

KANABIDIOL

– ALTERNATÍVA V LIEČBE ZÁVAŽNEJ ZRIEDKAVEJ EPILEPSIE

V poslednej dobe je stále väčší záujem o používanie produktov s obsahom kanabidiolu, vo väčšine prípadov ide o výživové doplnky bez potrebných klinických dôkazov. V septembri 2019 bol však v Európskej únii schválený historicky prvý liek s obsahom kanabidiolu. Ide o orálny roztok kanabidiolu v sezamovom oleji, ktorý je indikovaný na liečbu epilepsie pri vybraných zriedkavých ochoreniach.

■ Využitie kanabidiolu sa skúmalo aj v liečbe epilepsie rezistentnej voči doteraz používaným liečivám. Kanabidiol bol nakoniec schválený v Európe ako orphan liek v liečbe dvoch závažných foriem epilepsie.¹ Používa sa ako doplnková terapia liečby klobazamom pacientov s Lennoxov-Gastautovým a Dravetovej syndrómom, starších ako dva roky. Neskôr (2018) sa k indikáciám pridala aj liečba epilepsie pri tuberóznej skleróze, pre liečbu pacientov starších ako dva roky, užívajúcich súbežne aj iné antiepileptiká.²

Lennoxov-Gastautov syndróm

Lennoxov-Gastautov syndróm (LGS) patrí medzi najzávažnejšie epileptické encefalopatie nastupujúce už v detskom veku. Prevalenciou LGS medzi pacientami trpiacimi epilepsiou je 1 – 2 %. Charakterizujú ho mnohopočetné farmakologicky rezistentné, teda neliečiteľné typy záchvatov. Zahŕňame medzi ne atypické tonické absencie a tonické alebo atonické ataky sprevádzané pádmi. Postupne sa k nim pridávajú aj iné typy záchvatov, ktoré sa spočiatku nemusia prejavovať. Tak ako iné typy epilepsie, aj tento syndróm je typický elektropatologickými abnormalitami. Pacienti trpiaci týmto syndrómom sú často mentálne postihnutí, majú poruchy správania alebo dokonca psychiatrické poruchy. Poruchy intelektu však nemusia byť vždy prítomné.³

Dravetovej syndróm

Dravetovej syndróm (DS) je zaradený medzi zriedkavé, ale veľmi závažné epileptické encefalopatie s prevalenciou 1:40 000. Pacienti majú vysoké riziko mentálneho postihnutia, pričom až 90 % z nich trpí aj poruchami kognitívnych funkcií, ktoré sa v dospelosti môžu zhoršiť. Rovnako môže dôjsť aj k zhoršeniu motorických funkcií. Ochorenie sa prejavuje už v skorom veku dieťaťa, okolo 5. – 8. mesiaca života. Pacienti trpia via-

cerými typmi záchvatov, medzi ktoré patria napríklad febrilné, afebrilné a myoklonické záchvaty, ale aj status epilepticus.⁴

Minimálne 70 – 80 % prípadov DS je spôsobených rôznymi variantami génu sodíkového kanála 1A (SCN1A) na chromozóme 2q24. Mutácie spôsobujúce stratu funkcie tohto sodíkového kanála vedú k haploinsuficiencii, teda stavu, kedy je jedna kópia génu inaktivovaná alebo

pade lokalizácie na mozgu je u nich hlavnou genetickou príčinou epilepsie. Epileptické záchvaty sa vyskytujú približne u 85 % pacientov. Epilepsia asociovaná s TSC sa prejavuje už počas prvého roku života a manifestuje sa aj kognitívnymi a neurovývojovými poruchami. Liečba je náročná, pretože záchvaty pretrvávajú u veľkého množstva pacientov aj počas farmakologickej terapie. Až jedna tretina pacientov ostáva na liečbu rezistentná.⁵

“V poslednej dobe je stále väčší záujem o používanie produktov s obsahom kanabidiolu, vo väčšine prípadov ide o výživové doplnky bez potrebných klinických dôkazov.”

