

Kanabinoidy – możliwości zastosowania w medycynie paliatywnej

Cannabinoids – the possible use in palliative medicine

Tomasz Dzierżanowski

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie kanabinoidami w leczeniu objawowym w opiece paliatywnej. Ich wielokierunkowe działanie, pomimo ograniczonej skuteczności, czyni je atrakcyjną alternatywą, szczególnie u chorych z wieloma objawami współistniejącymi. Do wskazań o udowodnionej skuteczności kanabinoidów należą: ból, spastyczność, drgawki, zaburzenia snu, nudności i wymioty oraz zespół Tourette'a. Mimo że skuteczność w leczeniu bólu jest ograniczona, to potwierdzono ją w bólu neuropatycznym oraz w leczeniu adiuwantowym w połączeniu z opioidami. Korzystny profil działań niepożądanych, w tym brak depresyjnego działania na układ oddechowy, sprawia, że kanabinoidy mogą uzupełnić stosunkowo wąski zestaw leków, jakie pozostają do dyspozycji lekarza medycyny paliatywnej.

Słowa kluczowe: kanabinoidy, opieka paliatywna.

Abstract

The interest in the use of cannabinoids in palliative care has increased in recent years. Their multi-directional action, although of limited effectiveness, makes them an attractive alternative, especially in patients with multiple concomitant symptoms. There is evidence of the effectiveness of cannabinoids in indications such as pain, spasticity, seizures, sleep disorder, nausea and vomiting, and Tourette syndrome. Although the effectiveness of pain management is limited, it is evident in neuropathic pain and the adjuvant treatment along with opioids. Due to their favorable adverse effects profile and lack of depressive impact on the respiratory system, cannabinoids can supplement the relatively narrow set of medicines at the disposal of the palliative medicine physician.

Key words: cannabinoids, palliative care.

Adres do korespondencji

dr Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: t.dzierzanowski@termedia.pl

WSTĘP

Marihuana i haszysz od tysięcy lat były stosowane w celach medycznych do uśmierzania objawów i leczenia chorób. Marihuana to jednak również najczęściej używany narkotyk na świecie, także w Polsce. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie kanabinoidami w leczeniu objawowym u pacjentów z nowotworem, HIV, zespołem Tourette'a i chorobami układu pokarmowego [1, 2]. Kontrowersje, jakie towarzyszą próbom legalizacji rekreacyjnego stosowania *cannabis*, mają wpływ na proces rejestracyjny środków leczniczych. W niniejszym opracowaniu przedstawiono podstawy teoretyczne i kliniczne stosowania kanabinoidów u chorych wymagających opieki paliatywnej.

UKŁAD ENDOKANABINOIDOWY

Na endogenne układy kanabinoidowe składają się receptory kanabinoidowe oraz substancje endogenne będące ich ligandami. Zidentyfikowano dwa główne receptory: CB₁ oraz CB₂.

Receptory kanabinoidowe

Receptory CB₁ zostały odkryte w 1988 r., a w 1990 r. udowodniono ich wrażliwość na Δ⁹-tetrahydrokanabinol (Δ⁹-THC; w skrócie THC), główny składnik marihuany otrzymywanej z niektórych taksonów konopi (*Cannabis* sp.), skąd pochodzi ich nazwa. Są to receptory sprzężone z białkiem G (GPCR), a ich aktywacja powoduje hamowanie

cyklazy adenylowej i wytwarzania cyklicznego adenylo-3',5'-monofosforanu (cAMP). W następstwie tego dochodzi do zamknięcia napięciowo-zależnych kanałów wapnia i aktywacji kanałów potasu, prowadzących do hiperpolaryzacji błony neuronu. Charakterystyczna dla receptorów kanabinoidowych jest mała selektywność agonistów oraz duża selektywność antagonistów.

Receptory CB_1 są obecne w całym ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, jednak ich największa koncentracja występuje wokół hipokampa, w korze mózgowej, okolicy węchowej, zwojach podstawy, mózdzku i rdzeniu kręgowym. Tym tłumaczy się wpływ kanabinoidów na pamięć, emocje, funkcje poznawcze i ruch. Duże stężenie CB_1 jest również w regionach biorących udział w modulacji przewodzenia bólu – istocie szarej okołowodociągowej (PAG) i rogach tylnych rdzenia, dzięki czemu kanabinoidy selektywnie hamują nocycepcję w rdzeniu kręgowym i jądrze brzuszno-tylno-bocznym wzgórza. W grubych włóknach aferentnych ($A\beta$ i $A\delta$) stężenie CB_1 znacznie przewyższa stężenie receptorów opioidowych μ (MOR), wobec czego dopatrywano się możliwej skuteczności kanabinoidów w odniesieniu do bólu neuropatycznego z przecięcia dużych nerwów. Z kolei w pniu mózgu stężenie CB_1 jest małe, co wyjaśnia brak występowania depresji oddechowej nawet po znacznym przedawkowaniu marihuany.

Receptory CB_2 , w 44% podobne pod względem składu aminokwasowego do CB_1 , zlokalizowane są w narządach wewnętrznych (śledziona) i komórkach układu odpornościowego. Ich obecność stwierdzono także w niektórych guzach litych, przez co upatrywano możliwego działania przeciwnowotworowego.

Działanie kanabinoidów nie ogranicza się wyłącznie do receptorów CB_1 i CB_2 . Wykazują one interakcję z wieloma układami, w tym z układem GABA-ergicznym/glutaminergicznym, noradrenergicznym i opioidowym. Antynocycepcja indukowana przez kanabinoidy wynika także po części z uwalniania norepinefryny w zstępujących drogach hamujących oraz z ich synergistycznego działania z opioidami. Wykazują agonizm w stosunku do receptorów wani-

loidowych przejściowego potencjału TRPV, istotnych w procesie hamowania bodźców termicznych i mechanicznych, oraz działanie przeciw hiperalgezji i alodynii. Spośród szeregu innych receptorów, na które wpływają kanabinoidy, wymienia się:

- CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) – wazodylatacja,
- kanały wapniowe,
- PPAR γ (receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów γ) – wykazują ekspresję w tkance tłuszczowej, w mniejszym stopniu w nerkach, sercu i płucach, wpływają na różnicowanie i dojrzewanie adipocytów,
- NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*) – kluczowa rola w regulacji odpowiedzi immunologicznej na infekcję, zaburzenia regulacji NF- κ B są związane z rozwojem nowotworu, zapaleniem i chorobami autoimmunologicznymi,
- GPR18 (*G protein-coupled receptor 18*) – indukcja apoptozy makrofagów prozapalnych.

