

LÉČEBNÝ
INDEX KONOPÍ
(CHI)

UWE BLESCHING



**VELKÁ
KNIHA
O LÉČBĚ
KONOPÍM
PRO 21. STOLETÍ**

S předmlouvou „Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv“, autoři MUDr. Tomáš Zábranský, Ph.D., doc. RNDr. Lumír Ondřej Hanuš, DrSc. a prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.

Uwe Blesching
CANNABIS HEALTH INDEX

copyright © 2013, 2015 by Uwe Blesching
translation © Roman Tadič, 2018

ISBN 978-80-7511-418-1

Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv

Tomáš Zábranský ^{1, 4)}, Lumír Hanuš ^{1, 2, 4)}, Richard Rokyta ^{1, 3, 4)}

- 1) International Cannabis and Cannabinoids Institute, Praha
 2) Hebrejská univerzita, Jeruzalém, Izrael
 3) Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze
 4) Společnost pro léčbu konopím a kanabinoidy a jejich výzkum, z.s.

OBSAH

ABSTRAKT	6
ABSTRACT	7
KLÍČOVÁ SLOVA.....	8
KEYWORDS	8
DOPORUČENÁ CITACE.....	9
ÚVOD	12
METODY	6
VÝSLEDKY	12
AKTUÁLNÍ PŘEHLEDY O ÚČINNOSTI LÉČEBNÉHO KONOPÍ A PŘÍPRAVKŮ Z NĚJ PRO LÉČBU.....	12
PODROBNĚJŠÍ ROZBOR VYBRANÝCH PATOLOGICKÝCH STAVŮ A ÚČINKŮ KONOPÍ A KONOPNÝCH PREPARÁTŮ SE SILNÝMI DŮKAZY VE PROSPĚCH ÚČINNOSTI	16
Chronická bolest.....	16
Vomitus a nauzea.....	19
Spastické stavy a s nimi souvisejících symptomy v neurologii	20
PODROBNĚJŠÍ ROZBOR VYBRANÝCH PATOLOGICKÝCH STAVŮ A ÚČINKŮ KONOPÍ A KONOPNÝCH PREPARÁTŮ SE SLABŠÍMI KLINICKÝMI DŮKAZY A SILNOU TEORETICKOU BÁZÍ VE PROSPĚCH ÚČINNOSTI	22
Parkinsonova nemoc	22
Poruchy spánku.....	23
Fibromyalgie	23
Idiopatické záněty střev: Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida	24
Posttraumatická stressová porucha.....	25
Tourettův syndrom.....	26
Epilepsie.....	27
Rakovina.....	28
DISKUSE.....	30
OMEZENÍ VÝBĚROVÉHO PŘEHLEDU.....	30
OMEZENÍ KLASICKÝCH STUDIÍ A POTŘEBA ZMĚNY PARADIGMATU: ÚČINEK JEDNOTLIVÝCH KANABINOIDŮ VS. KOMPLEXNÍ „ENTOURAGE“ EFEKT ROSTLINY.....	30
EKONOMICKÉ A REGULAČNÍ PROBLÉMY, OVLIVŇUJÍCÍ VÝZKUM KONOPÍ A KANABINOIDŮ A JEJICH ZAVÁDĚNÍ DO RUTINNÍ LÉČBY	33
STAV VYUŽITÍ KONOPÍ A KANABINOIDŮ V MEDICÍNĚ V ČR.....	36
ZÁVĚR.....	36
ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ	37
AUTOŘI	37
ADRESA PRO KORESPONDENCI.....	38
ODKAZY	39

ABSTRAKT

Cíl: Přehledně shrnout současný stav znalostí o využití konopí a přípravků z něj v současné medicíně založené na důkazech. **Metody:** Výběrový přehled klinických studií a souvisejících rešerší a metaanalýz, publikovaných v posledních deseti letech, jež se zabývají primárně léčebným využitím konopí a fytoKANABINOIDŮ. **Výsledky:** Klinický výzkum léčebných účinků konopí na humánních subjektech dosud často trpí metodickými a technickými omezeními, a navzdory relativně dlouhé historii výzkumu konopí látek z něj v medicíně také nízkým počtem kvalitních kontrolovaných klinických studií o vyšším počtu subjektů. Tyto nedostatky v klinické znalosti jsou způsobeny především administrativním zařazením konopí a nejznámějších účinných látek z něj do skupiny „nejnebezpečnějších a nejméně užitečných“ regulovaných drog podle 55 let staré Úmluvy OSN o drogách. Výzkum účinků celé rostliny je rovněž komplikován faktem, že rostliny konopí obsahují k datu odevzdání rukopisu 1252 chemických látek, které se vzájemně ovlivňují a až v tomto komplexu působí na organismus; to představuje prozatím stav, jen těžko analyzovatelný i velmi pokročilými a mohutnou výpočetní silou podporovanými metodami medicínského výzkumu. Přesto lze s jistotou shrnout, že konopí a/nebo přípravky z něj jsou bezpečným lékem volby pro velmi časté symptomy řady onemocnění: (i) středně těžkou a těžkou chronickou bolest, pro (ii) spastické stavy u neurodegenerativních a posttraumatických stavů, a pro (iii) léčbu nechutenství a zvracení, ať už z primárního onemocnění nebo z jejich agresivní léčby. Omezenější důkazy existují pro (iv) efektivní léčbu příznaků Parkinsonovy nemoci, (v) zánětlivých příznaků nejrůznějších onemocnění včetně idiopatických zánětů střev a Crohnovy choroby, (vi) příznaků posttraumatické stresové poruchy (PTSD) a (vii) Tourettova syndromu. Navzdory široké publicitě je k dispozici jen velmi omezená evidence účinnosti konopí a látek z něj (zejména CBD) pro léčbu příznaků refraktorních epilepsií s extrémně častými záchvaty u malých dětí. Značné naděje se kladou do budoucí kauzální léčby onkologických, autoimunitních a dalších onemocnění s využitím cíleného ovlivnění endokanabinoidního systému v lidském těle s pomocí fytoKANABINOIDŮ a celých rostlin konopí, pro zavedení takové léčby ale dosud neexistuje dostatek klinických důkazů a o možných dílčích či úplných úspěších v kauzální léčbě máme informace od pacientů či jejich léčitelů, jež jsou vesměs neverifikovatelné. **Závěry:** Konopí a přípravky z něj jsou ve shodě se zásadami medicíny založené na důkazech bezpečnou a účinnou léčbou pro široce rozšířené symptomy: bolest, nechutenství, zvracení a křečové stavy. Zatímco další klinický výzkum

izolovaných endo- fyto- a syntetických kanabinoidů může a bude i nadále používat standardní baterii výzkumných designů, studie účinků celé rostliny si velmi pravděpodobně vyžádá změnu výzkumného paradigmatu tak, aby zohledňovala komplexní „entourage effect,“ a to jak pro symptomatickou, tak pro kauzální léčbu.