vymazaná. Zostávajúca – funkčná kópia génu, nie je schopná dostatočnej génovej produkcie pre zachovanie normálnej funkcie. Následne dochádza k zhoršeniu excitability GABA-ergných interneurónov exprimujúcich parvalbumín (PRV) a somatostatín (SST), čo vedie k zvýšeniu excitability pyramídálnych buniek.⁴

Kanabidiol

Kanabidiol (CBD) je jednou z hlavných nepsychoaktívnych zložiek rastliny *Cannabis sativa*. Okrem kanabidiolu obsahuje konopa siata veľké množstvo ďalších sekundárnych metabolitov, ako sú flavonoidy, terpény, aminokyseliny či sacharidy. Najväčšie zastúpenie majú

“Lennoxov-Gastautov syndróm (LGS) patrí medzi najzávažnejšie epileptické encefalopatie nastupujúce už v detskom veku.”

Tuberózna skleróza

Komplex tuberóznej sklerózy (TSC) je autozomálne dominantná genetická porucha s prevalenciou 1:6000 – 1:14 000. TSC spôsobuje inaktiváciu tumor supresorových génov kódujúcich proteín hamartín (TSC1) a tuberín (TSC2). Práve TSC proteíny sa podieľajú na priamej inhibícii dráhy mTOR, ktorá sa podieľa na proliferácii nádorových buniek, energetikom metabolizmu, kortikálnom vývoji a kontrole rastu.

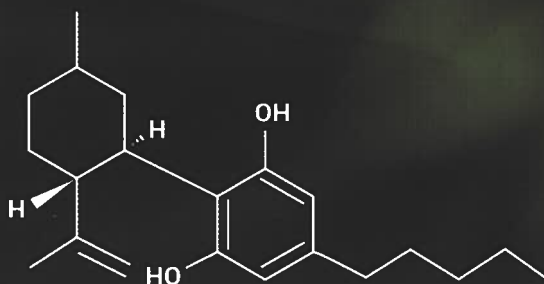
Pacienti majú nádory na mozgu, srdci, koži, očiach, pľúcach a pečeni, čo v prí-

však látky zo skupiny fyto-kanabinoidov, medzi ktoré patrí aj práve spomínaný kanabidiol. CBD sa v ľudskom organizme viaže na dva typy kanabinoidných receptorov (CB₁ a CB₂). CB₁ receptory sú lokalizované prevažne v CNS, CB₂ receptory sú zase lokalizované prevažne na povrchu buniek imunitného systému. Oba typy receptorov sa však v menšom množstve vyskytujú takmer vo všetkých orgánových systémoch ľudského tela.

Okrem týchto receptorov interaguje kanabidiol aj s ďalšími receptormi ako sú

CBD

Cannabidiol



serotonínové, glycinové či opioidné receptory a mnohé iné. Taktiež interaguje aj s iónovými kanálmi (TRPV1) a enzýmami (COX-1 a COX-2, CYP450).⁶

Mechanizmus účinku kanabidiolu pri epilepsii

Kanabidiol na rozdiel od THC nespôsobuje euforické stavy, ale má antikonvulzívne vlastnosti.⁷

bo s G-proteínom spriahnutý receptor 55 (GPR55). CBD pôsobí na TRPV1 ako agonista, čo spôsobuje aktiváciu a následne desenzibilizáciu receptora.¹⁰

Práve desenzibilizácia znižuje vtok extracelulárneho vápnika, čím znižuje aj jeho hladiny v bunke.¹¹ Naopak, na receptor GPR55 pôsobí CBD ako antagonist. Antagonistický účinok redukuje

Dáta dokazujúce účinnosť kanabidiolu

Hlavné štúdie ukázali, že kanabidiol vykázal účinnosť v znižovaní epileptických záchvatov u pacientov s LGS, DS a TSC, ktorí súbežne užívali aj iné liečivo na epilepsiu. Pri posudzovaní sa brali do úvahy najmä výsledky piatich štúdií s viac ako 900 pacientami, ktorí trpeli týmito ochoreniami.²

„*Dravetovej syndróm (DS) je zaradený medzi zriedkavé, ale veľmi závažné epileptické encefalopatie s prevalenciou 1:40 000.*“