Podkreśla się również niereceptorowe działanie kanabinoidów w postaci hamowania cyklooksygenazy (COX-2 bardziej niż COX-1) odpowiedzialnej za działanie przeciwzapalne.

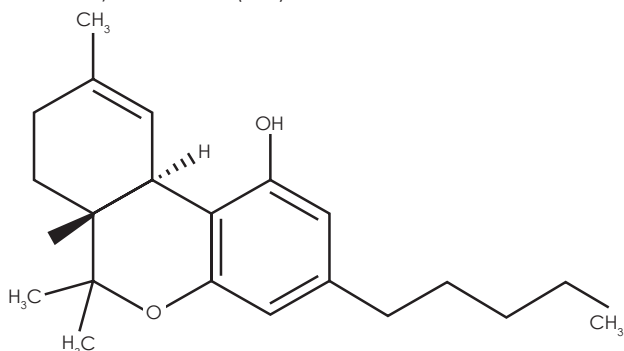
Z drugiej strony klasyczne analgetyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opioidy, paracetamol i leki przeciwdepresyjne zwiększają aktywność układu endokanabinoidowego [3].

Kanabinoidy

Wyizolowano ok. 480 ligandów receptorów kanabinoidowych, w tym ponad 110 wytwarzanych przez konopie siewne (*Cannabis sativa*). Wyróżnia się:

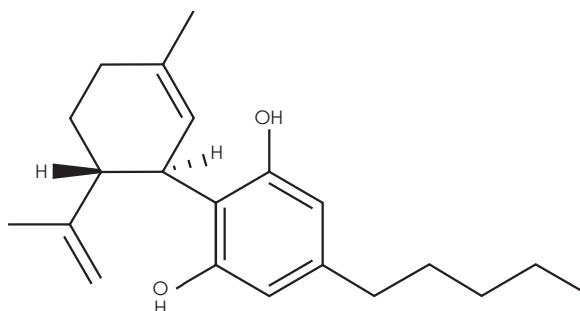
- kanabinoidy klasyczne – m.in. Δ^9 -tetrahydrokanabinol (Δ^9 -THC), kanabidiol (CBD), 11-hydroksy- Δ^8 -THC-dimethylheptyl (ryc. 1.),
- kanabinoidy nieklasyczne (CP-55,940),
- eikozanoidy – ligandy endogenne, pochodne kwasu arachidonowego, np. anandamid (AEA; sanskryt *ananda* – błogość) – częściowy agonista, 2-arachidonyloglicerol, palmitoiloetanamid,
- indole (WIN 55,212),

A Tetrahydrokanabinol (THC)



Ryc. 1. Wzory strukturalne podstawowych kanabinoidów

B Kanabidiol



- antagoniści i odwrotni agoniści (SR141716A i AM251 dla CB₁, SR145528 i AM630 dla CB₂).

Inne substancje, o pierwotnym działaniu na odmienne układy, także działają na receptory CB₁. Przykładem jest N-arachidonylo-dopamina (NADA), która jest przede wszystkim agonistą receptora waniloidowego, ale wykazuje również pewną aktywność wobec receptorów CB₁ [4].

FITOKANABINOIDY

Na układ receptorów CB₁ i CB₂ oddziałuje wiele substancji pochodzenia roślinnego. To właśnie kanabinoidy roślinne zaważyły na odkryciu tego układu. Do 2009 r. znano ich już 108 i podzielono na 10 głównych typów oraz 14 podtypów [5].

Istotną zawartością kanabinoidów odznaczają się konopie siewne (*Cannabis sativa*), które wytwarzają ok. 80 różnych kanabinoidów.

Konopie są rośliną dwupłciową, jednoroczną, w sprzyjających warunkach rosnącą bardzo szybko, osiągającą w słonecznym środowisku wysokość do 3 metrów. Bardzo łatwo adaptują się do środowiska – nasiona europejskich konopi zasiane w Indiach już po kilku generacjach będą wyglądały jak indyjskie i odwrotnie [6, 7].

Rozróżnia się trzy główne taksony:

1. **Konopie siewne** (*Cannabis sativa*, *C. sativa* subsp. *sativa*, *C. sativa* var. *vulgaris*) – podgatunek nominatywny, rozpowszechniony w różnych częściach świata, spotykany także w Polsce, rośnie do 150–250 cm wysokości; liście naprzeciwległe, krótkoogonkowe, dłoniastosieczne o 3–9 lancetowatych odcinkach o długości do 10 cm, o brzegu piłkowanym i zaostrowym wierzchołku, z obu stron szorstko owłosione.
2. **Konopie dzikie** (*C. ruderalis*, *C. sativa* var. *sontanaea*) – wyróżnione w obrębie podgatunku nominatywnego, spotykane w Azji Środkowej i Afganistanie, dorastające do 150 cm wysokości, o lepiej wykształconym okwiacie, bardziej rozgałęzionych, luźnych kwiatostanach i liściach o odcinkach wąskich do 1 cm szerokości, zawierające niewielką ilość kanabinoidów.
3. **Konopie indyjskie** (*C. indica*, *C. sativa* subsp. *indica*) – zawierające największą ilość THC i CBD, występujące naturalnie w Indiach, Afganistanie i Iranie, dorastające do 300–350 cm wysokości, o liściach złożonych z 9–11 odcinków, znacznie szerszych niż w podgatunku nominatywnym.

Trwa dyskusja, czy wszystkie rośliny należące do rodzaju *Cannabis* są odmianami jednego gatunku czy trzema różnymi gatunkami, choć najczęściej wyrażany jest pogląd, że *C. indica*, *C. ruderalis* i inne powinny być uważane za podgatunki lub odmiany *Cannabis sativa* [8]. Obecnie stosowana jest także

chemotaksonomia, klasyfikująca rośliny w zależności od zawartości kanabinoidów [9].

Kanabinoidy obecne są również w innych roślinach, np. w jeżówce purpurowej (*Echinacea purpurea*) czy czarnych truflach.

UŻYWKI ZAWIERAJĄCE KANABINOIDY

Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Uzależnień (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* – EMCDDA) proponuje używanie następujących określeń:

- konopie – dla roślin uprawianych w celu uzyskania z nich włókien, zawierających mniej niż 0,2% THC,
- marihuana – suszone kwiatostany żeńskie z niewielką domieszką liści, bez łodyg, korzeni i nasion; zawartość THC wynosi zwykle 0,5–5%; najczęściej zażywana jest jako *joint* – rodzaj papierosa, często z dodanym tytoniem,
- żywica – zamiast słowa haszysz; suszona żywica i sprasowane kwiatostany; zawartość THC wynosi 2–20% [10].

