona czy Huntingtona oraz w dystoniach i dyskinezach
- wspomagającym funkcjonowanie chorych z psychozami i schizofrenią
- substytucyjnym w uzależnieniach od substancji psychoaktywnych
(legalizacja rekreacyjnej Mh początkowo zmniejsza, ale później zwiększa odsetek uzależnień)

BRAK jednak dowodów na nieskuteczność działania w leczeniu niektórych stanów demencji (gł. ch. neurodegeneracyjne) oraz w depresji (np. SM, ból przewlekły)



Lecznicza marihuana: paliatyw

Badania	Przedkliniczne	Kliniczne
Nudności i WYMIOTY (ale <i>tylko</i> spowodowane CHT)		
Skuteczność (dowody naukowe)	++	CHT: +++ ⇔ inne: -/+
SPASTYCZNOŚĆ (ale tylko w SM i to raportowane przez PT)		
Skuteczność (dowody naukowe)	++	SM: PT+++ / MD+ ⇔ inne: -
Brak apetytu i WYNISZCZENIE		
Skuteczność (dowody naukowe)	+	HIV-AIDS: + ⇔ Ca, inne: -
Zaburzenia SNU (ale tylko krótkotrwałe)		
Skuteczność (dowody naukowe)	?	++
Zaburzenia zachowania, skupienia uwagi, stres pourazowy, lęk		
Skuteczność (dowody naukowe)	?	+
Wpływ na zesp. neurologiczny po urazach/krwotokach OUN		
Skuteczność (dowody naukowe)	?	+



Lecznicza marihuana: powikłania

Stosowanie krótkotrwałe/incydentalne	Przewlekłe stosowanie
Zaburzenia pamięci krótkotrwałej	Uzależnienie i ZESPÓŁ AWOLUCYJNY (ok. 9% osób stosujących Mh rekreacyjnie ma nadwrażliwość na THC; genetyka!)
Zaburzenie zdolności uczenia się i skupienia uwagi (++)	Zaburzenia rozwoju mózgu, mniejsze IQ i postępy edukacyjne (+) (młodzież i dzieci)
Euforia (HIGH!) , paranoja, psychozy, zaostrzenie manii	Zwiększone ryzyko wystąpienia schizofrenii i ch. psychicznych
Zaburzenie samooceny i oceny sytuacyjnej	Wymioty cykliczne
Zaburzenie koordynacji motorycznej	Działania immunosupresyjne (<i>p-zapalne?</i>) i dyscytokinemia (zwiększone ryzyko neo hematologicznych?, ale np. nie progresji HIV/HPV)
	Objawy przewlekłego zap. oskrzeli i nasilenie obj. niewydol. oddechowej i COPD (<i>ustępują przy odstawieniu!</i>)** ALE CHOROBA „POWAPORYZACYJNA”!
LBW (++) i ICU (+) u noworodków oraz komplikacje ciążowe matek (<i>ale bez wpływu na późniejszy rozwój dzieci</i>)	
Zwiększone ryzyko wystąpienia z. metabolicznego oraz epizodów sercowych i naczyniowych	
Zwiększone (?) ryzyko rozwoju germinalnych guzów nowotworowych jąder	
Zwiększone ryzyko uzależnienia (u dzieci**) i ryzyko WYPADKÓW KOMUNIKACYJNYCH (ale nie śmiertelności wskutek używania, zwłaszcza rekreacyjnego i przedawkowania!)	

* ale zwiększenie dynamiki oddechowej i FVC przy stosowaniu incydentalnym

** a także zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej i urazów po przedawkowaniu u dzieci

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych LMh jest zawsze większe u mężczyzn i to zwłaszcza palaczy



Lecznicza marihuana: FDA i US

Table 2. Synthetic Cannabinoid Products

Drug	Component(s)	FDA Approval Status	Indication
Dronabinol ^{13,16}	Synthetic THC	FDA approved – 1985	Treatment of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy in patients who have failed to respond adequately to conventional antiemetic therapy. Treatment of anorexia associated with weight loss in patients with acquired immune deficiency syndrome.
Nabilone ^{14,16}	Synthetic dimethylheptyl analogue of THC	FDA approved – 1985	Treatment of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy in patients who have failed to respond adequately to conventional antiemetic therapy.
Nabiximols ^{15,16}	Tetranabinex (plant-derived THC) and Nabidiolex (plant-derived CBD)	Not FDA approved Available in 16 countries outside of the United States	Symptomatic relief of spasticity in adults with multiple sclerosis who have not responded adequately to other therapy and who demonstrate meaningful improvement during an initial trial of therapy. Symptomatic relief of neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. Intractable cancer pain.
Epidiolex ¹⁷	Plant-derived CBD	Undergoing clinical trials	Clinical trials ongoing for epilepsy conditions.

