

Konopie i medyczne zastosowanie kannabinoidów

- praktyczne rekomendacje

redakcja naukowa

Anna Klimkiewicz



Konopie i medyczne zastosowanie kannabinoidów– praktyczne rekomendacje

redakcja naukowa

Anna Klimkiewicz

Warszawa, 2022

Korekta i redakcja: Urszula Jaskólska

Skład i łamanie: Dawid Duszka

Projekt okładki: Dawid Duszka

Ilustracje na okładce: © VADIMVASENIN / stock.chroma.pl

Realizacja zadania publicznego: Ewdomed, www.ewdomed.pl

Wydanie I

Warszawa 2022

Egzemplarz bezpłatny

Druk i oprawa: Partner Poligrafia, www.druk-24h.com.pl

ISBN 978-83-965942-0-4

Zadanie współfinansowane ze środków Funduszu Rozwiązywania Problemów Hazardowych, będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach konkursu przeprowadzonego przez Krajowe Centrum Przeciwdziałania Uzależnieniom.



Spis treści

1. Wstęp – Tomasz Pasierski, Zakład Etyki Lekarskiej i Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny.....	15
2. Wprowadzenie do medycznych konopi – Martyna Hordowicz, Fundacja Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa w Warszawie; Samodzielny Wojewódzki Publiczny Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej im. dr Barbary Borzym w Radomiu.....	19
Historia konopi w medycynie.....	20
Starożytność.....	21
Chiny.....	23
Indie.....	23
Wiek XIX – renesans konopi w leczeniu.....	24
Złoty Wiek konopi w medycynie – przełom XIX i XX w.....	28
Czas prohibicji.....	29
Konopie w Holandii i pierwszy program leczenia medyczną marihuaną w Europie.....	30
Podsumowanie.....	32
Wykaz skrótów.....	34
Piśmiennictwo.....	35
3. Układ endokannabinoidowy i kannabinoidy – Martyna Hordowicz, Fundacja Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa w Warszawie; Samodzielny Wojewódzki Publiczny Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej im. dr Barbary Borzym w Radomiu.....	39
Znaczenie ewolucyjne układu endokannabinoidowego.....	39
Genetyka a kannabinoidy.....	40
Układ endokannabinoidowy.....	41

Składowe układu endokannabinoidowego – receptory układu kannabinoidowego.....	44
Receptor CB1.....	44
Receptor CB2.....	46
Inne receptory ECS.....	47
Kannabinoidy.....	47
Endokannabinoidy.....	47
Egzogenne (w tym syntetyczne) kannabinoidy i fitokannabinoidy.....	48
Delta-9-tetrahydrokannabinol (THC).....	49
Farmakokinetyka.....	49
Farmakodynamika.....	52
Profil bezpieczeństwa.....	52
Dawkowanie.....	53
Kannabidiol (CBD).....	54
Farmakokinetyka.....	55
Farmakodynamika.....	56
Profil bezpieczeństwa.....	57
Dawkowanie.....	60
Inne fitokannabinoidy.....	63
Wykaz skrótów.....	68
Piśmiennictwo.....	69

4. Interakcje kannabinoidów – Martyna Hordowicz, Fundacja Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa w Warszawie; Samodzielny Wojewódzki Publiczny Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej im. dr Barbary Borzym w Radomiu.....	77
Interakcje delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC).....	79
THC – interakcje farmakodynamiczne.....	80
Interakcje farmakodynamiczne wynikające z depresyjnego działania THC na OUN.....	80
Interakcje farmakodynamiczne wynikające z działania sympatykomimetycznego THC.....	81
Interakcje farmakokinetyczne THC.....	82
Interakcje THC z opioidami.....	82
Interakcje THC z induktorami i inhibitorami enzymów wątrobowych.....	83

Interakcje kannabidiolu (CBD).....	86
CBD – interakcje farmakodynamiczne.....	87
Interakcje wynikające z działania anksjolitycznego CBD.....	87
Hepatotoksyczność CBD.....	87
CBD – interakcje farmakokinetyczne.....	87
Mechanizmy interakcji farmakokinetycznych z CBD.....	88
Przykłady interakcji farmakokinetycznych z CBD.....	89
Interakcje z lekami opioidowymi.....	89
Interakcje CBD z lekami immunosupresyjnymi.....	90
Interakcje CBD z lekami przeciwkrzepliwymi.....	90
Interakcje CBD z pozostałymi lekami przeciwpadaczkowymi.....	91
Inne interakcje CBD.....	93
Interakcje CBD i THC.....	96
Interakcje farmakodynamiczne CBD i THC.....	96
Interakcje farmakokinetyczne THC i CBD.....	97
Podsumowanie.....	97
Wykaz skrótów.....	99
Piśmiennictwo.....	100

5. Kannabinoidy w onkologii i opiece paliatywnej – Jerzy Jarosz,

Fundacja EWDOMED Konstancin-Jeziorna..... 105

Nudności i wymioty spowodowane chemioterapią (CINV, ang. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting).....	105
Piśmiennictwo.....	109
Wyniszczenie nowotworowe (CAC, ang. Cancer-related Anorexia/Cachexia).....	110
Próby wykorzystywania konopi w leczeniu wyniszczenia nowotworowego.....	110
Piśmiennictwo.....	113
Opieka paliatywna.....	115
Wybór preparatu i dawkowanie kannabinoidów.....	117
Piśmiennictwo.....	120
Działanie przeciwnowotworowe.....	121
Ostrzeżenia związane ze stosowaniem kannabinoidów w leczeniu onkologicznym.....	122
Piśmiennictwo.....	125
Leczenie bólów nowotworowych (ang. cancer pain).....	126

Skuteczność kannabinoidów w leczeniu bólów nowotworowych.....	126
Opioid-sparing effect.....	130
Piśmiennictwo.....	132
6. Kannabinoidy w bólu nienowotworowym – Jakub Klimkiewicz, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital w Legionowie, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy.....	135
Ból ostry.....	135
Ból pooperacyjny.....	136
Piśmiennictwo.....	138
Ból przewlekły nienowotworowy.....	140
Choroba zwyrodnieniowa stawów.....	141
Reumatoidalne zapalenie stawów.....	142
Fibromialgia.....	143
Bóle głowy i migrena.....	144
Ból neuropatyczny.....	146
Metaanalizy dotyczące zastosowania kannabinoidów w bólu przewlekłym.....	147
Wytyczne dotyczące zastosowania kannabinoidów w bólu przewlekłym.....	150
Piśmiennictwo.....	152
7. Zastosowanie pochodnych kannabinoidów w wybranych chorobach neurologicznych – Natalia Szejko, Klinika Neurologii, Uniwersytet w Calgary, Alberta, Kanada; Zakład Etyki Lekarskiej i Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny.....	161
Zaburzenia pozapiramidowe.....	161
Stwardnienie rozsiane.....	166
Rekomendacje.....	170
Inne wskazania.....	171
Piśmiennictwo.....	172
8. Zastosowanie pochodnych kannabinoidów w leczeniu padaczki – Natalia Szejko, Klinika Neurologii, Uniwersytet w Calgary, Alberta, Kanada; Zakład Etyki Lekarskiej i Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny.....	179

Możliwe mechanizmy działania pochodnych kannabinoidów w padaczce.....	179
Badania randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia zespołów padaczkowych kannabidiolem.....	181
Metaanalizy badające skuteczność CBD w leczeniu padaczki.....	184
Bezpieczeństwo stosowania CBD w padaczce.....	185
Wytyczne towarzystw naukowych.....	186
Piśmiennictwo.....	191
9. Zastosowanie kannabinoidów w psychiatrii – Anna Klimkiewicz, Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Andrzej Jakubczyk, Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.....	195
Wprowadzenie.....	195
Bezsennaść.....	197
Uzależnienie od opioidów.....	197
Uzależnienie od THC.....	198
Uzależnienie od psychostymulantów.....	199
Zaburzenia psychotyczne.....	199
Fobia społeczna.....	200
Zaburzenie stresowe pourazowe.....	201
Zaburzenia afektywne.....	201
Jadłowstręt psychiczny.....	202
Zaburzenie hiperkinetyczne z deficytem uwagi.....	202
Zaburzenia lękowe.....	203
Podsumowanie.....	203
Piśmiennictwo.....	205
10. Kannabinoidy w gastroenterologii – Edyta Zagórowicz, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej CMKP; Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Państwowy Instytut Badawczy, Narodowy Instytut Onkologii.....	211
Nieswoiste choroby zapalne jelit jako choroba cywilizacyjna.....	211
Endogenny układ kannabinoidów w chorobach zapalnych jelit.....	212
Korzystny wpływ kannabinoidów na przebieg zapalenia jelit w badaniach przedklinicznych.....	213

Badania kliniczne z zastosowaniem kannabinoidów w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.....	214
Choroba Leśniowskiego-Crohna.....	214
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	216
Podsumowanie badań klinicznych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.....	217
Obecne zastosowanie kannabinoidów w nieswoistych zapaleniach jelit.....	217
Piśmiennictwo.....	218
11. Kannabinoidy w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego – Andrzej Podgórski, Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie.....	221
Piśmiennictwo.....	223
12. Kannabinoidy w okulistyce – Mateusz Tłustochowicz, Oddział Chirurgii Okulistycznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Szpital w Legionowie.....	225
Lecznice właściwości kannabidiolu na tkanki oka.....	226
Zapalenie rogówki i ból.....	226
Choroby zapalne siatkówki.....	226
Retinopatia cukrzycowa.....	226
Ciśnienie wewnątrzgałkowe.....	226
Neuroprotekcja w jaskrze.....	227
Dalsze badania i obserwacje.....	227
Piśmiennictwo.....	229
13. Uzależnienie od kannabinoidów – Marcin Wojnar, Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny.....	233
Piśmiennictwo.....	237
14. Receptura apteczna medycznej marihuany – Małgorzata Sznitowska, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Gdański Uniwersytet Medyczny.....	241

Dopuszczenie medycznej marihuany jako surowca do receptury aptecznej.....	241
Substancja roślinna – konopie inne niż włókniste.....	246
Dekarboksylacja i waporyzacja.....	249
Wyciągi.....	250
Wyciągi wodne (odwary).....	250
Nalewki.....	251
Wyciągi gęste.....	251
Standaryzowane wyciągi w olejach – Cannabis extracta normata.....	253
Oleje z konopi.....	254
Postacie leków z kannabinoidami.....	256
Medyczna marihuana – przetwarzanie w aptekach na świecie.....	258
Holandia.....	259
Niemcy.....	260
Włochy.....	260
Australia.....	262
Receptura apteczna marihuany leczniczej w Polsce.....	262
Piśmiennictwo.....	266

15. Edukacja i pomoc techniczna dla chorych leczonych preparatami konopi – Małgorzata Czaplńska, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego, EWDOMED Ewa Szulecka Konstancin-Jeziorna; Agnieszka Leonhard, EWDOMED Ewa Szulecka Konstancin-Jeziorna.....	271
Preparaty ziołowe.....	272
Leki kannabinoidowe dostępne w Polsce.....	273
Produkty dostępne na wolnym rynku zawierające kannabinoidy – tzw. olejki CBD.....	274
Sposoby podawania preparatów.....	275
Droga wziewna.....	275
Droga doustna.....	277
Ogólne zasady stosowania kannabinoidów [6, 7].....	278
Rodzaje i obsługa waporyzatorów.....	279
Przygotowanie suszu Cannabis flos do waporyzacji.....	279
Piśmiennictwo.....	280

16. Zasady wystawiania i realizacji recept na ziele konopi i jego przetwory – Agata Jasińska, Warszawski Uniwersytet Medyczny.....	283
Piśmiennictwo.....	291
17. Regulacje prawne dotyczące medycznych zastosowań kannabinoidów – Krzysztof Krajewski, Katedra Kryminologii, Uniwersytet Jagielloński.....	293
Wprowadzenie	293
Regulacje konwencji ONZ.....	294
Regulacje Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z roku 2005.....	297
Szczególne regulacje dotyczące medycznego wykorzystania kannabinoidów.....	299
Piśmiennictwo.....	306
18. Zalecenia dotyczące działań edukacyjnych skierowanych do pracowników ochrony zdrowia z zakresu medycznych zastosowań kannabinoidów – Martyna Hordowicz, Fundacja Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa w Warszawie; Samodzielny Wojewódzki Publiczny Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej im. dr Barbary Borzym w Radomiu.....	309
Rekomendacje dotyczące elementów kształcenia, które należy uwzględnić w działaniach edukacyjnych kierowanych do lekarzy, pielęgniarek oraz innych pracowników ochrony zdrowia.....	312
Informacje dotyczące prawnych regulacji w zakresie stosowania i przepisywania konopi oraz leków zawierających kannabinoidy	312
Popularyzacja rekomendacji dotyczących leczenia kannabinoidami.....	313
Informacje dotyczące dróg podania leków zawierających kannabinoidy oraz właściwości farmakologicznych kannabinoidów.....	313
Profil bezpieczeństwa kannabinoidów i ryzyko związane z ich stosowaniemw lecznictwie oraz charakterystyka zagrożeń związanych z rekreacyjnym stosowaniem kannabinoidów.....	314
Studia przypadków zastosowania kannabinoidów w lecznictwie zgodne z obecną wiedzą medyczną.....	315

Piśmiennictwo.....	316
19. Streszczenie – Martyna Hordowicz, Fundacja Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa w Warszawie; Samodzielny Wojewódzki Publiczny Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej im. dr Barbary Borzym w Radomiu.....	321

1. **Wstęp** – *Tomasz Pasierski*, Zakład Etyki Lekarskiej i Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Konopie były używane dla odurzenia, lecz również w celach leczniczych przez różne grupy ludzkie od czasów prehistorycznych.

Współczesne zastosowanie konopi w medycynie nie jest łatwym zagadnieniem. Wynika to z wielu problemów, jakie niesie w sobie współczesna medycyna. Należą do nich prawomocność badań klinicznych, niezaspokojone potrzeby medyczne, lecz przede wszystkim komunikacja pomiędzy środowiskiem medycznym a społeczeństwem.

W latach 60. ubiegłego stulecia marihuana stała się popularnym środkiem odurzającym. W wyniku tego w prawie wszystkich państwach na świecie zabroniono jej używania, co nie miało znaczącego wpływu na jej popularność, również w naszym kraju.

Medycyna oparta na dowodach naukowych (EBM – ang. evidence-based medicine), jest niekwestionowanym, fundamentalnym narzędziem do podejmowania współczesnych decyzji klinicznych. Dowody naukowe na skuteczność pochodnych marihuany w wielu wskazaniach wciąż są niestety niskiej jakości. Kryminalizacja stosowania marihuany z uwagi na jej działanie odurzające sprawiła, że prowadzenie badań nad skutecznością jej pochodnych wymaga pokonania wielu barier administracyjno-prawnych. Mimo tego w niektórych wskazaniach, takich jak rzadkie formy padaczki, bezspornie dowiedziono jej skuteczności.

Pomimo ogromnego postępu medycyny wciąż istnieją choroby, na które nie mamy lekarstwa. Aktualnie takim problemem są między innymi niektóre choroby nowotworowe (np. glejaki), padaczka lekooporna czy ból nowotworowy. Ludzkość zawsze oczekiwała odkrycia remedium – leku na wszelkie dolegliwości. Trudno się dziwić, że takie miejsce przypadło w ostatnim czasie marihuanie.

Wielkim zagrożeniem jest obecnie również utrata zaufania pacjentów do lekarzy. Jej dramatycznym wyrazem są ruchy antyszczepionkowe. Pacjenci uważają

niekiedy, że środowisko lekarskie ukrywa przed nimi skuteczność medycznej marihuany. Istnieją nawet głosy, że stoją za tym korporacje farmaceutyczne chroniące sprzedaż opatentowanych leków przed dostępnym dla każdego „ziołem”. W takiej sytuacji można było się spodziewać, że stosowanie medycznej marihuany stanie się przedmiotem sporu politycznego w spolaryzowanej politycznie rzeczywistości. Zarówno lekarze, jak i pacjenci stali się zakładnikami tego konfliktu.

Stanowi to ogromną przeszkodę dla praktykujących medyków, którzy z jednej strony chcą nieść pomoc chorym, ale z drugiej, zgodnie z zasadą *primum non nocere*, muszą uchronić ich przed terapią niesprawdzoną, a niekiedy wręcz szkodliwą. Jeżeli marihuana ma się stać równoprawna innym terapiom medycznym, musimy dokładnie, jak w charakterystykach produktów leczniczych, określić wskazania do jej stosowania, dawkowanie, a także działania niepożądane, przeciwwskazania, interakcje etc.

Celem naszej publikacji jest rozwianie mitów dotyczących medycznego zastosowania marihuany i jej pochodnych.

Liczymy na to, że ułatwi to pacjentom i lekarzom podejmowanie optymalnych decyzji w tym wciąż pełnym niepewności obszarze.

prof. dr hab. Tomasz Pasierski
Warszawski Uniwersytet Medyczny

2. Wprowadzenie do medycznych konopi – *Martyna Hordowicz*, Fundacja Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa w Warszawie; Samodzielny Wojewódzki Publiczny Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej im. dr Barbary Borzym w Radomiu

Według jednej z hipotez odkrycie właściwości konopi – zarówno medycznych, jak i rekreacyjnych – nastąpiło w różnych punktach czasowych, w odległych miejscach globu. Wątki historii człowieka oraz konopi łączyły się w zasadzie od początków ludzkiej cywilizacji. Dokładne daty związane z początkami stosowania kannabinoidów w medycynie giną jednak w mrokach dziejów. Nierzadko dowiadujemy się o nich ze źródeł, w których utrwalono na piśmie ludowe tradycje przekazywane ustnie i ulegające ewolucji przez tysiące lat. W ich obliczu druga połowa XX w., w której przez kilka dekad konopie były objęte czasową prohibicją, wydaje się w zasadzie mgieniem oka.