Stosowanie marihuany miało i nadal ma znaczenie nie tylko rekreacyjne, lecz także kulturowe i społeczne. Bywa również elementem obrzędów kultu religijnego na Bliskim Wschodzie i w Azji Środkowej. W wielu krajach tego regionu traktowana jest ona jako normalna używka – element życia społecznego i tradycji.

Palenie jest najczęstszym sposobem przyjmowania marihuany także w celach medycznych. Dla osiągnięcia działania łagodzącego dolegliwości pacjent wdycha ją 1–2 razy lub więcej w ciągu dnia, zwykle w ilości niewystarczającej do doświadczenia jej działania psychoaktywnego. Efekt psychoaktywny, jeśli wystąpi, szybko samoistnie ustępuje [11]. Możliwe jest ogrzewanie marihuany do temperatury 175–225°C, niższej od temperatury spalania, co pozwala na wdychanie tylko ulatniających się z niej substancji. Produkowane są specjalne przyrządy (waporyzatory) pozwalające na ulatnianie się podgrzanych składników – waporyzację. Porównanie fajek wodnych, filtrów i waporyzatorów wykazało przewagę tych ostatnich: wykryto znacznie więcej kanabinoidów niż substancji smolistych, a podgrzewanie marihuany do 185°C zapobiegało powstawaniu benzenu, toluenu i naftalenu [12].

FARMAKOKINETYKA I METABOLIZM KANABINOIDÓW

Podczas podania wziewnego w formie *jointa* wchłania się 20–45% THC zawartego w wypalonym papierosie. Maksymalne stężenie w mózgu osiąga po 15 minutach, co odpowiada także czasowi do osiągnięcia

nięcia maksymalnego efektu psychicznego i somatycznego. Przez 2–4 godziny utrzymuje się *plateau* efektu działania, po czym stopniowo ustępuje. Po podaniu doustnym do krwi centralnej dociera tylko 25–30% dawki, jaka byłaby wchłonięta podczas wypalenia tej samej ilości marihuany w formie papierosa. Późniejszy jest też początek działania (0,5–2 godz.) i efekt maksymalny (po 1 godz.), który utrzymuje się dłużej (5–6 godz.). $\Delta 9$ -tetrahydrokanabinol cechuje się dużą lipofilnością, stąd jego znaczna objętość dystrybucji, kumulacja w tkance tłuszczowej (mózg, płuca) oraz powolna eliminacja [13].

Przyjmowanie doustne było przed wiekami najczęstszym sposobem stosowania marihuany w celach medycznych. Używanie naparu (ganja, z hindi *gāndžā*) było rozpowszechnione na Jamajce. Lipofilny THC jest słabo rozpuszczalny w wodzie, uważano zatem, że jest to mało skuteczny sposób przyjmowania. Wykazano jednak, że w procesie parzenia herbaty do roztworu przedostaje się ok. 15% THC oraz kwas tetrahydrokanabinolowy (o właściwościach immunomodulacyjnych, pozbawiony działania psychoaktywnego) i inne kwasy kanabinoidowe [14, 15]. Wchłanianie THC z przewodu pokarmowego jest zmienne i powolne, mniejsza jest biodostępność – ok. 10–20%. $\Delta 9$ -tetrahydrokanabinol ulega degradacji w żołądku i później w jelitach, co zmniejsza jego biodostępność. Po spożyciu 20 mg THC, np. w ciasteczku czekoladowym, jego biodostępność wynosi $6 \pm 3\%$, w dodatku jest istotnie zmienna osobniczo [16]. Po przyjęciu doustnym stężenie THC stopniowo rośnie, osiągając szczyt po 60–120 minutach, jego działanie rozpoczyna się wolniej i utrzymuje dłużej, przez 5–12 godzin. Stężenia silnie psychoaktywnego 11-OH-THC we krwi są znacznie większe niż po paleniu [17].

Dużo trudniej dobrac pacjentowi właściwą dawkę po przyjmowaniu doustnym niż wziewnym. Czas działania marihuany różni się w zależności od drogi podawania. Po paleniu lub wdychaniu działanie utrzymuje się 2–4 godziny, po podaniu doustnym – 6–8 godzin, co także utrudnia właściwe dobranie dawki. Działanie THC w postaci sprayu podanego podjęzykowo rozpoczyna się po 15–45 minutach i trwa tak jak po podaniu doustnym 6–8 godzin [18].

Metabolizm kanabinoidów w dużej mierze zależy od drogi podania. Po podaniu doustnym $\Delta 9$ -THC metabolizowany jest głównie w wątrobie w układzie cytochromu P450 (CYP) 2C9, 2C19 i 3A4 do znacznie bardziej psychoaktywnego od THC 11-hydroksy- $\Delta 9$ -THC oraz nieaktywnego 11-nor-9-karboksy- $\Delta 9$ -THC [19].

EFEKTY PRZYJMOWANIA SPORADYCZNEGO

Marihuana przyjmowana sporadycznie w celach niemedycznych wywołuje różnorodne efekty

psychoaktywne. U większości osób THC powoduje euforię, rozluźnienie mięśni, intensyfikację doznań sensorycznych (np. smakowych, stąd możliwy wpływ na apetyt). Jednak u niektórych osób zamiast euforii pojawia się lęk i reakcje paniczne. Często są zaburzenia zmysłowe oraz zależne od dawki zaburzenia psychomotoryczne, poznawcze i zachowania. Do nieprzyjemnych i groźnych skutków należy zaliczyć depersonalizację, paranoję, zniekształcenie odczuwania czasu oraz efekt cholinolityczny (suchość w ustach, rozmazane widzenie). $\Delta 9$ -tetrahydrokanabinol powoduje hipotonię ortostatyczną i odruchową tachykardię z przyspieszeniem tętna o 20–50% utrzymujące się do 3 godzin po przyjęciu używki. Ponadto może się pojawić ataksja i osłabienie siły mięśniowej.

Sporadyczne zażywanie marihuany zwykle nie jest niebezpieczne, chociaż zespół odstawienny po ustąpieniu działania euforyzującego może się wiązać z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, z myślami samobójczymi włącznie [13].