ABSTRACT

Aim: To briefly review recent knowledge on the *lege artis* evidence-based medicine use of medical cannabis and products made of it. **Tools:** A selective review of clinical studies and relevant literature reviews and meta-analyses focusing primarily on the medical use of cannabis and fytocannabinoids. **Results:** A substantial part of the clinical research of the treatment effects of cannabis still suffers with several methodological and technical issues. Despite the relatively long history of medical research on cannabis and on substances isolated from cannabis plant, there has been published only relatively small number of sound clinical studies. The gaps in clinical knowledge are caused by administrative scheduling of cannabis and its major compounds into United Nations Schedule/s of the most dangerous and least medically useful regulated drugs; this obsolete scheduling of cannabis and cannabinoids remains effective even 55 years after the 1961 Single Convention on Drugs went into charge. The research of the medical effects of the whole plant/s is further complicated given that they contain at least 1252 different chemical compounds. Many of them interact with each other and only within this interaction, they affect the human organism. Such a situation is difficult to fully analyse even with all the steadily growing computing power available for recent research. Despite all the limitations it is safe to summarise that medical cannabis and products made of it are safe drug of choice for very common symptoms of highly prevalent diseases: (i) mid-severe and severe chronic pain, (ii) spasticity related to neurodegenerative and posttraumatic disorders, and for (iii) treatment of nausea and vomitus be it symptom of the disease itself or of its aggressive (chemo- and/or radiotherapeutic) treatment. Evidence of somewhat lower quality exists for the effectiveness of medical cannabis for treatment of (iv) Parkinson disease, (v) inflammations in general including the idiopathic bowel diseases and Crohn's disease, of the (vi) post-traumatic stress disorder (PTSD), and the (vii) Tourette syndrome. Despite the wide publicity, only very limited scientific evidence exists on the effectiveness of cannabis and cannabinoids (CBD in particular) for

treatment of extremely frequent seizures occurring at refractory epilepsies at very young children (e.g., at Dravet syndrome). There are high hopes that the known cannabis anti-tumour activity, its direct effects on immunity and other homeostasis mechanism will be successfully used for causal (curative) treatment of wide array of diseases in foreseeable future. However, there is not enough clinical evidence available that would allow introduction of cannabis-based medications for causal treatment recently; the cases of reportedly successful treatment are ostly published by patients and their patients and are not verifiable. **Conclusion:** When assessed in accord with principles of the Evidence-Based- Medicine, cannabis and products made of it are safe and effective treatment agents for highly prevalent symptoms: pain, spasticity, vomitus and nausea. While further research of isolated endo-, fyto- and synthetic cannabinoids can widely use the standard research methods, successful studies the effects of the whole plant (and its “entourage effect”) would most probably require novel methodologies reflecting somehow different scientific paradigm.

KLÍČOVÁ SLOVA

konopí, využití v lékařství; kanabinoidy; medicína založená na důkazech; přehled; perspektiva

KEYWORDS

cannabis, medical use; cannabinoids; evidence-based medicine; review; outlook

DOPORUČENÁ CITACE

STRANY 1–14:

Zábranský T, Hanuš L, Rokyta R. Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv — 1. část. Bulletin sdružení praktických lékařů ČR. 2016;26(6):10–26.

STRANY 15–34:

Zábranský T, Hanuš L, Rokyta R. Přehled současných znalostí o léčebných

účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv — 2. část. Bulletin sdružení praktických lékařů ČR. 2017;27(1):12–30.

ÚVOD

Podle klíčových českých prací o historickém využívání léčebných účinků konopí [1–3] existují známky, že Číňané užívali konopí pro léčebné účely již 28 století před naším letopočtem, listinné záznamy o tom ale pocházejí až z 9. stol. př. n. l. To je zřejmě odkaz na čínskou pharmacopoeiu Shen-nung Pent-tshao Ching, jež byla založena na mnohem starších receptech, předávaných ústním podáním; zmiňuje se zejména snižování bolesti při revmatizmu [4]. Kabelík uvádí, že nejpozději v 7. stol. př. n. l. bylo konopí léčebně využíváno v oblasti jižní Rusi. Podle Paula Aegineta (625–690 n. l.) vývar ze semen konopí „suší a větry rozhání, tlumí sexus (a hašiš právě opačně). Semenec v mléce vařený a teplý pitý tlumí a zahání suchý sípavý kašel. Zvyšuje plodnost slepic, že nesou i v zimě“ [citováno in 2].

Indové znali konopí a hašiš nejméně od 4. stol. př. n. l., v té době je ale ještě nepoužívali pro léčbu, ale jen pro jejich psychotropní účinky. V ayúrvédské kultuře je první léčebné užívání doloženo až na přelomu 12. a 13. století, a to jak v humánní, tak ve veterinární medicíně. Od té doby v indické lidové a tradiční medicíně role konopí (a opia) ještě vzrostla. V textu z roku 1965 uvádí pracovník indického ministerstva zdravotnictví ayúrvédské předpisy na konopné preparáty pro usnutí (*nidraprada*), povzbuzení libida (*kamada*), zlepšení chuti k jídlu, metabolismu a trávení (*vanhivi* — *vardhin*), proti žaludeční nevolnosti a pro odchod větrů (*pachani*), pro mentální povzbuzení (*kaphajit*) a další [5]. Tentýž zdroj uvádí, že podstatně starší inspirátor ayúrvédské medicíny, arabská léčitelská nauka v Indii zdomácnělá jako *Unani Tibbi*, měla pro konopí všechna využití zmíněná výše a nádavkem je používala ještě pro zastavení průjmu, proti nočnímu pomočování, pro tlumení bolesti, proti zánětu spojivek, proti migréně a pro uvolnění křečí a svalového napětí.

