

Η Κάνναβη και το Σύνδρομο West



Η ιατρική χρήση της κάνναβης για το σύνδρομο West



(Αναδημοσίευση με μετάφραση από: **Marijuana Doctors**, “Medical Marijuana for West Syndrome” <https://www.marijuanadoctors.com/conditions/west-syndrome/>, Medical content reviewed by Dr. Joseph Rosado, MD, M.B.A, Chief Medical Officer, January 30, 2019)

Για τους ασθενείς που πάσχουν από επιληπτικές κρίσεις, μυϊκές συσπάσεις, τραντάγματα και άλλα σημάδια του συνδρόμου West (διαβάζεται “γουέστ”), η ιατρική χρήση της κάνναβης είναι μια πολύ σημαντική επιλογή για να κρατηθούν τα συμπτώματα υπό έλεγχο. Μελέτες έχουν βρει ότι τα

κανναβινοειδή μπορούν να μειώσουν σημαντικά την συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων και σε ορισμένες περιπτώσεις ίσως και να σταματήσουν ακόμη και τις επιληπτικές κρίσεις σε παιδιά με αυτό το σύνδρομο και σε άλλες μορφές επιληψίας. Μάθε περισσότερα για το σύνδρομο West, τα συμπτώματά του και το πώς η θεραπεία με ιατρική χρήση της κάνναβης στο σύνδρομο West, μπορεί να βοηθήσει στο να αντιμετωπιστούν οι επιπτώσεις αυτής της κατάστασης.

Τι είναι το σύνδρομο West;

Το σύνδρομο West είναι ένας τύπος παιδικής επιληψίας που αντιπροσωπεύει περίπου το 30% όλων των περιπτώσεων επιληψίας που εμφανίζονται σε βρέφη[1]. Επίσης αναφέρεται ως “*βρεφικοί ή παιδικοί σπασμοί*” (infantile spasms) ή ως “*επιληπτικοί σπασμοί*” (epileptic spasms), είναι μια σπάνια κατάσταση που επηρεάζει λιγότερα από έξι μωρά στα 10.000, σύμφωνα με το WebMD[2].

[1] “*West Syndrome*” (Σύνδρομο West) <https://rarediseases.org/rare-diseases/west-syndrome/>

[2] “*What Is West Syndrome?*” (Τι είναι το Σύνδρομο West;) <https://www.webmd.com/children/what-is-west-syndrome>

Εμφανίζεται συνήθως σε ηλικίες μεταξύ των τεσσάρων και οκτώ μηνών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε βρέφη τριών μηνών και ως και μέχρι 13 μηνών. Αν και τόσο τα αρσενικά όσο και τα θηλυκά μωρά μπορεί να αναπτύξουν το σύνδρομο West, σχεδόν έξι από τα 10 βρέφη που διαγιγνώσκονται με την πάθηση είναι αγοράκια.

Σχεδόν το 90% των παιδιών που έχουν σύνδρομο West υποφέρουν από σοβαρές σωματικές ή/και γνωστικές διαταραχές[3]. Ενώ το προσδόκιμο ζωής με το σύνδρομο West ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό από περίπτωση σε περίπτωση, σχεδόν το 61% των παιδιών που έχουν την κατάσταση πεθαίνουν πριν φτάσουν στην ηλικία των 10 ετών, ενώ πέντε από τα 100 παιδιά που έχουν την κατάσταση δεν επιβιώνουν πέρα από την ηλικία των 5 ετών.

[3] “*West Syndrome (Infantile Spasms) Symptoms, Causes, Treatment, Prognosis, and Life Expectancy*” (Σύνδρομο West (Βρεφικοί σπασμοί), συμπτώματα, αιτίες, θεραπεία, πρόγνωση και προσδόκιμο ζωής) https://www.medicinenet.com/west_syndrome/article.htm

Τα συμπτώματα του συνδρόμου West

Οι επιληπτικές κρίσεις που συνδέονται με το σύνδρομο West είναι από τα πιο εμφανή συμπτώματα του συνδρόμου. Οι επιληπτικές κρίσεις συνήθως διαρκούν μερικά δευτερόλεπτα και μπορεί να είναι έντονες και αισθητές, με βίαιες κρίσεις που αναγκάζουν το μωρό σας να εκτείνει έντονα σε διάταση τα

χέρια και να φέρει τα γόνατά του προς τα πάνω στο στήθος. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί επίσης να είναι και αρκετά ήπιες.



The seizures associated with West syndrome are among the most **prominent symptoms of West syndrome.**

Μια παιδική κρίση μπορεί να εμφανιστεί στο μωρό σας με το να έχει απότομες μυϊκές κινήσεις ή τικ. Ορισμένες κρίσεις επηρεάζουν μόνο μία πλευρά του σώματος και τα μωρά μπορεί να κλαίνε αμέσως πριν ή μετά την κρίση. Τα ορατά συμπτώματα που σας ενημερώνουν ότι το μωρό σας έχει κρίση μπορεί να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- * Ταχύτερη ή βραδύτερη αναπνοή
- * Ιδρώτας
- * Το χρώμα του γίνεται πιο ανοιχτό ή πιο κόκκινο
- * Ανοίγουν ευρέως οι κόρες των ματιών
- * Υγρά μάτια

Οι βρεφικές επιληπτικές κρίσεις συμβαίνουν συχνά σε ομάδες έως και των 150, σύμφωνα με το WebMD. Οι επιληπτικές κρίσεις που σχετίζονται με το σύνδρομο West τείνουν επίσης να συμβαίνουν όταν είναι ξυπνητά παρά οι μυοκλονικές επιληπτικές κρίσεις που μπορεί να βιώσουν τα μωρά καθώς κοιμούνται.

Ορισμένοι γονείς παρατηρούν επίσης ελαφρές ή σημαντικές καθυστερήσεις σε διάφορα ορόσημα ανάπτυξης, όπως η κύλιση ή η δυνατότητα να καθίσει. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα μωρά μπορεί να καθυστερήσουν σε κινητικές δεξιότητες, εάν η κατάσταση εμφανιστεί αργότερα στην ανάπτυξη.

Τύποι του συνδρόμου West

Υπάρχουν ουσιαστικά τρεις τύποι του συνδρόμου West που οι γιατροί συζητούν με τους γονείς:

1. **Συμπτωματικό Σύνδρομο West:** Με αυτό το είδος, η διαταραχή προκαλείται από μια άλλη κατάσταση που οι γιατροί μπορούν να εντοπίσουν.

2. **Κρυπτογενικό Σύνδρομο West:** Αυτός ο τύπος αποδίδεται όταν οι γιατροί πιστεύουν ότι το σύνδρομο West είναι το αποτέλεσμα ενός άλλου προβλήματος υγείας, αλλά δεν μπορούν να προσδιορίσουν την άλλη κατάσταση.

3. **Ιδιοπαθές Σύνδρομο West:** Αποδίδεται στις περιπτώσεις του συνδρόμου West όπου το μωρό αναπτύσσεται κανονικά πριν αποκτήσει το σύνδρομο West και οι γιατροί πιστεύουν ότι η αιτία της κατάστασης είναι γενετική αντί για ένα άλλο πρόβλημα υγείας.

Αιτίες του συνδρόμου West

Η ιατρική κοινότητα πιστεύει ότι μια ποικιλία αιτιών μπορεί να συσχετιστεί με το σύνδρομο West, αλλά όχι ότι μια οριστική αιτία σχετίζεται με όλες τις περιπτώσεις. Μεταξύ των πιο κοινώς αναγνωρισμένων αιτιών είναι:

- * Σοβαροί τραυματισμοί του εγκεφάλου που συμβαίνουν κατά τη γέννηση
- * Μεταβολική νόσος
- * Όγκοι εγκεφάλου
- * Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- * Διαταραχές του εγκεφάλου
- * Έλλειψη οξυγόνου στο μωρό κατά τη γέννηση
- * Μια γενετική κατάσταση που ονομάζεται σμηγματογόνος σκλήρυνση ή άλλες προγεννητικές διαταραχές[4]
- * Μολύνσεις εγκεφάλου
- * Ανεπάρκειες βιταμίνης Β
- * Εγκεφαλίτιδα

[4] “*Infantile Spasm (West Syndrome)*” (Βρεφικός σπασμός (Σύνδρομο West))

<https://emedicine.medscape.com/article/1176431-overview>

Μερικές φορές, η αιτία είναι αδύνατο να εντοπιστεί, αφήνοντας τους γιατρούς και τους γονείς σε αμηχανία σχετικά με το γιατί ένα βρέφος αναπτύσσει τη διαταραχή επιληπτικών κρίσεων.

Επιπλοκές του Συνδρόμου West

Επειδή οι πιθανές αιτίες του συνδρόμου West είναι τόσο διαφορετικές, η θεραπεία μπορεί να είναι εξίσου δύσκολη, δημιουργώντας μια επιπλοκή από μόνη της. Τα μωρά με το σύνδρομο West έχουν συχνά προβλήματα με την όραση, την ομιλία και την ακοή. Μπορεί επίσης να έχουν ένα ζήτημα με την ανάπτυξη των λεπτών και χοντροκομμένων κινητικών τους δεξιοτήτων και την ικανότητά τους να γράφουν. Σχεδόν το 75% των παιδιών που μελετήθηκαν με την κατάσταση παρουσίασαν τουλάχιστον κάποια αυτιστικά χαρακτηριστικά[5].

[5] **“Complications of infantile spasms”** (Επιπλοκές στους παιδικούς σπασμούς)
<https://www.healthline.com/health/infantile-spasms#complications>



Τρέχουσες διαθέσιμες θεραπείες για το σύνδρομο West

Οι θεραπείες για το σύνδρομο West ποικίλλουν ανάλογα με την αιτία της πάθησης, αν αυτή έχει εντοπιστεί. Οι συνήθεις θεραπείες που χρησιμοποιούνται για βρεφικούς σπασμούς περιλαμβάνουν:

- * Αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) και θεραπείες με στεροειδή
- * Αντι-σπασμωδικά φάρμακα, όπως η βιγαμπατρίνη (vigabatrin στο σκεύασμα Sabril)
- * Θεραπεία με βιταμίνη B6, αν οι γιατροί πιστεύουν ότι η κατάσταση οφείλεται σε ανεπάρκεια βιταμίνης B
- * Χειρουργική αφαίρεση εγκεφαλικού ιστού που έχει υποστεί βλάβη
- * Μια κετογόνο δίαιτα ή δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες
- * Φάρμακα βενζοδιαζεπίνης

Οι περισσότερες θεραπείες για το σύνδρομο West πραγματοποιούνται είτε για τη μείωση του αριθμού των επιληπτικών κρίσεων που έχει το μωρό είτε για τη σοβαρότητα των κρίσεων. Ορισμένες από αυτές μπορούν επίσης να προωθήσουν τη θετική εξέλιξη που μπορεί να επιμηκύνει το προσδόκιμο ζωής του παιδιού και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του μωρού καθώς αυτό αναπτύσσεται.

Ωστόσο, μερικές από αυτές τις συμβατικές θεραπείες για το σύνδρομο West έχουν παρενέργειες[6]. Για παράδειγμα, τα φάρμακα, όπως τα στεροειδή και η ACTH, μπορεί να προκαλέσουν ένα εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και πεπτικά προβλήματα στο μωρό.

[6] **“What Are the Treatments for West Syndrome?”** (Ποιες είναι οι θεραπείες για το σύνδρομο West;) <https://www.webmd.com/children/west-syndrome-treatments>

Το φάρμακο κατά των επιληπτικών κρίσεων με βιγαμπατρίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει στο μωρό την ανάπτυξη πεπτικών προβλημάτων, όπως δυσκοιλιότητα, πόνους στο στομάχι και έμετο. Μια τρομακτική παρενέργεια της βιγαμπατρίνης είναι μια μόνιμη αλλαγή στην όραση, όπως θόλωση ή ακόμα και απώλεια.

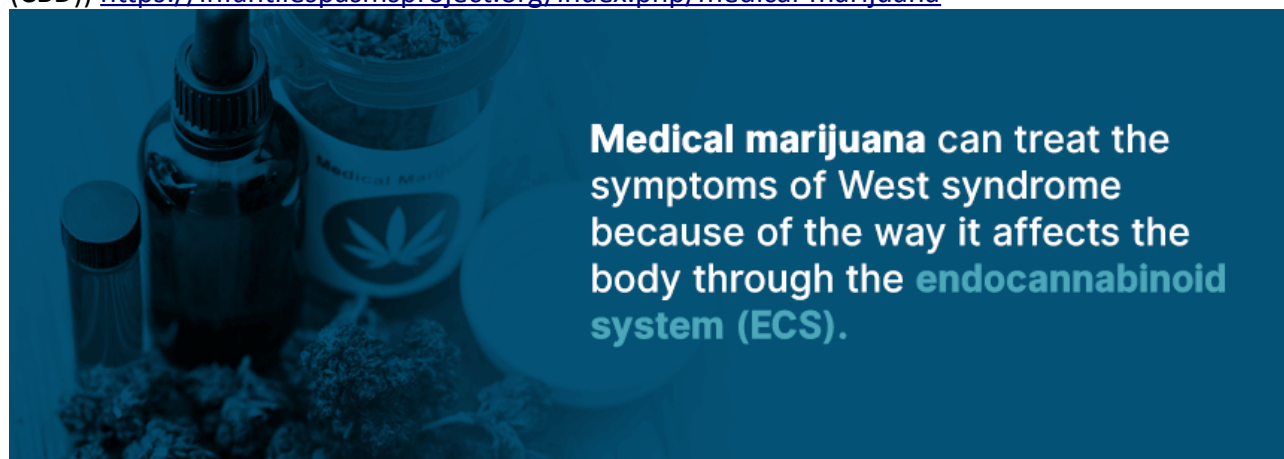
Ιατρική χρήση της κάνναβης ως μια εναλλακτική θεραπεία

Η ιατρική χρήση της κάνναβης μπορεί να θεραπεύσει τα συμπτώματα του συνδρόμου West λόγω του τρόπου με τον οποίο επηρεάζει το σώμα μέσω του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος (ΕΚΣ)[7]. Ο τύπος και οι γονικές μαρτυρίες αναφέρουν[8] την επιτυχία της ιατρικής χρήσης της κάνναβης στο να βοηθήσει με τα συμπτώματα της επιληψίας και των παιδικών επιληπτικών κρίσεων. Παρόλο που καμία πολιτεία δεν έχει εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης ειδικά για τη θεραπεία του συνδρόμου West, πολλές πολιτείες έχουν εντάξει την ιατρική χρήση της κάνναβης για τη θεραπεία της επιληψίας και των επιληπτικών κρίσεων.