EFEKTY PRZEWLEKŁEGO ZAŻYWANIA MARIHUANY JAKO UŻYWKI

Podobnie jak w przypadku innych używek przewlekłe zażywanie marihuany może prowadzić do uzależnienia fizycznego, w znacznie mniejszym stopniu niż w przypadku tytoniu i alkoholu. Ryzyko uzależnienia jest wyższe u nastolatków niż u dorosłych. Jeśli regularne przyjmowanie marihuany rozpoczyna się w wieku kilkunastu lat, uzależnienie rozwija się u jednej na sześć osób, jeśli zaś w wieku dorosłym – u jednej na dziewięć osób [20, 21].

Istnieją doniesienia o zwiększonym ryzyku rozwoju nadciśnienia tętniczego (zwiększa się ciśnienie skurczowe), hipotonii ortostatycznej, udaru niedokrwiennego, komorowych zaburzeń rytmu. Z drugiej strony przy powtarzanych przyjmowaniach marihuany może się rozwinąć tolerancja na jej działanie na układ sercowo-naczyniowy, spowodowana przynajmniej po części zmniejszeniem się liczby receptorów lub obniżeniem ich wrażliwości [22, 23].

Opisywano wiele negatywnych skutków przewlekłego zażywania marihuany na poszczególne układy organizmu (choć dane z różnych źródeł są sprzeczne i wymagają dalszej weryfikacji) [24]:

- układ odpornościowy – zaburzenia odpowiedzi komórkowej i humoralnej,
- układ oddechowy – zwiększone ryzyko przewlekłego zapalenia oskrzeli i raka, aczkolwiek:
 - w badaniu CARDIA (*The Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) okazjonalne używanie marihuany, nawet przez 20 lat, nie wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych dotyczących układu oddechowego [25],

- mieszanie tytoniu z marihuaną w większym stopniu negatywnie oddziałuje na układ oddechowy niż palenie samej marihuany [26],
- nie wykazano zwiększenia ryzyka rozwoju raka płuc u palących marihuanę nałogowo lub długotrwale, choć nie można wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych po przyjęciu dużych ilości marihuany [27];
- zaburzenia pamięci, uwagi, organizacji i integracji złożonej informacji,
- dezorientacja, amnezja, złudzenia, omamy, lęk i pobudzenie,
- zaostrzenie schizofrenii,
- układ rozrodczy: zmniejszenie stężenia testosteronu, zaburzenia liczby, ruchliwości i żywotności plemników, zaburzenia cyklu owulacyjnego, niska masa urodzeniowa niemowląt matek uzależnionych od marihuany.

Przewlekłe stosowanie marihuany może być szczególnie niebezpieczne u osób młodych. Zauważono zwiększenie ryzyka używania innych narkotyków przez nastolatków przyjmujących regularnie marihuanę. Rozpoczęcie rekreacyjnego stosowania używek zawierających THC w wieku dorosłym wiąże się prawdopodobnie z mniejszym ryzykiem uzależnienia psychicznego [13].

Należy podkreślić, że opisane powyżej skutki wynikają często z niekontrolowanego i niebezpiecznego dawkowania używek. Ryzyko ich wystąpienia jest prawdopodobnie znacznie mniejsze przy stosowaniu medycznym pod nadzorem specjalisty.

MEDYCZNE ZASTOSOWANIE KANABINOIDÓW

Ze względu na opisane powyżej efekty pobudzenia receptorów CB₁ i CB₂ wzrasta zainteresowanie kanabinoidami w zastosowaniu medycznym. Mało jest wiarygodnych badań klinicznych, dlatego doniesienia, zarówno pozytywne, jak i negatywne, należy traktować z dużą ostrożnością. Dodatkową trudność stanowi fakt, że część danych dotyczy wziewnego przyjmowania suszu konopnego, inne zaś – wystandaryzowanych preparatów w postaci tabletek lub ekstraktów.

Dostępne są przynajmniej dwa przeglądy systematyczne, z 2015 i 2018 r., podsumowujące dane kliniczne dotyczące medycznego zastosowania kanabinoidów. Do przeglądu systematycznego z 2015 r. włączono 79 badań kontrolowanych z randomizacją (RCT) z udziałem 6462 pacjentów łącznie, ale tylko 4 z nich odznaczały się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Przedmiotem analizy były takie wskazania, jak nudności i wymioty spowodowane chemioterapią, stymulacja apetytu u chorych z HIV/AIDS, ból przewlekły, spastyczność w przebiegu stwardnienia rozsianego lub paraplegii, depresja,

zaburzenia lękowe, zaburzenia snu, psychozy, ciśnienie wewnątrzgałkowe w jaskrze czy zespół Tourette'a [1]. Na podstawie przeprowadzonej analizy piśmiennictwa autorzy uznali, że istnieją umiarkowanej jakości dowody wspierające stosowanie kanabinoidów w terapii przewlekłego bólu i spastyczności, niskiej jakości dowody na łagodzenie nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią, zwiększanie wagi ciała u osób zakażonych HIV, na zmniejszanie zaburzeń snu i złagodzenie objawów zespołu Tourette'a [1].

Przegląd danych z 2018 r. dotyczył wyłącznie nabiksymoli, a jego autorzy stwierdzili, że istnieją dowody na bezpieczeństwo i umiarkowaną ich skuteczność w łagodzeniu bólu neuropatycznego i bólu związanego z chorobami nowotworowymi, zaś najczęściej występujące działania niepożądane (senność, nudności, wymioty, suchość w ustach) były dobrze tolerowane przez pacjentów [28].

W zaktualizowanym w 2016 r. raporcie *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine* (NASEM) uznano, że istnieją silne dowody na działanie kanabinoidów w terapii przewlekłego bólu, łagodzeniu nudności i wymiotów powodowanych chemioterapią (choć mimo wielu opisów przypadków kazuistycznych nie przeprowadzono dotąd żadnego badania klinicznego), spastyczności w stwardnieniu rozsianym. Umiarkowanej jakości dowody znaleziono dla łagodzenia trudności ze snem [29].

Zaburzenia spastyczne

Spastyczność mózgowa oraz spastyczność w przebiegu uszkodzenia rdzenia i stwardnienia rozsianego stanowi pierwsze i najwcześniej potwierdzone empirycznie wskazanie. Zwraca się jednak uwagę, że kanabinoidy same mogą wywoływać lub zaostrzać objawy, takie jak spastyczność, ataksja i osłabienie mięśni. Działania niepożądane są bardzo częste. Niemniej u osób ze stwardnieniem rozsianym odnotowano poprawę w zakresie spastyczności u 96,5% pacjentów, bólów mięśniowych u 91,5%, drżenia kończyn u 90,7%, zaś depresji u 90,6% chorych [30, 31]. W metaanalizie trzech badań wykazano zmniejszenie spastyczności w skali numerycznej (0–10) średnio o 0,76 (95% CI: –1,38 do –0,14). Więcej pacjentów wskazało ogólne wrażenie zmiany po nabiksymolach niż po placebo (OR 1,44; 95% CI: 1,07–1,94) [1].