Podle Kabelíka [2] zahrnovalo použití konopí v lidovém léčitelství v polovině 20. století léčbu neuralgie, migrény, revmatizmu, melancholie, hysterie, bolesti žaludku, nechutenství — to vše za pomoci konopného másla a/nebo lihového extraktu z horních listů a samičího květenství, řidčeji i ze samčího. Vodný roztok či odvar se pak užíval na zácpu, plicní tuberkulózu a dokonce pro uspávání dětí, v Argentíně pro povzbuzení močení a pocení, v Brazílii se listy kouřily pro zklidnění a k usnutí a také proti astmatu. V Čechách se listy používaly jako obklad na záněty a s octem a jalovcem v obkladech při

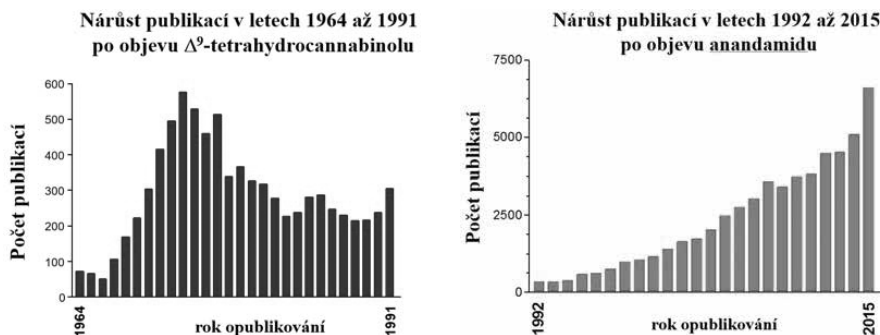
bolesti hlavy. Podle Zimmermana [4] bylo v Evropě konopí před prohibicí běžně užíváno ženami k úlevě od menstruačních bolestí (údajně i britskou královnou Viktorií). V Severní Americe se konopí až do poloviny 20. století rovněž používalo k léčbě nebo úlevě při řadě nemocí, Kabelík připomíná tamní užití drcených konopných listů jako hojivého a antibiotického prostředku na erysipel a furunkly. Rovněž uvádí antibiotické užití v Jižní Rhodesii proti malárii a haemoglobinurii, sepsi, anthraxu a dysenterii, u kmenů Xosa na léčení zánětů kopyt, u kmenů Fingo užívání listů proti hadímu uštknutí a kouření konopí ženami kmene Suto s cílem otupení bolesti při porodu [2].

Je nezbytné zdůraznit zcela zásadní český vklad nejen pro sumarizaci historie konopí v medicíně, ale zejména pro moderní výzkum konopí a látek z něj. Na počátku 50. let minulého století pod vedením profesora mikrobiologie a epidemiologie Jana Kabelíka (1981–1979) a jeho kolegů z Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci (LF UP) — především kolegy z Ústavu hygieny a epidemiologie Zdeňka Krejčího (1923–1992) a farmakochemika Františka Šantavého (1915–1983) — vzešel z Kabelíkem iniciovaného průzkumu cca 2000 rostlin na antibiotické vlastnosti systematický výzkum možných medicínských způsobů využití konopí. Pětileté úsilí vyvrcholilo 10. prosince 1954 vědeckou konferencí „Konopí jako lék“ na LF UP a z ní vzešlou monografií, uveřejněnou v *Acta Universitas Olomouensis* [6]; dopad tohoto revolučního počínu byl nicméně vzhledem k pevně spuštěné železné oponě jen místní a tak první systematické úsilí vrátit konopí místo, jež mu náleží i v moderní medicíně, muselo být pro svět znovuobjeveno až po dalších 40 letech. Podobný osud ostatně potkal i dva zcela převratné objevy olomouckého týmu: (i) objev a izolaci první kanabinoidní kyseliny učinili Šantavý a Krejčí již v roce 1955 [7], místo nich jsou ale citováni němečtí autoři [8], kteří kyselinu „objevili“ až v roce 1958 (aniž by identifikovali její strukturu), a (ii) Šantavého identifikaci absolutní konfigurace cannabidiolu a delta-9-tetrahydrocannabinolu (nejdůležitější psychoaktivní látky v konopí; název je obvykle zkracován na THC) včetně určení polohy jejich dvojně vazby v monoterpenickém cyklu, které učinil již v roce 1963 a publikoval na počátku následujícího roku [9] — tedy o rok dříve, než THC izolovali Mechoulam a Gaoni [10] a o čtyři roky dříve, než titíž autoři určili absolutní konfiguraci delta-9-tetrahydrocannabinolu [11] — shodnou s Šantavého absolutní konfigurací z roku 1963.

Publikování objevu či spíše vyřešení struktury THC způsobilo prudký nárůst v počtu publikací, zabývajících se konopím a látkami z něj: v roce 1963 bylo na tomto poli méně než 100 publikací ročně, po něm vzrostl objem na stovky prací. Objev kanabinoidních receptorů v roce 1988 a zvláště pak

objev endogenních látek, vážících se na tyto receptory v roce 1992 [12] objasnil, proč je konopí úspěšným lékem na tak rozšířené syndromy a proč se kazuistiky a dosud nečetné studie o úspěšné kauzální léčbě široké škály nemocí mohou zakládat na pravdě — ukázaly, co je vlastně cílem kanabinoidů i endokanabinoidů v našem těle a jak hluboce je tento systém zapojen do řízení homeostázy od systémové úrovně (např. změny nálady, pocit hladu, kolísání krevního tlaku) až po úroveň buněčnou a subbuněčnou (zde je třeba zdůraznit zejména roli kanabinoidů v řízení apoptózy — buněčné smrti). V reakci na objev Devana, Hanuše a kolektivu počet vědeckých prací doslova explodoval — exponenciálně vzrostl na několik tisíc ročně (viz graf 1). Globální exploze medicínského a dalšího výzkumu konopí a látek z něj provázela a provází také exploze použití konopí k léčbě — navzdory zákazu jeho použití v řadě zemí, ale postupně také v legislativním prostředí, které *lege artis* léčbu konopím umožňuje systematicky pacientům poskytovat a pěstovat konopí pro léčbu.

Mezi země, zahrnující v současnosti mj. většinu (26) států USA, Izrael, Kanadu, Makedonii, Itálii, Německo, Holandsko, Chorvatsko, a některé další země EU, ale také např. Indii a Austrálii, se 1. dubna 2013 zákonem 50/2013 Sb. zařadila i Česká republika. Přesto léčebné konopí dosud není v naší zemi využíváno v rozsahu, který by si jeho pozitivní působení pro pacienty a v kontextu současné farmakoterapie extrémně nízké riziko nežádoucích účinků zasloužily. I proto se autoři rozhodli tento přehled pořídit pro časopis, jenž právě držíte v rukou.