[7] **“Endocannabinoid System Overview”** (Επισκόπηση του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος)

<https://www.marijuanadoctors.com/resources/endocannabinoid-system/>

[8] **“Medical Marijuana and Cannabidiol (CBD)”** (Ιατρική χρήση της κάνναβης και η κανναβιδιόλη (CBD)) <https://infantilespasmsproject.org/index.php/medical-marijuana>



Το περιοδικό Science περιέγραψε για πρώτη φορά το βιολογικό σύστημα ΕΚΣ[9] το 1992. Αυτό το σύστημα απελευθερώνει ανθρώπινα κανναβινοειδή, τα οποία αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς κανναβινοειδών που βρίσκονται ενσωματωμένοι στους ιστούς των κυτταρικών μεμβρανών. Υπάρχουν κανναβινοειδείς υποδοχείς στους πνεύμονες, στον εγκέφαλο, στα νεφρά, στο ήπαρ και στο ανοσοποιητικό σύστημα.

[9] Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R **“Isolation and structure of a brain constituent that binds to the**

cannabinoid receptor” (Απομόνωση και δομή ενός συστατικού του εγκεφάλου που δεσμεύεται στον υποδοχέα κανναβινοειδών) *Science*. 1992 Dec 18;258(5090):1946-9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1470919>

Περίληψη

“Το αραχιδονιοαιθανολαμίδιο, ένα παράγωγο αραχιδονικού οξέος στον εγκέφαλο του χοίρου, αναγνωρίστηκε σε μια εξέταση για ενδογενείς προσδέτες για τον υποδοχέα κανναβινοειδών. Η δομή αυτής της ένωσης, η οποία ονομάστηκε ‘ανανδαμίδιο’, προσδιορίστηκε με φασματομετρία μάζας και φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού και επιβεβαιώθηκε με σύνθεση. Το ανανδαμίδιο ανέστειλε την ειδική δέσμευση ενός ραδιοεπισημασμένου ανιχνευτή κανναβινοειδών σε συναπτοσωματικές μεμβράνες κατά τρόπο τυπικό των ανταγωνιστικών προσδεμάτων και παρήγαγε μια εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αναστολή της ηλεκτρικά προκληθείσας απόκρισης στα αγγεία των ποντικών, χαρακτηριστική επίδραση των ψυχοτρόπων κανναβινοειδών. Αυτές οι ιδιότητες υποδηλώνουν ότι το ανανδαμίδιο μπορεί να λειτουργήσει ως φυσικός προσδέτης για τον υποδοχέα κανναβινοειδών”.

Τόσο οι ψυχοδραστικές όσο και οι θεραπευτικές ιδιότητες της ιατρικής χρήσης της κάνναβης συμβαίνουν όταν υπάρχει ενεργοποίηση του υποδοχέα κανναβινοειδούς από ένα κανναβινοειδές. Οι ισχυρές θεραπευτικές ιδιότητες της κάνναβης οφείλονται στην υψηλή περιεκτικότητα σε κανναβιδιόλη (CBD) καθώς και σε σημαντικά επίπεδα φαρμακευτικών φλαβονοειδών, τερπενίων και τετραϋδροκανναβινόλης (THC).

Το Epidiolex, φυτικό σκεύασμα απομονωμένου CBD με τη μορφή πόσιμου διαλύματος κανναβιδιόλης[10], εγκρίθηκε πρόσφατα από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA)[11] για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων σε άτομα ηλικίας 2 ετών και άνω με σύνδρομο Lennox-Gastaut και σύνδρομο Dravet.

[10] “**Cannabidiol oral solution**” (Πόσιμο διάλυμα κανναβιδιόλης)

<https://www.epilepsy.com/medications/cannabidiol-oral-solution>

[11] “**Medical Marijuana and Epilepsy**” (Ιατρική χρήση της κάνναβης και επιληψία)

<https://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/other-treatment-approaches/medical-marijuana-and-epilepsy>

Το βότανο έχει χρησιμοποιηθεί τον 19ο και τον 20ο αιώνα ως βοτανική ιατρική. Σήμερα, ο ισχυρισμός ότι η κάνναβη είναι ένα πιθανό φάρμακο έχει την υποστήριξη αμέτρητων μελετών που αξιοποιούν τις δυνατότητες των θεραπευτικών ικανοτήτων στο περιεχόμενο της σε CBD. Όλο και περισσότεροι γιατροί βλέπουν τα οφέλη για την υγεία και την αποτελεσματικότητα της ιατρικής χρήσης της κάνναβης για ποικίλες ιατρικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου West.

Πώς θεραπεύει η ιατρική χρήση της κάνναβης το σύνδρομο West

Το ΕΚΣ σας είναι ένα ρυθμιστικό δίκτυο[12] που παίζει ρόλο στη μείωση της δραστηριότητας των κρίσεων. Τα κανναβινοειδή αλληλεπιδρούν με αυτό το ρυθμιστικό δίκτυο.

[12] Wallace MJ, Blair RE, Falenski KW, Martin BR, DeLorenzo RJ ***“The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy”*** (Το ενδογενές κανναβινοειδές σύστημα ρυθμίζει τη συχνότητα και τη διάρκεια της κρίσης σε ένα μοντέλο επιληψίας του κροταφικού λοβού) *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Oct;307(1):129-37.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954810>

Περίληψη

“Αρκετές σειρές στοιχείων υποδηλώνουν ότι οι κανναβινοειδείς ενώσεις είναι αντισπασμωδικές. Ωστόσο, το αντισπασμωδικό δυναμικό των κανναβινοειδών και, επιπλέον, ο ρόλος του ενδογενούς κανναβινοειδούς συστήματος στη ρύθμιση της επιληπτικής δραστηριότητας δεν έχει δοκιμαστεί σε ένα *in vivo* μοντέλο επιληψίας που χαρακτηρίζεται από αυθόρμητες, επαναλαμβανόμενες κρίσεις. Εδώ, χρησιμοποιώντας το μοντέλο επιληψίας πιλοκαρπίνης αρουραίου, δείχνουμε ότι το εκχύλισμα κάνναβης Δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλης (10mg/kg) καθώς και το κανναβιμιμητικό 4,5-dihydro-2-methyl-4(4-morpholinylmethyl)-1-(1-naphthalenyl-carbonyl)-6H-pyrrolo[3,2,1-*i,j*]quinolin-6-one [R(+)]WIN55,212 (5mg/kg)] απέτρεψαν τελείως της αυθόρμητες επιληπτικές κρίσεις. Αντιστρόφως, η εφαρμογή του ανταγωνιστή του κανναβινοειδούς υποδοχέα CB1, το -(piperidin-1-yl-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamidehydrochloride (SR141716A), αύξησε σημαντικά τόσο τη διάρκεια όσο και τη συχνότητα των κρίσεων. Σε μερικά ζώα, ο ανταγωνισμός των υποδοχέων CB1 οδήγησε σε μια τέτοια διάρκεια των κρίσεων που παρατάθηκαν σε ένα επίπεδο που συνάδει με την κλινική κατάσταση *status epilepticus*. Επιπλέον, προσδιορίσαμε ότι κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμης χορήγησης πιλοκαρπίνης, οι τιμές της ενδογενούς 2-αραχιδονυλγλυκερόλης, του συνδέτη CB1, αυξήθηκαν σημαντικά εντός της περιοχής του εγκεφάλου του υπόκαμπου. Αυτά τα δεδομένα δεικνύουν όχι μόνο την αντισπασμωδική δράση εξωγενώς εφαρμοζόμενων κανναβινοειδών αλλά επίσης υποδηλώνουν ότι ο ενδογενής κανναβινοειδής τόνος ρυθμίζει τον τερματισμό και τη διάρκεια της κρίσης μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα CB1. Επιπλέον, οι κηλίδες Western και οι ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις αποκάλυψαν ότι η έκφραση της πρωτεΐνης του CB1 υποδοχέα αυξήθηκε σημαντικά σε όλες τις περιοχές CA του επιληπτικού υπόκαμπου. Με την επίδειξη ενός ρόλου για το ενδογενές κανναβινοειδές σύστημα στη ρύθμιση της επιληπτικής δραστηριότητας, αυτές οι μελέτες καθορίζουν ένα ρόλο για το ενδογενές κανναβινοειδές σύστημα στη ρύθμιση της νευροεκδήλωσης και υποδηλώνουν ότι η πλαστικότητα του υποδοχέα CB1 συμβαίνει με επιληψία”.

Το σώμα μας παράγει τα δικά του κανναβινοειδή, που αναφέρονται ως ενδοκανναβινοειδή και οι μελέτες δείχνουν ότι δρουν θετικά στη ρύθμιση της έντασης και της σοβαρότητας της κρίσης[13].

[13] Wallace MJ, Martin BR, DeLorenzo RJ ***“Evidence for a physiological role of endocannabinoids in the modulation of seizure threshold and severity”*** (Στοιχεία για τον φυσιολογικό ρόλο των ενδοκανναβινοειδών στη ρύθμιση του κατωφλίου και της σοβαρότητας των κρίσεων) *Eur J Pharmacol.* 2002 Oct 11;452(3):295-301.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359270>

Περίληψη

“Το αντισπασμωδικό αποτέλεσμα των κανναβινοειδών έχει αποδειχθεί ότι προκαλείται μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα κανναβινοειδούς CB(1). Η μελέτη αυτή ξεκίνησε για να αξιολογήσει τις επιδράσεις των ενδογενώς παρουσιαζόμενων κανναβινοειδών (ενδοκανναβινοειδή) στην

ένταση και την σοβαρότητα της κρίσης. Το αντισπασμωδικό αποτέλεσμα του ενδοκανναβινοειδούς, αραχιδονυλοαιθανολαμίνης (ανανδαμίδιο), αξιολογήθηκε στο μέγιστο μοντέλο ηλεκτροσόκ κρίσεων χρησιμοποιώντας αρσενικούς CF-1 ποντικούς και βρέθηκε ότι είναι ένα πλήρως αποτελεσματικό αντισπασμωδικό ($ED(50) = 50\text{mg/kg}$ ενδοπεριτοναϊκά). Το μεταβολικώς σταθερό ανάλογο του ανανταμιδίου, (R)-(20-cyano-16,16-dimetyldocosa-cis-5,8,11,14-tetraenyl)-1'-hydroxy-2'-propylamine (O-1812) επίσης προσδιορίστηκε ότι είναι ένα ισχυρό αντισπασμωδικό στο μέγιστο μοντέλο ηλεκτροσόκ ($ED(50) = 1,5\text{mg/kg}$ ip). Περαιτέρω, η προκαταρκτική αγωγή με τον εξειδικευμένο ανταγωνιστή του κανναβινοειδή υποδοχέα CB(1) N-(piperidin-1-yl-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamidehydrochloride (SR141716A) καταργεί πλήρως το αντισπασμωδικό αποτέλεσμα του ανανδαμιδίου καθώς και του O-1812 ($P < \eta = 0,01$, ακριβής δοκιμή Fisher), υποδεικνύοντας έναν αντισπασμωδικό μηχανισμό που προκαλείται από τον υποδοχέα CB(1) για αμφότερες τις ενδοκανναβινοειδείς ενώσεις. Επιπρόσθετα, η επίδραση του ενδογενούς τόνου στον κανναβινοειδή υποδοχέα CB(1) στο μέγιστο όριο σοβαρότητας της κρίσης εκτιμήθηκε με τη χρήση μόνο του SR141716A. Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι το SR141716A (10mg/kg ip) μείωσε σημαντικά το μέγιστο όριο κρίσης ($CC(50) = 14,27\text{ mA}$) σε σύγκριση με τα ζώα οχήματα ($CC(50) = 17,57\text{ mA}$) (λόγος ισχύος = 1,23, χαμηλότερο όριο εμπιστοσύνης = 1,06, ανώτερο όριο εμπιστοσύνης = 1,43), υποδεικνύοντας την παρουσία ενός ενδογενούς κανναβινοειδούς τόνου που ρυθμίζει την επιληπτική δραστηριότητα. Αυτά τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι το ανανδαμίδιο και το ανάλογο του, το O-1812, είναι αντισπασμωδικά σε ένα ολόκληρο ζωικό μοντέλο και περαιτέρω εμπλέκουν τον κανναβινοειδή υποδοχέα CB(1) υποδοχέα ως μείζονα ενδογενή θέση διαμόρφωσης κρίσεων”.

Οι έρευνες δείχνουν ότι τα κανναβινοειδή που αλληλεπιδρούν με τον κανναβινοειδή υποδοχέα 1 (CB1) βοηθούν στη μείωση ή την εξάλειψη των επιληπτικών κρίσεων[14]. Ο υποδοχέας CB1, όταν διεγείρεται, ελαττώνει τη νευροδιαβίβαση, μια διαδικασία όπου ο τερματισμός της ίνας του νευρωνικού άξονα του νεύρου απελευθερώνει νευροδιαβιβαστές ή μόρια σηματοδότησης που δεσμεύονται και αντιδρούν στους υποδοχείς στην επέκταση ενός άλλου νευρώνα και παράγουν μια συνολική μείωση της νευρωνικής διέγερσης.