BÓL

Skuteczność analgetyczna kanabinoidów jest porównywalna ze skutecznością słabych opioidów. Niewiele jest jednak danych z badań porównawczych. Znacząca ulga w bólu umiarkowanym występuje po podaniu THC w dawce minimum 15–20 mg,

osiąga maksimum po 3 godzinach i utrzymuje się do 6 godzin. Należałoby zatem stosować THC co 6 godzin. W przybliżeniu 20 mg THC odpowiada 120 mg kodeiny. Jest to siła działania skuteczna w bólu słabym do umiarkowanego. Iloraz szans uzyskania co najmniej 30-procentowej ulgi w bólu (także nowotworowym) w stosunku do placebo wynosi OR 1,41 (95% CI: 0,99–2,00), przy czym w jednym badaniu z użyciem marihuany w formie papierosów skuteczność była trzykrotnie wyższa niż w przypadku placebo [OR 3,43 (95% CI: 1,03–11,48)] [1].

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego z 2017 r. z włączeniem ośmiu badań RCT z użyciem kanabinoidów w leczeniu bólu można stwierdzić, że stosowanie kanabinoidów ma raczej charakter uzupełniający [32]. Odmienne punkty uchwytu, dodatkowe korzyści kliniczne oraz brak działania depresyjnego na układ oddechowy dają możliwość połączenia kanabinoidów z opioidami. Potwierdzono klinicznie synergistyczne działanie przeciwbólowe w połączeniu z opioidami i skuteczność w obwodowej neuropatii wywołanej chemioterapią (CIPN) [33].

Zastosowanie kanabinoidów jako leczenia adiuwantowego wobec podstawowego leczenia bólu opioidami u pacjentów z nowotworem było przedmiotem kilku badań.

W jednym z badań z randomizacją porównano ekstrakty THC i CBD w proporcji bliskiej 1 : 1 w formie aerozolu do podawania na błonę śluzową jamy ustnej Sativex® (nabixymole) do samego THC i placebo u chorych, którzy nie uzyskali dostatecznej analgezji przy użyciu samych opioidów. Wykazano statystyczną różnicę THC i CBD w stosunku do placebo i brak różnicy dla samego THC, przy czym odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (*responders*), uzyskując ≥ 30 -procentową ulgę w bólu w skali NRS (0–10), pod koniec 2. tygodnia wynosił 43% dla THC i CBD oraz 21% dla placebo [34].

W innym badaniu z randomizacją porównano skuteczność dodania nabixymoli do terapii opioidami u chorych z nowotworem w zależności od zastosowanej dawki. Chorych podzielono na 4 grupy: przyjmujących placebo, przyjmujących nabixymole w małych dawkach (1–4 podań sprayu na dobę), średnich (6–10), i dużych (11–16). Wykazano skuteczność podawania małych i średnich dawek nabixymoli. Działania niepożądane zależne były od dawek kanabinoidów i statystycznie częstsze jedynie w grupie przyjmującej duże dawki. W trakcie badania odradzano zmniejszanie dawki przyjmowanych opioidów, dlatego niemożliwa była ocena, czy kanabinoidy pozwalają na zmniejszenie stosowanej dawki tych leków [35].

W wyżej opisanych badaniach średnio do uzyskania znaczącej ulgi w bólu konieczne było podanie THC i CBD ok. 10 razy dziennie, czyli 27 mg

THC i 25 mg CBD, zbliżając się do maksymalnej dozwolonej liczby aplikacji (12 podań na dobę – 32 mg THC i 30 mg CBD).

W wytycznych *International Association for Study of Pain* (IASP) nie zaleca się stosowania kanabinoidów w leczeniu bólu neuropatycznego z powodu braku przekonujących dowodów na ich skuteczność w bólu neuropatycznym, pomimo silnych teoretycznych podstaw takiego działania [36]. Niemniej w 6 badaniach ujętych w przeglądzie systematycznym kanabinoidy okazały się skuteczniejsze niż placebo [OR 1,38 (95% CI: 0,93–2,03)] [1].

W 2015 r. opublikowano wyniki badania kohortowego, w którym oceniano stosowanie marihuany w leczeniu bólu. Wykazano, że marihuana o kontrolowanej jakości używana przez pacjentów doświadczonych w jej przyjmowaniu przez ponad rok ma, jak określili to autorzy – „rozsądny profil bezpieczeństwa” [37].

Nudności i wymioty

Stosunkowo dobrą skutecznością kanabinoidy odznaczają się w profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią, choć, jak już wspomniano, mimo licznych obserwacji klinicznych ciągle brakuje dobrej jakości badań klinicznych. Całkowitą odpowiedź uzyskuje się 4-krotnie częściej niż po placebo [OR 3,82 (95% CI: 1,55–9,42)] [1, 38].

Działanie przeciwnowotworowe

Kanabinoidy wykazują działanie przeciwnowotworowe *in vitro* oraz *in vivo* [39]. Nie ma jednak na razie jakiegokolwiek badania nad skutecznością *cannabis* w leczeniu lub zapobieganiu nowotworom. Niemniej jest to częste pytanie ze strony zdesperowanych nieskutecznością chemioterapii pacjentów i ich rodzin. Nie należy jednak zalecać ani sugerować takiej możliwości, gdyż rodziłaby tylko nieracjonalną nadzieję.

Padaczka

Kanabinoidy mają działanie przeciwdrgawkowe w napadach uogólnionych, częściowych i wyłączenia świadomości. Coraz więcej jest doniesień o skuteczności CBD w terapii ciężkich postaci padaczki lekoopornej u dzieci (zespoły Dravet i Lennox-Gastaut) [40, 41].

Jaskra

W badaniach doświadczalnych obserwowano obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po zastosowaniu kanabinoidów, co mogłoby mieć znaczenie

u osób z jaskrą. Liczne doniesienia kazuistyczne nie znalazły jednak potwierdzenia w małym badaniu klinicznym skrzyżowanym, kontrolowanym placebo z udziałem 6 pacjentów, w którym stosowano THC w dawce 5 mg, CBD w dawce 20 mg i 40 mg oraz placebo. Konieczne są dalsze badania z udziałem większej liczby pacjentów [42].