Presný mechanizmus antikonvulzívneho účinku CBD nie je úplne objasnený. Zistilo sa, že CBD má nízku afinitu k receptorom endokannabinoidného systému. Predpokladá sa však, že CBD pôsobí na ciele, ktoré majú úlohu v distribúcii vápnika v bunke.⁸

Napätovo-závislý kanál VDAC1, na proteín ktorého kanabidiol pôsobí, sa nachádza v mitochondriách a zohráva úlohu v pohybe vápnika v bunke. Moduláciou hladiny intracelulárneho vápnika, dôležitého komponentu v prenose elektrického signálu niektorými nervovými bunkami, by malo dôjsť k redukcii neuronálnej hyperexcitability a teda aj epileptických záchvatov.⁹ Pohyb vápnika v bunke ovplyvňujú aj iné receptory ako vaniloidný receptor typu 1 (TRPV1) ale-

uvolňovanie vápnika z intracelulárnych zásob, čím znova znižuje hladiny vápnika v bunke.¹¹

Inhibícia transportéra vychytávajúceho adenosín (ENT-1) pomocou CBD zvyšuje hladiny extracelulárneho adenosínu a tým pozitívne vplýva na adenosínom sprostredkovanú signalizáciu. Adenosín je chemický posol v mozgu, ktorý zohráva dôležitú úlohu v potlačaní záchvatov redukcii neuroexcitability.⁸

U pacientov s DS sa zistilo, že k antikonvulzívnej aktivite CBD prispieva aj ovplyvňovanie abnormálneho sodíkového kanála.⁸ U pacientov s TSC sa zase predpokladá, že CBD redukuje aj aktivitu dráhy mTOR zodpovednej za ochorenie.¹²

Účinnosť CBD v doplnkovej terapii záchvatov asociovaných s LGS a DS sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách pre každý syndróm zvlášť. Všetky štúdie pozostávali zo 4-týždňovej fázy, v ktorej pozorovali pacientov, 2-týždňovej titračnej fázy, kde sa postupne navyšovala dávka CBD a 12-týždňovej udržiavacej fázy.

V štúdiách, v ktorých pozorovali pacientov s LGS, bol priemerný vek 15 rokov a až 94 % z nich súbežne užívalo dve alebo viac antiepileptík – 50 % pacientov užívalo klobazam. Obe štúdie boli placebom kontrolované. Primárnym cieľom bolo zistiť percentuálnu zmenu vo výskyte záchvatov, ktoré viedli alebo mohli viesť k pádu alebo zraneniu, po pridaní CBD do liečby. V 1. štúdií (GWPCA-RE3) sa zistilo, že v skupinách s podáva-

ným CBD v dávke 10 alebo 20 mg CBD na kilogram hmotnosti pacienta za deň, sa znížila frekvencia výskytu záchvatov o 37 – 42 % oproti skupine s placebom, kde to bolo iba o 17 %. Vyššie percento pritom dosiahla skupina s dávkou 20 mg CBD. V 2. štúdií (GWPCARE4) sa podávalo pacientom CBD už len v dávke 20 mg/kg/deň a pokles záchvatov bol o 43,9 % oproti 21,8 % u pacientov liečených s placebom.

Pri hodnotení doplnkovej liečby pacientov s DS boli vstupné aj výstupné údaje štúdie veľmi podobné. Pacienti súbežne užívali aj iné antiepileptiká (65 % užívalo klobazam) a primárnym cieľom bolo zistiť zmeny vo frekvencii konvulzívnych záchvatov. V prvej štúdií (GWPCARE2) bol zaznamenaný pokles záchvatov u pacientov užívajúcich CBD o približne 46 % oproti 26,9 percentám v placebovej skupine.

Pri pozorovaní podskupín pacientov súbežne užívajúcich klobazam v štúdiách LGS aj DS bolo pozorované, že percento zníženia frekvencie výskytu záchvatov sa ešte zvýšilo, a to približne na hodnotu 60 % v oboch prípadoch.