CBD, cannabidiol; FDA, US Food and Drug Administration; THC, delta-9-tetrahydrocannabinol



Kannabinoidy w Polsce



Legalizacja L-Ma w Polsce



Ustawa z dnia **7 lipca 2017** r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wprowadziła w życie **legalizację leczniczej marihuany** (*nomem omen!*) z dniem **1 LISTOPADA 2017** r.



Lecznicza marihuana w Polsce

OBECNIE (ale już niedługo!)



CANNABIS SATIVA L. (FLOS), LEMON SKUNK, RED nr 2
(susz - śr. 19% THC [17,9%-20,1%] i CBD < 1%)

- jedyny obecnie dostępny w PL produkt z gamy leków firmy Spectrum Therapeutics (d. Spectrum Cannabis)
- nie posiada CHPL, a więc ani ulotki dla pacjenta, ani listy wskazań, ani działań niepożądanych
- koszt ok. 65 pln/1 gram suszu (ostanie dane sprzed kilku m-cy)



SATIVEX®

(wyciągi gęste - 1 dawka zawiera 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD/100 µl)

- CHPL: łagodzenie umiarkowanych lub ciężkich OBJAWÓW SPASTYCZNOŚCI u pacjentów ze STWARDNIENIEM ROZSIANYM, z brakiem odpowiedzi na inne leki

Preparaty zawierające: kannabidiol + delta-9-tetrahydrokannabinol (cannabidiol + delta-9-tetrahydrocannabinol)