Dzisiaj w konopiach ich zwolennicy upatrują recepty na liczne schorzenia nękające ludzkość. Choć przez środowisko naukowe mogą być one przyjmowane z pobłażliwością, jeśli spojrzeć na niektóre pozycje z owej „listy życzeń” – chociażby fibromialgię, ból neuropatyczny, zespół Tourette’a czy lekooporne padaczki jak zespół Dravet – zobaczymy, że nawet nowoczesna, zachodnia medycyna, tak mocno ugruntowana w dowodach naukowych (EBM, ang. evidence-based medicine), nie zna skutecznych metod ich leczenia.

Choć wykorzystanie konopi w celu leczenia ma w sobie element ludowych tradycji i ziołolecznictwa, obecnie coraz mocniej wpisuje się ono w krajobraz medycyny opartej na nauce. Pojawiają się obiecujące wyniki badań klinicznych dotyczące skuteczności stosowania kannabinoidów w różnych schorzeniach, jak również standaryzowane leki, a nawet susz, który zawiera określoną ilość nie tylko składników aktywnych, ale także towarzyszących im substancji takich jak terpeny. W ten sposób „medyczna marihuana” staje się hybrydą; pomostem między

medycyną dawną a współczesną. Konopie nie przypominają w swojej formie jednoskładnikowych leków sprzedawanych jako kapsułki, tabletki i zastrzyki, do których jesteśmy przyzwyczajeni. Jednocześnie poznanie rośliny pozwoliło na jej uprawę ukierunkowaną na rozwijanie cech pożądaných i standaryzację jej składu w sposób niemożliwy do osiągnięcia bez nowoczesnej technologii. Prześledzenie burzliwych dziejów „medycznej marihuany” na przestrzeni wieków odpowiada na wiele pytań: czy rzeczywiście konopie są tak niebezpieczne? Skąd wiadomo o ich zastosowaniach medycznych? Oraz – w jakich wskazaniach je stosować? Dlatego podręcznik ten nie byłby pełny, gdybyśmy nie rozpoczęli od początku – opowiadając historię konopi w medycynie.

Historia konopi w medycynie

Cannabis sativa to jednoroczna dwupienna roślina, która charakteryzuje się szybkim wzrostem – dorosłe osobniki mogą osiągać nawet do pięciu metrów wysokości. Jednocześnie cechuje się relatywnie niskimi wymaganiami, preferuje suche i nasłonecznione obszary [1]. *Cannabis sativa* jest jedną z pierwszych roślin uprawianych przez człowieka. Najstarsze zasiewy datowane są na 12 tys. lat p.n.e., co zbiega się w czasie z rozpoczęciem upraw pszenicy (ok. 10 tys. lat temu) [2, 3]. Na terenie Europy udomowienie pszenicy mogło mieć miejsce nawet później niż konopi siewnych, bo ok. 5 tys. lat p.n.e. [4]. Za kolebkę medycznych zastosowań konopi należałoby natomiast uznać Azję Centralną, a ściślej – starożytne Chiny, gdzie już 4 tys. lat p.n.e. jej włókna powszechnie stosowano do wyrobu lin, tkanin oraz papieru. Nasion używano do tłoczenia oleju, a właściwości lecznicze były znane i wykorzystywane przez tamtejszych medyków [5].

Zwyczajowo nadal wyróżnia się konopie indyjskie, o wysokiej zawartości substancji psychoaktywnych oraz z potencjałem odurzającym, i konopie włókniste (siewne), hodowane do celów przemysłowych. Powyższy podział stosowany jest także w polskich aktach prawnych [6]. Obie odmiany należą jednak do tego samego gatunku – *Cannabis sativa*. Niemniej, w efekcie krzyżowania osobników przez człowieka, różnice pomiędzy oboma typami mocno się zatarły i obecnie możemy spotkać konopie siewne (*C. sativa s. sativa*), o wysokiej zawartości delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC), oraz *C. sativa s. indica*, o właściwościach bliższych swojej siostrzanej odmianie [7]. Zapewne owa łatwość w uprawie oraz krzyżowaniu osobników o różnych cechach morfologicznych czy zawartości kannabinoidów sprawiła, że ludzie, jeszcze w czasach starożytnych, nauczyli się pozyskiwać odmiany o pożądaných właściwościach – na przykład odurzających, celem stosowania ich w religijnych obrzędach [8].

Nierzadko los człowieka i konopi splatał się nawet po śmierci, o czym świadczą niektóre znaleziska archeologiczne. W pobliżu Gór Ognistych w Azji znaleziono grobowiec, najprawdopodobniej szamana, pochowanego z ilością marihuany, którą (według obecnych standardów) można zdecydowanie uznać za znaczną – 800 g. Analiza genetyczna wykazała, iż była to odmiana bogata w THC, powstała najpewniej wskutek ingerencji człowieka polegającej na selekcji szczepów o odpowiednich właściwościach. Ponadto ze zbioru usunięto kwiatostany męskie, które zawierają stosunkowo niewielkie stężenie delta-9-tetrahydrokannabinolu [8]. W zaświatach marihuana miała także towarzyszyć Księżnej z Ukok, znanej jako Syberyjska Lodowa Księżniczka. Badania jej mumii, dobrze zachowanej pomimo upływu 2,5 tys. lat, wskazały, że mogła ona stosować konopie na dolegliwości bólowe związane z nowotworem piersi, a być może nawet – celem leczenia samego nowotworu [9]. Znajdowane w wykopaliskach poszlaki wskazują, że konopie towarzyszyły ludzkości od tysięcy lat także jako używka. Podobnie jak alkohol czy tytoń były prostą ucieczką od codziennych zmagani i cierpień, lecz w odróżnieniu od etanolu czy nikotyny ich zażywanie zdecydowanie częściej miało charakter rytuału religijnego lub społecznego. Na przestrzeni tysięcy lat konopie stosowano w celu łagodzenia symptomów różnych chorób – nie tylko wspomnianych już nowotworów. Aby poznać pełną zawirowań historię konopi w medycynie należy więc cofnąć koło czasu o tysiące lat.

Starożytność

W czasach starożytnych medyczne zastosowania konopi były już rozpowszechnione na wielu kontynentach – nie tylko w Europie i Azji Wschodniej, ale również na terenie Afryki oraz w krajach Bliskiego Wschodu. Chociaż źródła dotyczące tego ostatniego obszaru są dość skąpe, dowodzą, iż medyczne zastosowania Cannabis były znane w Mezopotamii, Babilonii, Asyrii czy Sumerze. Jedną ze starożytnych cywilizacji, która zgłębiła lecznicze (i nie tylko) właściwości konopi, był także Egipt, znany jako kolebka sztuki medycznej. Pochodzące sprzed 1,5 tys. lat p.n.e. egipskie papirusy wspominają również o leczniczych właściwościach konopi – shemshemet – m.in. w leczeniu depresji [8]. W egipskich hieroglifach zapisano także recepty opisujące sposób sporządzania leków na bazie konopi w chorobach okulistycznych oraz ginekologicznych, np. w formie czopków. Podobne stosowano także w zdecydowanie bliższym naszym czasom XIX w. Nie brakuje także wzmianek o roli konopi w magicznych obrzędach związanych z kultem zmarłych, który stanowi jeden z istotnych filarów religii starożytnego Egiptu [10]. Jako używka, Cannabis także była stosowana powszechnie już od czasów faraonów (i w tym charakterze dotrwała do czasów nam współczesnych) [10].

Prawdopodobnie nawiązania do właściwości konopi są również spotykane w *Odysei* Homera. Nie jest jednak pewne, czy wspomnianym przezeń środkiem zwanym *nēpenthés* (νηπενθές), czyli „przeciw rozpacz”, nie było opium, również znane z właściwości przeciwbólowych i euforyzujących. Mityczna Helena miała podawać ten środek żołnierzom, aby usmierzyć ich ból i nieść zapomnienie względem doznanych krzywd w czasie wojny [11]. W medycynie greckiej *Cannabis* była rzadko wykorzystywana, a przynajmniej do naszych czasów zachowało się niewiele źródeł opisujących takie zastosowania. Galen zalecał stosowanie wyłącznie liści (o nikłej zawartości kannabinoidów) w roli łagodzących okładów i jako dodatek do grzanego wina [12]. Grecy twierdzili też, iż nadużywanie konopi wywołuje bóle głowy, co stoi w sprzeczności z często spotykanym w historii zalecaniem używania jej w leczeniu migren oraz podobnych dolegliwości. Dziś wiadomo, iż w zależności od drogi podania, dawki, częstości stosowania oraz kulturowych uwarunkowań można zaobserwować różne efekty zażywania konopi, co może być wytłumaczeniem dla owych rozbieżnych zaleceń [13].

O konopiach wspomina w opisach swoich podróży również Herodot, który zetknął się z nimi podczas pobytu u Scytów. Mieli oni celowo uprawiać te rośliny, aby odurzać się ich dymem. Z kolei według Persów stosowanie konopi w zaburzeniach nastroju ma działanie dwufazowe. Początkowo obserwuje się przejściową euforię, która ustępuje występującemu później pogorszeniu nastroju [8, 10]. Podobne obserwacje wykazują także badania prowadzone w ostatnich latach. Tymczasowa ulga, związana z euforyzującym działaniem konopi, może w dłuższej perspektywie wieść do pogorszenia przewlekłych objawów związanych z depresją czy zaburzeniami lękowymi [14].

Późniejsze opisy dotyczące starożytnej sztuki medycznej napisane egipskim piśmem demotycznym pochodzą z *Księgi medycznej Fayyum* z II wieku n.e. Stanowi ona zbiór wiedzy sięgającej IV w. p.n.e. i nie pomija tradycyjnych zastosowań konopi. Te w dużej mierze pokrywają się z *De materia medica* greckich oraz rzymskich medyków – Galena, Pliniusza i Dioskurydesa [10]. Przekazy starożytnych ojców medycyny opisują m.in. to, że wywary z korzenia konopi łagodziły stany zapalne, ale spożycie w nadmiarze mogło powodować unoszenie się „toksycznej pary”, która „zatruchiła umysł” [8]. Dokumenty zawierają również zapiski o stosowaniu *Cannabis* w leczeniu guzów – zarówno obrzęków, wrzodów, ropni, jak i tych pochodzenia nowotworowego, do czego niezbędnym krokiem było podgrzanie materiału roślinnego. Z chemicznego punktu widzenia ogrzewanie lub spalanie suszu konopnego jest istotne. Wysoka temperatura umożliwia dekarboksylację kwasowych prekursorów kannabinoidów, które są ich dominującą formą w roślinie; powstają w ten sposób ich aktywne formy. Natomiast podstawy biochemiczne tych zjawisk zostały opisane dopiero w czasach nam współczesnych [10].

Chiny

Stosowanie konopi w medycynie chińskiej ma historię nieco krótszą niż w rolnictwie. Starożytne Chiny uznawane są za kolebkę „medycznej marihuany”. Był to także jeden z najbardziej istotnych ośrodków rozwoju nauki w starożytności. O tym, jak znaczną pozycję w tamtejszej sztuce medycznej musiały pełnić konopie, świadczy chociażby fakt, iż zostały one umieszczone w pierwszej farmakopei na świecie, którą spisano właśnie w Chinach. Stanowiła ona zbiór ustnych tradycji wywodzących się jeszcze z czasów cesarza Shen-Nunga, żyjącego około 2 tys. lat p.n.e. [10]. Niemniej na piśmie utrwalono je znacznie później – za czasów dynastii Han (III w. p.n.e.). Pośród głównych wskazań do stosowania Cannabis w chińskiej farmakopei wymieniano bóle, w tym reumatyczne i menstruacyjne, zaparcia i malarię [15]. W późniejszym czasie opisano też właściwości analgetyczne tej rośliny. Twórcą znieczulenia do zabiegów bazującego na konopiach łączonych z winem oraz wyciągami z innych roślin był chiński chirurg – Hua T’o – żyjący w II w. n.e. [5]. To, czy konopie zalecane na rozliczne schorzenia w Chinach zawierały psychoaktywny THC, bywa jednak przedmiotem pewnych kontrowersji. Niektórzy autorzy wskazują, że główną częścią tej rośliny wykorzystywaną w celach leczniczych były nasiona – raczej pozbawione kannabinoidów, zawierające głównie białka oraz kwasy tłuszczowe [5, 15].

Indie

W Indiach konopie postrzegane były zarówno jako cenny medykament, jak i źródło boskiej inspiracji w trakcie religijnych rytuałów. Niemniej nie stroniono od stosowania ich w celach rekreacyjnych. Określane były „źródłem szczęścia”, „darczyńcą radości”, a także „niosącym wolność” [8]. Stamtąd też wywodzi się określenie ganja, stosowane współcześnie w naszym kraju jako slangowe określenie marihuany. W jej skład wchodziły suszone, wyłącznie żeńskie i niezapłodnione kwiatostany konopi. Na ich szczycie znajdują się bowiem mikroskopijnej długości włoski (trichomy), pokryte żywicą bogatą w kannabinoidy [16]. Sama żywica była zaś określana jako charas, czyli haszysz, i miała największą moc działania. Obie te formy były palone przy użyciu rury, z której jednocześnie korzystały dwie do pięciu osób, co nadawało jej zażywaniu kontekst społeczny [8, 10].

Marihuana w Indiach była postrzegana jako boski pierwiastek odgrywający znaczącą rolę w powstaniu zamieszkanego przez ludzi świata. Stanowiła też jeden z atrybutów Śiwy, jednego z trzech najważniejszych bóstw w hinduskim panteonie. Według legendy miał on, znużony podróżą, zasnąć w cieniu pewnej

rośliny. Kiedy się zbudził, jego uwagę przykuły jej liście. Gdy się nimi pożywił, odzyskał pełnię sił. Uczynił ją więc swoim ulubionym pokarmem, nadając jej nazwę bhang [17]. W istocie była to najsłabsza pod względem psychoaktywnym forma konopi i stanowiła mieszaninę liści, gałęzi i innych odpadów wraz z nie licznymi kwiatami [10]. Wyznawcy jednego z odłamów buddyzmu w Tybecie, obficie czerpiący z religii hinduskiej, także stosowali Cannabis jako środek ułatwiający całkowite zanurzenie się w medytacji [8]. Mimo iż (według zachodnich standardów) częste zażywanie konopi w nadmiarze powoduje zanik motywacji, w kulturze hinduistycznej związane z nią wyciszenie oraz możliwość skupienia się na powtarzalnych działaniach były uważane za korzystne i pożądane [13]. Jest to kolejny przykład obrazujący, jak istotne jest tło kulturowe w postrzeganiu zarówno pozytywnych, jak i negatywnych właściwości konopi.

W tradycyjnej ajurwedyjskiej medycynie, która także wywodzi się z Indii, zalecano stosowanie konopi do leczenia stanów lękowych, bólu, nudności i wymiotów oraz jako środek spazmolityczny. Ponadto jej używanie było propagowane w innych objawach, w których także dziś postrzega się Cannabis jako skuteczną, tj. w łagodzeniu bólu w chorobach o podłożu zapalnym (w tym reumatycznych). Miejscowo używano jej w infekcjach skórnych, wewnątrznie – w przypadku pasożytów i jako środek ułatwiający trawienie oraz zwiększający apetyt, a także w roli leku ułatwiającego odkrztuszanie w chorobach oskrzeli, w tym w astmie [8].

Wiek XIX – renesans konopi w lecznictwie

Przed wiekiem XIX Europejczycy zajmowali się głównie hodowlą konopi włóknistej, a jej medyczne właściwości były wykorzystywane przede wszystkim w Indiach oraz na Bliskim Wschodzie. W Bizancjum do około X w. n.e. była stosowana w leczeniu gorączki, obrzęków stawów i guzów, a także kaszlu i tężca, ze względu na działanie rozluźniające mięśnie. Jednak zaczęto też zwracać uwagę na negatywne skutki jej przewlekłego stosowania, takie jak ujemny wpływ na płodność u mężczyzn oraz laktację u kobiet. Z tego okresu warto także wspomnieć postać Avicenny, arabskiego lekarza żyjącego również około X w. n.e., który konopie umieścił w tworzonych przez niego podręcznikach traktujących o ars medica. W arabskich przekazach znalazły się opisy właściwości oraz przypadków skutecznego leczenia z ich pomocą m.in. chorób układu moczowego i pokarmowego czy epilepsji [18]. Do wieku XV konopie były obecne powszechnie na kontynencie afrykańskim. Do Ameryki ziarna rośliny dotarły dopiero w XVI w. i w medycynie ludowej szybko znalazły zastosowanie w łagodzeniu bólu zębów czy menstruacyjnego [5].

Chociaż nie odszukamy tych informacji w zagranicznych opracowaniach – również na terenie obecnej Polski historia wykorzystywania konopi jest długa, a jej korzenie sięgają okresu prasłowiańskiego. Słowianie uprawiali je głównie dla włókien służących do wyrobu sznurów, narzędzi i odzieży. Chociaż działanie psychoaktywne konopi miało mniejsze znaczenie niż w opisanych wcześniej Indiach lub Chinach, już w XVI w. polscy autorzy opisywali jej lecznicze właściwości w bólach (głównie zębów) oraz działanie euforyzujące [19].