Štúdiá skúmajúca účinnosť kanabidiolu (25 a 50 mg/kg/deň) ako doplnkovej terapie záchvatov asociovaných s TSC, bola nastavená rovnako ako predošlé štúdie. Skúmala sa populácia pacientov s priemerným vekom 14 rokov užívajúcich súčasne 1 alebo viac antiepileptík. Štúdiá ukázala pokles záchvatov v skupine pacientov, ktorým bol podávaný kanabidiol v dávke 25 mg/kg/deň o 48,6 %, zatiaľ čo u pacientov s placebom to bolo o 26,5 %. CBD podávaný v dávke 50 mg/kg/deň ukázal podobnú redukciu záchvatov ako v dávke 25 mg/kg/deň. Vyššia dávka kanabidiolu bola však asociovaná so zvýšenou frekvenciou nepriaznivých účinkov, a preto odporúčaná dávka bola stanovená na maximálne 25 mg/kg/deň.⁸

Doplnková liečba záchvatov asociovaných s TSC kanabidiolom sa ukázala byť účinnejšia na širšie spektrum záchvatov v porovnaní so schváleným everolimusom, ktorého indikácia je doplnková liečba refraktérnych parciálnych záchvatov asociovaných s TSC u pacientov starších ako 2 roky. Napriek dostupnosti everolimusu sa u veľkej časti pacientov s TSC aj naďalej vyskytovali refraktérné záchvaty, pričom iba u 3,8 – 5,1 % pacientov sa počas liečby nevyskytli žiadne záchvaty. Analýza, ktorá porovnávala benefit CBD oproti everolimusu, preukázala signifi-

Tabuľka nežiaducich účinkov kanabidiolu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách

Systémové zaradenie	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Zápal pľúc, infekcie močových ciest	Častý*
Metabolizmus a výživové poruchy	Znížená chuť do jedla	Veľmi častý**
Psychiatrické poruchy	Podráždenie, agresia	Častý
Poruchy nervového systému	Somnolencia, sedácia	Veľmi častý
	Letargia, záchvaty	Častý
Dýchacie, hrudné a mediastinálne poruchy	Kašeľ	Častý
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, zvracanie	Veľmi častý
	Nevôľnosť	Častý
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšené hladiny AST, ALT, GGT	Častý
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Častý
Celkové poruchy	Horúčka, únava	Veľmi častý

* frekvencia častého výskytu bola stanovená ako výskyt nežiaducich účinkov u > 1/10 pozorovaných pacientov

** frekvencia veľmi častého výskytu bola stanovená ako výskyt nežiaducich účinkov v intervale od > 1/100 do < 1/10 pozorovaných pacientov

katný benefit CBD. Jedným z dôvodov bol aj fakt, že CBD má lepšiu bezpečnostný profil než everolimus.¹³

Na základe získaných výsledkov zo štúdií schválila Európska lieková agentúra použitie kanabidiolu v liečbe epilepsie všetkých troch ochorení. Kanabidiol je indikovaný ako doplnková terapia záchvatov spojených s Lennox-Gastautovým a Dravetovej syndrómom v kombinácii s klobazamom u pacientov starších ako 2 roky a taktiež je indikovaný ako doplnková terapia záchvatov asociovaných s tuberóznou sklerózou pacientov starších ako 2 roky v kombinácii s inými antiepileptikami.¹⁴

Liečba pomocou CBD bola skúmaná aj u pacientov s Rettovým syndrómom.

Štúdiu sa podarilo získať iba 29 pacientov, ktorí boli rozdelení do skupín pre liečbu s CBD (5 mg/kg/deň a 15 mg/kg/deň) a pre liečbu placebom. Pri kontrolách vykazovali pacienti užívajúci CBD lepšie výsledky v dotazníku prejavov Rettovho syndrómu (RSBQ), pričom sa zistilo, že dávka 5 mg/kg/deň môže byť príliš nízka, aby bola klinicky relevantná v liečbe. Kvôli malému množstvu pacientov zahrnutých v štúdií je však potrebné výsledky interpretovať s veľkou opatrnosťou.¹⁵