Graf 1: Nárůst publikací po objevu struktury THC (1964) a po objevu endogenního kannabidu — anandamidu (1992)

METODY

Prohledali jsme databáze MedLine (PubMed), Scopus, Web of Knowledge a Google Scholar. Jako hledaný termín jsme použili *cannabis*, *marijuana*, *marihuana*, *cannabinoid/s*, *THC (terahydrocannabinol)*, *CBD (cannabidiol)*, *Sativex*, *Nabilone*, *Marinol*, *dronabinol*, *nabiximol/s*, a *Cannador*. Vyřadili jsme studie, které se zabývaly rekreačním, škodlivým a závislostním užíváním konopí a soustředili se na ty, jejichž tématem byly možné léčebné účinky konopí a látek z něj. V prezentovaném výběru jsme se soustředili především na co nejnovější klinické studie, i když jsme v některých případech považovali za nutné zajít hlouběji do historie s ohledem na odkazy v nalezených článcích. Výsledkem je výběrový přehled účinnosti konopí s důrazem na nemoci resp. příznaky s nejsilnějšími kumulovanými důkazy o účinnosti konopí pro jejich léčbu / zmírnění, a na současné přehledové práce, které pro své výsledky použily klasifikačních schémat.

VÝSLEDKY

AKTUÁLNÍ PŘEHLEDY O ÚČINNOSTI LÉČEBNÉHO KONOPÍ A PŘÍPRAVKŮ Z NĚJ PRO LÉČBU

Autoritativních přehledů a metaanalýz terapeutické účinnosti léčebného konopí a přípravků z něj v poslední době přibývá s tím, jak se toto téma stává stále častějším předmětem odborné a politické diskuse. Za klasickou a dodnes platnou je považována monografie Národní akademie věd USA z roku 1999 [13, 14]. V českých podmínkách je dosud zřejmě nejkomplexnějším materiálem obsáhlá kapitola v monografii „Konopí: adiktologické kompendium“ [15].

V době přípravy tohoto článku byl nejnovějším komplexním souhrnem v oblasti využití konopí a přípravků z něj pro léčbu obsáhlý kritický přehled 20 000 publikovaných studií, sestavený na podnět britského parlamentu [16]. Ten souhrnem uzavřel, že v současnosti existují

- přesvědčivé (v originále *good*) důkazy pro účinnost jednoho nebo více přípravků z konopí nebo „přírodního“ konopí pro (i) zvládnání chronické bolesti, včetně bolesti neuropatické, (ii) spasticitu, (iii) nauzeu a zvracení, zejména v důsledku chemoterapie a (iv) zvládnání úzkostných stavů;
- dostatečné (*moderate*) důkazy pro jejich účinnost (v) při poruchách spánku, (vi) pro povzbuzení apetitu, zejména v kontextu chemoterapie (vii)

- při fibromyalgii, (viii) pro posttraumatickou stressovou poruchu a (ix) pro některé příznaky Parkinsonovy nemoci;
- omezené (*some limited*) důkazy, u nichž je třeba dalších studií, pro (x) zvládání agitace při demenci, (xi) epilepsii, a to zejména pro dětské epilepsie rezistentní na jinou farmakoterapii, (xii) dysfunkci močového měchýře, (xiii) glaukom a (xiv) Tourettův syndrom;
 - za teoreticky podloženou, ale dosud bez přesvědčivých důkazů z humánních studií (*there is a theoretical basis, but so far no convincing evidence of efficacy*) byla označena účinnost konopí a přípravků z něj pro (xv) zvládání dystonie, (xvi) Huntingtonovu chorobu, (xvii) bolesti hlavy, (xviii) neuroprotektivní efekt při traumatických poškozeních mozku, (xix) depresi, (xx) obsedantně kompulzivní poruchy, (xxi) gastrointestinální nemoci, (xxii) antipsychotické účinky CBD, a (xxiii) rakovinu / kontrolu nádorů.

Taxonomie, použitá v této přehledové studii [16], vychází z klasifikace Americké akademie neurologů (AAN),* jež rozlišuje čtyři stupně kvality vědeckých studií [17]. Za „přesvědčivé“ označují autoři klasifikace důkazy o účinnosti konopí pro danou diagnózu či příznak, jsou-li podloženy alespoň dvěma studii třídy I, podpořené teoretickou bází a dalšími studii tříd II/III/IV; za „uspokojivé“ autoři označují důkazy, podpořené alespoň jednou studií třídy I a/nebo alespoň dvěma studii třídy II, podpořené teoretickou bází a dalšími studii třídy II/III; za „omezené“ pak důkazy, jež se neopírají o žádnou studii třídy I a jen o jednu studii třídy II a jsou podpořeny teoretickou bází a dalšími studii třídy II/III; nižší úroveň důkazů pak autoři nepovažují za vhodnou k jakémukoliv doporučení.

- * AANC — American Academy of Neurologists Classification; klasifikace Americké (USA) akademie neurologů; rozeznává 4 třídy kvality klinických studií (Koppell at al 2014, kdy
- do třídy I patří randomizované, kontrolované klinické studie (pokusy) s maskovaným nebo objektivním hodnocením výstupů (závislých proměnných), jež probíhají v reprezentativní populaci; relevantní vstupní charakteristiky probandů jsou explicitně uvedeny a měly by být v zásadě shodné ve všech skupinách studie, nebo by rozdíl měly být adekvátně statisticky adjustovány; vyžaduje se rovněž (a) dvojité zaslepené zařazování probandů do skupin, (b) a priori definice jasných kritérií úspěchu experimentu, (c) jasná definice kritérií pro zařazení do studie a vyřazení z ní, (d) jasné uvedení subjektů, kteří studii nedokončili (a nejméně 80 % dokončivších), (e) při studiích rovnocennosti či neinferiority léčeb se vyžadují ještě další kritéria;
 - do třídy II patří randomizované klinické pokusy v reprezentativních populacích s maskovaným nebo objektivním vyhodnocením výstupů (závislých proměnných), jež nesplňují jedno z kritérií a–e třídy I, dále prospektivní strukturálně vyvážené kohortové studie s maskovaným nebo objektivním vyhodnocením výstupů v reprezentativní populaci, jež vyhovují kritériím b–e třídy I;
 - do třídy III patří všechny ostatní kontrolované klinické pokusy včetně těch, které používají jako kontrolní skupinu dobře definovanou populaci pacientů s přirozeným průběhem nemoci (*natural history controls*) nebo používají design, v němž kontrolní skupinou jsou pacienti sami sobě, pokud jsou prováděny v reprezentativní populaci;
 - do třídy IV patří všechny studie, nesplňující kritéria předchozích tříd