Astma oskrzelowa

Zastosowanie THC w formie wziewnej (papierosy 2%) lub doustnej w dawce 15 mg powoduje rozszerzenie małych oskrzeli [1].

Zespół Tourette'a

W badaniach porównawczych z placebo wykazano istotną poprawę po zastosowaniu THC w zakresie ciężkości tików oraz zachowań obsesyjno-kompulsywnych w zespole Tourette'a [43, 44].

Zaburzenia nastroju i psychiatryczne

Kanabinoidy mogą wykazywać działanie przeciwlękowe, uspokajające i nasenne, co może być ich cenną właściwością, gdyż u wielu pacjentów w schyłkowym okresie nieuleczalnej choroby występują zespoły zaburzeń adaptacyjnych, zarówno w postaci depresji, jak i zaburzeń lękowych. Dodatkowo obserwuje się łagodzenie objawów zespołu odstawiennego alkoholowego i opioidowego. Dowsody kliniczne są jednak słabej jakości [1].

W badaniach porównawczych nie wykazano działania przeciwdepresyjnego kanabinoidów, a w jednym z nich stwierdzono nawet negatywny efekt stosowania dużych dawek [35].

Zaburzenia snu

Kanabinoidy (głównie nabixymole, ale również roślinna marihuana) stosowane w bezsenności poprawiają jakość snu i wypoczynku, a także zmniejszają zaburzenia snu i indeks bezdechu sennego [1].

Apetyt

W badaniach porównujących stosowanie dronabinolu i placebo u pacjentów z HIV/AIDS wykazano wzrost masy ciała i poprawę apetytu, jednakże nie uzyskano statystycznej istotności. Niska jest też jakość tych badań [45, 46]. W porównaniu z octanem megestrolu dronabinol okazał się słabszy. Nie uzyskano też poprawy apetytu lub zwiększenia masy ciała po dodaniu dronabinolu do octanu megestrolu [47].

BEZPIECZEŃSTWO MEDYCZNEGO ZASTOSOWANIA KANABINOIDÓW

W porównaniu z wieloma innymi lekami kanabinoidy mają znacznie lepszy profil bezpieczeństwa. Niemożliwe jest ich przedawkowanie ze skutkiem śmiertelnym, ponieważ w pniu mózgu w ośrodku oddechowym nie występują receptory CB₁ [18]. U osób starszych (średnia wieku 74,5 ± 7,5 roku) marihuana przyjmowana w oleju, palona lub wdychana była bezpieczna i skuteczna, a jej używanie pozwalało zmniejszyć przyjmowanie innych leków przepisywanych na receptę, w tym opioidów [48].

Profil działań niepożądanych

Najczęstsze działania niepożądane kanabinoidów stosowanych w celach medycznych to: zawroty głowy, osłabienie, senność, euforia, halucynacje, splątanie, dezorientacja, nudności, wymioty oraz suchość w jamie ustnej [1, 28].

U 14% pacjentów używających sprayu na błonę śluzową jamy ustnej (Sativex®) występują objawy miejscowe, takie jak glossodynia (bolesność języka), owrzodzenie jamy ustnej, dyskomfort lub ból w jamie ustnej, podrażnienie w miejscu aplikacji i gardła, zapalenie gardła i zaburzenia smaku [49].

Większość działań niepożądanych ma natężenie słabe lub umiarkowane i zwykle ustępuje bez konieczności leczenia.

Zależność fizyczna

Wystąpienie zależności fizycznej jest mało prawdopodobne podczas medycznego stosowania kanabinoidów. Możliwe jest wystąpienie zespołu odstawiennego w postaci nawrotu objawów – nudności, zwiększenia ciśnienia śródgałkowego, lęku, drżeń czy bezsenności [13].

Interakcje lekowe

Długie utrzymywanie się THC i jego metabolitów w organizmie prowadzi do kumulacji, co z kolei zwiększa ryzyko możliwych interakcji z innymi lekami, wśród których producent nabixymoli wymienia:

- opioidy,
- benzodiazepiny,
- fenotiazyny,
- β-adrenolityki,
- leki antycholinergiczne,
- barbiturany,
- inhibitory cholinesterazy.

Kanabinoidy są słabymi inhibitorami CYP. Δ⁹-THC hamuje CYP3A4, 3A5, 2C9 i 2C19, a CBD – CYP2C19,

3A4 i 3A5, aczkolwiek efekt jest widoczny dopiero przy dawkach wyższych od stosowanych klinicznie. Niemniej w charakterystyce produktu leczniczego Sativex® zalecono ostrożność przy równoczesnym stosowaniu amitryptyliny i fentanylu, które metabolizowane są za pośrednictwem CYP3A4 i 2C19 [49].

Większość interakcji powoduje równoczesne podawanie innych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Klinicznie znaczące interakcje lekowe spotykane są rzadko i marihuanę można łączyć praktycznie z dowolnym lekiem [18].

DOSTĘPNE FORMY LECZNICZE

Preparaty zawierające kanabinoidy można podzielić na niestandardyzowane i zawierające standardyzowane ilości substancji czynnych. Niestandardyzowane to pozyskiwane niezależnie od regulacji prawnych marihuana, haszysz i olej konopny. Aktualne przepisy prawa nie pozwalają na uprawę konopi, także dla własnego użytku, ani też na dystrybucję czy posiadanie. Rosnąca świadomość społeczeństwa co do możliwości medycznego zastosowania *cannabis* prowadzi do podejmowania inicjatyw w kierunku złagodzenia bardzo restrykcyjnego obecnie prawa, całkowicie niedostosowanego do aktualnej wiedzy medycznej. Działając w interesie chorego, zgodnie z wiedzą medyczną oraz zasadą dobra pacjenta jako nadrzędnego, lekarz nie powinien zabraniać stosowania marihuany, niemniej powinien wskazać na brak działania przeciwnowotworowego oraz dostępne zalecane, szczególnie refundowane, metody lecznicze.

Zgodnie z ustawą o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z 31 lipca 2017 r. „ziele konopi innych niż włókniste oraz wyciągi, nalewki farmaceutyczne, a także wszystkie inne wyciągi z konopi innych niż włókniste oraz żywica konopi innych niż włókniste [...] mogą stanowić surowiec farmaceutyczny [...] przeznaczony do sporządzania leków recepturowych” [50].