[14] Mária R. Karlócai, Kinga Tóth, Masahiko Watanabe, Catherine Ledent, Gábor Juhász, Tamás F. Freund, Zsófia Maglóczy “**Redistribution of CB1 Cannabinoid Receptors in the Acute and Chronic Phases of Pilocarpine-Induced Epilepsy**” (Ανακατανομή CB1 κανναβινοειδών υποδοχέων στις οξείες και χρόνιες φάσεις της επιληψίας που προκαλείται από πιλοκαρπίνη) *PLoS One*. 2011;6(11):e27196.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208595/>

Περίληψη

“Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάδρομη συναπτική επικοινωνία και μπορεί να ελέγχει την εξάπλωση της δραστηριότητας σε ένα επιληπτικό δίκτυο. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο επιληψίας πιλοκαρπίνης του κροταφικού λοβού εξετάσαμε το πρότυπο έκφρασης του κανναβινοειδούς υποδοχέα Τύπου 1 (CB1-R) στον ιππόκαμπο των CD1 ποντικών σε χρόνους επιβίωσης 2 ωρών, 1 ημέρας, 3 ημερών και 2 μηνών (οξεία, λανθάνουσα και χρόνια φάση). Με βάση τα συμπτώματα συμπεριφοράς των οξέων κρίσεων, τα ζώα ταξινομήθηκαν ως ‘ασθενώς’ ή ως ‘έντονα’ επιληπτικά, χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κλίμακα Racine. Τα ποντίκια της ομάδας ασθενώς είχαν ήπιες επιληπτικές κρίσεις, ενώ οι κρίσεις στην ομάδα έντονα ήταν συχνές με έντονα κινητικά συμπτώματα και η πλειοψηφία αυτών των ζώων εμφάνιζε σκλήρυνση στη

χρόνια φάση. Στα δείγματα ελέγχου βρέθηκε η πιο έντονη χρώση των θετικών ινών CB1-R στο μοριακό στρώμα της οδοντωτής έλικας και στην *str. pyramidalis* της *cornu Ammonis*. Στα ζώα ασθενώς δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές σε κανένα χρόνο επιβίωσης σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Στα ζώα έντονα, ωστόσο, στην οξεία φάση, παρατηρήθηκε μαζική μείωση στα τερματικά χρώσης CB1-R στον ιππόκαμπο. Στην λανθάνουσα φάση η ανοσοαντιδραστικότητα CB1-R σταδιακά ανακτάται. Στη χρόνια φάση, η ανοσοχρώση CB1 στα σκληρωτικά δείγματα ήταν ισχυρότερη σε όλο τον ιππόκαμπο. Η ποσοτική ηλεκτρονική μικροσκοπική ανάλυση έδειξε αύξηση στον αριθμό θετικών CB1-R τερματικών στην οδοντωτή έλικα. Επιπλέον, ο αριθμός των σωματιδίων ανοσοσφαιρίνης αυξήθηκε σημαντικά στα GABAergic τερματικά. Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν μια προαγωνιστική καθοδική ρύθμιση των υποδοχέων CB1 στην οξεία φάση, πιθανότατα λόγω της εσωτερίκευσης του υποδοχέα, ακολουθούμενη από αντισταθμιστική ρύθμιση προς τα πάνω και βλάστηση στη χρόνια φάση της επιληψίας. Συμπερασματικά, οι μεταβολές στο πρότυπο έκφρασης του υποδοχέα CB1 που αποκαλύφθηκαν σε αυτή τη μελέτη σχετίζονται με τη σοβαρότητα της βλάβης του ιπποκάμπου που ξεκίνησε από οξείες κρίσεις που τελικά οδηγούν σε σκλήρυνση στις ευάλωτες περιοχές στη χρόνια φάση”.

Η ιατρική χρήση της κάνναβης για το σύνδρομο West αντιμετωπίζει συμπτώματα όπως τα ακόλουθα.

1. Κρίσεις και σύνδρομο West

Η ιατρική χρήση της κάνναβης έχει κερδίσει υποστήριξη από την Αμερικανική Εταιρεία Επιληψίας (American Epilepsy Society) και το Ίδρυμα Επιληψίας (Epilepsy Foundation) ως πιθανή θεραπεία για επιληπτικές κρίσεις και επιληψία. Πολλά άτομα που αγωνίζονται με μια διαταραχή κρίσεων βρίσκουν ότι η κάνναβη παρέχει μεγάλη ανακούφιση όταν χρησιμοποιείται με άλλα παραδοσιακά φάρμακα ή λαμβάνεται από μόνη της. Άλλοι άνθρωποι που πάσχουν από επιληπτικές κρίσεις που δεν μπορούν να ανεχθούν φάρμακα για τις επιληπτικές κρίσεις έχουν χρησιμοποιήσει με επιτυχία την κάνναβη για τον έλεγχο των κρίσεων τους.

Medical weed has gained support from the American Epilepsy Society and Epilepsy Foundation as a **potential treatment for seizures and epilepsy.**



Η CBD έχει δώσει κάποιες θετικές επιδράσεις στα διαφορετικά συστήματα του σώματος και δεν είναι ψυχοδραστική όπως η THC και συνεπώς δεν παράγει την γνωστή μας “ευφορικότητα”. Αυτά τα θετικά αποτελέσματα κάνουν την

CBD τόσο αποτελεσματική στη μείωση των επιληπτικών κρίσεων σε ορισμένους ασθενείς. Πρόσφατα, διάφορες μελέτες δείχνουν ότι συγκεκριμένα φυτικά προϊόντα CBD[15] είναι ευεργετικά για τη θεραπεία ορισμένων ομάδων ατόμων με επιληψία που δεν ανταποκρίνονται στις συνήθεις θεραπείες.

[15] **“Treating Seizures and Epilepsy”** (Θεραπεία επιληπτικών κρίσεων και επιληψίας)

<https://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/other-treatments-approaches/medical-marijuana-and-epilepsyhttps%3A/products.marijuanadoctors.com/products/cbd>

Μερικές καλές ποικιλίες για να προσπαθήσεις να βοηθηθείς στην αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων είναι:

- * Charlotte’s Web (sativa)
- * Larry Bird Kush (hybrid)
- * Kushberry (indica)
- * Grapefruit Kush (hybrid)

Σε μια γνωστή περίπτωση ιατρικής χρήσης της κάνναβης σε παιδιά[16], η Charlotte Figi, ένα μικρό κορίτσι που υπέφερε από επιληπτικές κρίσεις, άρχισε θεραπείες με έλαιο κάνναβης σε ηλικία 5 ετών. Το έλαιο ήταν χαμηλό σε περιεκτικότητα σε THC αλλά υψηλό σε CBD. Αφού η Charlotte πήρε το έλαιο κάνναβης, τόσο η ένταση όσο και η συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων μειώθηκαν σημαντικά και έτσι η ποικιλία αυτή ονομάστηκε Charlotte’s Web. Εάν το παιδί σου παίρνει συμβατικά φάρμακα κατά των κρίσεων για την πάθηση και του προκαλούν ναυτία και έμετο, η ιατρική χρήση της κάνναβης μπορεί να βοηθήσει στο να περιοριστεί αυτή την επίδραση.

[16] **“Marijuana stops child's severe seizures”** (Η κάνναβη σταματά τις σοβαρές επιληπτικές κρίσεις παιδιού) <https://edition.cnn.com/2013/08/07/health/charlotte-child-medical-marijuana/>

2. Τρόμος ή μυϊκός σπασμός και σύνδρομο West

Το τίναγμα των μυών και οι τρόμοι είναι άλλα κοινά συμπτώματα του συνδρόμου West. Δεν είναι το ίδιο με τις επιληπτικές κρίσεις. Το άγχος μπορεί να αυξήσει αυτούς τους σπασμούς. Τα φάρμακα, όπως κάνναβη και η θεραπεία του συνδρόμου West, προορίζονται για την ενίσχυση της χαλάρωσης για να μετριάσουν αυτή την αντίδραση στο στρες και να μειώσουν τους τρόμο σε μερικά άτομα.

Υπάρχει μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ του πόσο σοβαρά είναι τα συμπτώματα και της ψυχολογικής ή σωματικής ευεξίας και του πόσο ενεργά είναι τα άτομα. Η ιατρική χρήση της κάνναβης θα μπορούσε ενδεχομένως να

επηρεάσει οποιονδήποτε από αυτούς τους παράγοντες. Οι ποικιλίες της κάνναβης για το σύνδρομο West για να δοκιμάσει κάποιος για τον έλεγχο του τρόμου είναι:

- * Snoop Dogg OG (indica)
- * Purple Wreck (indica)
- * Shishkaberry (indica)

3. Σοβαρή κεφαλαλγία και άκαμπτος λαιμός και το σύνδρομο West

Πάνω από 30 χρόνια πριν, οι επιστήμονες ανακάλυψαν πώς τα βιοενεργά συστατικά της κάνναβης μιμούνται τα ενδοκανναβινοειδή του σώματός μας. Αυτά τα νευρο-χημικά ελέγχουν τους υποδοχείς του εγκεφάλου μας που είναι υπεύθυνοι για την εξισορρόπηση του πόνου και της φλεγμονής.

Οι γιατροί επισημαίνουν ότι τόσο τα ψυχοδραστικά όσο και τα μη ψυχοδραστικά είδη φαρμάκων με βάση τη κάνναβη λειτουργούν καλά για σχεδόν όλους τους τύπους πονοκεφάλων. Η THC και η CBD[17], καθώς και άλλα κανναβινοειδή στην κάνναβη, εξαλείφουν την κεφαλαλγία που προκαλεί φλεγμονή αλληλεπιδρώντας με τους υποδοχείς CB1 του σώματος.

[17] “**CBD vs. THC**” (CBD εναντίον THC) <https://www.marijuanadoctors.com/resources/cbd-vs-thc/>

Για πονοκεφάλους, δοκιμάστε αυτές τις ποικιλίες:

- * Purple Urkle (indica)
- * Green Crack (sativa)
- * Kryptonite (hybrid)
- * Lemon Kush (hybrid)

4. Άγχος και σύνδρομο West

Εάν εσύ ή ο γιατρός σας πιστεύετε ότι το βρέφος σου μπορεί να έχει άγχος που σχετίζεται με τα συμπτώματα του συνδρόμου West, η ιατρική χρήση της κάνναβης μπορεί να βοηθήσει και με αυτό, καθώς οι μελέτες υποδηλώνουν την θετική επίδραση της κάνναβης στο άγχος. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη, μια ομάδα ερευνητών διαπίστωσε ότι τουλάχιστον 10 ρουφηξιές κάνναβης[18] με υψηλή περιεκτικότητα τόσο σε THC όσο και σε CBD οδήγησαν σε ουσιαστικές μειώσεις στο αυτοαναφερόμενο στρες και δύο ρουφηξιές με οποιοδήποτε επίπεδο περιεκτικότητας THC και CBD μείωσε το άγχος. Προφανώς, ένα βρέφος θα πρέπει να πάρει την κάνναβη με έναν διαφορετικό τρόπο.

[18] Cuttler C, Spradlin A, McLaughlin RJ “**A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect**” (Μια φυσιολογική εξέταση των αντιληπτών επιδράσεων της κάνναβης σε αρνητικές επιπτώσεις) *J Affect Disord.* 2018 Aug 1;235:198-205.

Περίληψη

“ΙΣΤΟΡΙΚΟ: Η κάνναβη χρησιμοποιείται συνήθως για την ανακούφιση των συμπτωμάτων αρνητικής επίπτωσης. Ωστόσο, μια μικρή έρευνα έχει εξετάσει τις οξείες επιδράσεις της κάνναβης στις αρνητικές επιπτώσεις στην καθημερινή ζωή. Αυτή η μελέτη παρέχει ένα φυσιολογικό υπόβαθρο των αντιληπτών αλλαγών στα συμπτώματα της κατάθλιψης, του άγχους και του στρες ως συνάρτηση της δόσης και της συγκέντρωσης της Δ9 τετραϋδροκανναβινόλης (THC) και της κανναβιδιόλης (CBD).

ΜΕΘΟΔΟΣ: Τα δεδομένα από την εφαρμογή Strainprint™ (η οποία παρέχει στους χρήστες κάνναβης για ιατρικούς σκοπούς, ένα μέσο παρακολούθησης των αλλαγών στα συμπτώματα ως συνάρτηση διαφορετικών δόσεων και χημειοτύπων κάνναβης) αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας πολυεπίπεδη μοντελοποίηση. Συνολικά, αναλύθηκαν 11.953 παρακολουθούμενες συνεδρίες (3.151 για κατάθλιψη, 5.085 για άγχος και 3.717 για στρες).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι χρήστες κάνναβης για ιατρικούς σκοπούς αντιλήφθηκαν μείωση κατά 50% στην κατάθλιψη και μείωση κατά 58% του άγχους και του στρες μετά τη χρήση κάνναβης. Δύο ρουφηξιές ήταν επαρκείς για να μειώσουν τις εκτιμήσεις της κατάθλιψης και του άγχους, ενώ οι 10+ εισπνοές παρήγαγαν τις μεγαλύτερες αντιληπτές μειώσεις του στρες. Η κάνναβη με υψηλή περιεκτικότητα CBD (> 9,5%) / χαμηλή περιεκτικότητα THC (<5,5%) συσχετίστηκε με τις μεγαλύτερες αλλαγές στις εκτιμήσεις κατάθλιψης, ενώ η κάνναβη με υψηλή περιεκτικότητα CBD (> 11%) / υψηλή περιεκτικότητα σε THC (> 26,5%) παρήγαγε τις μεγαλύτερες αντιληπτές επιδράσεις στο στρες. Δεν εντοπίστηκαν καθόλου οι αλλαγές στην αντιληπτή αποτελεσματικότητα της κάνναβης. Ωστόσο, τα βασικά συμπτώματα της κατάθλιψης (αλλά όχι του άγχους ή του στρες) φαίνεται ότι επιδεινώνονται στις χρονικές/παρακολουθούμενες συνεδρίες.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ: Οι κύριοι περιορισμοί είναι ο αυτοεπιλεγμένος χαρακτήρας του δείγματος και η αδυναμία ελέγχου για αναμενόμενα αποτελέσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η κάνναβη μειώνει τα αντιληπτά συμπτώματα αρνητικής επίδρασης βραχυπρόθεσμα, αλλά η συνεχιζόμενη χρήση μπορεί να επιδεινώσει τα βασικά συμπτώματα κατάθλιψης με την πάροδο του χρόνου”.