Nežiaduce účinky

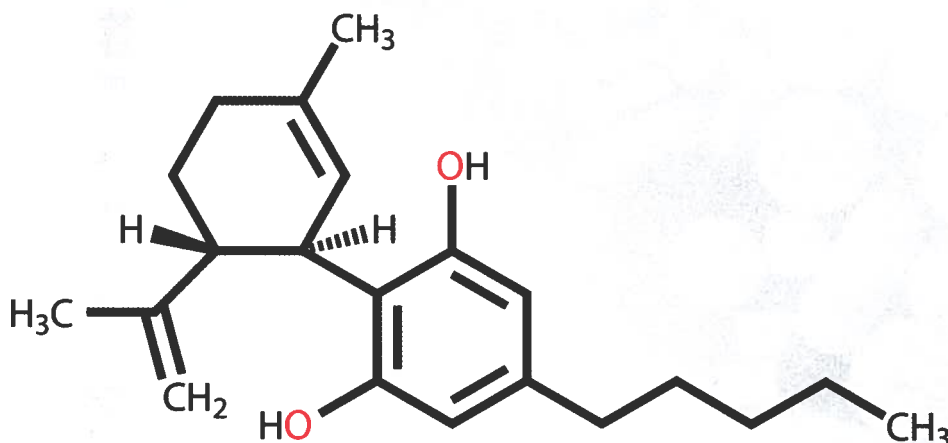
Pri podávaní dávky 10 až 25 mg na kilogram za deň boli zistené ako najčastejšie nežiaduce reakcie somnolencia, znížená chuť do jedla, hnačka, horúčka, únava a vracanie.

„Komplex tuberóznej sklerózy (TSC) je autozomálne dominantná genetická porucha s prevalenciou 1:6000 – 1:14 000.

Pri Rettovom syndróme dochádza k postihnútiu nervového systému, čo ovplyvňuje psychomotorický vývoj jedinca. Najskôr dochádza k strate jemnej a hrubej motoriky. Neskôr sa vyvíja aj mentálna retardácia a pridávajú sa vážne prejavy ochorenia ako poruchy dýchania, srdcovej činnosti, no môžu sa vyskytovať aj epileptické záchvaty. Štúdiá skúmajúca účinnosť kanabidiolu na toto ochorenie však musela byť predčasne ukončená, kvôli pandémie COVID-19, kedy bol problém so získaním dostatku pacientov na preukázanie klinickej účinnosti. Pre

Somnolencia a sedácia boli pozorované v kontrolných štúdiách u 29 % pacientov pri užívaní CBD s dávkou 20 – 25 mg/kg za deň. Incidencia stúpala so zvyšovaním dennej dávky a stúpala aj u pacientov, ktorí súbežne užívali klobazam.⁸

CBD môže byť zodpovedné za dávkovo závislé zvýšenie hladín alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) v pečeni. Väčšia frekvencia výskytu zvýšených hladín ALT, o viac ako 3-násobok hornej normo-hranice, bola



zaznamenaná u pacientov užívajúcich CBD v dávke 20 alebo 25 mg/kg/deň v porovnaní s 10 mg. Zvýšené hladiny transamináz, súbežné podávanie klobazamu alebo valproátu a dávka CBD môžu byť rizikovými faktormi hepatocelulárneho poškodenia.⁸

Bezpečnosť

Liečba kanabidiolom sa začína titráciou dávky. Lekár postupne navyšuje dennú dávku CBD z 5 mg/kg/deň na udržiavaciu dávku. Udržiavacia dávka sa reguluje na základe individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti s ohľadom na prínos a riziko, no maximálna povolená dávka je 20 mg/kg/deň pri liečbe LGS a DS a 25 mg/kg/deň pri TSC. Podobne sa postupuje aj pri ukončení liečby, kedy sa postupne znižuje dávka kanabidiolu.

Kanabidiol je kontraindikovaný u pacientov s hypersenzitivitou na liečivo (CBD) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Opatrne treba pristupovať k pacientom so zvýšenými hladinami transamináz o viac ako trojnásobok horného limitu a zvýšeným množstvom bilirubínu o dvojnásobok hornej normo-hranice, v dôsledku možného vzniku hepatoce-

lulárneho poškodenia. V takýchto prípadoch sa odporúča pravidelné sledovanie hladiny sérových transamináz a celkového bilirubínu.