Dostęp do marihuany stosowanej w celach leczniczych jest zróżnicowany w Europie. W 7 krajach

(Chorwacja, Dania, Finlandia, Norwegia, Serbia, Szwajcaria i Szwecja) wprowadzono programy umożliwiające w określonych sytuacjach upoważnionym do tego lekarzom występować o import docelowy roślinnej marihuany. W 5 krajach Europy (Holandia, Niemcy, Czechy, Włochy, San Marino) oraz w Izraelu dostęp do roślinnej marihuany jest szerszy. W Holandii dystrybuowane przez apteki preparaty zawierające susz roślinny Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica i Bedrolite, różniące się zawartością THC i CBD (tab. 1.), mogą przepisywać pacjentom wszyscy lekarze w przypadku schorzeń, w których występuje spastyczność w połączeniu z bólem (stwardnienie rozsiane, urazy rdzenia kręgowego), oraz w przewlekłym bólu, jeśli są odporne na konwencjonalne leczenie, w opiece paliatywnej, do kontroli nudności i wymiotów powodowanych chemio- lub radioterapią nowotworów, terapią HIV lub HCV. Niektórzy ubezpieczyciele pokrywają koszty tej terapii. W Niemczech dostępny i refundowany jest susz z 14 rodzajów roślin zawierający od 1% do 22% THC i od 0,05% do 9% CBD importowany z Kanady i Holandii do terapii bólu i innych dolegliwości w opiece paliatywnej oraz wszystkich innych wskazań lekarskich. W Republice Czeskiej susz roślinny importowany jest z Danii i Kanady do stosowania w leczeniu bólu i innych dolegliwości w opiece paliatywnej, u osób z HIV/AIDS, w stwardnieniu rozsianym. Lek nie jest refundowany. We Włoszech dostępne są te same preparaty co w Holandii, dystrybuowane poprzez apteki, do stosowania w opiece paliatywnej, stwardnieniu rozsianym, urazach rdzenia, przewlekłym bólu, przede wszystkim neuropatycznym, nudnościach i wymiotach towarzyszących chemio- i radioterapii oraz w przypadku zakażenia HIV. W niektórych regionach kraju lek jest refundowany, ale dozwolone jest tylko przyjmowanie doustne lub inhalacje, natomiast palenie nie. Mieszkańcy San Marino mogą nabyć Bedrocan lub Bediol we włoskich aptekach dla osób objętych opieką paliatywną, ze stwardnieniem rozsianym lub bólem neuropatycznym. Rząd podjął niedawno decyzję o własnych uprawach konopi [51].

Preparaty standardyzowane różnią się między sobą zawartością THC oraz CBD. Kanabinoidy te mają zasadniczo inne działanie, scharakteryzowa-

Tabela 1. Zawartość tetrahydrokanabinolu (THC) i kanabidiolu (CBD) w preparatach marihuany w formie suszu [53]

Preparat	THC (%)	CBD (%)	Uwagi
Bedrocan (susz)	22	< 1	
Bedrobinol (szusz)	13,5	< 1	
Bediol (granulat)	6,3	< 8	
Bedica (granulat)	14	< 1	zawiera duże ilości myrcenu (terpenoid)
Berdrolite (granulat)	< 1	< 9	duża zawartość CBD pozwala na stosowanie leku w padaczce lekoopornej

Tabela 2. Różnice między tetrahydrokanabinolem (THC) oraz kanabidiolem (CBD)

THC	CBD
<ul style="list-style-type: none"> • działa psychoaktywnie głównie poprzez CB₁ • działa przeciwbólowo i przeciwzapalnie • wywołuje rozluźnienie i poczucie błogości • działa nasennie • pobudza apetyt 	<ul style="list-style-type: none"> • ma słabe powinowactwo do CB₁ i CB₂ • nie ma działania psychotropowego • przeciwdziała zaburzeniom poznawczym związanym z użyciem konopi, zapobiega utracie pamięci krótkookresowej wywołanej THC • działa przeciwbólowo i przeciwzapalnie • działa przeciwłękowo i przeciwdepresyjnie • działa nasennie, hamuje wybudzanie się • hamuje drgawki, przeciwdziała chorobom neurodegeneracyjnym • działa przeciwnowotworowo (patrz tekst) • możliwe działania antypsychotyczne • hamuje apetyt

ne w tabeli 2. Ogólnie THC odpowiada za euforię oraz relaksację, dodatkowo może pobudzać apetyt. Kanabidiol wykazuje działanie anksjolityczne i przeciwdepresyjne, jest całkowicie pozbawiony efektu psychoaktywnego, a wręcz przeciwdziała propsychotycznemu efektowi THC, hamuje też apetyt. Dodatkowo ma działanie przeciwdrgawkowe. Oba kanabinoidy cechuje działanie przeciwbólowe. W zależności zatem od konkretnej sytuacji klinicznej wskazane będzie wybranie preparatu z większą zawartością THC albo CBD.

Dronabinol jest dostępny w Stanach Zjednoczonych w leczeniu anoreksji z utratą masy ciała u chorych z AIDS oraz w leczeniu nudności i wymiotów związanych z chemioterapią u pacjentów, u których nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na konwencjonalne leki przeciwwymiotne. Kapsułki żelowe zawierają czysty THC w oleju sezamowym w dawce 2,5, 5 i 10 mg.

Nabilon to syntetyczny związek podobny do THC, zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w kapsułkach 1 mg w leczeniu nudności i wymiotów po chemioterapii.

W Polsce dostępne są nabixymole (preparat Sativex® w formie aerozolu do stosowania w jamie ustnej, zawierający w jednej dawce 2,7 mg THC oraz 2,5 mg CBD), zarejestrowane w łagodzeniu umiarkowanych lub ciężkich objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, brakiem odpowiedzi na inne leki łagodzące objawy spastyczności, wykazujących klinicznie znamienne poprawę w zakresie objawów związanych ze spastycznością we wstępnym etapie leczenia.

Istnieją preparaty THC w formie bezdymowej inhalacji z wykorzystaniem inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem (MDI). W Polsce w obrocie handlowym można spotkać także środki do stosowania zewnętrznego o rzekomym działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, a także liczne postacie olejów otrzymywanych z konopi przemysłowych, w których ilość THC nie przekracza 0,2%,

zgodnie z normami Unii Europejskiej, ale ich wartość terapeutyczna nie jest znana.

PODSUMOWANIE

Kanabinoidy, ze względu na wielokierunkowe działanie i dobry profil bezpieczeństwa, mogą się okazać cennym wsparciem w leczeniu pacjentów wymagających opieki paliatywnej.