Na europejskich salonach Cannabis w charakterze rośliny o działaniach medycznych oraz odurzających pojawiła się w wieku XIX. Rozgorzała wtedy intensywna wymiana kulturowa świata zachodniego z Orientem, nie tylko w kontekście medycyny, ale przede wszystkim – literatury i sztuki. Przed tym okresem właściwości psychoaktywne marihuany nie były szeroko znane w krajach zachodnich. Wyjątek stanowili żołnierze podczas wyprawy Napoleona do Egiptu pod koniec XVIII w., gdzie Cannabis była wszechobecna, przede wszystkim wśród uboższej części społeczeństwa [8]. Sprzedawano ją w ówczesnych odpowiednikach dzisiejszych coffee shopów, na targach i na ulicy. Żołnierze, pozbawieni innych środków pozwalających zdystansować się od wojennej rzeczywistości, takich jak wino i wysokoprocentowe alkohole, szybko zaznajomili się z haszyszem i jego oszałamiającymi właściwościami, nieco przewrotnie interpretując rozkaz Napoleona, aby „zapoznali się bliżej z miejscową kulturą”. Niedługo potem, pragnąc zapobiec dalszej demoralizacji wojska, a jednocześnie – przypodobać się miejscowym elitom (które palenie konopi uznawały za przejaw zepsucia oraz biedoty), generał Jacques-François Menou wprowadził pierwsze w erze nowożytnej prawo antynarkotykowe (niektóre źródła przypisują je, acz mylnie, Napoleonowi) [20]. Nowe prawo zakazywało sprzedaży, uprawy oraz zażywania konopi i jej przetworów. Jego pierwsze ustępy brzmiały następująco:

Wcałym Egipcie zabronione jest używanie mocnego trunku, sporządzanego przez niektórych muzułmanów z pewnego ziela, zwanego haszyszem, oraz palenie nasion konopi. Ci, którzy są przyzwyczajeni do picia tego trunku i palenia tego ziarna, tracą rozum i wpadają w szaleńcze delirium, co często prowadzi ich do popełniania wszelkiego rodzaju wykroczeń [21].

Pomimo starań zarówno generała Menou, jak i wielu innych zwolenników całkowitej prohibicji na przestrzeni dziejów, wprowadzanie restrykcji spotkało się z oporem tych, którzy nie godzili się z utożsamianiem haszyszu z „barbarzyństwem” Orientu. W jego obronie stanęli najbardziej uznani artyści epoki romantyzmu, założyciele Le Club des Hashischins, w tym Aleksander Dumas, Victor

Hugo, Balzac czy twórca Kwiatów zła, Charles Baudelaire. Dla tych i wielu innych artystów w XIX w. fascynująca kultura Wschodu stanowiła ważne źródło inspiracji twórczej. W latach 1814–1819 powstał West-östlicher Divan autorstwa Goethego; kultura arabska zaś została na nowo odkryta dzięki tłumaczeniu manuskryptów przez badaczy takich jak Silvestre de Sacy [20]. Jednocześnie epoka kolonialna sprzyjała podróżom europejskich lekarzy w odległe regiony [8]. Najważniejszym propagatorem medycznych zastosowań konopi był natomiast lekarz irlandzkiego pochodzenia, Sir William Brooke O’Shaughnessy.

Sir William O’Shaughnessy był modelowym przykładem człowieka renesansu. Dokonania irlandzkiego lekarza wykraczały poza jego epokę: stworzył podwaliny do terapii płynowej, był chemikiem kryminalistycznym, patologiem, chirurgiem, wynalazcą oraz pionierem telegrafii w Indiach. Chociaż przez lata był znany głównie z tego ostatniego, to inne jego odkrycia i wynalazki przyczyniły się do znacznego rozwoju medycyny. Jak pisał o nim ówczesnie „The Lancet”:

Prace doktora O’Shaughnessy’ego, jako naukowca z dziedziny chemii, zostały już przybliżone naszym czytelnikom, spotykając się z ich uznaniem; jednak w przeciwieństwie do większości znanych chemików, łączy on praktykę z teorią i kieruje swoje naukowe odkrycia na rzecz postępu medycyny jako sztuki [22].

Jego pierwsze badania dotyczyły chemii sądowej; opracował m.in. metody oznaczania często stosowanych jako trucizny jodyny, chlorku potasu, a także opium. W toku badań toksykologicznych odkrył również, iż stosowane ówczesnie związki do barwienia żywności, w szczególności kolorowych wyrobów cukierniczych, zawierały toksyczne substancje – w tym kwas azotowy [22, 23].

Kiedy w roku 1831 w Anglii wybuchła epidemia cholery, po raz pierwszy mógł zrobić użytek ze swoich badań nad tym, co dzisiaj nazwalibyśmy podstawami równowagi kwasowo-zasadowej [22]. Podczas gdy lekarze uciekali się do podaży chorym takich specyfików jak pieprz cayenne doustnie albo lewatywy z najróżniejszych środków, O’Shaughnessy prezentował podejście mające solidne oparcie w prowadzonych przez niego eksperymentach. Udało mu się w ich toku wykazać, iż we krwi pacjentów z cholerą występuje zmniejszone stężenie kluczowych pierwiastków – w tym sodu – i brakuje „cząsteczek alkalicznych”, w szczególności dwuwęglanu sodu. W najcięższych przypadkach, dostępnymi ówczesnymi metodami, nie udawało się odszukać choćby śladu tego związku. Jako rozwiązanie młody lekarz zaproponował toczenie do żył ogrzanych płynów (by uniknąć wychłodzenia organizmu), które zawierały określone proporcje chlorku sodu oraz dwuwęglanu sodu. Chociaż rezultaty takiej terapii płynowej były nieomal widowiskowe, wielu lekarzy

uznawało metodę za zbyt nowatorską, by porzucić „sprawdzone”, tradycyjne, acz w gruncie rzeczy nieskuteczne sposoby leczenia. Ponadto wynalezione przez niego metody czyniły zeń potencjalnie groźną konkurencję, przede wszystkim dlatego, że były stosunkowo tanie i bardzo skuteczne. Kiedy po dwóch latach epidemia samoistnie dobiegła kresu, przycichło również zainteresowanie kontrowersyjną metodą O’Shaughnessy’ego, a ponieważ jej twórca był już w trakcie przygotowań do swojej wyprawy do Indii, terapia płynowa nie weszła do powszechnego użytku jeszcze przez kolejne stulecie [24]. Jego odważna decyzja miała jednak całkowicie racjonalne podstawy. O’Shaughnessy, pomimo znacznego rozgłosu, już u zarania swojej kariery lekarskiej dorobił się też wielu wrogów. Jako lekarz z Irlandii w oczach londyńskich kolegów był postrzegany jako mniej kompetentny. Pomimo ukończonych studiów i dynamicznej kariery naukowej, ze względu na swoje pochodzenie oraz nieukończenie uczelni w Londynie, napotykał przeszkody w wykonywaniu swojego zawodu na terenie Anglii [22, 24]. Zmęczony walką o prawo do bycia czynnym lekarzem, zdecydował udać się w podróż, która okazała się bardzo owocnym etapem jego dalszej kariery.

W 1833 r. William rozpoczął pracę dla Bengalskich Służb Medycznych należących do Kompanii Wschodnioindyjskiej. Początkowo został asystentem chirurga, lecz w ciągu zaledwie dwóch lat udało mu się awansować do rangi operatora. Objął również katedrę chemii medycznej i stał się jednym z pierwszych profesorów na nowo otwartej uczelni medycznej w Kalkucie [22]. W niedługim czasie po przybyciu do Indii zainteresował się właściwościami konopi indyjskich. Z pewnym zaskoczeniem odkrył, że były one znane i stosowane na niemal wszystkich kontynentach – w Afryce, Indiach, Azji... poza Europą. Porównując odmiany europejskie *Cannabis sativa* z indyjskimi, zauważył, że te pierwsze nie wydzielają żywicznego płynu, który odpowiadał za ich odmienne właściwości – pomimo iż pod względem morfologicznym były do siebie bardzo podobne [8]. Gdy prowadził eksperymenty z żywicą na zwierzętach (a także na części swoich pacjentów), odkrył, iż najbardziej obiecujące działanie wykazuje ona w tężcu, a także w reumatyzmie – pozwalała nie tylko na złagodzenie bólu, ale również poprawę nastroju, apetytu i snu [25]. To O’Shaughnessy w XIX w. w Anglii wprowadził do szerokiego stosowania orientalne ziele, które miało łagodzić konwulsje, spastyczność mięśni oraz inne dolegliwości. Jego odkrycia dotyczące konopi opisał w książce *Oprzygotowaniu konopi indyjskich zwanych „ganja”*. Skutki stosowania uzdrowych zwierząt oraz użyteczność w leczeniu tężca i zaburzeń drgawkowych [26].

Nieomal w tym samym czasie konopie zostały odkryte przez francuskiego psychiatrę, Jacques’a-Josepha Moreau, twórcę podwalin nowoczesnej psychofarmakologii. Gdy towarzyszył pacjentom w odległych podróżach do krajów arabskich,

dostrzegł w konopi inne, obiecujące zastosowanie związane ze skutkami intoksykacji Cannabis. Jego opublikowana w 1845 r. praca stanowiła, iż konopie to „wyjątkowe narzędzie, pozwalające zgłębić tajniki chorób psyche...”. Po podawaniu wyciągu z konopi osobom w głębokiej depresji, zauważał, że dawał im „uczucie wesołości oraz radości niewyobrażalnej dla tych, którzy nigdy jej nie doświadczyli”, przerywając jednocześnie błędne koło myśli depresyjnych [27].

Medyczne zastosowania konopi trafiły na podatny grunt i szybko upowszechniły się w Anglii i Francji, a stamtąd przybyły do reszty krajów Europy oraz Ameryki Północnej. Skutkiem rosnącej popularności była pierwsza w całości poświęcona ich tematyce konferencja zorganizowana przez Towarzystwo Medyczne Stanu Ohio w 1860 r. Niedługo później, bo na przełomie XIX i XX w., Cannabis zyskała największą w historii popularność jako remedium na wiele dolegliwości [5].

Złoty Wiek konopi w medycynie – przełom XIX i XX w.

Druga połowa XIX w. to rozwój zarówno nauk ścisłych, jak i rynku konopi medycznych. W tamtym czasie opublikowano około 100 prac naukowych na ten temat. Produkcją wyciągów i nalewek z THC trudniły się istniejące do dziś firmy, w tym Merck, Bristol-Myers Squibb czy Eli Lilly [5].

Nigdy wcześniej w zachodniej medycynie kannabinoidy nie odgrywały tak znaczącej roli. Korzystali z nich ludzie o różnej pozycji i pochodzeniu społecznym. Wśród sławnych ówczesnie osób przyznających się do stosowania konopi w celach leczniczych znalazły się m.in. Królowa Wiktorja, która z jej pomocą radziła sobie z bolesnymi miesiączkami, czy Księżniczka Sisi (Elizabeth) z Austrii, dla której pełniła rolę środka stymulującego apetyt oraz przeciwkaszlowego. John Russell Reynolds, lekarz Królowej Wiktorii, zwracał jednak uwagę na pewne komplikacje związane ze stosowaniem owego ziołowego leku. Przede wszystkim nie było możliwości standaryzacji dawkowania – zarówno przez brak ścisłego regulowania warunków uprawy i pomiaru stężenia substancji aktywnych, jak i to (a może – przede wszystkim), że aktywny składnik konopi (THC) wciąż nie był wtedy znany. Ponadto każdy z pacjentów okazywał się posiadać inną wrażliwość na działanie kannabinoidów. Reynolds postulował, aby konopie do sporządzania leków pochodziły z tego samego źródła, co miało dawać pewną kontrolę nad ich „mocą”. W kwestii dawkowania sugerował powolne miareczkowanie, aby określić skuteczną ilość medykamentu. Tak zwiększana dawka miała uchronić pacjenta przed skutkami przedawkowania. W 1890 r. opublikował w „The Lancet” podsumowanie swoich doświadczeń. Wskazał na skuteczność wyciągu z konopi w różnorodnych chorobach przebiegających z bólem – dnie moczaniowej, parestezjach, migrenach czy neuralgii nerwu trójdzielnego [8].

Marihuana była popularnym lekiem jeszcze po I wojnie światowej. Ówczesne kompendium medycyny praktycznej (Sajous's Analytic Cyclopeda of Practical Medicine z 1924 r.) opisywało następujące zastosowania, które w dużej mierze pokrywają się z obecnie rozważanymi [5]:

- uspokajające i nasenne: w bezsenności oraz depresji, tężcu, delirium tremens;
- w chorobach zakaźnych i układu oddechowego: gruźlicy, malarii, chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli;
- przeciwbólowe: w migrenach, menopauzie, guzach mózgu, bólach miednicy mniejszej związanych z miesiączką;
- w schorzeniach dermatologicznych: egzemie, świądzie czy w dnacie moczowej;
- inne: w stymulacji apetytu, wyniszczeniu w przebiegu przewlekłych chorób, chorobach zapalnych nerek, cukrzycy, zaburzeniach rytmu serca.

Opisane przez Russella problemy ze standaryzowaniem ekstraktów konopnych, a także nieznamość ich głównego, aktywnego składnika – THC (który zostanie wyizolowany dopiero w 1964 r.), sprawiły, że nalewka z konopi zaczęła coraz bardziej ustępować nowym lekom. Odkryto w tym czasie substancje mniej problematyczne w dawkowaniu i standaryzacji, takie jak aspiryna, która zyskała popularność w leczeniu bólu [8]. Ponadto koniec wieku XIX to również powstanie pierwszych szczepionek oraz strzykawek – umożliwiających łatwe podawanie m.in. morfiny. Natomiast w roli anksjolityków zdecydowanie częściej wybierano barbiturany, paraldehid czy wodzian chloralu. Niemniej jednak wiele z wymienionych substancji, ze względu na ich znaczną toksyczność, dziś stosowane jest sporadycznie lub na stałe zniknęło ze świata medycznego [5]. Z kolei dla Cannabis zmierzch jej popularności pokrywa się z początkiem przemian, które doprowadziły do niemal całkowitego zakazu jej stosowania.

Czas prohibicji

Stosowanie konopi w medycynie zostało ograniczone przez regulacje wprowadzone w 1937 r. w USA (tzw. Marijuana Tax Act) i następujące niedługo potem usunięcie Cannabis sativa z amerykańskiej farmakopei, pomimo iż spotkało się to z gorącymi protestami środowiska medycznego. Koniec „złotej ery” konopi nastąpił ostatecznie w 1961 r., kiedy konwencja Organizacji Narodów Zjednoczonych umiejscowiła psychoaktywne konopie na liście IV; jednocześnie w USA dopisano je do listy I narkotyków. W ten sposób marihuana została uznana za nieposiadającą właściwości leczniczych, skrajnie niebezpieczną substancję. Poza nią na tę

samą listę trafiła również heroina o znacznie wyższym potencjale uzależniającym i szkodliwości, wcześniej reklamowana przez producenta – firmę Bayer – jako „nieuzależniający substytut morfiny” [28]. Klasyfikacji tej nie zmieniło śledztwo amerykańskiej Komisji Schaeffera powołanej przez Biały Dom. W jego wyniku nie tylko nie odnaleziono dowodów na poparcie postulatów propagandowych dotyczących niebezpieczeństw płynących z używania Cannabis, jak wywoływanie agresji czy podejmowanie ryzykownych zachowań – członkowie komisji zaproponowali wręcz, aby (ze względu na niską szkodliwość) marihuanę zdekryminalizować [29].

Pewne przesady dotyczące konopi, które zrodziły się wtedy na potrzeby politycznej propagandy, pokutują do dziś. Niestety niewielu zdaje sobie sprawę z tego, iż nie były one elementem naukowej dyskusji o odkrytej szkodliwości marihuany, ale walki politycznej. Korelacja czasowa pomiędzy prohibicją Cannabis a amerykańską „wojną z narkotykami” prezydenta Nixona nie jest przypadkowa. Miernikiem przegranej w tej wojnie niech będzie fakt, iż USA są największym rynkiem zbytu dla substancji odurzających na świecie i wojna nie tylko nie zmniejszyła zagrożeń związanych z ich zażywaniem poprzez prohibicję, ale wręcz przyczyniła się do zwiększenia przestępczości zorganizowanej, a także przypadków śmiertelnego przedawkowania [30, 31]. Jednak opis politycznych wątków związanych z prohibicją wykracza poza ramy tego opracowania. Wydaje się jednak właściwe, by nadmienić, iż konopie nadal były stosowane przez pacjentów pomimo groźących za to surowych sankcji, o czym donosiła amerykańska prasa medyczna [32].

Konopie w Holandii i pierwszy program leczenia medyczną marihuaną w Europie

Holandia już w latach 70. miała najbardziej liberalne podejście do rekreacyjnego stosowania marihuany w Europie. Wbrew obiegowej opinii to podejście (zarówno do marihuany, jak i innych tzw. miękkich narkotyków) nie polega jednak na ich pełnej legalizacji. System w Holandii nie nakłada kar za posiadanie oraz zażywanie konopi, o ile ich zakup odbywa się w dozwolonych punktach, tzw. coffee shops. Nie docieka się również, skąd bierze się w nich marihuana. Holenderski system wychodzi z założenia, iż nielegalny obrót substancjami psychoaktywnymi, bez względu na to, jakie sankcje groziłyby biorącym w nim udział osobom, nie mógłby być w pełni wyeliminowany. Należy zatem zarządzić nim w taki sposób, aby nie prowokować sytuacji niebezpiecznych z punktu widzenia zdrowia publicznego i minimalizować ryzyko dla użytkowników tych substancji [33]. Dlatego sprzedaż marihuany odbywa się za pomocą sieci coffee shopów, podlegającej ścisłym regulacjom i surowym karom za ich nieprzestrzeganie. Z kolei z punktu widzenia klienta istotne jest, aby nie posiadać więcej niż 30 g, bo dopiero taka ilość uważana jest za

przestępstwo. Niedozwolone jest także palenie w publicznych miejscach, w tym w restauracjach i środkach transportu – podobnie jak w naszym kraju traktowane jest spożywanie alkoholu czy palenie wyrobów tytoniowych oraz elektronicznych papierosów. Z drugiej strony handel tzw. twardymi narkotykami oraz sprzedaż poza kontrolowaną przez państwo siecią punktów są aktywnie ścigane i podlegają surowym karom [34].