V červnu 2015 se lékařskému využití konopí a látek z něj podrobně věnoval jeden z nejrespektovanějších lékařských vědeckých časopisů *Journal of American Medical Association (JAMA)*. V souhrnu, reagujícím na rozšíření *lege artis* léčby konopím do nadpoloviční většiny států USA, konstatuje:

„Provedli jsme s pomocí databáze MEDLINE kritickou revizi lékařské literatury od roku 1948 do března 2015 s důrazem na 28 randomizovaných klinických pokusů s kanabinoidy coby farmakoterapií v jiných indikacích, než jaké Úřad pro léčiva a potraviny USA (FDA) uznává pro dva schválené kanabinoidy (dronabinol a nabilon) — nauzeu při chemoterapii a povzbuzení apetitu při kachektizujících onemocněních. Zjistili jsme, že použití konopí (marihuany) pro chronickou bolest, pro neuropatickou bolest a pro spasticitu při roztroušené skleróze je založeno na vysoce kvalitních vědeckých důkazech. Šest randomizovaných klinických pokusů s celkem 325 pacienty zkoumalo chronickou bolest, 6 pokusů s 396 pacienty zkoumalo neuropatickou bolest, a 12 pokusů na celkem 1600 pacientech se zabývalo roztroušenou sklerózou.“ [18]

Podrobnější výsledky a přehled metodiky použité pro metaanalýzu pak v témže čísle JAMA přináší obsáhlá zpráva Whitingové a kolegů [19]. Ta prozkoumala 79 klinických pokusů s celkem 6462 pokusnými subjekty; jen u 4 studií konstatovala (nízké) riziko biasu. V drtivé většině (meta)analyzovaných klinických pokusů bylo prokázáno při použití léčebného konopí výraznější zlepšení zkoumaných symptomů než u placebo; ne u všech studií ale tato asociace dosáhla požadované hladiny statistické signifikance (obvykle 95 %). Tato metaanalýza dochází k závěru o

- dobré kvalitě (v originále *moderate-quality evidence*) vědeckých důkazů pro účinnost konopí při léčbě chronické bolesti a spasticity, zatímco
- důkazy o nižší kvalitě (v originále *low-quality evidence*) nalezla metaanalýza pro efektivní léčbu konopím pro nauzeu a zvracení v důsledku chemoterapie, pro léčbu ztráty tělesné hmotnosti při infekci HIV, pro poruchy spánku a pro Tourettův syndrom

Výhradně léčebným konopím a fytokannabinoidy se zabývá přehledový článek z roku 2013 v časopise *Pharmacotherapy* [20]. Soustřeďuje se na aktuální kontrolované randomizované klinické studie účinků léčebného konopí při léčbě bolesti a léčbě svalových spasmů, jejich klinické implikace a nasměrování dalšího výzkumu a dochází k jednoznačně pozitivnímu závěru o terapeutické účinnosti konopí.

Německý *Ärztblatt International* v článku z roku 2013 [21] shrnuje výsledky více než stovky kontrolovaných klinických studií s využitím léčebného konopí a přípravků z něj. Uzavírá, že

„V současnosti existují jasné (vědecké) důkazy o tom, že kanabinoidy jsou účinné pro řadu medicínských stavů.“

Německý přehled shrnuje stav poznání zejména pro léčbu spasticity, nauzey a vomitu v důsledku chemoterapie, ztráty váhy / nechutenství, a chronické bolesti. Zmiňuje rovněž úspěšné malé randomizované, kontrolované klinické studie pro dysfunkce močového měchýře u roztroušené sklerózy, tiků u Tourettova syndromu, a u levodopou indukovaného tremoru Parkinsonovy nemoci.

Stejný recenzovaný a impaktovaný časopis uveřejnil v roce 2012 rešerši dostupných klinických pokusů, jež došla k podobným závěrům a cituje oficiální stanovisko Farmaceutické komise Německého spolku lékařů, jež bylo vypracováno na žádost Zdravotního výboru Německého parlamentu (Bundestag) a podporuje užívání přípravků z konopí pro pacienty, trpícími spasticitou, bolestmi, nauzeou, zvracením nebo ztrátou apetitu, u nichž se léčba jinými léky nesečkala s úspěchem [21].

V roce 2011 zveřejněný přehled v *Časopise Asociace praktických (rodinných) lékařů USA* [22] uvádí na str. 456–7 tabulku „Clinical Studies of Cannabis and Its Derivatives with SORT Level of Recommendation“ — tedy podle všeobecně uznávané metodologie, zaměřené na vyhodnocení určitého léčivého přípravku či postupu podle vyhodnocení dle zásad EBM s ohledem na pacienta* [23].

Tabulka o klinických studiích účinků léčebného konopí a přípravků z něj je v textu shrnuta takto:

„Účinnost kouřené či vaporizované marihuany byla [pozitivně] vyhodnocena pro Giles de la Touretův syndrom, glaukom a bolest, s nejvyšší průkazností klinické výhodnosti pro neuropatickou bolest v důsledku infekce HIV. Orálně užívané přípravky z konopí mají nejlepší klinickou průkaznost úlevy od spasticity, způsobené roztroušenou sklerózou. Oromukosální forma konopného extraktu je účinná pro periferní a centrální neuropatickou bolest, zvláště pak pro bolest způsobenou roztroušenou sklerózou“ [22, str. 455].

* Hodnocení vědeckých důkazů „s ohledem na pacienta“ (patient-oriented evidence measure) hodnotí výsledky léčby, které se týkají pacientů: morbiditu, mortalitu, zlepšení symptomů, zlepšení kvality života a snížení nákladů na léčbu. Hodnocení vědeckých důkazů s ohledem na nemoc (disease-oriented evidence) hodnotí intermediární, fyziologické nebo zástupné ukazatele, které nemusí nutně reflektovat zlepšení stavu pro pacienta (např. krevní tlak, krevní obraz, fyziologické funkce nebo patologické nálezy).

PODROBNĚJŠÍ ROZBOR VYBRANÝCH PATOLOGICKÝCH STAVŮ A ÚČINKŮ KONOPÍ A KONOPNÝCH PREPARÁTŮ SE SILNÝMI DŮKAZY VE PROSPĚCH ÚČINNOSTI

Chronická bolest

Chronická bolest je mimořádně rozšířeným patologickým příznakem; odhaduje se, že (v závislosti na definici) jí někdy v životě trpí 8–46 % světové populace [24]; nejčastější odhady udávají 30 %. To z ní činí jeden z prioritních cílů současné farmakoterapie. Většina analgetik ale má významné vedlejší účinky — zejména opioidy, které se pro zvládnání středně těžké a těžké bolesti používají zřejmě nejčastěji, vykazují významné riziko i smrtelného předávkování a velmi silný závislostní potenciál (např. v USA počet smrtelných předávkování farmaceutickými opioidy dlouhodobě převyšuje počet předávkování z opioidů nelegálních včetně heroinu [25]); to vede k hledání bezpečnějších terapeutických alternativ.