Wprowadzenie kanabinoidów do użytku medycznego budzi niezrozumiałe kontrowersje, podobne – a może nawet większe – jak w przypadku zastosowania morfiny w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku. Tymczasem profil bezpieczeństwa tych leków jest nieporównywalnie lepszy niż opioidów. Co więcej, zauważono, że w stanach USA, gdzie wprowadzono prawo stosowania medycznego konopi (*medical cannabis law*), aż o 25% spadła śmiertelność spowodowana niezamierzonym przedawkowaniem analgetyków opioidowych [52].

Odkładając na bok całkowicie dyskusję na temat legalizacji marihuany jako używki (choć zalegalizowano ją dla dorosłych mieszkańców Urugwaju, w 8 stanach USA, a parlament Kanady zamierza to zrobić latem 2018 r.), można się spodziewać wprowadzenia kanabinoidów do rutynowej terapii chorych w opiece paliatywnej. Coraz więcej argumentów przemawia za ich dostępnością i refundacją ze względu na kompleksowe działanie i możliwość zastąpienia nimi czy uzupełnienia bardziej obciążającej terapii opioidami. Korzyści znacznie przeważają możliwe ryzyko u chorych objętych opieką paliatywną. Wydaje się, że pożytek ze stosowania kanabinoidów odniesą przede wszystkim pacjenci we wcześniejszym okresie postępującej choroby, cierpiący na zaburzenia spastyczne, ból umiarkowany, nudności i wymioty oraz utratę apetytu. Nie tylko chorzy z objawami o małym lub umiarkowanym natężeniu mogą osiągnąć istotną klinicznie ulgę, lecz także pacjenci z bólem opornym na leczenie oraz

licznymi objawami współistniejącymi. Wielokierunkowe działanie konopi, chociaż o umiarkowanej sile, może się okazać całkowicie wystarczające w niektórych przypadkach, zastępując nawet kilka leków. Dalsze badania są konieczne w celu określenia zakresu stosowania kanabinoidów w opiece paliatywnej.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S i wsp. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2456-2473.
- Goyal H, Singla U, Gupta U, May E. Role of cannabis in digestive disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 135-143.
- Console-Bram L, Marcu J, Abood ME. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 38: 4-15.
- Huang SM, Bisogno T, Trevisani M i wsp. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 8400-8405.
- Hanuš LO. Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo)cannabinoids. *Med Res Rev* 2009; 29: 213-271.
- Booth M. Cannabis: a history. Picador, New York 2005.
- Russo EB. History of cannabis and its preparation in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1514-1148.
- Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. Haworth Press, Inc., New York-London-Oxford 2002.
- Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am J Botany* 2004; 91: 966-975.
- EMCDDA Insights. King LA. An overview of cannabis potency in Europe, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2004. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/cannabis-potency> [dostęp: 8.06.2018]
- Bostwick JB. Blurred boundaries: the therapeutics and politics of Medical marijuana. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 172-186.
- Gieringer DH. Cannabis "vaporization": a promising strategy for smoke harm reduction. *J Cannabis Therapy* 2001; 1: 153-170.
- <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-use-marijuana/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-marijuana-marijuana-cannabinoids.html#chp10>
- Verhoeckx KC, Korthout HA, van Meeteren-Kreikamp AP i wsp. Unheated Cannabis sativa extracts and its major compound THC-acid have potential immuno-modulating properties not mediated by CB1 and CB2 receptor coupled pathways. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 656-665.
- Hazekamp A, Bastola K, Rashidi H i wsp. Cannabis tea revisited: a systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea. *J Ethnopharmacol* 2007; 113: 85-90.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharm* 2003; 42: 327-360.
- Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996; 91: 1585-1614.
- MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* 2018; 40: 12-19.
- Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1770-1804.
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014; 370: 2219-2227.
- National Institute on Drug Abuse. <https://www.drugabuse.gov/publications/media-guide/most-commonly-used-addictive-drugs>
- Goyal H, Awad HH, Ghali JK. Role of cannabis in cardiovascular disorders. *J Thorac Dis* 2017; 9: 2079-2092.
- Singh A, Saluja S, Kumar A i wsp. Cardiovascular complications of marijuana and related substances: A review. *Cardiol Ther* 2018; 7: 45-59.
- Rogowska-Szadkowska D. Medyczna marihuana. Historia hipokryzji. Krytyka Polityczna, Warszawa 2016.
- Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R i wsp. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 2012; 307: 173-181.
- Rooke SE, Norberg MM, Copeland J, Swift W. Health outcomes associated with long-term regular cannabis and tobacco smoking. *Addict Behav* 2013; 38: 2207-2213.
- Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S i wsp. Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer* 2015; 136: 894-903.
- Darkovska-Serafimovska M, Serafimovska T, Arsova-Sarafimovska Z i wsp. Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases. *J Pain Res* 2018; 11: 837-842.
- Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: an update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med* 2018; 40: 7-11.
- Consroe P, Musty R, Tillery W, Pertwee RG. The perceived effects of cannabis smoking in patients with multiple sclerosis. *Proceedings of the International Cannabinoid Research Society* 1996; 7.
- Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia* 2001; 56: 1059-1068.
- Tateo S. State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain – a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017; 29: 94-103.
- Abrams DI. Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol* 2016; 23 (Suppl. 2): S8-S14.
- Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D i wsp. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 167-179.
- Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S i wsp. Nabiximols for opioid treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized placebo-controlled dose-graded trial. *J Pain* 2012; 13: 438-449.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S i wsp. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173.
- Rock EM, Sticht MA, Limebeer CL, Parker LA. Cannabinoid regulation of acute and anticipatory nausea. *Cannabis Cannabinoid Rev* 2016; 1: 113-118.
- Alexander A, Smith PF, Rosengren RJ. Cannabinoids in the treatment of cancer. *Cancer Lett* 2009; 285: 6-12.
- Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE i wsp. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980; 21: 175-185.
- O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* 2017; 70: 341-348.
- Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med* 2015; 373: 1048-1058.
- Tomida I, Azuara-Blanco A, House H i wsp. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma* 2006; 15: 349-353.

43. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A i wsp. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 57-61.
44. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H i wsp. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 459-465.
45. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ i wsp. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 827-831.
46. Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD005175.
47. Timpone JG, Wright DJ, Li N i wsp. Division of AIDS Treatment Research Initiative. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome: the DATRI 004 Study Group. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13: 305-315.
48. Abuhasira R, Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Novack V. Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *Eur J Intern Med* 2008; 49: 44-50.
49. Charakterystyka produktu Sativex®. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00016162.PDF
50. Ustawa z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. z 2017 r. poz. 1458).
51. Krceviski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: a survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *Eur J Pain* 2018; 22: 440-454.
52. Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1668-1673.
53. <https://bedrocan.com/pl/produkty/>