Η ομάδα χρησιμοποίησε μια καναδική εφαρμογή, το Strainprint, για την παρακολούθηση της ιατρικής χρήσης κάνναβης και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων για περίπου 280 υγειονομικά προβλήματα. Η ομάδα αξιολόγησε περίπου 12.000 ενήλικες για αυτή τη μελέτη, οι οποίοι παρακολούθησαν τα συμπτώματά τους, συμπεριλαμβανομένου του άγχους, με την εφαρμογή. Περίπου 20 λεπτά μετά τη χορήγηση της κάνναβης, οι χρήστες έπρεπε να αναφέρουν τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων τους χρησιμοποιώντας μια κλίμακα από το ένα έως το 10. Συνολικά, οι χρήστες ανέφεραν μείωση κατά 58% των επιπέδων του άγχους τους.

Οι ποικιλίες κάνναβης για την αντιμετώπιση του άγχους στο σύνδρομο West περιλαμβάνουν:

- * Chocolate Chunk (indica)
- * Granddaddy Purple (indica)
- * Northern Lights (indica)
- * Girl Scout Cookies (hybrid)

Παρενέργειες της κάνναβης για ιατρικούς σκοπούς

Η χρήση της κάνναβης μπορεί να οδηγήσει σε παρενέργειες όπως:

- * Ξηρό στόμα: Η πόση νερού μπορεί να βοηθήσει με αυτό.
- * Κόκκινα ή ξηρά μάτια: Η χρήση οφθαλμικών σταγόνων μπορεί να ανακουφίσει τα ξηρά ή κόκκινα μάτια.
- * Ζάλη: Να ανασηκώνεσαι αργά. Εάν αισθανθείς ζάλη, προσπάθησε να καθίσεις αν είναι δυνατόν.
- * Αντιδράσεις πανικού: Αυτές είναι μόνο προσωρινές και φεύγουν καθώς περνά η επίδραση της κάνναβης.
- * Μειωμένη μνήμη: Η μνήμη αποκαθίσταται όταν περνά η επίδραση.

Η κάνναβη επιδρά στο κεντρικό νευρικό μας σύστημα. Θα μπορούσε να το επιβραδύνει πάρα πολύ όταν συνδυάζεται με τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης, όπως η αναισθησία. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν κάνναβη θα πρέπει να σταματήσουν να χρησιμοποιούν κάνναβη τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από μια προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση.

Οι καλύτεροι τρόποι χρήσης της κάνναβης για το σύνδρομο West

Η κάνναβη για ιατρικούς σκοπούς μπορούν να ληφθούν με πολλούς τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της εισπνοής καπνού ή ατμού και της κατανάλωσης βρώσιμων. Δεδομένου ότι το σύνδρομο West επηρεάζει κυρίως τα βρέφη, μπορεί να είναι η προτιμώμενη μέθοδος χορήγησης η χρήση μιας υγρής μορφής κάνναβης, ιδιαίτερα ένα εκχύλισμα CBD σε έλαιο. Μπορείς να χρησιμοποιήσεις μια σύριγγα ή σταγονόμετρο για να μετρήσεις τη δοσολογία και να χορηγήσεις τη δόση στο βρέφος. Συνήθως η δοσολόγηση ξεκινά από μια πολύ χαμηλή δόση (πχ. μια σταγόνα) για να παρατηρήσεις τον αντίκτυπο που θα έχει στη μείωση ή στην εξάλειψη των επιληπτικών κρίσεων και, στη συνέχεια, γίνεται σταδιακή αύξηση στην δόση σύμφωνα με τις συμβουλές του θεράποντα ή με τις ανάγκες.

Και τα άλλα πόσιμα σκευάσματα μπορεί να είναι επίσης μια επιλογή. Μπορείς να συνεργαστείς με τον θεράποντα για να συζητήσετε την καλύτερη δοσολογία και τη μέθοδο χρήσης της κάνναβης για τα συμπτώματα του συνδρόμου West του μωρού σου.

Ιατρική χρήση της κάνναβης και κανναβιδιόλη (CBD)



(Αναδημοσίευση με μετάφραση από: **Infantile Spasms Project**, “Medical Marijuana and Cannabidiol (CBD)”

<https://infantilespasmsproject.org/index.php/medical-marijuana>, 08 May 2019)

Τα τελευταία χρόνια έχει ανανεωθεί το ενδιαφέρον για το θεραπευτικό δυναμικό της κάνναβης (και των παραγώγων της) για μυριάδες καταστάσεις όπως η επιληψία και ειδικά οι βρεφικοί σπασμοί. Αυτός ο υπερβάλλων ενθουσιασμός πηγάζει από τις γονικές μαρτυρίες στα ηλεκτρονικά μέσα και τις αναφορές του τύπου για επιτυχία σε μεμονωμένους ασθενείς. Παρόλο που το διαδίκτυο είναι γεμάτο από μαρτυρίες που εκθειάζουν την αρετή της ιατρικής χρήσης της κάνναβης, δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία και ιδιαίτερα δεν υπάρχουν τα δεδομένα ασφάλειας εκείνα που χρειάζονται για να συστήσουμε τη χρήση της για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων στις περισσότερες περιπτώσεις. Αυτό σημαίνει ότι μια σειρά κλινικών δοκιμών έδειξε ότι μια φαρμακευτική συνταγοποίηση της κανναβιδιόλης (Epidiolex®, GW Pharmaceuticals) είναι αποτελεσματική στη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο Lennox-Gastaut (μια μορφή επιληψίας που ακολουθεί συχνά τους παιδικούς σπασμούς) καθώς και στο σύνδρομο Dravet (μια μορφή επιληψίας που είναι ξεχωριστά διακριτή από τους παιδικούς σπασμούς). Οι μελέτες αυτές έδωσαν τη βάση για την έγκριση του Epidiolex από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (United States Food and Drug Administration, FDA). Σημαντικά, η αποτελεσματικότητα του Epidiolex δεν έχει επιβεβαιωθεί εκτός αυτών των δύο ειδικών μορφών

επιληψίας. Η έγκριση του Epidiolex από την FDA και η μελέτη για την κατάχρηση, οδήγησαν την Αμερικανική Υπηρεσία Δίωξης Ναρκωτικών (United States Drug Enforcement Agency, DEA)) να αναταξινομήσει το Epidiolex (αλλά όχι άλλη μορφή της κανναβιδιόλης) ως φάρμακο του Πίνακα V, υποδεικνύοντας ότι υπάρχει μια αποδεκτή ιατρική χρήση και χαμηλή πιθανότητα κατάχρησης.

Σε αυτό το σημείο, το Epidiolex είναι νόμιμο στις ΗΠΑ, αν και η νομική του κατάσταση ως ενός παραγώγου από την κάνναβη είναι ασαφές σε άλλες χώρες. Στις ΗΠΑ, τα περισσότερα προϊόντα κανναβιδιόλης, εξαιρουμένων εκείνης της κανναβιδιόλης που προέρχονται από την κάνναβη, παραμένουν παράνομα σε ομοσπονδιακό επίπεδο, αλλά παραμένει η αντιφατική και σε σύγχυση κατάσταση νομιμότητας σε πολλές πολιτείες, με μια σειρά νομοθετήσεων για την ιατρική χρήση της κάνναβης. Μια σειρά νομικών κινδύνων εξακολουθεί να περιβάλλει τη χρήση και την κατασκευή των περισσότερων προϊόντων που είναι πλούσια σε κανναβιδιόλη, εξαιρουμένου του Epidiolex. Ως εκ τούτου, παιδιά, γονείς, “συνταγογραφούντες” γιατροί και “παρασκευαστές” (καλλιεργητές / διανομείς) σκευασμάτων κάνναβης σε όλες τις πολιτείες είναι δυνητικά ευάλωτοι στη σύλληψη και στην ομοσπονδιακή δίωξη. Επιπλέον, η κατοχή και η διαχείριση αυτών των προϊόντων απαγορεύεται επισήμως στα περισσότερα νοσοκομεία λόγω της εποπτείας της DEA και της χορήγησης άδειας. Τούτου λεχθέντος, δεν γνωρίζουμε καμία περίπτωση στις ΗΠΑ στην οποία ένας γονέας, πάροχος υγειονομικής περίθαλψης ή ένα νοσοκομείο έχει διωχθεί ή έχει αντιμετωπίσει άλλες πειθαρχικές ενέργειες για τη χρήση, τη χορήγηση ή τη σύσταση θεραπείας που προέρχεται από κάνναβη σε μια καλή την πίστη προσπάθεια για την αντιμετώπιση της επιληψίας.

Όσον αφορά οποιοδήποτε προϊόν κανναβιδιόλης, είναι επικίνδυνο να δοκιμάσεις αυτές τις θεραπείες χωρίς να ενημερώσεις τους γιατρούς του παιδιού σου, ειδικά εκείνους που συνταγογραφούν άλλα φάρμακα. Τα πιο εύκολα διαθέσιμα σκευάσματα κάνναβης για χρήση σε ιατρικούς σκοπούς περιέχουν πολυάριθμες (περισσότερες από 100) χημικές ουσίες που προέρχονται από το φυτό, πολλές από τις οποίες μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα συνήθη συνταγογραφούμενα φάρμακα. Υπάρχουν αναμφισβήτητα ενδείξεις ισχυρής αλληλεπίδρασης μεταξύ της κανναβιδιόλης (CBD) και κλοβαζάμης (Onfi®, Frizium®), έτσι ώστε τα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη στο αίμα (N-desmethyclobazam ή norclobazam) μπορεί να αυξηθούν σημαντικά. Αντίθετα, η έκθεση σε κλοβαζάμη φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα

στο αίμα ενός ενεργού μεταβολίτη της κανναβιδιόλης (7-OH-κανναβιδιόλη). Αυτή η επίδραση στον μεταβολισμό της κλοβαζάμης μπορεί να εξηγεί την ευνοϊκή ανταπόκριση σε ορισμένους ασθενείς, καθώς και μερικές παρενέργειες που έχουν αποδοθεί στην κανναβιδιόλη.

Υπάρχουν προσπάθειες που βρίσκονται σε εξέλιξη για την αυστηρή αξιολόγηση της πιθανής χρησιμότητας της ιατρικής χρήσης της κάνναβης για τη θεραπεία των παιδικών σπασμών. Οι ακόλουθες αναφορές αντικατοπτρίζουν μια δειγματοληψία μελετών που υποδηλώνουν, αλλά δεν αποδεικνύουν, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια:

Δυνητική αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών παιδικών σπασμών και του συνδρόμου Lennox-Gastaut

Αυτή η μελέτη[1], η οποία διεξάγεται από ερευνητές του UCLA που διαχειρίζονται αυτόν τον ιστότοπο, είναι μια παρουσίαση μιας ηλεκτρονικής έρευνας σε γονείς που έχουν χορηγήσει παρασκευάσματα κάνναβης εμπλουτισμένα με CBD στα παιδιά τους για τη θεραπεία της σοβαρής επιληψίας, συμπεριλαμβανομένων πολλών ασθενών με βρεφικούς σπασμούς. Μεταξύ 200 ερωτηθέντων, 117 είχαν πράγματι χορηγήσει προϊόντα CBD στα παιδιά τους. 53 παιδιά υπέφεραν από παιδικούς σπασμούς ή/και το σύνδρομο Lennox-Gastaut. Πάνω από το 90% ανέφεραν μειώσεις στη συχνότητα των κρίσεων και το 13% ανέφερε το σταμάτημα των κρίσεων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν μέτριες. Μεταξύ της μειοψηφίας των γονέων που ήταν ικανοί και πρόθυμοι να αναφέρουν την ακριβή δόση CBD, η τυπική δόση ήταν 4mg/kg/ημέρα. Η δοσολογία δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των παιδιών που είχαν ή δεν είχαν βελτίωση.