Endokanabinoidní systém je jedním z klíčových regulátorů bolesti, působící ve všech etážích její dráhy. Neurální signalizace receptory CB1 i CB2 má klíčovou roli v normálním vnímání bolesti a existuje značné množství preklinických studií a studií na animálních modelech, potvrzujících, že modulace endokanabinoidního systému může bolest snižovat [26–31].

Existuje poměrně značný počet klinických studií, testujících synteticky vyráběné analogy delta-9-THC — nabilone a Marinol® — pro léčbu různých typů bolesti, když kontrolní skupinou byli pacienti „s obvyklou léčbou“ (TAU — *treatment as usually*) a experimentální skupina či skupiny byly léčeny buď syntetickým THC samotným, a/nebo jim bylo podáváno v kombinaci s obvyklým léčivem; podle již citovaného aktuálního souhrnu [16] byl efekt na bolest v experimentální skupině srovnatelný nebo lepší než ve skupině kontrolní, a to s menším počtem nežádoucích vedlejších efektů.

Ještě více klinických studií byl provedeno pro tzv. naboximoly — tedy směsi čištěného monomolekulárního THC a monomolekulárního CBD, extrahovaných ze speciálně vyšlechtěných rostlin; to není překvapivé vzhledem k faktu, že hromadně vyráběný léčebný přípravek Sativex® je připravován právě superkritickou CO₂ extrakcí těchto dvou látek z dvou patentovaných odrůd konopí; oba kanabinoidy v poměru 1:1 jsou pak užívány v sezamovém oleji sublingválně. Primární a všeobecně uznávanou indikací tohoto léku je spastická bolest při roztroušené skleróze (pro níž je schválen i v ČR, kde také proběhlo extenzivní klinické ověřování léku v rámci multicentrických klinických studií, zadaných výrobcem [viz např. 32]); Sativex® ale v ČR není dostupný a pacienti jsou odkázáni na nákladné, ze zdravotního pojištění nehrazené individuální dovozy; klinické pokusy nicméně prokázaly jeho efektivitu i u jiných typů

bolesti — revmatoidní artritidy [33], algodynie [34], bolesti při nádorových onemocněních [35], a to také u bolesti, refrakterní na opioidy [36].

Zásadní studie se vztahem k léčbě bolesti konopím byla nedávno zveřejněna kanadskými autory: klinický pokus v designu prospektivní kohortové studie se již nezabýval dalším zkoumáním účinnosti konopí pro léčbu bolesti, jež je považována za dostatečně prokázanou, ale bezpečností této léčby, a to u celkem 215 pacientů s chronickou nekancerogenní bolestí v experimentální skupině (užívající konopí) a 216 pacientů ve skupině kontrolní (užívající jiná analgetika vhodná pro daný typ bolesti). Měřeny byly závažné nežádoucí účinky a nezávažné nežádoucí účinky, a spolu s nimi sekundární bezpečnostní výstupy — pulmonální a neurokognitivní funkce, standardní hematologické a biochemické indikátory, renální, jaterní a endokrinologické hodnoty. Zvažovány byly i žádoucí vedlejší účinky na symptomy včetně bolesti, na náladu a celkovou kvalitu života. Studie nenalezla mezi oběma skupinami žádný rozdíl co do rizika závažných nežádoucích účinků, experimentální skupina měla ale lehce vyšší (IRR=1.73) riziko nezávažných nežádoucích účinků. Studie uzavírá, že bezpečnostní profil monitorovaného užívání léčebného konopí pro léčbu chronické bolesti* je zcela vyhovující.

Jiná současná klinická studie — randomizovaný, dvojitě zaslepený a placebem kontrolovaný klinický pokus v křížovém designu na 16 pacientech — zkoumala účinnost aerosilizovaného konopí čtyř typů (THC 0 %, 1 %, 4 % a 7 %) pro léčbu bolestivé diabetické neuropatie těchto probandů [37]. Studie prokázala závislost úspěšnosti léčby spontánní i evokované bolesti na dávce resp. na koncentraci THC v konopí; u nejvyšší koncentrace prokázala signifikantní zhoršení výsledků probandů ve dvou ze tří použitých neuropsychologických testů.

Systematický přehled randomizovaných klinických pokusů (RCTs) účinnosti konopí a přípravků z něj pro léčení chronické nekancerogenní bolesti zveřejnil v roce 2011 *British Journal of Clinical Pharmacology*; tento přehled, striktně zachovávající PRISMA (EBM) kritéria pro systematické přehledy randomizovaných klinických pokusů, zjistil, že kvalita všech zahrnutých studií byla mimořádně vysoká. Zkoumané přípravky zahrnovaly kouřené léčebné konopí (4 randomizované kontrolované klinické studie s placebem), oromukozální extrakt z konopí (7 RCTs), nabolon (4 RCTs), dronabinol (2 RCTs) a nový analog THC označený CT-3 (2 RCTs). Všechny čtyři randomizované kontrolované klinické studie s placebem, zkoumající účinnost kouřového konopí na tlumení neuropatické bolesti (z toho dvě studie neuropatické

* průměrná dávka v experimentální skupině byla 2,5 gramu konopí se standardizovaným obsahem THC 12,5 %

bolesti způsobené HIV), prokázaly účinnost takto užívaného konopí bez významných vedlejších účinků [38].

Další současný široce pojatý přehledový článek o perspektivách a současném stavu užití léčebného konopí a kanabinoidů v medicíně při léčbě bolesti a spasmů [20] identifikuje šest randomizovaných klinických studií zkoumajících účinky léčebného konopí užívaného formou kouření v přehledné tabulce; všechny hodnocené RCTs prokázaly vysokou terapeutickou účinnost takto podávaného léčebného konopí.

Rozsáhlý přehled stavu poznání o použití konopí pro léčbu bolesti přinesl v roce 2009 časopis *Pain Med* s jednoznačným závěrem o prokázané účinnosti léčebného konopí a přípravků z něj pro léčbu chronické bolesti různé etiologie vč. neuropatické a kancerogenní [39], a o negativních výsledcích co se týče léčby bolesti akutní. Stejně závěry přináší i několik dalších přehledových článků [viz např. 40].