Biorąc pod uwagę wyżej opisaną politykę narkotykową, nie można zatem powiedzieć, że Holandia jest krajem sprzyjającym dilerom i obrotowi narkotykami. Natomiast zdecydowanie sprzyja zarówno użytkownikom rekreacyjnym konopi, jak i tym, którzy przyjmują je ze względów zdrowotnych [33]. Podobnie jak w obecnie funkcjonujących w Stanach Zjednoczonych dispensaries, w których pacjenci zaopatrują się w „medyczną marihuanę”, pracownicy coffee shopów często dysponują wiedzą w zakresie leczniczych zastosowań konopi [34]. Osoby przyjmujące konopie ze względów zdrowotnych wbrew obiegowej opinii stanowią niemały odsetek stałej klienteli coffee shopów, ale trudne byłoby określenie dokładnej wielkości tej populacji. Zjawisko „samoleczenia” konopiami przeznaczonymi do celów rekreacyjnych występuje zresztą nie tylko w Holandii; jego powszechność wykazują także badania ankietowe przeprowadzone w innych krajach Europy – w tym w Niemczech w 2002 r. i w Wielkiej Brytanii w 2019 r. [33, 34]. Niemniej susz dostępny w coffee shopach nie musi spełniać żadnych standardów jakości i składu, co sprawia, że nie jest to właściwy surowiec do stosowania medycznego.

W 2000 r. minister zdrowia Holandii, Els Borst, powołała Biuro ds. Medycznych Konopi (OMC, ang. Office of Medicinal Cannabis), którego zadaniem jest nadzór nad produkcją konopi do celów medycznych oraz naukowych [35]. Biuro nie tylko odpowiada za zapewnienie należytej jakości medycznych konopi, ale również za edukację lekarzy i pacjentów oraz ustalenie rekomendacji dotyczących wskazań i dawkowania [36]. Do zatwierdzonych wskazań do stosowania medycznych konopi w Holandii należą m.in. spastyczność, przewlekły ból (w szczególności neuropatyczny), nudności i wymioty (również te związane z chemioterapią), oporna na leczenie jaskra, zespół Tourette’a. Dopuszczalne jest jednak stosowanie konopi w innych schorzeniach, ale zawsze dopiero po wyczerpaniu pozostałych metod leczenia [37].

Czuwające nad produkcją konopi do celów medycznych OMC po raz pierwszy w historii rozpoczęło pionierskie badania, które pozwoliły na dostosowanie ziołowego leku do nowoczesnych standardów farmaceutycznych. Holenderska medyczna marihuana miała mieć stałą zawartość kluczowych kannabinoidów i identyczny profil terpenoidów w każdej partii produktu [38]. Ponadto miała być wolna od zanieczyszczeń, zarówno mikrobiologicznych, jak i metali ciężkich

oraz chemicznych środków ochrony roślin. Spośród wszystkich firm, które miały otrzymać licencję OMC na uprawę konopi, jedynie Bedrocan, dotąd niewielkie przedsiębiorstwo rolne, zdołało spełnić stawiane przez władze wymagania [39]. Właśnie spełnianiem owych standardów odznacza się susz, który dzisiaj dostępny jest w aptekach, co stanowi kluczową różnicę w porównaniu z „uliczną” marihuaną.

Analizy suszu konopnego pochodzącego z holenderskich coffee shopów i aptek wskazują, że cechuje się on podobną zawartością THC jak „medyczne” odmiany (ok. 12–19%). Ale na tym podobieństwa się kończą. Medyczny susz pozbawiony jest zanieczyszczeń mikrobiologicznych (m.in. produkujących aflatoksyny grzybów *Aspergillus*). Te mogą nie być zagrożeniem dla zdrowych użytkowników rekreacyjnych, ale inaczej kształtuje się sytuacja w przypadku osób np. z chorobą nowotworową czy zakażonych HIV, które mają wyższe ryzyko zakażeń oportunistycznych [33, 34]. Jednym z wymogów OMC względem medycznego suszu jest obecność bakterii w ilości do 100 jednostek tworzących kolonię (CFUs, ang. colony-forming units), co jest normą wielokrotnie niższą niż przykładowo dopuszczalna w Kanadzie (do 1000 CFU). Osiągane jest to przez dekontaminację drogą napromieniowania promieniami γ – metodę, która, jak wykazano, nie zmienia właściwości suszu i jest bezpieczna dla pacjentów [40]. Ponadto rośliny muszą być pozbawione metali ciężkich oraz pestycydów, stąd uprawa odbywa się w zamkniętych budynkach, w ściśle kontrolowanych warunkach pod względem nawodnienia, światła, ilości i składu nawozu oraz wielu innych, a obsługa zmuszona jest do stosowania odzieży ochronnej, aby nie przenosić zanieczyszczeń z zewnątrz [41]. Holenderskie „manufaktury medycznej marihuany” są więc w swojej organizacji zbliżone do nowoczesnych fabryk leków.

Podsumowanie

Aż do XX w. kannabinoidy w medycynie były przyjmowane m.in. w formie palonej, maści czy ekstraktów na bazie olejów lub alkoholu [42]. W Chinach konopie stosowano w roli środka anestetycznego, w Egipcie – jako maść na stany zapalne [8]. Z kolei w czasach nowożytnych upowszechnienie stosowania konopi w medycynie zachodniej zawdzięcza się irlandzkiemu lekarzowi Williamowi O’Shaughnessy’emu, który czerpał swoje doświadczenia z podróży do Indii [22]. Historia stosowania konopi w lecznictwie ma więc tysiące lat. Dopiero w pierwszej połowie XX w. konopie znalazły się na liście substancji kontrolowanych na mocy międzynarodowych konwencji kontroli narkotyków.

Obecnie na terenie Europy do zastosowań medycznych zarejestrowano zarówno susz, jak i leki na bazie konopi lub syntetycznych kannabinoidów [43]. Jednocześnie 147 milionów osób rocznie (2,5% populacji świata) sięga po marihuanę, co czyni ją najczęściej używanym narkotykiem na świecie [42]. Zwiększone zainteresowanie opinii publicznej w ostatnich trzech dekadach, intensyfikacja działań organizacji pacjenckich, a także zmiany legislacyjne dotyczące rekreacyjnego stosowania marihuany wymusiły zainicjowanie na nowo dyskusji dotyczącej potencjalnych zastosowań konopi w medycynie [44]. Opis medycznych właściwości konopi i rekomendacje dotyczące stosowania kannabinoidów zostaną szczegółowo omówione w kolejnych rozdziałach.

Wykaz skrótów

EBM – medycyna oparta na dowodach (ang. evidence-based medicine)

p.n.e. – przed naszą erą

n.e. – nasza era

THC – delta-9-tetrahydrokannabinol

OMC – Biuro Medycznej Marihuany w Holandii (ang. Office of Medicinal Cannabis)

Piśmiennictwo

1. Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int.* 2019 Mar 1;102(2):412-420. doi: 10.5740/jaoacint.18-0208. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30139415.
2. Ren G, Zhang X, Li Y, i wsp. Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of *Cannabis sativa*. *Sci Adv.* 2021;7(29):2286. Published 2021 Jul 16. doi:10.1126/sciadv.abg2286.
3. Eckardt NA. Evolution of domesticated bread wheat. *Plant Cell.* 2010;22(4):993. doi:10.1105/tpc.110.220410.
4. Zias J, Stark, H, Sellgman J, Levy R, Werker E, Breuer A & Mechoulam R. Early medical use of cannabis. *Nature*, 1993; 363(6426), 215. <https://doi.org/10.1038/363215a0>.
5. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry.* 2006 Jun;28(2):153-7. doi: 10.1590/s1516-44462006000200015. Epub 2006 Jun 26. PMID: 16810401.
6. Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii. Dz.U. z 2020 r. poz. 2050. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200002050/U/D20202050Lj.pdf>. (dostęp: 4.03.2022).
7. Hazekamp A, Fischedick JT. Cannabis – from cultivar to chemovar. *Drug Test Anal.* 2012 Jul-Aug;4(7-8):660-7. doi: 10.1002/dta.407. Epub 2012 Feb 24. PMID: 22362625.
8. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020;22(3):223-228. doi:10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq.
9. Abrams DI. Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol.* 2016;23(2):S8-S14. doi:10.3747/co.23.3099.
10. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers.* 2007 Aug;4(8):1614-48. doi: 10.1002/cbdv.200790144. PMID: 17712811.
11. Kakridis FI. (Nepenthe). *Psychiatriki.* 2011 Jan-Mar;22(1):17-23. Greek, Modern. PMID: 21688521.
12. Laios K, Lytsikas-Sarlis P, Manes K, Kontaxaki MI, Karamanou M, Androutsos G. Drugs for mental illnesses in ancient greek medicine. *Psychiatriki.* 2019 Jan-Mar;30(1):58-65. doi: 10.22365/jpsych.2019.301.58. PMID: 31115355.
13. Morningstar PJ. Thandai and chilam: traditional Hindu beliefs about the proper uses of Cannabis. *J Psychoactive Drugs.* 1985 Jul-Sep;17(3):141-65. doi: 10.1080/02791072.1985.10472336. PMID: 3903086.
14. Mammen G, Rueda S, Roerecke M, Bonato S, Lev-Ran S, Rehm J. Association of Cannabis With Long-Term Clinical Symptoms in Anxiety and Mood Disorders: A Systematic Review of Prospective Studies. *J Clin Psychiatry.* 2018 Jun 5;79(4):17r11839. doi: 10.4088/JCP.17r11839. PMID: 29877641.

15. Toun M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs*. 1981;13(1):23-34.
16. Paris M, Nahas GG. Botany: the unstabilized species. In: Nahas GG, editor. *Marihuana in science and medicine*. New York: Raven Press; 1984. p. 3-36.
17. Gumbler J. History of Cannabis in India. *Psychology Today*, 2011. Online: <https://www.psychologytoday.com/us/blog/the-teenage-mind/201106/history-cannabis-in-india> (dostęp: 5.02.2022).
18. Charitos IA, Gagliano-Candela R, Santacroce L, Botalico L. The Cannabis Spread throughout the Continents and its Therapeutic Use in History. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(3):407-417. doi: 10.2174/1871530320666200520095900. PMID: 32433013.
19. Arabas I. Z historii stosowania konopi w Polsce. *Kwartalnik Historii Nauki i Techniki*. 1990; 35(2): 329-336.
20. Dutton E. The Real History of France's First Anti-Drug Law. <https://pointshistory.com/2016/08/09/the-real-history-of-frances-first-anti-drug-law/> (dostęp: 3.02.2022).
21. Stoa R. A Brief Global History of the War on Cannabis. <https://thereader.mitpress.mit.edu/a-brief-global-history-of-the-war-on-cannabis/> (dostęp: 3.02.2022).
22. MacGillivray N. Sir William Brooke O'Shaughnessy (1808-1889), MD, FRS, LRCS Ed: Chemical pathologist, pharmacologist and pioneer in electric telegraphy. *J Med Biogr*. 2017 Aug;25(3):186-196. doi: 10.1177/0967772015596276. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26385975.
23. Gorman M. Sir William Brooke O'Shaughnessy, F.R.S. (1809-1889), Anglo-Indian forensic chemist. *Notes Rec R Soc Lond*. 1984 Sep;39(1):51-64. doi: 10.1098/rsnr.1984.0004. PMID: 11615980.
24. Moon JB. Sir William Brooke O'Shaughnessy--the foundations of fluid therapy and the Indian Telegraph Service. *N Engl J Med*. 1967 Feb 2;276(5):283-4. doi: 10.1056/NEJM196702022760509. PMID: 5333950.
25. Cosnett JE. An eminent Limerick doctor: Dr. William Brooke O'Shaughnessy. *The Old Limerick Journal*. 1992, 29 (Winter), pp. 13-16.
26. William Brooke O'Shaughnessy, On the Preparation of the Indian Hemp, or Gunjah, 1839, pp. 7-13, 19-20, 36-37.
27. Ethan Russo MD. Cognoscenti of Cannabis I, *Journal of Cannabis Therapeutics*, 1:1. 2001, 85-88, DOI: 10.1300/J175v01n01_07.
28. Tyers G, Frank O. Heroin history. *CMAJ: Canadian Medical Association journal – journal de l'Association medicale Canadienne* vol. 190,5 (2018): E144. doi:10.1503/cmaj.733520.
29. Clayton RR, Sloboda Z, Page B. Reflections on 40 Years of Drug Abuse Research: Changes in the Epidemiology of Drug Abuse. *Journal of Drug Issues*. 2009, 39 (1): 41-55, doi:10.1177/002204260903900105, S2CID 70592481.
30. Wyrwiz A. America's longest war: the war on drugs. *Zeszyty Naukowe Towarzystwa Doktorantów Uniwersytetu Jagiellońskiego. Nauki Społeczne*. 2015; 10 (1): 47-65

31. Coyne CJ, Hall AR. Four Decades and Counting The Continued Failure of the War on Drugs. April 12, 2017. Online: <https://www.cato.org/sites/cato.org/files/pubs/pdf/pa-811-updated.pdf> (dostęp: 4.02.2022).
32. Rovinski CA. Therapeutic use of noninvestigational marijuana in cancer care. *Cancer Nurs.* 1983;6(2):141-144.
33. Hazekamp A. Cannabis: extracting the medicine. 2007. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12297> (dostęp: 3.03.2022).
34. Hazekamp A, Sijrier P, Verpoorte R. An evaluation of the quality of medicinal grade cannabis in the Netherlands. *Cannabinoids.* 2001, 1(1), 1-9.
35. <https://english.cannabisbureau.nl/> (dostęp: 19.02.2022).
36. Ministry of Health, Welfare and Sport. Medicinal Cannabis. Information brochure for doctors and pharmacists. https://english.cannabisbureau.nl/binaries/cannabisbureau-en/documents/leaflets/2019/05/20/doctor-information-leaflet/BMC+Brochure+Doctors+and+Pharmacists%2C+version+November+2021_WEB.pdf (dostęp: 19.02.2022).
37. Ministry of Health, Welfare and Sport. Information for pharmacists and healthcare professionals version November 2021. <https://english.cannabisbureau.nl/binaries/cannabisbureau-en/documents/circulars/2018/07/03/information-for-pharmacists-and-healthcare-professionals/Information+for+pharmacists+and+healthcare+professionals+Version+November+2021.pdf> (dostęp: 19.02.2022).
38. Fishedick JT, Glas R, Hazekamp A, Verpoorte R. A qualitative and quantitative HPTLC densitometry method for the analysis of cannabinoids in *Cannabis sativa L.* *Phytochemical Analysis.* 2009, 20(5), 421-426.
39. Bedrocan – our method. <https://bedrocan.com/about-us/our-method/> (dostęp: 19.02.2022).
40. Hazekamp A. Evaluating the Effects of Gamma-Irradiation for Decontamination of Medicinal Cannabis. *Front Pharmacol.* 2016 Apr 27; 7:108.
41. OMC Monograph Cannabis Flower version 8.0 November 01.2021. <https://www.cannabisbureau.nl/binaries/cannabisbureau/documenten/richtlijnen/2021/11/01/omc-monograph-cannabis-flower-version-8.0-november-01-2021/OMC+Monograph+-Cannabis+Flower+Version+8.0+November+01+2021.pdf> (dostęp: 19.02.2022).
42. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P T.* 2017;42(3):180-188.
43. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Cannabis legislation in Europe: an overview. Publications Office of the European Union, Luxembourg. 2017. https://publications.europa.eu/resource/ellar/c0703c01-0d38-11e7-8a35-01aa75ed71a1.0001.03/DOC_1 (dostęp: 10.09.2021).
44. Health Products Regulatory Agency. Cannabis for medical use. A scientific review. 20017, January 31, 2017. <http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2017/02/HPRA-Report-FINAL.pdf>

3. Układ endokannabinoidowy i kannabinoidy –

Martyna Hordowicz, Fundacja Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa w Warszawie; Samodzielny Wojewódzki Publiczny Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej im. dr Barbary Borzym w Radomiu

Kannabinoidy, a w zasadzie fitokannabinoidy, wytwarzane są przez rośliny z rodziny konopiowatych (Cannabaceae Endl.), które stanowią jedyne źródło tych substancji w naturze. Ich działanie na organizm nie byłoby jednak możliwe bez udziału złożonego układu receptorów oraz innych składowych układu endokannabinoidowego. Chociaż układ endokannabinoidowy pod względem ewolucyjnym jest bardzo wiekowy, próżno szukać informacji o nim w większości podręczników medycznych.

Odkrycie głównej substancji aktywnej wywołującej znane efekty na nastrój, percepcję czy ból dokonane zostało niedawno, zapewne już za życia niektórych czytelników tej książki. Struktura delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC), odpowiedzialnego za większość znanych nam skutków zażywania konopi, została opisana w 1964 r. przez Raphaela Mechoulama. Natomiast kannabidiol (CBD) oraz kannabinol (CBN) zostały zidentyfikowane odpowiednio w 1963 r. i w latach 30. XX w. [1]. Niemniej ich znaczenie, ze względu na brak działania psychoaktywnego, zostało przyćmione przez badania nad THC oraz układem endokannabinoidowym, wraz z odkryciem pierwszego receptora kannabinoidowego w 1988 r. i już cztery lata później – drugiego receptora tego układu [2, 3].

Znaczenie ewolucyjne układu endokannabinoidowego

Słowo „kannabinoidy” uważane jest nieomal za synonimiczne z THC (a w ostatnich latach także CBD). Rzadko jednak wspomina się o ogromnej roli, jaką odgrywa układ endokannabinoidowy (ECS, ang. endocannabinoid system) nie tylko w rozwoju i funkcjonowaniu gatunku *Homo sapiens*, ale również wielu innych

organizmów. Za przykład można przyjąć receptor kannabinoidowy 1 (CB1). Korzenie jego drzewa filogenetycznego obejmują nie tylko 65 różnych gatunków ssaków, ale także inne rodziny kręgowców i bezkręgowców [4]. Z kolei ryby z gatunku *Fugu rubripes* posiadają receptory analogiczne do spotykanych u ssaków CB1 oraz receptorów kannabinoidowych 2 (CB2) [5].