[1] Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, Hung P, Lerner JT, Sankar R ***“Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome”*** (Η αντιληπτή αποτελεσματικότητα των εκχυλισμάτων κάνναβης εμπλουτισμένων με κανναβιδιόλη για τη θεραπεία της παιδιατρικής επιληψίας: Ενδεχόμενος ρόλος για τους παιδικούς σπασμούς και το σύνδρομο Lennox-Gastaut) *Epilepsy Behav.* 2015 Jun;47:138-41.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25935511>

Περίληψη

“ΛΟΓΙΚΗ: Υπάρχει μεγάλη ανάγκη για ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπείες για τη θεραπεία των παιδικών σπασμών (infantile spasms, IS) και του συνδρόμου Lennox-Gastaut (Lennox Gastaut syndrome, LGS). Με βάση ανεπίσημες αναφορές και περιορισμένη εμπειρία σε μια ανοιχτή δοκιμή, η κανναβιδιόλη (cannabidiol, CBD) έλαβε τεράστια προσοχή ως πιθανή θεραπεία για την παιδική επιληψία και κυρίως το σύνδρομο Dravet. Υπάρχει, ωστόσο, ελάχιστη ένδειξη συγκεκριμένης χρησιμότητας για τη θεραπεία των IS και LGS. Προσπαθήσαμε να τεκμηριώσουμε τις εμπειρίες των παιδιών με IS ή/και LGS που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με παρασκευάσματα κάνναβης εμπλουτισμένα με CBD.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Διεξήγαμε μια σύντομη επιγραφμική έρευνα στους γονείς που διέθεταν παρασκευάσματα εμπλουτισμένα με CBD για τη θεραπεία της επιληψίας των παιδιών τους. Προσυπογράψαμε ειδικά γονείς παιδιών με IS και LGS και εστιάσαμε σε αντιληπτή αποτελεσματικότητα, δοσολογία και ανεκτικότητα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στους ερωτηθέντες της έρευνας περιλαμβάνονται 117 γονείς παιδιών με επιληψία που είχαν χορηγήσει προϊόντα CBD στα παιδιά τους και συμφώνησαν να μοιραστούν τις εμπειρίες τους στην έρευνα μας. Εντοπίσαμε 53 παιδιά των οποίων οι γονείς ανέφεραν διάγνωση IS ή/και LGS. Το 92% των γονέων ανέφερε μείωση των επιληπτικών κρίσεων και το 13% ανέφερε πλήρη ελευθερία από τις κρίσεις. Το 89% ανέφερε ότι η βελτίωση (ή επιδείνωση) συνέβη εντός 2 εβδομάδων. Η μέση ηλικία εμφάνισης επιληψίας ήταν 4,0 μήνες (IQR 3,0-7,0) και ο διάμεσος αριθμός των αποτυχημένων φαρμάκων πριν από την CBD ήταν 8 (IQR 5-12). Μεταξύ των ασθενών με IS (n = 45), το ποσοστό των ασθενών που απέτυχαν ειδικά στην ορμονική θεραπεία (πρεδνιζολόνη ή/και ACTH) και στην βιγκαμπατρίνη (vigabatrin) πριν από τη χρήση της CBD ήταν 62% και 73% αντίστοιχα. Μεταξύ της μεγαλύτερης κοόρτης (IS ή/και LGS), το 57% είχε αποτύχει στη κετογονόνο δίαιτα και το 15% είχε αποτύχει στη χειρουργική επέμβαση (χωρίς να συμπεριλαμβάνεται η Διέγερση Πνευμονογαστρικού Νεύρου / Vagus Nerve Stimulation, VNS) πριν από τη χρήση της CBD. Η μέση ηλικία κατά την έναρξη της CBD ήταν 3,6 έτη (IQR 2,0-4,3). Ο μικρότερος ασθενής ήταν ηλικίας 5 μηνών. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 6,9 μήνες (IQR 4,3-9,3). Το 85% των ερωτηθέντων ανέφερε ότι χρησιμοποίησε παρασκευάσματα με λόγο CBD:THC τουλάχιστον 15: 1. Ανάμεσα σε ένα περιορισμένο υποσύνολο ερωτηθέντων (n = 20) που ανέφεραν τόσο τη δόση ανά βάρος όσο και τη δόση CBD (mg/ημέρα), η μέση δοσολογία CBD με βάση το βάρος ήταν 4,0mg/kg/ημέρα (IQR 2,6-7,2). Το 94% των γονέων συνέχισε να χορηγεί την CBD τη στιγμή της ολοκλήρωσης της έρευνας. Οι γονείς ρωτήθηκαν για την παρουσία ή την απουσία 16 πιθανών εμφανίσεων ανεπιθύμητων παρενεργειών θεραπείας (treatment emergent adverse events, TEAEs) που συσχετίζονται συνήθως με αντιεπιληπτικά φάρμακα (antiepileptic drugs, AEDs). Οι γονείς ανέφεραν έναν μέσο όρο 5 TEAEs (IQR 3-10) που υπήρχαν πριν από την έκθεση στην CBD και έναν μέσο όρο του ενός TEAE (IQR 0-2) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CBD. Το 76% των γονέων ανέφερε επιτυχώς τη μείωση τουλάχιστον ενός φαρμάκου μετά την έναρξη της θεραπείας με CBD. Ένα υψηλό ποσοστό ερωτηθέντων ανέφερε βελτίωση στον ύπνο (53%), στην εγρήγορση (77%) και στην διάθεση (64%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CBD.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Παρόλο που η μελέτη αυτή υποδηλώνει έναν πιθανό ρόλο για την CBD στη θεραπεία του IS και του LGS, δεν αποτελεί αναπόφευκτη ένδειξη αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας. Από μεθοδολογική άποψη, αυτή η μελέτη είναι εξαιρετικά ευάλωτη σε φαινόμενα επιλογής (συμμετοχής) μεροληψίας και εικονικού φαρμάκου. Περαιτέρω μελέτη δικαιολογείται σαφώς και οι κατάλληλα ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι απαραίτητες για τη διαπίστωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας”.

Θεραπεία με κανναβιδιόλη των ανθεκτικών επιληπτικών σπασμών: μια μέλετη ανοικτής ετικέτας

Σε αυτή την μελέτη[2], ο Dr. Abati και οι συνεργάτες του αναφέρουν την ανταπόκριση 9 ασθενών με επιληπτικούς σπασμούς (βρεφικοί σπασμοί που εξακολουθούν να συνεχίζουν και στην παιδική ηλικία) σε καθαρή κανναβιδιόλη σε μια μικρή ανοιχτή μελέτη. Το 30-50% των παιδιών είχε μειώσει κατά τουλάχιστον 50% το βάρος των επιληπτικών κρίσεων στους 3 έως 12 μήνες και 2 παιδιά ήταν χωρίς κρίση σε 2 μήνες.

[2] Raffaele Capasso, Lorenzo Di Cesare Mannelli, Serena Silvestro, Santa Mammanna, Eugenio Cavalli, Placido Bramanti, Emanuela Mazzon **“Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy:**

Efficacy and Security in Clinical Trials” (Χρήση της κανναβιδιόλης στη θεραπεία της επιληψίας: Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές) *Molecules*. 2019 Apr;24(8):1459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6514832/>

Περίληψη

“ΛΟΓΙΚΗ: Οι επιληπτικοί σπασμοί είναι ένα σύνδρομο επιληψίας με έναρξη κατά τη βρεφική ηλικία και την πρώιμη παιδική ηλικία που συχνά συνδέεται με σημαντική γνωστική εξασθένηση και αναπτυξιακή καθυστέρηση. Οι επιληπτικοί σπασμοί που επιμένουν στην παιδική ηλικία είναι συνήθως εξαιρετικά ανθεκτικοί. Διεξάγουμε δοκιμή διερευνητικής νέας φαρμακευτικής ουσίας (*investigational new drug, IND*) για την αξιολόγηση της κανναβιδιόλης (*cannabidiol, CBD*) ως πιθανή επικουρική θεραπεία της ανθεκτικής επιληψίας. Από τα 54 άτομα που συμμετείχαν, 9 είχαν διάγνωση παιδικών ή επιληπτικών σπασμών. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της CBD στη θεραπεία επιληπτικών σπασμών.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Συμπεριλάβαμε στη μελέτη αυτή εννέα ασθενείς με ανθεκτική επιληψία και διάγνωση παιδικών ή επιληπτικών σπασμών. Συλλέξαμε δημογραφικές πληροφορίες και ιστορικό επιληψίας για κάθε ασθενή. Μετά από μια περίοδο αναφοράς ενός μηνός, οι ασθενείς ξεκίνησαν με CBD (*Epidiolex, GW Pharma*) σε δόση 5mg/kg/ημερησίως, αυξάνοντας κατά 5mg/kg/ημερησίως σε αρχική μέγιστη δόση των 25mg/kg/ημέρα. Ο αριθμός των ασθενών που έφτασαν σε κατάσταση να είναι ελεύθεροι από επιληπτικές κρίσεις καθώς και το ποσοστό ανταπόκρισης (μείωση κατά περισσότερο από 50% των επιληπτικών κρίσεων) προσδιορίστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας CBD 3,6,9 και 12 μηνών. Οι παρενέργειες του φαρμάκου καθώς και η γονική αναφορά υποκειμενικών γνωστικών και συμπεριφορικών αλλαγών σημειώθηκαν. Διεξήχθησαν επίσης νευροψυχολογικές δοκιμές κατά την έναρξη και μετά από 8 μήνες θεραπείας με CBD.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς κυμαίνονταν σε ηλικία από 2 έως 16 ετών (μέσος όρος 9 έτη). Η αιτιολογία των σπασμών περιελάμβανε 15q13 αλληλεπικάλυψη, μετάλλαξη *CASK, lissencephaly*, πολυμικρογλορία, σύμπλεγμα σκλήρυνσης σωληναρίων (3) και ιδιοπαθή (2). Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με μέσο όρο 8 αντισπασμωδικά φάρμακα, 6 είχαν διατροφική θεραπεία, 3 είχαν VNS και 1 είχε προηγούμενη χειρουργική επέμβαση επιληψίας. Συνολικά υπήρχε ποσοστό ανταπόκρισης στην CBD 37,5, 43, 50 και 30% σε 3, 6, 9, 12 μήνες. Τρεις ασθενείς ήταν ελεύθεροι από κρίσεις μετά από δύο μήνες θεραπείας. Οι γονείς ανέφεραν βελτίωση της εγρήγορσης, της λεκτικής ικανότητας / επικοινωνίας, των γνωστικών δυνατοτήτων. Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες παρατηρήθηκαν στο 90% των ασθενών ($n = 8$) και οι περισσότερες επιλύθηκαν με την ρύθμιση των αντιεπιληπτικών ή με τη ρύθμιση της δόσης CBD.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι η κανναβιδιόλη είναι ασφαλής, αποτελεσματική και καλά ανεκτή, υπογραμμίζοντας έτσι τις δυνατότητές της ως νέα θεραπευτική επιλογή για ανθεκτικούς επιληπτικούς σπασμούς και ενθαρρύνοντας περαιτέρω μελέτες”.

Μια μελέτη φάσης-2 με διάλυμα φαρμακευτικής ποιότητας συνθετικής κανναβιδιόλης για την θεραπεία ανθεκτικών παιδικών σπασμών

Στη μελέτη[3] αυτή ο Dr. Hussain και οι συνάδελφοί του έκαναν θεραπεία σε 9 ασθενείς με βρεφικούς σπασμούς οι οποίοι είχαν προηγουμένως αποτύχει στη θεραπεία με ACTH και vigabatrin. Παρόλο που 8 από τους 9 ασθενείς δεν παρουσίασαν ανταπόκριση, ένας ασθενής επέδειξε ταχεία λύση τόσο της υπαρρυθμίας όσο και των επιληπτικών κρίσεων (βρεφικοί σπασμοί). Αυτός ο μοναδικός ασθενής με ανταπόκριση υπέστη υποτροπή λίγο αργότερα. Δεδομένης της σοβαρότητας και της διάρκειας των παιδικών σπασμών σε

αυτήν την ομάδα, αυτό το μέτριο αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι η κανναβιδιόλη μπορεί παρ' όλα αυτά να είναι αποτελεσματική, ειδικά σε πληθυσμούς λιγότερο ανθεκτικούς. Περαιτέρω μελέτη δικαιολογείται σαφώς και αυτή η μελέτη σίγουρα δεν αποδεικνύει ότι η κανναβιδιόλη είναι (ή δεν είναι) αποτελεσματική και ασφαλής στη θεραπεία των βρεφικών σπασμών”.

[3] Shaun A. Hussain “*Treatment of infantile spasms*” (Θεραπεία των βρεφικών σπασμών) *Epilepsia Open*. 2018 Dec;3(Suppl Suppl 2):143–154.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6293071/>