Stručný přehled současného stavu poznání o léčebné účinnosti konopí a přípravků z něj pro léčbu bolestí a dalších symptomů u HIV a nádorových onemocnění podává specializovaný časopis *Journal of Palliative Medicine*, když konstatuje jejich účinnost a zmiňuje vedlejší (psychotropní) účinky a variabilně široké terapeutické okno, jež kanabinoidy v tomto ohledu mají [41]. Přehledový článek o léčbě bolesti u roztroušené sklerózy zdůrazňuje terapeutickou hodnotu konopí a kanabinoidů zejména u pacientů, rezistentních na jiná (starší) schémata léčby [42].

K publikaci připravovaná izraelská studie zjišťuje v rozsáhlém kontrolovaném klinickém pokusu účinnosti léčebného konopí pro pacienty s diabetem mellitus I. nebo II. typu významnou úlevu od neuropatické bolesti u experimentální skupiny ve srovnání se skupinou kontrolní (TAU), a popisuje v experimentální skupině také významné snížení terapeutických dávek inzulínu (osobní sdělení v korespondenci, T. Zábranský).

V souvislosti s diskusí o možném akutním nebo chronickém ohrožení kognitivních schopností pacientů léčených léčebným konopím je třeba závěrem upozornit na relativně nedávno publikovaný dvojité zaslepený RCT, prokazující mimořádnou účinnost a bezpečnost léčby neuropatické bolesti relativně nízkými dávkami léčebného konopí, užívaného vaperizérem [43].

V předloňském vyžádaném editoriale speciální sekce vědeckého časopisu *General Hospital Psychiatry* profesor Bostwick z Mayo Clinic po pečlivém zhodnocení rešeršních článků i nejnovějšího výzkumu v oblasti uzavírá: „[Na naše namnoze velmi složité otázky] nemáme žádné jednoduché odpovědi, a za jejich absence by mělo být léčebné konopí dostupné jako další

z mnoha nástrojů lékaře k pečlivému a uvážlivému budování [individuálních] analgetických programů pro pacienty“ [44].

Vomitus a nauzea

Príznivé účinky konopí — zejména kouřeného, ale i užívaného jinými způsoby — pro tlumení nevolnosti a zvracení jsou známy již po staletí [45]. Zřejmě nejúčinnějšími antiemetiky jsou selektivní antagonisté serotoninových receptorů, ty ale v mnoha zemích nejsou pro dané indikace považovány za lék první volby, mj. pro své nežádoucí vedlejší účinky. Význam léčebného konopí a kanabinoidů při léčbě těchto namnoze život ohrožujících stavů zato konstantně posiluje [46] — mj. proto že byl prokázán mechanismus, jímž především CBD a THC (a CBG a některé další v konopí obsažené fytkanabinoidy) působením na receptory CB2 potlačuje nauzeu.

Již v roce 2001 publikovaný přehled klinických pokusů, prováděných šesti státy USA, zjistil 70–100% úlevu od nauzey a zvracení u pacientů chemoterapeutické léčby různých typů rakovinného bujení, kteří kouřili léčebné konopí (N=748) a 76–88% úlevu těch, kteří orálně užívali THC v kapslích (N=345) [47].

Dříve citovaný přehled klinických pokusů v oblasti léčby chronické bolesti [46] doporučuje zvažovat léčbu vomitu a nauzey pomocí konopných přípravků zejména v paliativní léčbě pacientů vyššího věku.

Loni publikovaný a již rovněž citovaný systematický přehled autoritativních *Cochrane Systemic Review* srovnával 23 randomizovaných klinických pokusů (RCTs), jež srovnávaly konopí a/nebo na konopí založené přípravky proti kontrolním skupinám, jež dostávaly buď placebo, nebo obvyklou antiemetickou léčbu. Autoři docházejí k závěru, že konopí a kanabinoidy jsou efektivnější než placebo a srovnatelně efektivní jako konvenční antiemetické preparáty (typicky prochlorperazin a metoclopramid). Pacienti užíající kanabinoidy nicméně častěji uváděli nežádoucí sedaci, omámení a pocit sucha v ústech. V přehledu se uzavírá, že konopí / kanabinoidy mohou být užitečnou terapeutickou volbou u nemocných, kde jiná antiemetika selhávají [48].

Také loňská rešerše studií antiemetických a vomitus zmírňujících účinků konopí a kanabinoidů při léčbě zhoubných onemocnění se zabývá mj. také kanabinoidy způsobenou nižší redukcí kostní hmoty při radioterapii, jejich ochranným účinkem proti chemoterapeutické nefrotoxicitě a kardiotoxicitě, úlevou od bolesti, rozladám a nespavosti, a zmiňuje i jejich protirakovinný efekt [49].

Závěrem lze odkázat na loňský podrobný přehled Whitingové a kolegů [19] v prestižním časopise *JAMA*, jenž jednoznačně uvádí, že konopí a přípravky

z něj působí proti vomitu a nauzei přinejmenším stejně dobře jako konvenční antiemetika, respektive o něco efektivněji.

Spastické stavy a s nimi související symptomy v neurologii

Spasmy u neurologických onemocnění jsou spojeny s poruchami spánku, bolestmi, a jsou jednou z příčin zvýšené morbiditity pacientů [50]. Představují také — hned po bolesti — nejzkoumanější oblast možného využití konopí a přípravků z něj v humánní medicíně [16].

V této oblasti je velmi solidně prozkoumáno působení hromadně vyráběného léčebného přípravku (HVLV) Sativex® u roztroušené sklerózy mozkomíšni (dále také „RS“); publikací je celá řada, není ale úkolem tohoto materiálu zabývat se efektivitou Sativex® pro RS — mj. i vzhledem k jeho faktické nedostupnosti v ČR (viz výše). Zmíňme tedy alespoň poslední zveřejněné studie a přehledy Flachenckera [51–53], dlouhodobou bezpečnost potvrzující follow-up studii Ferreho [54] a studii Zettla, [55], jež na velkém vzorku 1600 pacientů a 1500 pacientoroků potvrzuje jen mírný stupeň vedlejších příznaků — únavy a pocitu ztráty rovnováhy [16].

Studován byl rovněž standardizovaný extrakt z celého konopí podávaný sublingválně, ale také orálně podávaný výtažek z léčebného konopí — to vše především u roztroušené sklerózy [20]. Účinnost výtažku se považuje za prokázanou řadou randomizovaných klinických pokusů [v poslední době např. 32, 56] a v zemích, kde je dostupný, je pro danou indikaci obvykle doporučován jako lék druhé volby.