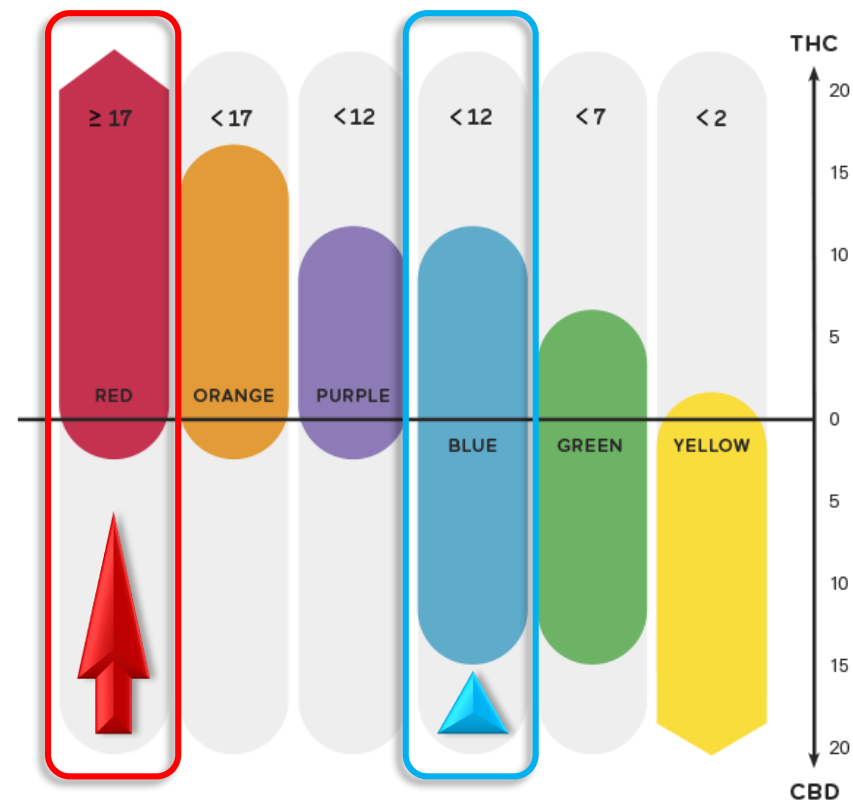
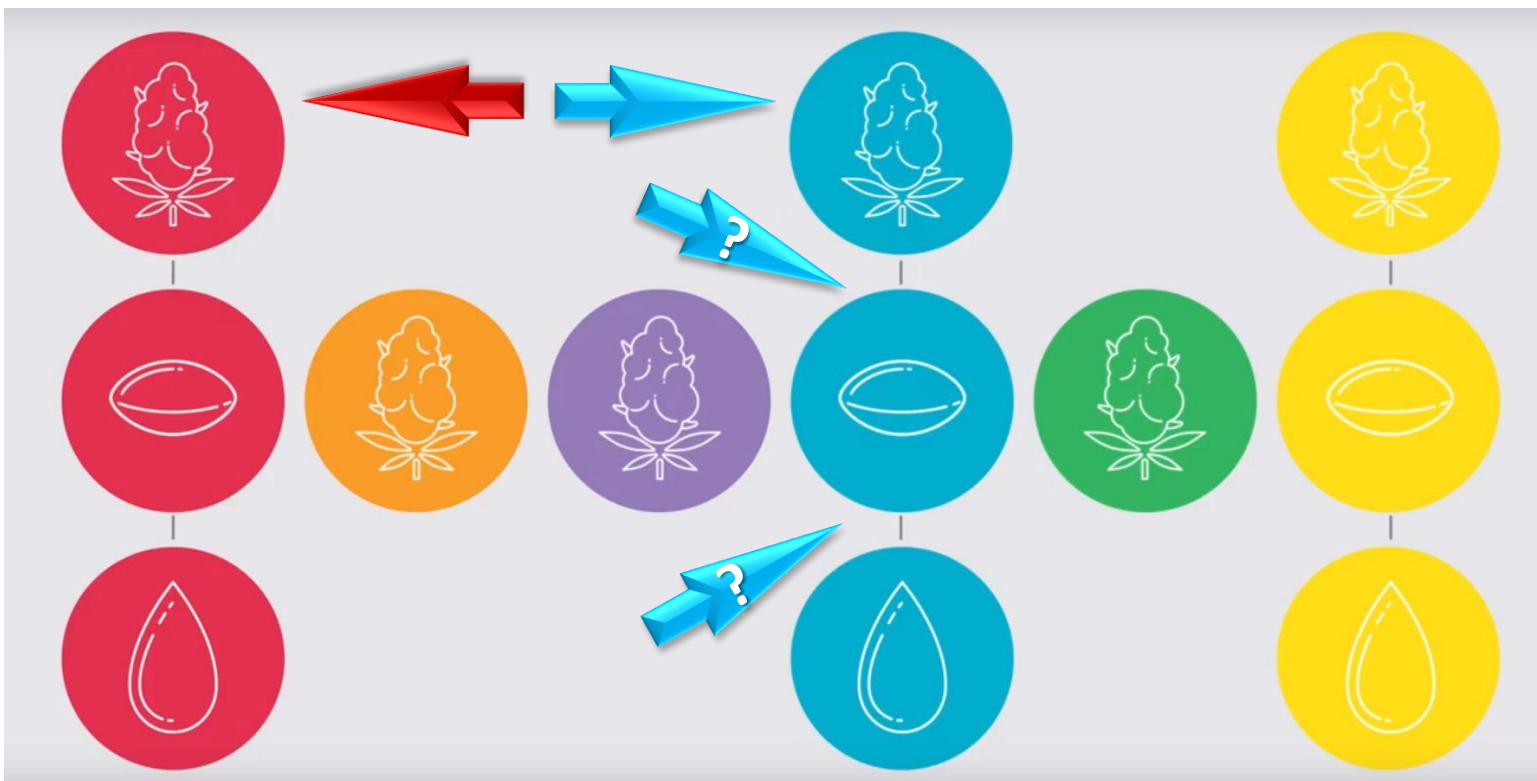
Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	100%	50%	30%	R	B	S
Rpw Sativex	aerosol do stos. w jamie ustnej	1 dawka (100 µl) zawiera 2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) oraz 2,5 mg kannabidiolu (CBD)	3 pojemniki po 10 ml [1 pojemnik dostarcza do 90 dawek]	Almirall	2722,61	-	-	-	-	-



Lecznicza marihuana w Polsce

W 2020 ROKU

- Conopy Growth Polska Sp. z o.o. (Spectrum Therapeutics) otrzymała pozwolenie na obrót (odповідź MZ na interpelację Posłanki na Sejm RP z 31.01.2020)
- CANNABIS HYBRID BLUE (śr. 10% THC i CBD 12-15%; nieznana postać)