Περίληψη

“ΛΟΓΙΚΗ: Τα περιορισμένα δεδομένα (Hussain et al. 2015) υποδεικνύουν ότι η κανναβιδιόλη (CBD) μπορεί να είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία των βρεφικών σπασμών (IS), συμπεριλαμβανομένων των ανθεκτικών περιπτώσεων. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει αυστηρότερα την αποτελεσματικότητα της συνθετικής CBD στη θεραπεία των IS.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Στρατολογήσαμε παιδιά ηλικίας 6 έως 36 μηνών με ασθενείς που είχαν αποτυχία στην θεραπεία τόσο με ACTH όσο και με vigabatrin. Εξαιρέσαμε τα παιδιά που έλαβαν clobazam, felbamate ή κετογονική δίαιτα, καθώς και τα παιδιά με οποιαδήποτε έκθεση σε κανναβινοειδή τον προηγούμενο μήνα. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολονύκτιο βίντεο-EEG (VEEG) για να επιβεβαιωθούν οι σπασμοί και να καθοριστούν η σοβαρότητα της υψαρρυθμίας. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πόσιμο διάλυμα συνθετικής κανναβιδιόλης φαρμακευτικής ποιότητας (COS, Insys Development Company, Chandler AZ) σε δόση 20mg/kg/ημέρα διαιρεμένη BID. Μετά από 14 ημέρες θεραπείας, οι ασθενείς επέστρεψαν για επαναλαμβανόμενη νυκτερινή μελέτη VEEG για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση και καταγράφηκαν τυχόν ανεπιθύμητες παρενέργειες (ΑΕ). Οι μελέτες VEEG αποχαρακτηρίστηκαν πλήρως και αναθεωρήθηκαν κατά ζεύγη (πριν και μετά τη θεραπεία) από έναν εξωτερικό τυφλό ηλεκτροεγκεφαλογράφο (DJD). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ελευθερία από σπασμούς και υψαρρυθμία την ημέρα 14.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Καταγράψαμε 9 ασθενείς (μέση ηλικία, 23 μήνες) με μακρά διάρκεια σε IS και πολλαπλές αποτυχίες θεραπείας (βλ. Πίνακα). Ο ασθενής #5 κατηγοριοποιήθηκε ως ανταποκρινόμενος. Το αρχικό φορτίο των IS αναφέρθηκε ως 2-3 συστοιχίες/ημέρα με 40 σπασμούς ανά σύμπλεγμα και επιβεβαιώθηκε στο βίντεο-EEG βάσης. Ο γονέας του ασθενούς δεν ανέφερε σπασμούς τις ημέρες 1-5 της θεραπείας με COS, ένα μόνο σύμπλεγμα την ημέρα 6 και χωρίς περαιτέρω σπασμούς στις ημέρες 7 έως 14. Η απουσία σπασμών και υψαρρυθμίας επιβεβαιώθηκε την 14η ημέρα με VEEG. Παρόλο που ο γονέας ανέφερε την υποτροπή των IS που παρατηρήθηκε την 18η ημέρα, το βάρος των σπασμών δεν επέστρεψε ποτέ στη γραμμή βάσης. Κατά την πιο πρόσφατη παρακολούθηση, συνεχίζει να λαμβάνει CBD σε μελέτη μακροπρόθεσμης ασφάλειας και είναι 4 εβδομάδες απαλλαγμένος από κρίσεις με συνδυασμό CBD (40mg/kg/ημέρα), vigabatrin και topiramate. Αντίθετα, 8 ασθενείς δεν εμφάνισαν ούτε κλινική ούτε ηλεκτρογραφική απόκριση. Υπήρχαν 5 άτομα με τουλάχιστον 1 ΑΕ και όλες ταξινομήθηκαν ως ήπιες. Αξιοσημείωτο είναι ότι ο ασθενής #7 αποσύρθηκε από τη μελέτη μετά από 5 ημέρες για να ακολουθήσει άλλη θεραπεία. Όσον αφορά τη φαρμακοκινητική, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της απόκρισης και των συγκεντρώσεων ορού CBD και 7-OH-CBD την ημέρα 14. Η κατώτατη συγκέντρωση της δόσης με βάση την δόση της CBD κυμαινόταν από 3 έως 5ng/mL/mg/kg σε όλες τις επισκέψεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η άμεση ανταπόκριση σε ένα μόνο ασθενή υποδηλώνει ότι η CBD μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των ανθεκτικών IS. Ωστόσο, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε το ενδεχόμενο ότι η ανταπόκριση σε ένα μόνο ασθενή αντιπροσωπεύει μια αυθόρμητη ή παροδική αλλαγή στο φορτίο των IS, ανεξάρτητα από την CBD. Περαιτέρω μελέτη, εξετάζοντας τόσο τα βραχυπρόθεσμα όσο και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, δικαιολογείται για να

αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της CBD στη θεραπεία των IS, ιδανικά σε έναν μεγαλύτερο και λιγότερο ανθεκτικό πληθυσμό”.

Σχολιασμός:

Αυτές οι μελέτες δεν παρέχουν επαρκείς αποδείξεις για να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι τα εκχυλίσματα κάνναβης με καθαρή CBD ή με πλούσια CBD είναι ασφαλή και αποτελεσματικά για τη θεραπεία παιδικών σπασμών. Όλοι οι ερευνητές επεσήμαναν την ανάγκη για καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές για την ορθή αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτών των προϊόντων. Αυτές οι μελέτες κατέδειξαν μεγάλες αποκλίσεις στο ποσοστό ανταπόκρισης και καμία δεν μπόρεσε να ελέγξει την επίδραση της μεροληψίας (πχ. με εικονικό φάρμακο). Παρά το ευνοϊκό ποσοστό ανταπόκρισης στη μελέτη Zhou και συνεργάτες, εξακολουθεί να είναι πολύ πιθανό η CBD να είναι αναποτελεσματική και ανασφαλής. Τα φανταστικά υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν από τους Zhou et al. και την παρατήρηση του Press et al. ότι οι ασθενείς που μετακόμισαν στο Κολοράντο ήταν πολύ πιο πιθανό να αναφέρουν ότι το όφελος υποδηλώνει ότι τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στη μεροληψία. Σε αυτό το σημείο όλα τα ποσοστά απόκρισης μέχρι σήμερα πρέπει να ερμηνεύονται με εξαιρετική προσοχή. Επί του παρόντος, διεξάγεται κλινική δοκιμή αξιολόγησης της πρώτης γραμμής χρήσης καθαρής συνθετικής κανναβιδιόλης.

(ClinicalTrials.gov NCT033421496

βλ. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421496?term=cannabidiol&cond=infantile+spasms&rank=1>).

Παιδική ανθεκτική επιληψία και κάνναβη



(Αναδημοσίευση με μετάφραση από: **Fundación CANNA** “Childhood refractory epilepsy and cannabis” <https://www.fundacion-canna.es/en/childhood-refractory-epilepsy-and-cannabis>, By Mariano Garcia de Palau)

Ο όρος “ανθεκτική επιληψία” χρησιμοποιείται για την περιγραφή περιπτώσεων όπου οι επιληπτικές κρίσεις είναι τόσο συχνές που περιορίζουν την ικανότητα του ασθενούς να ζήσει μια πλήρη ζωή όπως θα το ήθελε και σύμφωνα με την ψυχική και σωματική του ικανότητα ή όταν η αντισπασμωδική θεραπεία δεν ελέγχει την κρίση ή όταν οι παρενέργειες περιορίζουν την φυσιολογική ανάπτυξη του ατόμου.

Αξίζει να προβληματιστούμε για αυτόν τον ορισμό για μια στιγμή. Η ανθεκτική επιληψία μπορεί να είναι πολύ περιοριστική τόσο για τον ασθενή όσο και για το περιβάλλον του σπιτιού, ειδικά στα παιδιά. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι γονείς αντιμετωπίζουν ένα αβέβαιο μέλλον και με μικρή πρόοδο για τα παιδιά τους. Ανάλογα με τον τύπο της επιληψίας, οι πρώτες κρίσεις τείνουν να εμφανίζονται μεταξύ του πρώτου και του πέμπτου έτους ζωής. Τα παιδιά μπορεί να έχουν μεταξύ μιας κρίσης την εβδομάδα, στην πιο ήπια περίπτωση, και σε 30, 50, 70 ή ακόμα περισσότερες κρίσεις την ημέρα σε πολλές περιπτώσεις. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να εμφανιστούν ανά πάσα στιγμή ή μπορεί να ακολουθούν ένα πρότυπο (για παράδειγμα, όταν ο ασθενής κοιμάται ή χαλαρώνει ή μόλις ξυπνάει). Σε πολλές περιπτώσεις, οι ασθενείς εξαρτώνται όλο το εικοσιτετράωρο και έχουν γνωστικά και ψυχοκινητικά προβλήματα, που κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά, τα οποία μπορούν να περιορίσουν μόνιμα την ικανότητα εκμάθησης ή την κινητικότητα τους.

Ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται ακόμη και μια αναπηρική πολυθρόνα για να μετακινηθούν ή όταν είναι ξυπνητοί. Δεν έχουν συχνά λεκτική επαφή και δεν μπορούν να εκφράσουν αυτό που αισθάνονται. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ανάπτυξή τους περιορίζεται επίσης. Σε αυτές τις ηλικίες, θα πρέπει να αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον τους και να αναπτύσσουν τις δεξιότητες που θα χρειαστούν στο μέλλον, αλλά η ανθεκτική επιληψία αποτελεί τεράστιο πρόβλημα για την κανονική ανάπτυξη του ασθενούς.

Η επιληψία είναι μια νευρολογική διαταραχή που εκδηλώνεται ως αποτέλεσμα αλλαγής της δραστηριότητας νευρώνων σε κάποια περιοχή του εγκεφάλου. Αυτή η νευρωνική υπερευαισθησία μπορεί να μεταδοθεί από μια αρχική εστίαση σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Τότε συμβαίνουν οι επιληπτικές κρίσεις ή οι κρίσεις. Αυτές μπορεί να έχουν πολλές μορφές, ανάλογα με τον συγκεκριμένο τύπο επιληψίας.

Η επιληψία έχει πολλά αίτια. Μπορεί να εμφανιστεί μετά από τραυματισμό της κεφαλής, μηνιγγίτιδα, προβλήματα κατά τη γέννηση, μεταβολική αλλοίωση, κλπ. Άλλα είδη επιληψίας είναι γενετικής ή άγνωστης προέλευσης. Αυτές ονομάζονται ιδιοπαθείς επιληψίες. Η επιληπτική κρίση και η ίδια η ασθένεια προκαλούν πολλά γνωστικά και ψυχολογικά προβλήματα. Υπάρχει πάντα κάποιος βαθμός νευρωνικού θανάτου μετά από κάθε κρίση και αυτό καθορίζει τη βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη πρόγνωση.

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν είναι πάντα αποτελεσματικά στην εξάλειψη ή τη μείωση των κρίσεων. Χρησιμοποιούνται είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό. Στην τελευταία περίπτωση, αλληλεπιδράσεις μπορεί να προκληθούν μεταξύ των φαρμακευτικών προϊόντων, περιπλέκοντας έτσι τη χρήση τους. Υπάρχει επίσης μια σειρά πολύ συχνών ανεπιθύμητων παρενεργειών, όπως: κούραση, αύξηση βάρους, γαστρεντερικές διαταραχές, υπνηλία, τοξική ηπατίτιδα, υπεραμμωνίαση (δηλητηρίαση από αμμωνία), δερματικά εξανθήματα, εγκεφαλοπάθειες, αύξηση των συμπτωμάτων, αλλαγές συμπεριφοράς, φτωχή απόδοση στο σχολείο, ίλιγγος, απώλεια οπτικού πεδίου, κλπ.

Συνεπώς, οι ασθενείς που πάσχουν από συχνές κρίσεις επιληψίας αντιμετωπίζουν μερικά πολύ περίπλοκα ζητήματα όσον αφορά τη χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων και τις δευτερογενείς επιδράσεις που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι οποίες μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να απαιτούν νοσηλεία.

Ορισμένα κανναβινοειδή ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των νευρώνων, μειώνοντας την υπερ-ευαισθητοανταπόκριση που παρατηρείται σε ασθενείς με επιληψία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια και μετά από επιληπτικές κρίσεις, εντοπίζονται πολλές ελεύθερες ρίζες και φλεγμονώδεις εστίες οι οποίες είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνες για την εγκεφαλική βλάβη. Τα κανναβινοειδή όπως η CBD και η THC είναι αποτελεσματικά σε καταστάσεις νευροφλεγμονής και συμβάλλουν στη μείωση του οξειδωτικού στρες. Επομένως, έχουν ένα νευροπροστατευτικό, καθώς και ένα αντιεπιληπτικό, αποτέλεσμα. Σε πολλές περιπτώσεις, είναι απαραίτητο να συμπεριληφθεί κάποια ποσότητα THC στο μείγμα, προκειμένου να ολοκληρωθεί το αποτέλεσμα της CBD.

Όταν χρησιμοποιείς κανναβινοειδή από φυτικό εκχύλισμα, είναι σημαντικό να γνωρίζεις τη σύνθεση του προϊόντος. Αυτό πρέπει να αναλυθεί σωστά για να εξακριβωθεί η αναλογία κανναβινοειδών και να μπορεί να καθοριστεί η ακριβής δόση.

Μερικά από τα κύρια σύνδρομα που εμφανίζονται με ανθεκτική επιληψία παρατίθενται παρακάτω, για να δώσουμε μια ιδέα για την κατάσταση:

*** Σύνδρομο Dravet**

Αυτός είναι ένας τύπος παιδικής επιληψίας γενετικής προέλευσης, ανθεκτική στα αντιεπιληπτικά. Η συμπτωματολογία ξεκινάει από το πρώτο έτος της ζωής, με κλονικούς σπασμούς και επίσης με αφαιρετικές κρίσεων (petit mal), (δηλαδή είτε με γενικευμένες πολύπλοκες κρίσεις είτε απλά με απώλεια συνείδησης). Υπάρχει ποσοστό θνησιμότητας 14% κατά τη διάρκεια σπασμών ή κρίσεων. Οι ασθενείς συνεχίζουν να έχουν κρίσεις καθόλη τη διάρκεια της ζωής τους, καθώς και διανοητική αναπηρία (σοβαρή στο 50% των περιπτώσεων και μέτρια ή ήπια σε όλες τις άλλες).

Διαφορετικά αντιεπιληπτικά χρησιμοποιούνται, μόνα τους ή σε συνδυασμό. Σε πολλές περιπτώσεις ακολουθείται και μια κετογενής διατροφή. Οι ασθενείς μερικές φορές αντιμετωπίζονται επίσης με αντιψυχωτικά φάρμακα ή φάρμακα που προκαλούν ύπνο.

*** Σύνδρομο Lennox-Gastaut**

Αυτή είναι μια διαταραχή που συμβαίνει με πολλαπλούς τύπους επιληπτικών κρίσεων και τείνει να εκδηλωθεί πριν από την ηλικία των 4 ετών. Οι τονικές

κρίσεις εμφανίζονται με την κάμψη του λαιμού και του σώματος, την επέκταση των βραχιόνων και των ποδιών, και σύσπαση των μυών του προσώπου. Μπορεί επίσης να συνοδεύεται από έξαψη του προσώπου, έντονη μετακίνηση των ματιών και άπνοια. Οι επιληπτικές κρίσεις είναι μικρού μήκους και μπορεί να συμβούν νύχτα ή μέρα, χωρίς τακτικό χρονοδιάγραμμα. Οι ασθενείς συνήθως χάνουν την συνείδηση.

Μπορεί επίσης να υπάρχουν αφαιρετικές κρίσεις, με στιγμιαία απώλεια συνείδησης και πτώση. Τείνουν να είναι πολυανθεκτικές έναντι των κοινών αντιεπιληπτικών, τα οποία μπορεί να έχουν σοβαρές παρενέργειες.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα αντιεπιληπτικά που είναι αποτελεσματικά για έναν τύπο κρίσης μόνο επιδεινώνουν τους άλλους τύπους.