Americká neurologická akademie (USA) v březnu 2014 vydala doporučení pro používání komplementárních a alternativních metod pro léčbu roztroušené sklerózy. Efektivita orálního užívání extraktu z konopí pro krátkodobou úlevu od symptomů, spjatých se spasticitou, získala hodnocení úrovně „A“ (nejvyšší, se zcela přesvědčivou vědeckou evidencí); stejné hodnocení získala neefektivita ginkgo biloba pro zlepšení kognitivních funkcí u RS [57].

V časopise *Neurology* byla v dubnu 2014 zveřejněna systematická rešerše zaměřená na efektivitu a bezpečnost léčebného konopí pro vybraná neurologická onemocnění, jež je podkladem příslušných směrnic Klasifikace Americké akademie neurologů I [17]. Kritéria pro zařazení do rešerše splnilo 34 studií, z toho osm bylo klasifikováno jako „Třída I.“ Pro klasifikaci bylo použito klasifikační schéma AAN pro zprávy o terapeutickém účinku. Podle těchto kritérií:

- pro spasticitu při roztroušené skleróze je účinný orální výtažek z konopí, nabiximoly a THC jsou pravděpodobně účinné pro snížení subjektivních

- příznaků; je možné, že orální výtažek i THC jsou účinné pro redukcí subjektivních i objektivních příznaků po dobu nejméně jednoho roku;
- pro centrální bolest a bolestivé spasmy (včetně spastické bolesti, vyjma neuropatické bolesti) je orální extrakt z konopí účinný a THC i nabiximoly jsou pravděpodobně účinné;
 - při dysfunkci močového měchýře jsou nabiximoly pravděpodobně účinné pro redukcí denního počtu mikcí, THC a orální extrakt z konopí jsou pravděpodobně neúčinné;
 - pro redukcí tremoru je THC a orální extrakt pravděpodobně neúčinný a nabiximoly možná neúčinné;
 - co do ostatních neurologických poruch: orální extrakt je pravděpodobně neúčinný pro léčbu levodopou indukované dyskinesie u Parkinsonovy nemoci; orální kanabinoidy mají neznámou účinnost pro léčbu non-choreálních symptomů Huntingtonovy nemoci, Tourettova syndromu, cervikální dystonie a epilepsie.

V několika studiích byl ověřován také účinek orálně podávaného léčebného konopí na spastické stavy, provázející roztroušenou sklerózu. V dvojité zaslepené randomizované klinické studii nevykazovali pacienti z experimentální a kontrolní skupiny statisticky významné rozdíly v úlevě od spasmů podle (problematického) Asworthova skóre spasticity, bylo nicméně prokázáno signifikantní snížení počtu spasmů, skóre spasticity a zlepšení mobility [20].

Komplexní vysvětlení účinku léčebného konopí a ilegálního „pouličního“ konopí na symptomy spojené s roztroušenou sklerózou (a také a amyotrofickou laterální sklerózou) podává nedávný přehled literatury, zveřejněný v *Handbook of experimental pharmacology* [58]. Rešerše diskutuje také terapeutický potenciál fytoKANABINOIDŮ z konopí jako prostředku pro zpomalení průběhu obou nemocí a zároveň úlevu od jejich symptomů.

Pertwee ve svém přehledu z roku 2002 [59] uvádí 8 kontrolovaných randomizovaných klinických studií kouřeného léčebného konopí, orálního THC a nabilonu. Všechny jím identifikované studie zaznamenaly statisticky významné snížení spasticity, bolesti, tremoru a nocturie.

Kanadská randomizovaná jednoduše zaslepená studie z roku 2012 použila na vzorku 37 pacientů s roztroušenou sklerózou, jejíž příznaky byly rezistentní na jiné formy terapie, kouřené konopí. Výsledky studie o sofistikovaném designu prokázaly významné zlepšení všech měřítek bolestivosti i spastického skóre; omezením je ale malý počet participantů a diskuse se vedla i o zaslepení.

Spastické stavy po poranění páteře

Specifická studie pro spastické příznaky po poranění páteře je dosud známa jen jedna [60]: dvojité zaslepená kontrolovaná studie s překříženým designem na 11 subjektech zjistila významnou redukci Ashworthova skóre pro nejpostiženější sval i signifikantní snížení totálního skóre.

Ve shodě s Barnes & Barnes (2016) lze tedy uzavřít, že pro účinnost léčby subjektivně vnímaných spastických příznaků řady onemocnění — a z nich zejména roztroušené sklerózy — pomocí naboximolů a orálních (celých) extraktů z konopí existují přesvědčivé důkazy, stejně jako pro bezpečnost jejich podávání. Za dostatečné jsou považovány rovněž důkazy o účinnosti těchto přípravků pro redukci skór spasticity. Podle téhož pramene nelze dát řádné spolehlivé doporučení o účinnosti jiných typů přípravků z konopí.

PODROBNĚJŠÍ ROZBOR VYBRANÝCH PATOLOGICKÝCH STAVŮ A ÚČINKŮ KONOPÍ A KONOPNÝCH PREPARÁTŮ SE SLABŠÍMI KLINICKÝMI DŮKAZY A SILNOU TEORETICKOU BÁZÍ VE PROSPĚCH ÚČINNOSTI

Parkinsonova nemoc

Tato choroba, jejíž symptomy se přičítají zejména snížení počtu dopaminergních neuronů v bazálních gangliích (BG) je vzhledem ke svému vysokému rozšíření (zejména u starších pacientů) a současnému výskytu endokannabinoidních receptorů v BG systému často citována jako možný cíl terapie konopím [61, 62]. Je také známo, že sami pacienti s konopím pro léčbu často experimentují — například v anonymním dotazníku z Centra extrapyramidových onemocnění Neurologické kliniky 1. LF a VFN v Praze experimentování uvedlo na 25 % pacientů a téměř polovina z nich udávala subjektivní zlepšení stavu [63].

Klinických studií na dané téma ale existuje relativně málo a se smíšenými výsledky.

Známa studie z roku 2004 neprokázala u levodopou zhoršené dyskineze u 17 parkinsoniků žádné statisticky významné zlepšení v důsledku užívání orálního extraktu z konopí [64], naopak o deset let novější studie na 22 pacientech [65] identifikovala významné zlepšení *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* 30 minut po vykouření konopí, a statisticky významné zlepšení zjistila i u specifických motorických symptomů typu tremoru, ztuhlosti, bradykineze a dalších, a to bez závažných vedlejších účinků.

Chagas s kolegy experimentovali u parkinsoniků s čistým CBD; jejich nejpracovanější studie na 22 pacientech nezjistila u objektivních měření žádné statisticky významné rozdíly mezi placebovou skupinou, skupinou