Lecznicza marihuana w Polsce

W NAJBLIŻSZYM CZASIE

- Aurora Deutschland GmbH otrzymała pozwolenie na obrót niżej wymienionymi surowcami farmaceutycznymi (odpowiedź MZ na interpelację Posłanki na Sejm RP z 31.01.2020)
 - Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 1%, CBD 12%
 - THC nie więcej niż 1% oraz CBD 12% (nie mniej niż 10,8% i nie więcej niż 13,2%)
 - Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 20%, CBD 1%
 - THC 20% (nie mniej niż 18% i nie więcej niż 22%) oraz CBD nie więcej niż 1%
 - Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 22%, CBD 1%
 - THC 22% (nie mniej niż 19,8% i nie więcej niż 24,2%) oraz CBD nie więcej niż 1%
 - Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 8%, CBD 8%
 - THC 8% (nie mniej niż 7,2% i nie więcej niż 8,8%) oraz CBD 8% (nie mniej niż 7,2% i nie więcej niż 8,8%)

Kannabinoidy: recepta?





Lecznicza marihuana w Polsce



Recepta RPW

- **Cannabis Red-2 (susz do dalszej obróbki lub wykorzystania)**
- **Sativex[©] (z ChPL, precyzyjnym dozownikiem i opisem)**



Ograniczona dostępność:

- **CENA**
- **problemy z dostawami**
- **trudność za zakupem**
- **trudność w uzyskaniu recepty**



Lecznicza marihuana w Polsce



Cannabis sativa L. (flos), Lemon Skunk, Red nr 2

- nie posiada ChPL => KAŻDY lekarz uprawniony do wystawiania recept Rpw, może wypisać receptę na konopie medyczne (produkt z grupy 1-N)
- wskazania wg producenta:
 - uśmierzenie bólu, uspokojenie i pomoc pacjentom zmagającym się m. in.:
 - z bólami fantomowymi, pourazowymi, chronicznymi i neuropatycznymi,
 - chemioterapią i radioterapią,
 - ze stwardnieniem rozsianym i padaczką,
 - z chorobą Alzheimera
- w zależności od wskazań lekarskich w ujęciu indywidualnych potrzeb pacjenta postać farmaceutyczna umożliwia:
 - przygotowanie leku recepturowego o precyzyjnej zawartości wybranych składników surowca
 - zastosowania jako produkt gotowy metodą waporyzacji

Recepta 010800000000205260080

21601433300002
Świadczeniodawca

Pacjent

Oddział NFZ

Uprawnienia
dodatkowe

PESEL

Odpłatność

Rpw

Cannabis flos./lemon skunk
Red No.2
(THC 19% +/-10%, CBD<1%)
M. f. spec.
Piętnaście gram kwiatu
konopi
D.S. 0,25 g 4 x dziennie

100%



Data wystawienia:

Dane i podpis lekarza

Wydruk Testowy
1234567

Data realizacji „od dnia”:



3012345677
VEKTOR | Nysa, ul. Prudnicka 3 | Tel. 77 433 07 65
Dane podmiotu drukującego



Cannabis sativa L. (flos),
Lemon Skunk,
Red nr 2



Kannabinoidy:

ale jak stosować?





Lecznicza marihuana w Polsce

- Cannabis sativa L. (flos), Lemon Skunk, Red nr 2: Sposoby podania





Lecznicza marihuana w Polsce

PODSUMOWANIE:



LECZNICZA MARIHUANA jest legalnym i zarejestrowanym produktem medycznym w Polsce

- jest trudno dostępna i droga
- kłopotliwa w stosowaniu (dorośli) lub niemożliwa do zastosowania (dzieci, niepełnosprawni intelektualnie i ciężko chorzy)
- brakuje precyzyjnie ustalonego dawkowania
- brakuje szerokiego spektrum dawek (w kontekście proporcji THC/CBD)



Nie posiada lub posiada bardzo słabe dowody naukowe potwierdzające możliwość szerokiego zastosowania



Nie powinna stanowić przyczynku do legalizacji marihuany rekreacyjnej (odmienna dyskusja legislacyjna i etyczna), która po latach legalnego stosowania nie okazała się tak bezpieczna, jak wcześniej przypuszczano



KANNABINOIDY naturalne, modyfikowane i syntetyczne na pewno stanowią grupę substancji cennych z punktu widzenia kliniki, o potencjalnie szerokim zastosowaniu

- ale wymagają dalszych badań podstawowych (!) oraz kontrolowanych badań klinicznych, weryfikujących ich rzeczywiste wykorzystanie oparte na EBM

Dziękuję za Państwa uwagę ...



... i za cierpliwość