Vzhľadom na obmedzené údaje u žien užívajúcich CBD počas tehotenstva sa odporúča liek v tomto období vysadiť, pokiaľ možný prínos pre matku neprevyšuje potenciálne riziko pre plod. Klinické dáta, ktoré by preukázali prítomnosť CBD a jeho metabolitov v materskom mlieku, jeho účinku na dojčta alebo produkciu mlieka, nie sú dostupné. Avšak CBD sa vysoko viaže na plazmatické bielkoviny a pravdepodobne môže voľne prechádzať z plazmy do mlieka, preto sa ako preventívne opatrenie odporúča prerušiť liečbu kanabidiolom.

Jedným z nežiaducich účinkov je aj somnolencia a sedácia, preto by mali byť pacienti upozornení, aby neviedli motorové vozidlo a ani neobsluhovali ťažké pracovné stroje, pokiaľ nebudú dostatočne oboznámení s účinkami CBD na ich organizmus.⁸

Záver

Kanabidiol vo forme lieku (orálny roztok) na vybrané epileptické syndrómy sa po-

dáva perorálne, v prípade potreby môže byť však podávaný aj enterálne, cez nazogastrické a gastrostomické sondy. Vzhľadom na individualizáciu farmakoterapie by mali mať liečbu pod dohľadom lekári so skúsenosťami s liečbou epilepsie. Výzvou do budúcnosti ešte ostáva zabezpečenie dostatočných klinických údajov na sprístupnenie lieku pacientom s LGS, DS a TSC mladším ako 2 roky, ako aj získanie potrebných údajov o klinickej účinnosti kanabidiolu u pacientov trpiacich Rettovým syndrómom.



Spájame teóriu s praxou

Príspevok vznikol v rámci predmetu Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK v LS 2021/2022. Projekt je podporený grantom KEGA 089UK-4/2021.

Veronika Murinová
Katarína Žemberyová
študentky 3. ročníka na FaF UK
v Bratislave
PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.
Katedra farmakológie a toxikológie
FaF UK v Bratislave

Literatúra:

- Murillo-Rodriguez E, Pandi-Perumal SR, Monti JM. Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders; 1264. <http://www.springer.com/series/5584>
- CHMP. Epidyolex, INN-Cannabidiol. www.ema.europa.eu/contact
- Verrotti A, Striano P, Iapadre G, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure*. 2018;63:17-25. doi:10.1016/j.seizure.2018.10.016
- Martin P, Kümmerle A. Motor and behavioral phenotype of Dravet syndrome in adulthood. *Epilepsy & Behavior*. 2022;129:108601. doi:10.1016/j.yebeh.2022.108601
- Curatolo P, Jóźwiak S, Nabout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012;16(6):582-586. doi:10.1016/j.ejpn.2012.05.004
- Slíž -Mgr Kristián, Pogáč IT. KANABIDIOL A ŠPORTOVEC. Vol 15.
- Lattanzi S, Trinka E, Striano P, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 2021;35(3):265-281. doi:10.1007/s40263-021-00807-y
- CHMP. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
- Medicines Agency E. Public Summary of Opinion on Orphan Designation Cannabidiol for the Treatment of Dravet Syndrome. www.ema.europa.eu/contact
- Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2020;22(S1):S10-S15. doi:10.1684/epd.2020.1135
- Cross JH, Cock H. A Perspective on Cannabinoids for Treating Epilepsy: Do They Really Change the Landscape?
- Medicines Agency E. Public Summary of Opinion on Orphan Designation Cannabidiol for the Treatment of Tuberous Sclerosis; 2018. www.ema.europa.eu/contact
- Eu J. Committee for Orphan Medicinal Products Orphan Maintenance Assessment Report Epidyolex (Cannabidiol) Treatment of Tuberous Sclerosis; 2021. www.ema.europa.eu/contact
- Rozšírenie indikácie chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-epidyolex-ii-05_en.
- CHMP. Epidyolex, INN-Cannabidiol; 1901. www.ema.europa.eu/contact