W toku ewolucji geny kodujące receptory i przekaźniki ECS ulegały mutacjom, wskutek czego zmieniały swoją funkcję, były zwielokrotniane, a także usuwane z genomu. W ten sposób powstały również dwa najważniejsze receptory kannabinoidowe człowieka, których sekwencje genetyczne pokrywają się w 47% [6]. Niemniej jednak struktury układu endokannabinoidowego przetrwały do dziś w organizmach diametralnie od siebie różnych. Wraz z nimi ewoluowały też ich ligandy – endokannabinoidy [7]. I chyba właśnie fakt, iż układ ten przetrwał setki tysięcy lat i nadal jest obecny w organizmach nam współczesnych, stanowi największy dowód ogromnego znaczenia ewolucyjnego ECS.

Genetyka a kannabinoidy

W ostatnich latach coraz więcej mówi się o terapiach „szytych na miarę” w związku z występowaniem międzyosobniczej zmienności w zakresie wrażliwości na działanie leków i innych ksenobiotyków. Kannabinoidy nie są w tym względzie wyjątkiem. Zróżnicowaną wrażliwość na działanie najbardziej znanego z nich – THC, wykazano w badaniach na myszach. Wyniki wskazują, iż jego działanie przeciwbólowe, wpływ na temperaturę ciała oraz układ motoryczny determinują m.in. płeć oraz szereg pozostałych genów warunkujących wrażliwość na inne substancje, w tym etanol, morfinę czy kokainę [8]. Odmiany tych zwierząt pozbawione receptora CB1 wykazują znikomą wrażliwość na działanie THC. Natomiast gryzonie pozbawione jednego z atypowych receptorów układu endokannabinoidowego, GPR55 (receptor sprzężony z białkiem G 55, ang. G protein-coupled receptor 55), mają zmienioną wrażliwość na THC oraz insulinę [9].

W badaniach dotyczących genomu ludzkiego zidentyfikowano liczne allele genów, których występowanie wiąże się ze skłonnością do nadużywania konopi oraz rozwojem uzależnień. W tej grupie znalazł się m.in. gen NCAM1 (ang. neural cell adhesion molecule 1) [10], kodujący jedno z białek należące do rodziny immunoglobulin, czy gen CHRNA2 (ang. cholinergic receptor nicotinic alpha 2 subunit) kodujący podjednostkę alfa receptora nikotynowego [11]. Niestety dokładne mechanizmy, które za ich pośrednictwem wiodą do rozwoju uzależnienia, w zdecydowanej większości nie zostały dobrze poznane [12]. Występowanie zmienności genetycznej w zakresie układu endokannabinoidowego niesie więc

za sobą konsekwencje, które wybiegają poza kwestie związane z działaniem samych kannabinoidów. Jest to związane z fizjologiczną rolą, jaką ECS odgrywa w procesach m.in. uczenia się czy rozwoju uzależnień poprzez modulację układu nagrody. Zachodzi to bowiem pod wpływem również innych substancji niż marihuana [12]. Istnieją hipotezy, iż to nie marihuana stanowi tzw. gateway drug, a pewne warianty genetyczne (w tym opisane poniżej polimorfizmy genów NCAM1 czy CHRNA2) silniej predysponują do rozwoju uzależnień ogółem. Marihuana zyskała to miano z powodu bycia najczęściej zażywany nielegalnym narkotykiem w skali świata, stąd naturalne jest, iż wiele osób zaczyna swoją przygodę ze środkami psychoaktywnymi właśnie od niej. Niemniej weryfikacja tej hipotezy wymagałaby z pewnością dalszych badań; sama teoria gateway drugs nie została do końca udowodniona [13]. Temat potencjału uzależniającego kannabinoidów został szczegółowo omówiony w dalszej części niniejszego opracowania, gdzie poświęcono mu odrębny rozdział.

ECS także podlega zmianom epigenetycznym w trakcie naszego życia. Modulacja ECS zachodząca z udziałem czynników zewnętrznych prowadzi do zmian w zakresie jego toniczności oraz przeżywalności, czyli wrażliwości organizmu na działanie kannabinoidów. Czynnikiem modyfikującym mogą być ekspozycja na stres, dieta czy zażywanie innych używek niż kannabinoidy. Zmiany epigenetyczne dotyczą istotnych struktur ECS, w tym receptora CB1 oraz enzymu rozkładającego endokannabinoidy – FAAH (amidohydrolaza kwasów tłuszczowych, ang. fatty acids amide hydrolase). Owe przemiany prawdopodobnie biorą udział w patogenezie szeregu chorób, w tym choroby Alzheimera, nowotworów układu nerwowego czy raka jelita grubego [14]. Przymuszczenie zmiany w ECS zachodzące w ciągu naszego życia pod wpływem diety mogą prowadzić do nadmiernej akumulacji tłuszczów w adipocytach, zwiększonego apetytu i zaburzeń gospodarki energetycznej organizmu, stanowiąc jeden z mechanizmów rozwoju otyłości [15]. Opisane powyżej zjawiska wymagają jednak dalszych badań, które wyjaśniłyby, jaką rolę odgrywa ECS w patogenezie chorób.

Układ endokannabinoidowy

Układ endokannabinoidowy stanowi system składający się z receptorów, endogennych przekaźników oraz enzymów biorących udział w ich degradacji i syntezie. Jego odkrycie nastąpiło stosunkowo niedawno; w 1988 r. William Anthony Devane opisał pierwszy receptor kannabinoidowy (CB1), zidentyfikowany w mózgu gryzoni i ludzi [16]. Ten sam autor już cztery lata później wyizolował pierwszy endogenny

przebieżnik ECS, arachidonyloetanoloamid (AEA); częściej jednak określaný jest on mianem anandamidu [17]. Słowo to pochodzi od ānanda, które w sanskrycie oznacza „szczęście” lub „przyjemność”. Odkrycie pierwszego endokannabinoidu wytwarzanego w mózgu człowieka, chociaż w swojej strukturze chemicznej diametralnie odmiennego od fitokannabinoidów wytwarzanych przez Cannabaceae, nadało nowy kontekst splatającym się od wieków losom ludzkości oraz konopi [2]. Dotychczas zidentyfikowano i dokładnie opisano dwa receptoryannabinoidowe (CB1 oraz CB2) oraz kilka innych receptorów sprzężonych z tym układem (m.in. GPR55, TRPV1 – nieselektywny kanał kationowy, zwany także receptorem waniloidowym typu 1; ang. transient receptor potential cation channel subfamily V member 1), oraz jego endogenne przebieżniki (tzw. endokannabinoidy) [18].

Układ endokannabinoidowy bierze udział w procesach związanych z rozwojem embrionalnym, dojrzewaniem układu nerwowego oraz jego modulacją w wieku dorosłym. Do jego zadań należy również regulacja apetytu, wydatkowanie energii, a także modulacja funkcji układu immunologicznego, rozrodczego, emocji oraz nastroju i wielu innych [19, 20]. Ta wszechstronność fizjologicznych ról układu endokannabinoidowego przekłada się również na jego znaczny udział w procesach patofizjologicznych związanych z licznymi chorobami, w tym chorobami nowotworowymi, autoimmunologicznymi, infekcjami czy chorobami neurodegeneracyjnymi. Niemniej jest to wciąż podmiotem licznych badań naukowych. Warto mieć na uwadze, iż wiele z tych procesów ECS reguluje w obu kierunkach. Przykładowo pobudzenie receptora GPR55 przez endokannabinoidy zwiększa aktywność osteolityczną komórek kości, podczas gdy aktywacja receptora CB2 ją hamuje [21]. Z kolei agonista obu receptorówannabinoidowych, THC, w małych dawkach zmniejsza wydzielanie cytokin prozapalnych, a w większych stężeniach daje skutki odwrotne. Role układu endokannabinoidowego opisano w Tabeli 1.

Tabela 1. Fizjologiczne działania i procesy regulowane przez układ endokannabinoidowy [18–25].

Układ	Działanie/rola
Układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rozwój układu nerwowego w życiu płodowym oraz jego dojrzewanie. • Modułacja funkcji poznawczych (w tym pamięci) oraz uczenia się. • Kontrola funkcji motorycznych. • Regulacja gospodarki energetycznej organizmu (apetyt, wydatkowanie energii). • Regulacja układu nagrody i udział w powstawaniu uzależnień. • Normowanie rytmu dobowego, snu. • Nocycepcja. • Działanie neuroprotektoryjne. • Regulacja funkcji bariery krew-mózg.
Układ sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> • Działanie inotropowo-ujemne. • Wazodylatacja. • Działanie kardioprotektoryjne.
Układ rozrodczy	<ul style="list-style-type: none"> • Spermatogeneza. • Funkcjonowanie oraz rozwój fizjologiczny łożyska. • Implantacja zarodka i jego rozwój. • Utrzymywanie ciąży i zapobieganie porodowi przedwczesnemu.
Układ odpornościowy i krwiotwórczy	<ul style="list-style-type: none"> • Hematopoeza. • Dojrzewanie limfocytów B. • Regulacja działania komórek efektorowych (np. neutrofilów, monocytów, makrofagów, mikrogleju). • Wpływ na rozwój odporności nabytej (limfocyty T, komórki NK, komórki dendrytyczne). • Produkcja przeciwciał. • Immunosupresja / rozwój tolerancji immunologicznej.

Układ pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> • Motoryka układu pokarmowego (działanie spazmolytyczne). • Procesy trawienne. • Wydzielanie hormonów w układzie pokarmowym. • Funkcjonowanie bariery jelitowej. • Metabolizm wątrobowy lipidów. • Regulacja procesów włóknienia w wątrobie.
Układ hormonalny	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie insulinooporności oraz zwiększenie tolerancji glukozy.
Układ mięśniowo-szkieletowy	<ul style="list-style-type: none"> • Regulacja napięcia mięśni szkieletowych. • Wpływ na funkcję osteoblastów i osteoklastów oraz osteogenezę i osteolizę.
Skóra	<ul style="list-style-type: none"> • Regulacja cyklu odnowy naskórka. • Hamowanie procesów zapalnych.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Wpływ na funkcjonowanie mitochondriów. • Wytwarzanie energii w reakcjach oksydacji i fosforylacji.

Składowe układu endokannabinoidowego – receptory układu cannabinoidowego

Receptor CB1

Receptor CB1 jest głównym receptorem układu endokannabinoidowego. Występuje przede wszystkim w centralnym układzie nerwowym (CUN) [25]. Jego ligandami są endogenne pochodne kwasu arachidonowego (AEA) oraz 2-arachidonylglicerol (2-AG), a także fitokannabinoidy – m.in. THC [26, 27]. Szczególnie duża ilość CB1 spotykana jest w korze mózgowej, jądrach podstawnych, hipokampie oraz istocie szarej, głównie w obrębie presynaptycznej okolicy aksonów [27]. Receptor CB1 występuje również poza układem nerwowym, w tym w komórkach mięśnia sercowego, wątrobie czy tkance tłuszczowej oraz skórze. Niewielka koncentracja tych receptorów występuje także w komórkach mikrogleju oraz astrocytach [19].

Endokannabinoidy syntetyzowane są „na żądanie” w neuronach postsynaptycznych i stamtąd uwalniane do przestrzeni synaptycznej, gdzie łączą się z receptorem CB1 umiejscowionym w błonie presynaptycznej. Takie wsteczne przekazywanie nerwowe działa hamująco na uwalnianie innych neurotransmiterów w mózgu; pełni on zatem funkcję regulatorową [28].

Receptory CB1 odgrywają kluczową rolę zarówno w regulacji przekazywania synaptycznego, jak i nocycepcji. Ponadto biorą udział w regulacji nastroju; eksperymenty na myszach pozbawionych tego receptora wykazują, iż są to osobniki o lękowym fenotypie. Co jednak interesujące, agoniści CB1 wykazują dwufazowe działanie na nastrój, co prawdopodobnie wynika z ich miejsca działania; pobudzenie CB1 w różnych obszarach układu nerwowego może bowiem dawać przeciwstawne skutki [27]. Pobudzenie receptora CB1 wiąże się również ze znanymi skutkami zażywania THC w postaci zaburzeń pamięci i poczucia spowolnienia czasu, a w rzadkich przypadkach (ponieważ wymaga to znacznie wyższych dawek) halucynacji i stanów psychotycznych [26]. Z tego powodu wiele uwagi poświęcono badaniu polimorfizmów receptora CB1, usiłując zidentyfikować polimorfizmy mogące mieć powiązania z rozwojem schizofrenii oraz zróżnicowaną odpowiedzią na leczenie przeciwpsychotyczne. Jak dotąd nie udało się ich jednak określić [19].

Głównym ograniczeniem dla stosowania agonistów CB1 (do których zalicza się THC) są ich działania psychoaktywne. Obecnie trwają prace nad syntetycznymi modulatorami receptora CB1, które pozbawione byłyby owych niepożądanych skutków. Substancje o takich właściwościach zwykle mają charakter odwrotnych agonistów lub neutralnych antagonistów [26]. Warto jednak nadmienić, iż niepożądane skutki z medycznego punktu widzenia towarzyszą nie tylko stosowaniu THC i innych agonistów CB1, ale także stosowaniu egzogennych, syntetycznych kannabinoidów będących jego antagonistami. Jedną z tych substancji, rimonabant, doczekała się rejestracji przez Europejską Agencję Leków w leczeniu otyłości. Lek został jednak wycofany w 2008 r. [29]. Pomimo obiecujących wyników w zakresie redukcji masy ciała w badaniu klinicznym, jego stosowanie wiązało się z występowaniem depresji i zaburzeń lękowych, a w toku obserwacji porejestacyjnej ujawniono kilkanaście przypadków skutecznych prób samobójczych u osób stosujących ów lek [30]. Badanie CRESCENDO dotyczące rimonabantu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych, w które włączono blisko 20 tys. osób, również zostało przedwcześnie przerwane ze względu na odnotowane w nim przypadki poważnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, które występowały u znacznego odsetka uczestników oraz istotnie częściej niż w grupie placebo – odpowiednio u 3028 (32%) vs. 1989 (21%) oraz 232 (2,5%) vs. 120 (1,3%) osób [31].

Receptor CB2

Receptor CB2, ponieważ jego sekwencja jest w niemal 50% identyczna z CB1, jest przez niektórych uważany za jego odmianę. Część jego funkcji pokrywa się też z siostrzanym receptorem [32]. Główną różnicę stanowi dystrybucja – podczas gdy CB1 spotykany jest szczególnie w CUN, CB2 znajduje się przede wszystkim (aczkolwiek nie jedynie) w tkankach obwodowych. Jednym z jego głównych zadań jest regulacja mechanizmów odporności wrodzonej oraz nabytej [24].

Receptor CB2 ulega ekspresji głównie na komórkach układu odpornościowego, włączając w to mikroglej obecny w CUN. Jedną z jego ról jest wpływ na chemotaksję komórek biorących udział w reakcji odpornościowej, w tym neutrofilów, komórek żernych (np. makrofagów) oraz dendrytycznych [18]. Aktywacja CB2 wiąże się głównie z działaniem przeciwzapalnym, poprzez supresję prozapalnej odpowiedzi Th1-zależnej i zwiększenie aktywności limfocytów Th2 [32]. Podobnie jak receptor CB1, receptor CB2 moduluje uwalnianie neuroprzekazników oraz cytokin. Niemniej na podstawie dotąd przeprowadzonych badań uważa się, iż immunosupresyjne działanie kannabinoidów jest głównie skutkiem ich oddziaływania na receptor CB2 [24]. Z punktu widzenia farmakologicznego jego funkcja immunomodulacyjna wydaje się bardzo obiecującym celem dla nowych leków, szczególnie iż obecnie nie ma dowodów na to, że pobudzenie receptora CB2 wiąże się z jakimikolwiek działaniami psychoaktywnymi [26].

Polimorfizmy genu kodującego CB2 były badane w kontekście licznych chorób. Niektóre prace wiążą odmiany tego genu z częstszym występowaniem osteoporozy pomenopauzalnej, zapalenia wątroby, ale również chorób z komponentą neurozapalną. Sugeruje się, iż niektóre polimorfizmy CB2 wiążą się z występowaniem zaburzeń funkcjonowania mikrogleju i mogą przyczyniać się do rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej oraz schizofrenii [32]. Zwiększoną ilość CB2 zaobserwowano także w wycinkach błony maziowej pobranej od zwierzęcych modeli reumatoidalnego zapalenia stawów. Pobudzenie receptora w maziówce za pomocą syntetycznego kannabinoidu, JWH-015, skutkowało hamowaniem kaskady zapalnej wywołanej przez interleukinę 1 β (IL-1 β). Badania dotyczące chorób zapalnych jelit wskazują natomiast, iż podawanie antagonistów CB2 takich jak AM630 może wręcz prowadzić do zaostrzenia objawów chorobowych [34]. Powyższe przykłady ukazują wielokierunkowe działanie receptora CB2 w procesach immunologicznych, jednak jego wykorzystanie w leczeniu wymaga dalszych badań.

Inne receptory ECS

Badania nad wazodylatacyjnym działaniem anandamidu wykazały, że jest ono niezależne od receptorów CB1 oraz CB2. Za wspomniane działanie okazał się odpowiadać odmienny od receptorów kannabinoidowych nieselektywny kanał kationowy TRPV1 [35]. Z kolei metabolity anandamidu oddziałują również na receptor TRPV4. Dalsze badania wykazały, że endokannabinoidy działają także na niektóre receptory sieroce (ang. orphan receptors). Uważa się, że udział tych receptorów w przekazywaniu ECS jest przykładem ewolucji zbieżnej, w wyniku której receptor należący do innej rodziny dopasował się do istniejących już przekazników [36].