*** Σύνδρομο West**

Πρόκειται για σοβαρό τύπο επιληψίας, που εμφανίζεται συχνότερα μεταξύ του τρίτου και του δωδέκατου μήνα της ζωής. Μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικές αιτίες όπως εγκεφαλικές παραμορφώσεις ή δυσπλασίες, λοιμώξεις, μεταβολικές αλλοιώσεις ή σε γενετικές αιτίες. Παρουσιάζεται με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων με αιφνίδιες και συμμετρικές συσπάσεις των άκρων και πιθανή κάμψη ή επέκταση των άκρων. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί επίσης να εμφανιστεί έξαψη του προσώπου, μυδρίαση (διαστολή στις κόρες των ματιών) και υπεριδρωσία (υπερβολική εφίδρωση). Η ασθένεια αυτή συνοδεύεται επίσης από ψυχοκινητική καθυστέρηση, η οποία επηρεάζει τη γνωσιακή σφαίρα, την αλληλεπίδραση με το περιβάλλον και την κινητικότητα.

Ένα ειδικό μοτίβο που ονομάζεται υψαρρυθμία (παροξυσμικές ανωμαλίες) μπορεί να παρατηρηθεί σε ένα EEG (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα). Η θεραπεία αποτελείται από αντιεπιληπτικά, βενζοδιαζεπίνες, βιταμίνη B6, κορτικοειδή, κλπ. Οι ασθενείς έχουν ποσοστό θνησιμότητας 5%.

*** Σύνδρομο Dosse**

Αυτός ο τύπος επιληψίας εμφανίζεται μεταξύ του πρώτου και πέμπτου έτους της ζωής και είναι πιο διαδεδομένος στα αρσενικά. Τείνει να είναι ανθεκτική στα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Οι επιθέσεις περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις, μερικές φορές πτώσεις και απώλεια μυϊκού τόνου. Το 40% των ασθενών πάσχουν από νοητική καθυστέρηση ή αναπηρία.

Εκτός από τα σύνδρομα που περιγράφηκαν παραπάνω, υπάρχουν πολλές μορφές επιληψίας που δεν έχουν ταξινομηθεί και δεν έχουν αιτιώδη διάγνωση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, είναι δύσκολο να δοθούν κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας σε σχέση με το καταλληλότερο αντιεπιληπτικό για τον συγκεκριμένο τύπο κρίσης ή συνδρόμου.

Τι πρέπει να περιμένουμε όταν ξεκινάμε τη θεραπεία με CBD σε έναν ασθενή παιδί που πάσχει από ανθεκτική επιληψία;

Στις περισσότερες περιπτώσεις (65%), ο αριθμός και η συχνότητα εμφάνισης των κρίσεων μπορεί να μειωθεί. Σε ορισμένους ασθενείς, υπάρχει αλλαγή στον τύπο της τοποθέτησης και μείωση της έντασης. Τα παιδιά είναι πιο ήσυχα, επιτρέποντάς τους να χρησιμοποιούν το μυαλό τους για άλλα απαραίτητα καθήκοντα και δεξιότητες. Οι γονείς συχνά παρατηρούν ότι είναι “πιο συνδεδεμένα” (με το περιβάλλον).

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν σοβαρές γνωστικές ανεπάρκειες σε πολλές περιπτώσεις και οι επιπτώσεις της CBD σε ένα γνωστικό και ψυχοκινητικό επίπεδο είναι εύκολο να εκτιμηθούν. Οι ασθενείς σχετίζονται καλύτερα με το περιβάλλον τους, αλληλεπιδρούν ενεργά κάτι που δεν έκαναν πριν και σε πολλές περιπτώσεις βελτιώσουν τις σχολικές τους επιδόσεις, δίνοντας μια πραγματική ώθηση στο ηθικό στο περιβάλλον του ασθενούς. Είναι σημαντικό να έχουμε κατά νου ότι σε τέτοιες περιπτώσεις, μια μικρή βελτίωση μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό βήμα προς τα εμπρός. Πρόκειται για πολύ περίπλοκες περιπτώσεις και η διατήρηση των παιδιών σταθερών είναι ένα δύσκολο έργο, δεδομένου ότι η εμφάνιση των κρίσεων εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των συναισθηματικών, που συχνά αποτυγχάνουμε να λάβουμε υπόψη. Να θυμάστε ότι πολλοί ασθενείς δεν έχουν λεκτική γλώσσα. Επειδή δεν μπορούν να μιλήσουν, δεν μπορούν να εκφράσουν τα συναισθήματά τους και δεν μπορούν να επικοινωνήσουν σωστά. Σε πολλά παιδιά, αυτό δημιουργεί απογοήτευση που μπορεί να οδηγήσει σε αυτοτραυματισμό ή επιθετικότητα. Η CBD μπορεί επίσης να συμβάλει στην εξομάλυνση αυτών των καταστάσεων σε πολλές περιπτώσεις.

Η πλειοψηφία των ασθενών έχουν εξαντλήσει τις ισχύουσες θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις και η CBD είναι συνεπώς μια πολύ ενδιαφέρουσα πηγή,

δεδομένης της χαμηλής τοξικότητας και της αποτελεσματικότητάς της ως αντιεπιληπτικού.

Ενδείκνυται η THC για τη θεραπεία της ανθεκτικής επιληψίας;

Πριν από πέντε χιλιάδες χρόνια, οι Κινέζοι χρησιμοποιούσαν ήδη κάνναβη sativa για τη θεραπεία της επιληψίας και μπορούμε να είμαστε σίγουροι ότι οι ποικιλίες αυτές είχαν λόγο THC/CBD τουλάχιστον 1/1.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η CBD συνδυάζεται με ποσοστό THC μικρότερο από 0,2%, αυτή η περιεκτικότητα απαντάτε για παράδειγμα, σε έλαια, καθιστώντας το προϊόν νόμιμο.

Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται μια αναλογία THC/CBD στα 1-2/15-17, για παράδειγμα. Τα λάδια αυτού του προφίλ δείχνουν καλά αποτελέσματα σε ορισμένα παιδιά. Επομένως, αν ο ασθενής δείξει ικανοποιητική ανάπτυξη με την “νόμιμη” CBD, δεν θα πρέπει να παρέχεται και THC. Ωστόσο, σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να εξεταστεί αυτή η επιλογή, με όλη την “νομική” ανασφάλεια που θα μπορούσε να προκαλέσει στους γονείς, εάν υπάρξει κάποιο πρόβλημα που θα προέκυπτε από τη χρήση κανναβινοειδών. Παρ’ όλα αυτά, δεν αντιμετωπίσαμε προβλήματα που θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο την υγεία του ασθενούς ή να προκαλέσουν παρενέργειες που δεν μπορούν εύκολα να λυθούν διορθώνοντας τη δόση στις περισσότερες περιπτώσεις.

Κλινικές δοκιμές εξακολουθούν να απαιτούνται για να αποδειχθεί ότι τα κανναβινοειδή μπορούν να είναι χρήσιμα ως αντιεπιληπτικά, αν και η χρήση CBD και THC, σε διαφορετικές αναλογίες και περιεκτικότητες, αποδεικνύεται αποτελεσματική για τη θεραπεία κάποιας ανθεκτικής επιληψίας. Μπορούν επίσης να είναι αποτελεσματικά για τη θεραπεία άλλων τύπων επιληψίας σε ενήλικες, για παράδειγμα.

Είναι σημαντικό να υπογραμμίσουμε τη χαμηλή τοξικότητα των κανναβινοειδών και είναι απαραίτητο να μελετήσουμε τις αλληλεπιδράσεις που μπορεί να αναπτυχθούν μεταξύ των αντιεπιληπτικών και των κανναβινοειδών, έτσι ώστε οι οποιοιδήποτε συνδυασμοί των δύο να μπορούν να αντιμετωπιστούν με μεγαλύτερη βεβαιότητα.

Δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις μεσοπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της χρήσης της CBD. Ωστόσο, μέχρι στιγμής

δεν έχουν εντοπιστεί σημαντικές παρενέργειες που θα μπορούσαν να δημιουργήσουν πρόβλημα με μια μακροπρόθεσμη θεραπεία.

Μελέτες



* Carlos G. Aguirre-Velázquez “**Report from a Survey of Parents Regarding the Use of Cannabidiol (Medicinal cannabis) in Mexican Children with Refractory Epilepsy**” (Έκθεση από μια έρευνα γονέων σχετικά με τη χρήση της κανναβιδιόλης (φαρμακευτική κάνναβη) σε παιδιά στο Μεξικό με ανθεκτική επιληψία) *Neurol Res Int.* 2017;2017:2985729.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368357/>

Περίληψη

“Οι διαρρυθμμένες επιγραμμικές έρευνες χρησιμοποιήθηκαν για να διερευνήσουν τις εμπειρίες των γονέων παιδιών με ανθεκτική επιληψία με την φαρμακευτική χρήση της κάνναβης στο Μεξικό τον Σεπτέμβριο του 2016. Εξετάστηκαν οι έρευνες που ολοκληρώθηκαν πλήρως και 53 περιπτώσεις παιδιών ηλικίας 9 μηνών έως 18 ετών εντοπίστηκαν. Από αυτά, 43 περιπτώσεις (82%) προέρχονταν από το Μεξικό και 10 (18%) προέρχονταν από χώρες της Λατινικής Αμερικής. Από τις 43 περιπτώσεις του Μεξικού, οι διαγνώσεις ήταν οι εξής: 20 περιπτώσεις (47%) είχαν σύνδρομο Lennox-Gastaut (Lennox-Gastaut syndrome, LGS), 13 περιπτώσεις (30%) είχαν απροσδιόριστη ανθεκτική επιληψία (unspecified refractory epilepsy, URE), 8 περιπτώσεις (19%) είχαν το σύνδρομο West (West syndrome, WS), 1 περίπτωση (2%) είχε σύνδρομο Doose (Doose syndrome, DS) και 1 περίπτωση (2%) είχε σύνδρομο Ohtahara (Ohtahara syndrome, OS). Συνολικά, το 47,1% των περιπτώσεων είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με 9 ή περισσότερες αντισπασμωδικές θεραπείες. Οι γονείς ανέφεραν μείωση των σπασμών όταν η κανναβιδιόλη χρησιμοποιήθηκε σε 81,3% των περιπτώσεων, παρατηρήθηκε μέτρια έως σημαντική μείωση στο 51% των περιπτώσεων και το 16% των περιπτώσεων ήταν απαλλαγμένο από κρίσεις. Ο αριθμός των αντιεπιληπτικών φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν μειώθηκε σε 9/43 (20,9%) των περιπτώσεων. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες, με μόνο κάποιες ήπιες ανεπιθύμητες παρενέργειες, όπως αυξημένη όρεξη ή αλλαγές στις συνήθειες ύπνου, που αναφέρθηκαν σε 42% των περιπτώσεων”.

* Brenda E. Porter, Catherine Jacobson “**Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy**” (Έκθεση έρευνας σε γονείς σχετικά με τη χρήση κάνναβης εμπλουτισμένης με κανναβιδιόλη σε ανθεκτική παιδική επιληψία θεραπεία) *Epilepsy Behav.* 2013 Dec;29(3):574–577.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4157067/>

Περίληψη

“Οι σοβαρές επιληψίες κατά την παιδική ηλικία χαρακτηρίζονται από συχνές κρίσεις, καθυστερήσεις στο νευρικό σύστημα και εξασθενημένη ποιότητα

ζωής. Σε αυτές τις ανθεκτικές στην θεραπεία επιληψίες, οι οικογένειες συχνά αναζητούν εναλλακτικές θεραπείες. Αυτή η έρευνα διερεύνησε τη χρήση κάνναβης εμπλουτισμένης με κανναβιδιόλη σε παιδιά με ανθεκτική στην θεραπεία επιληψία. Η έρευνα παρουσιάστηκε σε γονείς που ανήκουν σε ομάδα του Facebook που αφιερώνεται στην ανταλλαγή πληροφοριών σχετικά με τη χρήση κάνναβης εμπλουτισμένης με κανναβιδιόλη για τη θεραπεία των κρίσεων των παιδιών τους. Δεκαεννέα απαντήσεις πληρούν τα κριτήρια ένταξης για τη μελέτη: μια διάγνωση επιληψίας και την τρέχουσα χρήση κάνναβης εμπλουτισμένης με κανναβιδιόλη. Δεκατρία παιδιά είχαν σύνδρομο Dravet, τέσσερα είχαν σύνδρομο Doose και από ένα είχαν σύνδρομο Lennox-Gastaut και ιδιοπαθή επιληψία. Ο μέσος αριθμός αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AED) που δοκιμάστηκαν πριν από τη χρήση κάνναβης εμπλουτισμένης με κανναβιδιόλη ήταν 12. Δεκαέξι (84%) από τους 19 γονείς ανέφεραν μείωση της συχνότητας των κρίσεων του παιδιού τους ενώ έλαβαν κάνναβη εμπλουτισμένη με κανναβιδιόλη. Από αυτούς, δύο (11%) ανέφεραν πλήρη ελευθερία από κρίσεις, οκτώ (42%) ανέφεραν μείωση κατά περισσότερο από 80% στη συχνότητα των κρίσεων και έξι (32%) ανέφεραν μείωση κατά 25-60%. Άλλα ευεργετικά αποτελέσματα περιλάμβαναν αυξημένη εγρήγορση, καλύτερη διάθεση και βελτιωμένο ύπνο. Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες περιλάμβαναν υπνηλία και κόπωση. Η έρευνά μας δείχνει ότι οι γονείς χρησιμοποιούν κάνναβη εμπλουτισμένη με κανναβιδιόλη ως θεραπεία για παιδιά με ανθεκτική στη θεραπεία επιληψία. Λόγω του αυξανόμενου αριθμού πολιτειών που επιτρέπουν την πρόσβαση στην ιατρική χρήση της κάνναβης, η χρήση της θα είναι πιθανώς μια αυξανόμενη ανησυχία για την κοινότητα της επιληψίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της χρήσης της κάνναβης που είναι εμπλουτισμένη με κανναβιδιόλη μεταξύ των παιδιών. Οι αντικειμενικές μετρήσεις ενός τυποποιημένου παρασκευάσματος καθαρής κανναβιδιόλης είναι απαραίτητες για να καθοριστεί εάν είναι ασφαλές, καλά ανεκτό και αποτελεσματικό στον έλεγχο των κρίσεων σε αυτόν τον παιδικό πληθυσμό που είναι δύσκολο να θεραπευτεί”.