Pośród receptorów, których rolę potwierdzono w procesach regulowanych przez ECS, należy również wymienić receptor GPR55, dla którego CBD pełni rolę antagonisty. Za jego pośrednictwem wywołuje on działanie przeciwzapalne poprzez zmniejszenie wydzielania interleukiny 12 (IL-12) oraz czynnika martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor alpha – TNF- α) [24]. Niemniej jego fizjologiczna rola jest jeszcze słabo poznana; myszy pozbawione tego receptora nie posiadają atypowego fenotypu [37]. GPR55 wraz z GPR119 oraz GPR18 należy do tzw. atypowych receptorów układu kannabinoidowego. Wszystkie te receptory, podobnie jak CB1 i CB2, są sprzężone z białkami G [38].

Kannabinoidy

Endokannabinoidy

Endokannabinoidami nazywamy te kannabinoidy, które wytwarzane są wewnątrz organizmu. Zaliczamy do nich 2-AG oraz anandamid, czyli AEA. Ich odkrycie nastąpiło w niedługim czasie od opisanego pierwszego receptora kannabinoidowego. Oba endokannabinoidy są pochodnymi kwasu arachidonowego; 2-AG należy do monoacylgliceroli (MAG), a AEA – do N-acetyloamin (NAC). Syntetyzowane są „na żądanie” – nie ulegają magazynowaniu [39]. Pomimo strukturalnego podobieństwa, szlaki ich syntezy i degradacji przebiegają w dużej mierze odmiennie, podobnie jak różne są ich fizjologiczne działania. Ponadto zidentyfikowano już wiele innych związków wykazujących aktywność w obrębie ECS, m.in. noladynę (eter 2-arachidonyloglicerol; 2-AGE) oraz wirodhaminę (O-arachidonyloetanoloamina) [40]. Przez wzgląd na ich funkcję regulatorową obecnie trwają badania nad rolą endokannabinoidów w patogenezie oraz leczeniu chorób CUN, w tym choroby Alzheimera, choroby Huntingtona, a także innych jednostek chorobowych, które nie mają typowo neurodegeneracyjnego charakteru – takich jak choroby autoimmunologiczne czy udary mózgu [28].

Główną rolą endokannabinoidów w CUN jest regulacja uwalniania przekaźników o działaniu hamującym (tj. kwasu γ -aminomasłowego – GABA) oraz pobudzającym (glutaminianu). Różnią się jednak powinowactwem do receptorów – AEA ma wysokie powinowactwo do obu receptorów układu endokannabinoidowego i jest częściowym agonistą CB1, natomiast praktycznie nie oddziałuje na receptor CB2. Z kolei 2-AG jest całkowitym agonistą obu receptorów CB, wykazując do nich powinowactwo słabe do umiarkowanego [41]. Po połączeniu z receptorem kannabinoidowym, endokannabinoidy ulegają rozkładowi w neuronach postsynaptycznych poprzez hydrolazę amidową kwasów tłuszczowych (FAAH – dla AEA) lub lipazę monoacyloglicerolową (MAGL, ang. monoacylglycerol lipase – dla 2-AG) [28]. Niemniej rola endokannabinoidów nie ogranicza się jedynie do CUN czy interakcji z receptorami ECS. AEA może działać niezależnie od receptorów ECS, zarówno jako bioaktywny lipid w układzie nerwowym, jak i poprzez interakcję z lipidami błon komórkowych umożliwiającą jego transport do ich wnętrza – wewnątrzkomórkowo. Potencjalnie może to tłumaczyć, w jaki sposób AEA reguluje wzrost i podziały komórkowe oraz apoptozę [42].

Egzogenne (w tym syntetyczne) kannabinoidy i fitokannabinoidy

Egzogenne kannabinoidy produkowane przez *Cannabis sativa* (fitokannabinoidy) należą do najbardziej znanych ligandów receptorów ECS. Rozwój badań nad tym układem przekaźników doprowadził do odkrycia syntetycznych kannabinoidów. Istotne z punktu widzenia klinicyisty jest odróżnienie syntetycznych kannabinoidów od fitokannabinoidów, gdyż te pierwsze spotykane są w tzw. dopalaczach (ang. designer drugs), nazywanych obecnie NSP (nowe substancje psychoaktywne). Nierzadko dodawane są one do nielegalnej marihuany, stąd ich nazwa *spice*, czyli „przyprawa”. O ile skutki zażywania syntetycznych kannabinoidów są podobne do THC, z uwzględnieniem euforii, uczucia odprężenia oraz odhamowania, to profil ich bezpieczeństwa jest zupełnie odmienny [43]. Odnotowano także przypadki zgonów u osób sięgających po używki zawierające te związki [44]. Dla kontrastu, przyjęcie śmiertelnej dawki THC (w wysokości 4 g dla osoby o wadze 70 kg) jest przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) uznane za niemożliwe, zarówno w przypadku zażywania marihuany w formie palonej, jak i doustnej, ze względu na jego niską biodostępność oraz efekt pierwszego przejścia w wątrobie [45, 46].

Delta-9-tetrahydrokannabinol (THC)

THC jest najbardziej znanym kannabinoidem. Występuje naturalnie w roślinie *Cannabis sativa*, ale w medycynie wykorzystywany jest także THC pozyskiwany na drodze syntezy chemicznej, znany pod nazwą dronabinol lub nabilon [46]. Większość THC w materiale roślinnym występuje w postaci jego prekursora, THCA (kwasu tetrahydrokannabinolowego) i ulega przekształceniu w THC na drodze dekarboksylacji, zachodzącej najefektywniej w temperaturze powyżej 180°C [47]. Z kolei degradacja THC, zachodząca m.in. pod wpływem dłuższego przechowywania suszu i powietrza atmosferycznego, wiąże się z degradacją tego związku do CBN (pozbawionego działań psychoaktywnych) oraz delta-8-THC (o mniejszej aktywności psychoaktywnej od THC) [48].

Stosowanie THC w postaci materiału roślinnego w leczeniu było jak dotąd trudne ze względu na jego zróżnicowane stężenie, a co za tym idzie – problemy z ustaleniem schematu dawkowania. Dopiero nowoczesne metody hodowli, pozwalające na stałą i ścisłą kontrolę parametrów środowiska, w jakim wzrasta *C. sativa* (m.in. oświetlenia, nawożenia, nawodnienia, temperatury) umożliwiły „wystandaryzowanie” rośliny – nie tylko pod kątem zawartości samych kannabinoidów, ale również towarzyszących im związków, takich jak terpenoidy [49].

Farmakokinetyka

THC słabo wchłania się po podaniu doustnym. Metody stosowane przez użytkowników rekreacyjnych (np. ciastka, brownie) wiążą się z niską biodostępnością na poziomie 4–12%. Najwyższe stężenie (C_{max}) osiągnięte jest po około 1–2 h, ale w przeprowadzonych eksperymentach niektórzy uczestnicy doświadczali po podaniu jednej dawki kilkukrotnych gwałtownych wzrostów i spadków stężenia THC we krwi. Z powodu nieprzewidywalnej farmakokinetyki podawanie THC w produktach spożywczych nie jest zalecane we wskazaniach medycznych [46, 50, 51].

W przypadku kapsułek z THC (dronabinol) biodostępność wynosi 10–20%. Ze względu na lipofilną strukturę THC zwykle zawierają one jego zawiesinę w oleju, co poprawia wchłanianie [51]. Ilość THC, która dociera do krążenia systemowego, stanowi natomiast ok. 10% równoważnej dawki przyjętej drogą inhalacyjną. Niska biodostępność po podaniu doustnym wynika z efektu pierwszego przejścia [52]. Z tego powodu doustne stosowanie THC jest problematyczne i mało efektywne. Należy jednak nadmienić, że droga doustna cechuje się stosunkowo długim czasem działania, bowiem czas półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi co najmniej cztery godziny [46].

Nieco odmiennym zagadnieniem jest stosowanie doustnie naparu z *Cannabis sativa*. Ponieważ kannabinoidy są substancjami hydrofobowymi i słabo mieszają się z wodą, sporządzenie naparu pozwala na uzyskanie mieszaniny nasyconej, o stałym stężeniu THC. Nadmiar nierozpuszczonego kannabinoidu wytrąca się na jego powierzchni. Ponieważ jednak temperatura wrzącej wody (ok. 100°C) jest niewystarczająca dla efektywnej dekarboksylacji, w naparze dominują kannabinoidy w formie kwasów, które mają odmienną aktywność od zdekarboksylowanych form [53].

THC najczęściej stosowany jest w formie inhalacyjnej – zarówno rekreacyjnie, jak i w celach medycznych. Droga inhalacyjna cechuje się szybkim początkiem działania, stosunkowo krótkim czasem jego trwania i ma zdecydowaną przewagę nad drogą doustną w przypadku m.in. wymiotów związanych z leczeniem przeciwnowotworowym, gdyż nie wymaga połknięcia kapsułek czy tabletek, co jest problematyczne przy nasilonych dolegliwościach. Podczas inhalacji biodostępność THC wynosi przeciętnie 20–30%, ale zakres ten jest dużo szerszy (do 50% dla doświadczonych użytkowników i 10–14% dla niedoświadczonych) [46, 54]. Po zastosowaniu pojedynczej dawki THC jest on wykrywany w surowicy przez około dobę, ale u osób regularnie zażywających okres ten może się wydłużyć do blisko dwóch tygodni [55].

W przypadku medycznych zastosowań konopi zamiast palenia zalecane jest waporyzowanie materiału roślinnego, polegające na „odparowaniu” kannabinoidów w temperaturze niższej od temperatury spalania (ok. 160–220°C w porównaniu z >600°C w akcie spalania) [55]. Poza dobrze znaną szkodliwością dymu takie stosowanie konopi wiąże się z utratą 30–50% ilości THC na skutek pirolizy, co znacząco wpływa na koszt terapii [46]. Należy jednak pamiętać, iż podgrzanie materiału roślinnego jest konieczne do konwersji niepsychoaktywnej postaci THC – kwasu THCA, dominującego w roślinie – do aktywnego THC na drodze dekarboksylacji [55]. Konwersji ulega około 50% THC zawartego w roślinie. Chociaż waporyzację uznaje się za substytut palenia, w jednym z badań stwierdzono, że waporyzacja suszu pozwala na szybsze osiągnięcie maksymalnego stężenia THC niż palenie (30 min vs. 60 min), ale w kontekście całej sześciogodzinnej obserwacji ekspozycja na THC była zbliżona [56].

Po dostaniu się do krwiobiegu kannabinoidy podlegają szybkiej dystrybucji. Niemniej proces ten może podlegać pewnym wahaniom w zależności od kompozycji ciała, w szczególności – ilości tkanki tłuszczowej [46]. Przy przewlekłym stosowaniu kannabinoidy mogą się w niej kumulować i ulegać uwolnieniu w przypadku redukcji masy ciała. Dlatego kannabinoidy mogą być obecne we krwi nawet po dłuższej abstynencji [54]. W badaniach autopsyjnych wykazano, że kannabinoidy mogą być wykrywane w wątrobie, żółci czy tkance mózgowej nawet wtedy, gdy ich obecności nie stwierdza się już w surowicy [56, 57]. W przypadku osób przyjmujących konopie

przewlekle, $t_{1/2}$ THC może się wydłużyć nawet do 12,6 dni; dla porównania dla pojedynczej dawki THC wynosi około 2 h [58].

Dane dotyczące farmakokinetyki THC po podaniu różnymi drogami podsumowano w Tabeli 2.

Tabela 2. Farmakokinetyka THC [55].

	Droga doustna	Droga inhalacyjna	Droga przezśluzówkowa	Podanie miejscowe na skórę
Biodostępność	Do 12% dla pokarmów i do 20% w przypadku dronabinolu	20–30%	Zbliżona do drogi inhalacyjnej	Zmienna (wyższa dla formułacji zawierających oleje)
Początek działania	60–180 min	5–10 min	15–45 min	Zmienny
Czas trwania efektów	6–8 godzin	2–4 godziny	6–8 godzin	Zmienny
Uwagi	Zmienna biodostępność, trudności w ustaleniu właściwej dawki, trudny do przewidzenia efekt terapeutyczny	Szybki początek działania (ważne w przypadku dolegliwości bólowych, wymiotów związanych z chemioterapią), nie ma konieczności połykania leku (istotne przy wymiotach)	Łatwe dawkowanie i bardziej przewidywalne skutki niż w przypadku drogi doustnej, ale wysoki koszt leczenia	Trudności w standaryzacji oraz dostępności (jedynie w postaci leków robionych), skąpa ilość danych dotyczących efektów stosowania

CBD – kannabidiol; THC – tetrahydrokannabinol; $t_{1/2}$ – okres półtrwania; T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia.

Farmakodynamika

Pod względem farmakodynamicznym THC oddziałuje na ECS podobnie do anandamidu. Jest agonistą zarówno CB1, jak i CB2, ale tak jak AEA cechuje się słabym, a nawet niższym od niego powinowactwem do obu receptorów. Odróżnia go to od syntetycznych kannabinoidów (m.in. HU-210, CP55940 i R-(+)-WIN55212), które na ogół są silnymi agonistami o wysokim powinowactwie receptorów kannabinoidowych. Ponadto w niektórych warunkach, np. w tkankach wykazujących niską ekspresję receptorów kannabinoidowych lub gdy ekspresja ta uległa zmniejszeniu w związku z toczącym się procesem chorobowym, THC może pełnić rolę ich antagonisty [59]. Z kolei skuteczność THC w bólu neuropatycznym może wynikać z towarzyszącego mu wzrostu ekspresji receptorów CB1 oraz CB2 w strukturach układu nerwowego związanych z procesowaniem bólu [55, 59]. Większość efektów THC jest zależnych od receptora CB1, którego pobudzenie skutkuje zmianami w uwalnianiu licznych neuroprzekaźników – w tym kwasu γ -aminomasłowego (GABA), glutaminianu oraz dopaminy [60]. Od interakcji THC z CB1 zależą więc zarówno działania psychoaktywne, tak pożądane przez użytkowników rekreacyjnych, jak i niektóre działania terapeutyczne, m.in. wpływ na odczuwanie bólu i temperatury.

Poza wpływem na receptory ECS badania *in vitro* wykazały, iż THC może aktywować lub blokować również inne receptory w sposób zależny od stężenia. O ile działanie agonistyczne na receptory CB1 i CB2 wymaga stężenia THC *in vitro* $<1 \mu\text{M}$, to jego wpływ na receptory opioidowe μ oraz kanały sodowe i potasowe zaznacza się dopiero przy stężeniach $1\text{--}10 \mu\text{M}$. W teorii THC w dużych stężeniach może być inhibitorem wielu enzymów (w tym izoenzymów cytochromu P450) odpowiedzialnych za metabolizm innych ksenobiotyków i leków. Niemniej badania dotyczące leków zawierających THC wskazują, iż terapeutyczne dawki są zbyt niskie, aby mogło to mieć znaczenie kliniczne [61].

Profil bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi THC (występującymi u $>10\%$ osób) są senność, zaburzenia równowagi i zawroty głowy oraz dezorientacja. Działania te występują istotnie częściej u osób leczonych THC niż placebo i są częstym powodem rezygnacji z terapii [62]. W przypadku nabiximoli (Sativex[®], spray do jamy ustnej zawierający 2,7 mg THC oraz 2,5 mg CBD na dawkę) dodatkowym problemem jest powstawanie dyskomfortu, a nawet owrzodzeń w miejscu aplikacji, ze względu na zawartość alkoholu w leku jako promotora przenikania [63].

Opisując profil bezpieczeństwa terapii z użyciem THC, należy zaznaczyć, iż odmienne będą skutki jednorazowego zastosowania THC i przewlekłego leczenia. Powtarzająca się ekspozycja na kannabinoidy powoduje zmiany adaptacyjne ECS dotyczące wrażliwości i poziomu ekspresji jego receptorów. Prowadzi to do rozwoju tolerancji na działania psychoaktywne THC, co z punktu widzenia pacjenta jest zjawiskiem pożądanym, gdyż nie zmniejsza to skuteczności terapii i nie wymaga zwiększania dawki. Dane z badań obserwacyjnych wskazują, iż pacjenci leczeni kannabinoidami z powodu bólu przewlekłego, pomimo upływu czasu, przyjmują dawki wynoszące zwykle do 1–2 g suszu i nawet w dłuższych obserwacjach nie ulegają one zwiększeniu [64, 65].

Profil bezpieczeństwa suszu konopnego zawierającego THC w przewlekłym leczeniu bólu (przez okres 12 miesięcy) oceniono w prospektywnym badaniu kohortowym COMPASS, obejmującym 215 osób przyjmujących kannabinoidy oraz 216 osób w grupie kontrolnej. Analiza wskazuje, że ryzyko wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego działania niepożądanego (SAE, ang. serious adverse event) było porównywalne w obu grupach – OR (iloraz szans) SAE = 0,64; 95% CI = 0,38–1,04. Jeden przypadek SAE w grupie przyjmującej konopie – napad drgawkowy – oceniono jako prawdopodobnie związany z przyjmowanym lekiem. Dalsza analiza wskazała natomiast, iż użytkownicy konopi częściej doświadczali łagodnych i umiarkowanych działań niepożądanych niż grupa kontrolna; skorygowany względny współczynnik występowania – IRR (ang. adjusted incidence rate ratio) = 1,74, 95% CI = 1,42–2,14. Jednak po rocznym okresie obserwacji jedynie w grupie pacjentów leczonych konopiami zaobserwowano istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych, poprawę jakości życia oraz nastroju w porównaniu z grupą kontrolną [64].

W niektórych populacjach pacjentów THC może być wykorzystywane jedynie po dokładnej ocenie profilu korzyści i ryzyka. THC należy stosować z ostrożnością u osób z chorobami serca, ze względu na jego działanie sympatykomimetyczne, a także u pacjentów przyjmujących leki o działaniu antycholinergicznym lub sedatywnym. Dotyczy to przede wszystkim osób starszych, u których działania niepożądane THC zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń równowagi i upadków, które mogą być przyczyną potencjalnie groźnych dla życia urazów [38].

Dawkowanie

Wykazano, iż dostępność THC podawanego inhalacyjnie różni się znacznie w zależności nie tylko od stężenia THC w materiale roślinnym, ale również od techniki palenia (albo waporyzacji) [46]. Bezpieczne wydaje się więc założenie, iż skuteczna

dawka powinna być dobierana indywidualnie. Najczęściej stosuje się miareczkowanie, które (podobnie jak w przypadku opioidów) pozwala na dobranie odpowiedniej do potrzeb pacjenta dawki. Jednocześnie w badaniach nad nabiximolami (tj. lekiem Sativex®, będącym mieszaniną THC: CBD w stosunku bliskim 1:1) udowodniono, że rozpoczynanie leczenia od małych dawek i powolne ich zwiększanie wiąże się ze zdecydowanie lepszą tolerancją leczenia i mniej nasilonymi najczęstszymi działaniami niepożądanymi THC, takimi jak zawroty głowy i zaburzenia równowagi, senność oraz suchość w jamie ustnej [55].

Leczenie z użyciem THC rozpoczyna się od małych dawek, zwykle między 1,25 a 2 mg. Nie zaleca się stosowania więcej niż 20–30 mg THC dziennie, ponieważ prowadzi to do częstszego występowania działań niepożądanych, bez zwiększenia skuteczności leczenia [55].

Kannabidiol (CBD)

Kannabidiol (CBD) jest najobficiej występującym w konopiach kannabinoidem pozbawionym działań psychoaktywnych [56]. Powstaje na drodze dekarboksylacji z prekursora – kwasu kannabidiolowego (CBDA). Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia jest substancją dobrze tolerowaną i cechującą się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a jak dotąd nie istnieją dowody świadczące o tym, by czysty kannabidiol stanowił zagrożenie dla zdrowia publicznego lub miał potencjał uzależniający [66]. Warto jednak podkreślić, iż dotyczy to produktów zawierających sam kannabidiol. Kontrole FDA wykazują, że wiele dostępnych na amerykańskim rynku suplementów nie zawiera deklarowanej zawartości kannabinoidów. W niektórych w miejscu CBD znaleziono THC w stężeniach przekraczających 15 mg/g (dawkę wystarczającą do wywołania efektów psychoaktywnych) i inne kannabinoidy [67]. W USA nawet 60% produktów dostępnych w punktach sprzedaży Cannabis (tzw. dispensaries) nie zawiera ilości CBD zadeklarowanej na opakowaniu [68].

CBD, ze względu na brak działań psychoaktywnych, stosunkowo szybko zdobył zainteresowanie świata naukowego. Zwraca się coraz częściej uwagę nie tylko na jego działanie przeciwpadaczkowe, ale i działanie przeciwlękowe. Uważa się, iż konopie indyjskie (*C. sativa s. indica*) zawdzięczają swoje działanie sedatywne właśnie zwiększonemu stosunkowi CBD do THC [69]. Często bywa stosowany jako dodatek do THC, ponieważ antagonizuje jego działania psychoaktywne, nie wpływając negatywnie na jego skuteczność terapeutyczną; CBD poprawia zatem indeks terapeutyczny THC [70].

Farmakokinetyka

Właściwości farmakokinetyczne CBD były badane głównie w połączeniu z THC w przypadku drogi inhalacyjnej oraz w formie doustnej [73]. Dawki podawane w badaniach klinicznych zawierały się w szerokim zakresie wartości – od 20 mg do 6 g. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie CBD we krwi odnotowywano po trzech do pięciu godzinach, a po podaniu podjęzykowym – po około dwóch godzinach. Stężenie maksymalne jest zależne od dawki u zdrowych ochotników, ale u pacjentów stosujących polipragmazję nie zauważono takiej liniowej zależności [70–73]. Tabela 3 przedstawia podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących farmakokinetyki CBD.

Tabela 3. Właściwości farmakokinetyczne CBD [71–73].

	Droga doustna	Droga inhalacyjna	Podanie na śluzówce
Biodostępność	≈13–19%	≈30%, zależnie od techniki i doświadczenia użytkownika	Bardzo zróżnicowana – ≈20–86%, nawet trzykrotnie większa w przypadku podawania razem z posiłkiem
Okres półtrwania ($t_{1/2}$)	3–60 h (dawka jednorazowa) 2–5 dni (stosowanie przewlekłe)	≈30 h	1,5–10 h
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max})	90–120 min	≈3–30 min	1,6–4,2 h

Uwagi	Słabe wchłanianie w połączeniu z efektem pierwszego przejścia w wątrobie skutkuje niską biodostępnością CBD.	Dostępne badania obejmują podawanie różnych dawek osobom zdrowym i osobom uzależnionym od marihuany. W niektórych badaniach CBD było podawane łącznie z THC.	Badania dotyczą niemal wyłącznie sprayu z THC z (Sativex®), stąd parametry dla samego CBD mogą być inne.
--------------	--	--	--

CBD – kannabidiol; THC – tetrahydrokannabinol; $t_{1/2}$ – okres półtrwania; T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia.

Farmakodynamika

Większość działań związanych z receptorem CB1 jest prawdopodobnie skutkiem allosterycznej modulacji tego receptora przez CBD, a nie łączenia się z jego miejscem ortosterycznym [74]. Ze względu na wyższe powinowactwo do receptorów CB1 oraz CB2, CBD w stężeniach rzędu mikromoli może wypierać innych agonistów (w tym THC) z połączeń z receptorami [59, 75]. W badaniach *in vitro* wykazano, iż CBD może być słabym agonistą CB1 o bardzo niskim potencjale działania, niemniej nie zostało udowodnione, by miało to znaczenie kliniczne [75]. CBD jako odwrotny agonista CB2 wykazuje działanie immunomodulujące oraz przeciwzapalne i hamuje migrację makrofagów, neutrofilów i komórek mikrogleju [76].

Ze względu na swoje relatywnie słabe powinowactwo do głównych receptorów ECS, wiele badań poświęcono działaniom CBD wywoływanym na drodze innych mechanizmów. Zidentyfikowano dotąd 65 receptorów, na które oddziałuje CBD, w tym TRPV1 i TRPV2, receptory serotoninowe ($5-HT_{1A}$), receptory dla glicyny oraz kanały wapniowe [74]. Prawdopodobnie działanie niezależne od receptorów CB1 oraz CB2 związane z $5-HT_{1A}$ oraz kanałami TRPV1 determinuje jego działanie przeciwlękowe, poprzez wpływ na układ limbiczny w CUN [77].

Właściwości neuroprotektoryjne oraz antyoksydacyjne CBD prawdopodobnie również są rezultatem mechanizmów CB1- oraz CB2-niezależnych. Niemniej do tej pory opisano podstawy molekularne jego oddziaływania jedynie na receptory GPR55 [3]. CBD jest antagonistą GPR55, którego pobudzenie zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia w komórkach nerwowych, prowadząc do zwiększonej pobudliwości neuronalnej. Przeciwdziałanie temu zjawisku przez

CBD jest uznawane za główny mechanizm odpowiedzialny za jego właściwości przeciwdrgawkowe i przeciwpsychotyczne [77].

Długa lista receptorów wrażliwych na działanie CBD wiąże się z ryzykiem potencjalnych interakcji farmakodynamicznych z innymi lekami, w tym przeciwdepresyjnymi (amitryptylina, escitalopram), przeciwparkinsonowskimi (dopamina), przeciwłękowymi (buspiron) oraz przeciwpsychotycznymi (arypiprazol, kwetiapina i inne) [56, 77]. Interakcje CBD zostaną omówione w odrębnym rozdziale (patrz: Rozdział 3).

Profil bezpieczeństwa

CBD jest obecnie szeroko dostępny w postaci suplementów diety, suszu, a nawet jako dodatek w kosmetykach, co może sprawiać mylne wrażenie, iż jest on pozbawiony istotnych działań niepożądanych. CBD to jednak substancja wchodząca w liczne interakcje kliniczne, a ponadto cechująca się charakterystycznymi dla siebie działaniami niepożądanymi, które podsumowano w Tabeli 4.

Tabela 4. Działania niepożądane CBD w badaniach klinicznych Epidiolex w zależności od dawki [38].

Działanie niepożądane	Częstość występowania u pacjentów przyjmujących 10 mg/kg	Częstość występowania u pacjentów przyjmujących 20 mg/kg	Częstość występowania w grupie placebo
Senność, uczucie zmęczenia, nadmierna sedacja	41%	51%	15%
Zaburzenia snu i bezsenność	11%	5%	4%
Zmniejszenie apetytu	16%	22%	5%
Biegunka	9%	22%	9%

Utrata masy ciała	3%	5%	1%
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	8%	16%	3%
Zakażenia, w tym: zapalenie płuc, zakażenia wirusowe	41% 8% 7%	40% 5% 11%	31% 1% 6%
Zaburzenia hematologiczne (głównie w postaci anemii)	30%		13%
Rezygnacja z badania	2,7%	11,8%	1,3%

W badaniach klinicznych leku Epidiolex, zawierającego zawiesinę CBD w oleju sezamowym, najczęściej odnotowywano senność, zmęczenie, nadmierną sedację. W badaniach klinicznych działania niepożądane CBD były częstym powodem rezygnacji z dalszego w nich udziału; przy dawce 10 mg/kg zrezygnowało 2,7% (OR w porównaniu z placebo – 1,45; 95% CI: 0,28–7,41; $p = 0,657$), a wśród pacjentów przyjmujących 20 mg/kg – 11,8% (OR w porównaniu z placebo 4,20; 95% CI: 1,82–9,68; $p = 0,001$). Jedynie 1,3% uczestników w grupie placebo zdecydowało o wcześniejszym wycofaniu się z badania [3, 71]. Zaburzenia snu występowały z częstością odwrotnie zależną od dawki (odpowiednio u 11% przy dawce 10 mg/kg i 5% pacjentów przy dawce 20 mg/kg). Wspomniane działania niepożądane mogą mieć większe nasilenie u pacjentów przyjmujących równocześnie leki działające uspokajająco, w tym niektóre leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe czy przeciwhistaminowe. Nasilenie ich działania sedatywnego może być potencjalnie niebezpieczne dla kierowców oraz osób pracujących z urządzeniami mechanicznymi [38]. Na uwagę zasługuje także zwiększone ryzyko infekcji o ok. 10% w porównaniu z placebo, co może być związane z wpływem CBD na układ odpornościowy, w szczególności tłumienie odpowiedzi zależnej od limfocytów T [78].

W badaniach klinicznych odnotowywano także zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy osób zażywających CBD [3, 71]. U około 8% pacjentów przyjmujących CBD w dawce 10 mg/kg i 16% w przypadku dawki 20 mg/kg

dochodziło do wzrostu poziomu aminotransferaz [71]. Była to jedna z głównych przyczyn rezygnacji z dalszego udziału w badaniach. Według jednej z hipotez, za potencjalną hepatotoksyczność CBD odpowiada jeden z jego metabolitów, 7-karboksykannabidiol (7-COOH-CBD), który przypomina strukturą metabolit kwasu walproinowego, odznaczający się znaczącą toksycznością [79]. Przewlekłe podawanie CBD prowadzi także do indukcji enzymów cytochromu P450, m.in. CYP3A i CYP2C, co potencjalnie może prowadzić do istotnych interakcji z innymi lekami [75]. U pacjentów leczonych z powodu epilepsji odnotowywano istotne klinicznie interakcje z lekami przeciwdrgawkowymi, m.in. z klobazamem. Podobnie jak natężenie działań niepożądanych CBD, wpływ na stężenie leków, z którymi CBD wchodzi w interakcje farmakokinetyczne, jest zależny od dawki i ma charakter liniowy [71]. Dlatego w trakcie leczenia zalecane jest monitorowanie poziomu enzymów wątrobowych oraz, u pacjentów z epilepsją, również stężenia innych leków przeciwdrgawkowych we krwi – w szczególności klobazamu i jego metabolitów.

Częstymi działaniami niepożądanymi CBD są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty) i utrata apetytu. W badaniach na ryjówkach, u których prowokowano farmakologicznie wymioty cisplatyną oraz litem, wykazano, iż małe dawki CBD miały efekt antyemetyczny, natomiast wyższe – potęgowały wymioty. Istnieje hipoteza, iż działania niepożądane ze strony układu pokarmowego są skutkiem kumulacji CBD w tkance tłuszczowej (w związku z jego lipofilnością). Akumulacja CBD (a nie THC) jest według tej hipotezy przyczyną rzadkiego zespołu silnych wymiotów związanych z przyjmowaniem konopi (CHS, ang. cannabis hyperemesis syndrome) [58].

Ze względu na powszechną dostępność i brak działań psychoaktywnych, CBD, w odróżnieniu od THC, jest postrzegany jako bardzo bezpieczny. Pacjenci często sięgają po zawierające go suplementy; zwykle są przekonani o braku szkodliwości dla organizmu, ze względu na zapewnienia producentów o „naturalnym” pochodzeniu kannabidiolu [38]. Z uwagi na liczne potencjalne interakcje CBD, należy poinformować pacjentów o zagrożeniach, które mogą wynikać z nasilenia działania toksycznego lub obniżenia skuteczności leków przyjmowanych razem z CBD. W szczególności dotyczy to osób starszych, przyjmujących leki o udokumentowanych, klinicznie istotnych interakcjach z lekami przeciwnadciężniczymi (warfaryna), immunosupresyjnymi (takrolimus) czy przeciwpadaczkowymi (klobazam).

Dawkowanie

Dawka terapeutyczna CBD zależy od wskazania i może być bardzo zróżnicowana: do 30 mg stosowano go jako koanalgetyk celem zmniejszenia dawki przyjmowanych opioidów, w dawce do 120 mg u pacjentów z bólem neuropatycznym [80, 81], 300 mg u pacjentów w okresie okołotransplantacyjnym w badaniach nad chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi [82]. Dawka 400–600 mg była stosowana u pacjentów z fobią społeczną i uogólnionym zaburzeniem lękowym. Wyższe dawki (nawet 1 g) stosowano u pacjentów ze schizofrenią [74].

W przypadku padaczki lekoopornej zalecana dawka CBD wynosi od 10 mg/kg; może być stopniowo zwiększana do 20 mg/kg [38] i powinna być dostosowana u pacjentów z uszkodzeniem wątroby lub przyjmujących leki hepatotoksyczne (w tym przeciwpadaczkowe). W klasach Childa-Pugha: A do 2,5–10 mg/kg, B – do 1,25–5 mg/kg, a w przypadku ciężkiego uszkodzenia wątroby (Child-Pugh C) – 0,5–2mg/kg [38].

W Tabeli 5. podsumowano i przedstawiono porównanie właściwości farmakodynamicznych THC i CBD. Należy jednak zaznaczyć, iż niektóre z działań kannabinoidów wykazane były wyłącznie *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych i nie stanowiły dotąd przedmiotu badań u ludzi, lub dane pochodzące z badań klinicznych są ograniczone. Istotny jest również fakt, iż niektóre z tych działań były wywoływane podczas podawania kannabinoidów zwierzętom np. bezpośrednio do jamy otrzewnowej czy układu komorowego mózgu, co byłoby problematyczne w rutynowej praktyce klinicznej. Ciężko zatem wyniki tych badań ekstrapolować na człowieka.

Tabela 5. Właściwości farmakodynamiczne oraz skutki działania tetrahydrokannabinolu (THC) oraz kannabidiolu (CBD) [58, 75, 83–91].

	Tetrahydrokannabinol (THC)	Kannabidiol (CBD)
Wpływ na receptory ECS	<ul style="list-style-type: none"> • Częściowy agonista receptorów CB1 oraz CB2 o niskim powinowactwie. • Zależnie od stężenia może także blokować receptory kannabinoidowe, uniemożliwiając przyłączanie się do nich (i działanie) endokannabinoidów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Słaby odwrotny agonista receptora CB1. • Odwrotny agonista CB2. • Może pełnić rolę antagonisty względem innych agonistów receptorów kannabinoidowych, w tym THC, ze względu na wyższe od niego powinowactwo do receptorów CB.
Wpływ na receptory nienależące do ECS i inne procesy na poziomie komórkowym	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonista receptorów serotoninowych 5-HT_{3A}. • Aktywacja receptorów glicynowych. • Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego. • Aktywacja receptora PPARγ oraz GPR18. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonista receptora GPR55 i kanału kationowego TRPM8 oraz TRPV4. • Zmniejszenie wrażliwości kanałów kationowych (TRPV1 i TRPV3) na pobudzenie przez innych agonistów. • Hamowanie komórkowego wychwytu adenozyiny oraz wapnia. • Aktywacja receptora serotoninowego 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{3A}. • Powtarzane dawki mogą prowadzić do indukcji receptorów cytochromu P450 (m.in. CYP3A, CYP2B10 oraz CYP2C).