* Orrin Devinsky, Maria Roberta Cilio, Helen Cross, Javier Fernandez-Ruiz, Jacqueline French, Charlotte Hill, Russell Katz, Vincenzo Di Marzo, Didier Jutras-Aswad, William George Notcutt, Jose Martinez-Orgado, Philip J. Robson, Brian G. Rohrbach, Elizabeth Thiele, Benjamin Whalley, Daniel Friedman

“Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders” (Κανναβιδιόλη: Φαρμακολογία και πιθανός

θεραπευτικός ρόλος στην επιληψία και άλλες νευροψυχιατρικές διαταραχές) *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):791–802.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707667/>

Περίληψη

“Σκοπός: Να παρουσιάσει μια περίληψη των σημερινών επιστημονικών στοιχείων σχετικά με το κανναβινοειδές, την κανναβιδιόλη (CBD) όσον αφορά τη συνάφεια τους με την επιληψία και άλλες επιλεγμένες νευροψυχιατρικές διαταραχές.

Μέθοδοι: Συνοψίζουμε τις παρουσιάσεις από μια διάσκεψη στην οποία οι προσκεκλημένοι συμμετέχοντες εξέτασαν σχετικές πτυχές της φυσιολογίας, τους μηχανισμούς δράσης, τη φαρμακολογία και τα δεδομένα από μελέτες με ζωικά μοντέλα και ανθρώπινα υποκείμενα.

Αποτελέσματα: Η κάνναβη έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση ασθενειών από την αρχαιότητα. Η Δ9-THC είναι το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό και η κανναβιδιόλη (CBD) είναι το κύριο μη ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης. Η κάνναβη και η Δ9-THC είναι αντισπασμωδικά στα περισσότερα ζωικά μοντέλα, αλλά μπορούν να προκαλέσουν παροξυσμό σε ορισμένα υγιή ζώα. Ψυχοτροπικές επιδράσεις της ανεκτικότητας σε όριο Δ9-THC. Η CBD είναι αντισπασμωδική σε πολλά οξεία ζωικά μοντέλα, αλλά υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε χρόνια μοντέλα. Οι αντιεπιληπτικοί μηχανισμοί της CBD δεν είναι γνωστοί, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν αποτελέσματα στον εξισορροπητικό μεταφορέα νουκλεοσιδίων, στον υποδοχέα GPR55 συζευγμένου με πρωτεΐνη G-ορφανό, στο δυναμικό πρόσκαιρου υποδοχέα του καναλιού τύπου 8 μελαστατίνης, στον υποδοχέα 5-HT_{1A}, στους υποδοχείς α₃ και α₁ γλυκίνης και στο δυναμικό μεταβατικού υποδοχέα του καναλιού τύπου 1 ανκυρίνης. Η CBD έχει νευροπροστατευτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Η CBD φαίνεται να είναι καλά ανεκτή στους ανθρώπους, αλλά μικρές και μεθοδολογικά περιορισμένες μελέτες της CBD στην ανθρώπινη επιληψία δεν έχουν καταλήξει σε κάποια συμπεράσματα. Πιο πρόσφατες ανεπίσημες αναφορές για ιατρική χρήση της κάνναβης με υψηλά ποσοστά CBD:Δ9-THC έχουν ισχυριστεί αποτελεσματικότητα, αλλά οι μελέτες δεν ελέγχθηκαν”.

* O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O “**Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review**” (Κανναβινοειδή σε ανθεκτική στη θεραπεία επιληψία: Μια ανασκόπηση) *Epilepsy Behav*. 2017 May;70(Pt B):341-348.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188044>

Περίληψη

“Η ανθεκτική στη θεραπεία επιληψία (Treatment-resistant epilepsy, TRE) επηρεάζει το 30% των ασθενών με επιληψία και σχετίζεται με σοβαρή νοσηρότητα και αυξημένη θνησιμότητα. Οι θεραπείες που βασίζονται στην κάνναβη έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της επιληψίας για χιλιετίες, αλλά μόνο τα τελευταία χρόνια έχουμε αρχίσει να συλλέγουμε δεδομένα από κατάλληλα ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs) με κανναβιδιόλη (CBD), παράγωγο της κάνναβης. Προηγουμένως, οι πληροφορίες περιορίζονταν σε αναφορές περιπτώσεων, μικρές σειρές και έρευνες σχετικά με τη χρήση CBD και διαφόρων παρασκευασμάτων ιατρικής χρήσης της κάνναβης (MMJ) που περιέχουν: τετραϋδροκανναβινόλη (THC), CBD και πολλά άλλα κανναβινοειδή σε διαφορετικούς συνδυασμούς. Αυτές οι RCTs μελέτησαν την ασφάλεια και διερεύνησαν την πιθανή αποτελεσματικότητα της χρήσης της CBD σε παιδιά με σύνδρομο Dravet (DS) και σύνδρομο Lennox-Gastaut (LGS). Ο ρόλος της ανταπόκρισης στο εικονικό φάρμακο είναι πρωταρχικής σημασίας για τη μελέτη των προϊόντων ιατρικής χρήσης της κάνναβης, δεδομένης της έντονης κοινωνικής και παραδοσιακής προσοχής των μέσων ενημέρωσης, καθώς και των ισχυρών πεποιθήσεων πολλών γονέων και ασθενών ότι ένα φυσικό προϊόν είναι ασφαλέστερο και αποτελεσματικότερο από το φαρμακευτικό προϊόν που έχει εγκριθεί από την FDA. Δεν έχουμε έγκυρα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και τη δοσολογία των βιοτεχνικών παρασκευασμάτων που διατίθενται από τα φαρμακεία στις 25 πολιτείες και την περιφέρεια της Κολούμπια με προγράμματα MMJ και σε online πηγές CBD και άλλων κανναβινοειδών. Από την άλλη πλευρά, μελέτες ανοιχτής μελέτης με 100mg/ml CBD (Epidiolex®, GW Pharmaceuticals) έδωσαν πρόσθετες αποδείξεις για την αποτελεσματικότητά του μαζί με ένα επαρκές προφίλ ασφαλείας (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αλληλεπιδράσεων φαρμάκων) σε παιδιά και νέους ενήλικες με ένα φάσμα TREs. Επιπλέον, οι Φάσης 3 RCTs με το Epidiolex υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και τα επαρκή προφίλ ασφαλείας για παιδιά με DS και LGS σε δόσεις των 10 και 20mg/kg/ημέρα. Αυτό το άρθρο αποτελεί μέρος ενός ειδικού τεύχους με τίτλο ‘Cannabinoids and Epilepsy’ (Κανναβινοειδή και επιληψία)”.

* Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O “The case for assessing cannabidiol in epilepsy” (Η υπόθεση για την αξιολόγηση της κανναβιδιόλης στην επιληψία) *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):787-90.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854434>

Περίληψη

“Οι μη αντιμετωπίσιμες επιληψίες έχουν εξαιρετική δυσμενή επίδραση στη γνωστική και συμπεριφορική λειτουργία και στην ποιότητα ζωής και η αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων αποτελεί πρόκληση και μοναδική ευκαιρία. Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερη προσοχή επικεντρώθηκε στην κανναβιδιόλη (CBD), τη μείζονα μη-ψυχότροπη ένωση του *Cannabis sativa*. Βασικές έρευνες έχουν δώσει τεράστια στοιχεία για την ασφάλεια και τις αντισπασμωδικές ιδιότητες της CBD. Ωστόσο, η έλλειψη καθαρών, φαρμακολογικώς δραστικών ενώσεων και οι νομικοί περιορισμοί εμπόδισαν την κλινική έρευνα και περιόρισαν τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε ανεκδοτικές (μη δημοσιευμένες) αναφορές. Η καθαρή CBD φαίνεται να είναι ένας ιδανικός υποψήφιος μεταξύ των φυτοκανναβινοειδών ως θεραπεία για την ανθεκτική στη θεραπεία επιληψία. Ένα πρώτο βήμα προς αυτήν την κατεύθυνση είναι η συστηματική διερεύνηση της ασφάλειας, της φαρμακοκινητικής και των αλληλεπιδράσεων της CBD με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα και η λήψη ενός αρχικού σήματος σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε διαφορετικές δοσολογίες. Αυτά τα δεδομένα μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για να σχεδιάσουν διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές αποτελεσματικότητας”.

* Reddy DS “**The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy**” (Η χρησιμότητα της κανναβιδιόλης στη θεραπεία της ανθεκτικής επιληψίας) *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Feb;101(2):182-184.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27506704>

Περίληψη

“Τα κανναβινοειδή που προέρχονται από την κάνναβη, όπως η κανναβιδιόλη (CBD), έχουν αντισπασμωδικές ιδιότητες. Πρόσφατα, έχει υπάρξει ένα αναδυόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση εμπλουτισμένων με CBD προϊόντων για τη θεραπεία της ανθεκτικής σε φάρμακα επιληψίας. Ορισμένες πιλοτικές δοκιμές της CBD αποδείχθηκαν ευεργετικές για την ανθεκτική επιληψία, αλλά η αποτελεσματικότητά της δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί με τυποποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές. Ωστόσο, οι μηχανισμοί στους οποίους βασίζονται οι ισχυρισμοί της CBD για την προστασία από τις κρίσεις παραμένουν ασαφείς. Αυτή η επισκόπηση περιγράφει εν συντομία την κλινική χρησιμότητα της CBD στη θεραπεία της ανθεκτικής επιληψίας”.

* Lippiello P, Balestrini S, Leo A, Coppola A, Citraro R, Elia M, Russo E, De Sarro G “**From Cannabis to Cannabidiol to Treat Epilepsy, Where Are We?**” (Από την

κάνναβη έως την κανναβιδιόλη για την αντιμετώπιση της επιληψίας, πού είμαστε;) *Curr Pharm Des.* 2016;22(42):6426-6433.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27587196>

Περίληψη

“ΙΣΤΟΡΙΚΟ: Αρκετά αντιεπιληπτικά φάρμακα (AED), περίπου 25 τον αριθμό, είναι σήμερα διαθέσιμα κλινικά για τη θεραπεία ασθενών με επιληψία. Παρά αυτό το οπλοστάσιο και τα πολυάριθμα AED που πρόσφατα παρουσιάστηκαν, δεν έχουν επιτευχθεί σημαντικές προόδους σχετικά με τον μεγάλο αριθμό των ανθεκτικών σε φάρμακα ασθενών, ενώ πολλά οφέλη έχουν όντως ληφθεί για άλλες κλινικές εκβάσεις (πχ. καλύτερη ανεκτικότητα, λιγότερες αλληλεπιδράσεις). Τα κανναβινοειδή έχουν μελετηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα για τη δυνητική τους θεραπευτική χρήση και πιο πρόσφατα τα φυτοκανναβινοειδή έχουν θεωρηθεί πολύτιμο εργαλείο για τη θεραπεία πολλών νευρολογικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένης και της επιληψίας. Μεταξύ αυτής της ευρείας τάξης, η πιο μελετημένη είναι η κανναβιδιόλη (CBD) λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη ψυχοτρόπων επιδράσεων και των αντισπασμωδικών ιδιοτήτων της.

ΣΚΟΠΟΣ: Να αναλύσουμε την τρέχουσα διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με την CBD και υπό το πρίσμα άλλων δεδομένων σχετικά με τα φυτοκανναβινοειδή, εξετάζοντας δεδομένα που εκτείνονται από τον μηχανισμό δράσης, φαρμακοκινητική έως τις κλινικές ενδείξεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αρκετές προκλινικές μελέτες έχουν προσπαθήσει να κατανοήσουν το μηχανισμό δράσης της CBD, η οποία παραμένει σε μεγάλο βαθμό μη κατανοητή. Η CBD έχει παρουσιάσει σημαντικά αντισπασμωδικά αποτελέσματα κυρίως σε οξεία ζωικά μοντέλα επιληπτικών κρίσεων. Ευεργετικά αποτελέσματα αναφέρθηκαν επίσης σε ζωικά μοντέλα επιληπτογένεσης και χρόνια μοντέλα επιληψίας, αν και όχι σημαντικά. Αντίθετα, τα στοιχεία που προέρχονται από μερικές μελέτες εγείρουν ερωτήματα σχετικά με τις επιπτώσεις άλλων κανναβινοειδών και κυρίως της κάνναβης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Υπάρχουν πράγματι επαρκή δεδομένα υποστήριξης για την κλινική ανάπτυξη και σημαντικά αντιεπιληπτικά αποτελέσματα και οι τρέχουσες κλινικές μελέτες θα επιτρέψουν την πραγματική χρησιμότητα της CBD και ενδεχομένως άλλων κανναβινοειδών. Αναμφισβήτητα, πρέπει επίσης να αντιμετωπιστούν διάφορα ζητήματα στο προσεχές μέλλον (πχ. καλύτερη φαρμακοκινητική μορφολογία). Τέλος, η σκιαγράφηση του μηχανισμού δράσης και της μελέτης άλλων κανναβινοειδών μπορεί να αποτελέσει πλεονέκτημα για μελλοντικές εξελίξεις”.