<p>Wpływ na procesy fizjologiczne, behawioralne i inne (badania in vivo oraz in vitro)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Euforia/dysforia, zaburzenia poczucia czasu, uczucie odprężenia. • Działanie sedatywne i nasenne. • Zaburzenie procesów uczenia się oraz koncentracji. • Rozwój tolerancji względem działań psychoaktywnych (stosowanie przewlekłe). • Ośrodkowe działanie przeciwwymiotne. • Hipotermia. • Zwiększanie impulsywności, odhamowanie. • Zaburzenia równowagi. • Działanie inotropowo dodatnie na mięsień sercowy. • Obniżenie ciśnienia tętniczego. • Działanie przeciwbólowe. • Zmniejszenie spastyczności. • Działanie przeciwświądowe. • Dwufazowy wpływ na męskie hormony płciowe (zwiększenie/zmniejszenie poziomu testosteronu). • Mała masa urodzeniowa i większe ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet ciężarnych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. • Indukcja enzymów wątrobowych. • Działanie przeciwwymiotne i przeciw nudnościom związanym z podaniem m.in. cisplatyny. • Działanie neuroprotektoryjne oraz przeciwpadaczkowe. • Działanie anksjolityczne. • Antynocycepcja. • Działanie inotropowo ujemne na mięsień sercowy oraz zmniejszenie ciśnienia tętniczego w warunkach stresowych.
---	--	---

5-HT_{1A} – receptor serotoninowy 1A; 5-HT_{3A} – receptor serotoninowy 3A; CB1 – receptor kannabinoidowy 1; CB2 – receptor kannabinoidowy 2; CBD – kannabidiol;

CYP450 – cytochrom P450; ECS – układ endokannabinoidowy; GPR18 – receptor sprzężony z białkiem G dla N-arachidonyloglicyny; GPR55 – receptor sprzężony z białkiem G 55; PPAR γ – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów gamma; THC – tetrahydrokannabinol; TRPM8 – kanał kationowy, receptory przejściowego potencjału z podrodziny M (receptor 1 zimna i mentolu); TRPV4 – 4 receptor przejściowego potencjału z rodziny V

Inne fitokannabinoidy

Opis wybranych kannabinoidów przedstawiono w Tabeli 6. [75, 92]. Ze względu na brak dobrej jakości danych z badań klinicznych nie znajdują one obecnie szerokiego zastosowania w medycynie. Większość dostępnych danych pochodzi z badań *in vitro* lub zwierzęcych modeli chorób. Rośnie jednak popularność suplementów diety, które zawierają pozostałe fitokannabinoidy. Niska zawartość pomniejszych kannabinoidów w materiale roślinnym przekłada się na wysokie ceny tych produktów, a jednocześnie brak dotąd dowodów naukowych na ich skuteczność w postulowanych wskazaniach [93].

Tabela 6. Inne fitokannabinoidy [75, 92].

Fitokannabinoid	Opis	Potencjalne działania (w tym terapeutyczne)	Interakcje z receptorami i kanałami
Kannabinol (CBN)	<ul style="list-style-type: none"> • Powstaje w wyniku wskutek degradacji THC. • <i>In vitro</i> jest inhibitorem CYP1A1, CYP1A2 oraz CYP1B1 już w stężeniach rzędu <1 μM. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeciwbólowe i przeciwzapalne (m.in. w chorobach dróg oddechowych). • Zmniejszanie ciśnienia wewnątrzgałkowego w połączeniu z THC. • Stymulacja apetytu. • Działanie przeciwbakteryjne przeciw <i>S. aureus</i>. • Działanie nasenne (potencjalnie). 	<ul style="list-style-type: none"> • Słabszy od THC agonista CB1 oraz CB2. • Ma większe powinowactwo do CB2 niż CB1.

Kanna- bichro- men (CBC)	<ul style="list-style-type: none"> • Jest czwartym najczęściej występującym fitokannabinoidem. • Zwiększa siłę działania AEA, hamując jego wychwyty zwrotny. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwzapalne i przeciwobrzękowe, m.in. w chorobach zapalnych układu pokarmowego. • Neuroprotekcjne. • Prawdopodobnie zwiększa działanie przeciwnowotworowe AEA (m.in. w raku piersi i okrężnicy). • Działanie przeciwbólne zależne od CB1 oraz TRP. 	<ul style="list-style-type: none"> • Częściowy agonista CB2 i prawdopodobnie CB1. • Jego działania polegają głównie na interakcji z różnymi kanałami przejściowego potencjału (TRP).
Kanna- bigerol (CBG)	<ul style="list-style-type: none"> • Prekursor CBD oraz THC. • Uważany za niepsychoaktywny fitokannabinoid pomimo jego agonistycznego działania na CB1. 	<ul style="list-style-type: none"> • Działanie przeciwzapalne. • Podwyższenie progu bólu (w przypadku jego obwodowego charakteru). • Istnieją anegdotyczne dowody na jego korzystne działanie w łagodzeniu objawów chorób zapalnych jelit (m.in. choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego). • Potencjalne działanie neuroprotekcjne w chorobach Alzheimera oraz Huntingtona. • Zwiększenie apetytu oraz poboru kalorii. 	<ul style="list-style-type: none"> • Słaby, częściowy agonista CB1 oraz CB2. • Pobudza receptory nienależące do ECS, m.in. serotoninowe, α_2-adrenergiczne oraz kanały TRP. • Antagonista receptorów 5-HT_{1A}.

<p>Kwas kannabidiolowy (CBDA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ulega przemianie w CBD podczas dekarboksylacji. 	<ul style="list-style-type: none"> • Działanie przeciwzapalne oraz zmniejszenie hiperalgezji (w sposób zależny od dawki). • Działa synergistycznie z THC. • W małych dawkach – działanie przeciwwymiotne. • Działanie przeciwdrgawkowe. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wykazuje powinowactwo do CB1 oraz CB2. • Ponadto działa poprzez GPR55 oraz liczne kanały TRP (m.in. TRPA1, TRPV1, TRPM8), ale dopiero w wysokich stężeniach. • Podobnie jak CBD powoduje aktywację receptorów serotoninowych.
<p>Kwas kannabigerolowy (CBGA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Występuje głównie w młodych roślinach; wraz z ich dojrzewaniem ulega przemianom do CBG. 	<ul style="list-style-type: none"> • Potencjalnie działanie kardioprotekcyjne i przeciwcukrzycowe, chroniące przed powikłaniami. 	

Kwas tetrahydrokannabinolowy (THCA)	<ul style="list-style-type: none"> • Ma ponad stukrotnie mniejsze powinowactwo do receptorów CB1 i CB2 niż THC. 	<ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne działanie przeciwzapalne oraz neuroprotekcyjne. • Opisano przypadki dotyczące jego działania przeciwdrgawkowego, skutecznego w połączeniu z klasycznymi lekami przeciwepileptycznymi oraz <i>Cannabis</i>. 	
Kannabinidiwarin (CBDV)	<ul style="list-style-type: none"> • W dużych dawkach pobudza receptory CB1 oraz CB2; działa głównie poprzez TRPV1-4, TRPA1 oraz GPR55. • Prawdopodobnie ma zbliżony profil farmakodynamiczny do THC. • Strukturalnie przypomina CBD. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badań na zwierzętach wskazują na jego potencjalne zastosowanie w łagodzeniu objawów autyzmu, dystrofii mięśniowej Duchenne'a oraz nudności i wymiotów. • Niektóre badania sugerują działanie synergistyczne z klasycznymi lekami przeciwdrgawkowymi (fenobarbital, kwas walproinowy). W badaniu klinicznym zaobserwowano jednak podobne zmniejszenie liczby napadów drgawkowych w grupie CBDV i placebo (odpowiednio o 41% i 38%). 	
Tetrahydrokannabinol (THCV)	<ul style="list-style-type: none"> • Powstaje z THCA poprzez syntazę THCA oraz dekarboksylację. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prawdopodobnie wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe oraz neuroprotekcyjne. Dane z badań są jednak sprzeczne i ograniczone. 	<ul style="list-style-type: none"> • Częściowy agonista receptora CB2 i inhibitor CB1.

CB1 – receptor kannabinoidowy 1, CB2 – receptor kannabinoidowy 2, CYP – enzymy należące do cytochromu P450, CBD – kannabidiol, ECS – układ endokannabinoidowy, THC – delta-9-tetrahydrokannabinol, TRPV – receptor przejściowego potencjału / receptor wanilloidowy, TRPA1 – receptor ankirynowy 1

Wykaz skrótów

- 2-AG – 2-arachidonyloglicerol
2-AGE – eter 2-arachidonyloglicerol
7-COOH-CBD – 7-karboksykannabidiol
AEA – anandamid; arachidonyloetanolamid
CB1 – receptor kannabinoidowy 1
CB2 – receptor kannabinoidowy 2
CBD – kannabidiol
CBDA – kwas kannabidiolowy
CBN – kannabinol
CHRNA2 – ang. cholinergic receptor nicotinic alpha 2 subunit
CUN – centralny układ nerwowy
ECS – układ endokannabinoidowy (ang. endocannabinoid system)
FAAH – amidohydrolaza kwasów tłuszczowych (ang. fatty acids amide hydrolase)
GABA – kwas γ -aminomasłowy
GPR55 – receptor sprzężony z białkiem G 55 (ang. G protein-coupled receptor 55)
IL-12 – interleukina 12
IL-1 β – interleukina 1 β
IRR – względny współczynnik występowania; ang. adjusted incidence rate ratio
MAG – monoacylglicerol
MAGL – lipaza monoacyloglicerolowa; ang. monoacylglycerol lipase
NAC – N-acetyloamina
NCAM1 – ang. neural cell adhesion molecule 1
PPAR γ – receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów gamma
 $t_{1/2}$ – czas półtrwania
THC – delta-9-tetrahydrokannabinol
THCA – kwas tetrahydrokannabinolowy
TNF- α – czynnik martwicy nowotworów α ; ang. tumor necrosis factor alpha
TRPA1 – receptor ankirynowy typu 1; ang. transient receptor potential cation channel subfamily A member 1
TRPV1 – receptor waniloidowy typu 1; ang. transient receptor potential cation channel subfamily V member 1
TRPV4 – receptor waniloidowy typu 4; ang. transient receptor potential cation channel subfamily V member 4

Piśmiennictwo

1. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S163-S171. doi:10.1038/sj.bjp.0706406.
2. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020 Sep;22(3):223-228. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq. PMID: 33162765; PMCID: PMC7605027.
3. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(10):974-989. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901. PMID: 31161980; PMCID: PMC7052834.
4. McPartland JM, Matias I, Di Marzo V, Glass M. Evolutionary origins of the endocannabinoid system. *Gene.* 2006 Mar 29;370:64-74. doi: 10.1016/j.gene.2005.11.004. Epub 2006 Jan 23. PMID: 16434153.
5. Elphick MR. Evolution of cannabinoid receptors in vertebrates: identification of a CB(2) gene in the puffer fish *Fugu rubripes*. *Biol Bull.* 2002 Apr;202(2):104-7. doi: 10.2307/1543648. PMID: 11971807.
6. Elphick MR, Satou Y, Satoh N. The invertebrate ancestry of endocannabinoid signalling: an orthologue of vertebrate cannabinoid receptors in the urochordate *Ciona intestinalis*. *Gene.* 2003, 302, 95–101.
7. Park Y, Kim YJ, Adams ME. Identification of G protein-coupled receptors for *Drosophila* PRXamide peptides, CCAP, corazonin, and AKH supports a theory of ligand-receptor coevolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002, 99, 11423–11428.
8. Parks C, Rogers CM, Prins P, i wsp. Genetic Modulation of Initial Sensitivity to Δ -9- Tetrahydrocannabinol (THC) Among the BXD Family of Mice. *Front Genet.* 2021;12:659012. Published 2021 Jul 23. doi:10.3389/fgene.2021.659012.
9. Wargent ET, Kepczynska M, Zaibi MS, Hislop DC, Arch JRS, Stocker CJ. High fat-fed GPR55 null mice display impaired glucose tolerance without concomitant changes in energy balance or insulin sensitivity but are less responsive to the effects of the cannabinoids rimonabant or Δ (9)-tetrahydrocannabinol on weight gain. *PeerJ.* 2020 Aug 24;8:e9811. doi: 10.7717/peerj.9811. PMID: 32904155; PMCID: PMC7451014.
10. Genecards. The Human gene database . NCAM1 Gene – Neural Cell Adhesion Molecule 1 <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NCAM1> (dostęp: 4.03.2022).
11. Genecards. The Human gene database. CHRNA2 Gene – Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 2 Subunit. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CHRNA2> (dostęp: 4.03.2022).
12. Parks C, Rogers CM, Prins P, Williams RW, Chen H, Jones BC, Moore BM 2nd, Mulligan MK. Genetic Modulation of Initial Sensitivity to Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC)

- Among the BXD Family of Mice. *Front Genet.* 2021 Jul 23;12:659012. doi: 10.3389/fgene.2021.659012. PMID: 34367237; PMCID: PMC8343140.
13. Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, i wsp. Evaluating the drug use “gateway” theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug Alcohol Depend.* 2010;108(1-2):84-97.
 14. Meccariello R, Santoro A, D’Angelo S, i wsp. The Epigenetics of the Endocannabinoid System. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1113. Published 2020 Feb 7. doi:10.3390/ijms21031113.
 15. Schulz P, Hryhorowicz S, Rychter AM, i wsp. What Role Does the Endocannabinoid System Play in the Pathogenesis of Obesity? *Nutrients.* 2021;13(2):373. Published 2021 Jan 26.
 16. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988;34:605-613.
 17. Devane WA, Hanus L, Breuer A, i wsp. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258(5090):1946-1949.
 18. Almogi-Hazan O, Or R. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 23;21(12):4448.
 19. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2021 Jun;6(6):607-615.
 20. Ezechukwu HC, Diya CA, Shrestha N, Hryciw DH. Role for endocannabinoids in early pregnancy: recent advances and the effects of cannabis use. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Sep 1;319(3):E557-E561.
 21. Xin Y, Tang A, Pan S, Zhang J. Components of the Endocannabinoid System and Effects of Cannabinoids Against Bone Diseases: A Mini-Review. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 19;12:793750.
 22. Rabino M, Mallia S, Castiglioni E, Rovina D, Pompilio G, Gowran A. The Endocannabinoid System and Cannabidiol: Past, Present, and Prospective for Cardiovascular Diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Sep 17;14(9):936.
 23. Bazwinsky-Wutschke I, Zipprich A, Dehghani F. Endocannabinoid System in Hepatic Glucose Metabolism, Fatty Liver Disease, and Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2019 May 22;20(10):2516.
 24. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 31;22(17):9472.
 25. Osafo N, Yeboah OK, Antwi AO. Endocannabinoid system and its modulation of brain, gut, joint and skin inflammation. *Mol Biol Rep.* 2021 Apr;48(4):3665-3680.
 26. Ramesh K, Rosenbaum DM. Molecular basis for ligand modulation of the cannabinoid CB₁ receptor. *Br J Pharmacol.* 2021 Jul 15.

27. Gallego-Landin I, García-Baos A, Castro-Zavala A, Valverde O. Reviewing the Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Depression. *Front Pharmacol.* 2021 Dec 6;12:762738.
28. Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem.* 2017;142(5):624-648.
29. Kaur R, Ambwani SR, Singh S. Endocannabinoid System: A Multi-Facet Therapeutic Target. *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11(2):110-7.
30. Rimonabant: depression and suicide. *Prescrire Int.* 2009 Feb;18(99):24. PMID: 19391291.
31. Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, Creager MA, Despres JP, Easton JD, Hamm CW, Montalescot G, Steg PG, Pearson TA, Cohen E, Gaudin C, Job B, Murphy JH, Bhatt DL. CRESCENDO Investigators. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010 Aug 14;376(9740):517-23.
32. Howlett AC, Abood ME. CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol.* 2017; 80:169-206.
33. Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, Hegde VL, Nagarkatti M. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Med Chem.* 2009;1(7):1333-1349. doi:10.4155/fmc.09.93.
34. Storr MA, Keenan CM, Zhang H, Patel KD, Makriyannis A, Sharkey KA. Activation of the cannabinoid 2 receptor (CB2) protects against experimental colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009, 15, 1678–1685.
35. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang H, Sorgard M, Di Marzo V, Julius D, Hogestatt ED. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999, 400, 452–457.
36. Brown AJ. Novel cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2007;152(5):567-575.
37. Johns DG, Behm DJ, Walker DJ, i wsp. The novel endocannabinoid receptor GPR55 is activated by atypical cannabinoids but does not mediate their vasodilator effects. *Br J Pharmacol.* 2007;152(5):825-831.
38. Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med.* 2019 Jul 8;8(7):989.
39. Haspula D, Clark MA. Cannabinoid Receptors: An Update on Cell Signaling, Pathophysiological Roles and Therapeutic Opportunities in Neurological, Cardiovascular, and Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7693. Published 2020 Oct 17.
40. Scherma M, Masia P, Satta V, Fratta W, Fadda P, Tanda G. Brain activity of anandamide: a rewarding bliss? *Acta Pharmacol Sin.* 2019;40(3):309-323.
41. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):833. Published 2018 Mar 13.
42. Di Scala C, Fantini J, Yahi N, Barrantes FJ, Chahinian H. Anandamide Revisited: How Cholesterol and Ceramides Control Receptor-Dependent and Receptor-Independent

- Signal Transmission Pathways of a Lipid Neurotransmitter. *Biomolecules*. 2018;8(2):31. Published 2018 May 22.
43. Alves VL, Gonçalves JL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Crit Rev Toxicol*. 2020;50(5):359-382.
 44. Luethi D, Liechti ME. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol*. 2020;94(4):1085-1133.
 45. WHO Expert Committee on Drug Dependence Pre-Review. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Section 3: Toxicology. 2018. <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Section3-thc-Toxicology.pdf?ua=1> (dostęp: 4.01.2022).
 46. McGilveray IJ. Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Res Manag*. 2005 Autumn;10 Suppl A:15A-22A.
 47. Dussy FE, Hamberg C, Luginbühl M, Schwerzmann T, Briellmann TA. Isolation of Delta9-THCA-A from hemp and analytical aspects concerning the determination of Delta9-THC in cannabis products. *Forensic Sci Int*. 2005;149(1):3-10.
 48. Holly JK, Williams JB, M.Sc., Hering KW. Cayman Chemical. Degradants Formed During Phytocannabinoid Processing <https://www.caymanchem.com/news/degradants-formed-during-phytocannabinoid-processing> (dostęp: 3.03.2022).
 49. Fishedick JT, Hazekamp A, Erkelens T, Choi YH, Verpoorte R. Metabolic fingerprinting of *Cannabis sativa* L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. *Phytochemistry*. 2010 Dec;71(17-18):2058-73.
 50. Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, i wsp. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev* 1986;38:21-43.
 51. Poyatos L, Pérez-Acevedo AP, Papaseit E, i wsp. Oral Administration of Cannabis and Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(6):309. Published 2020 Jun 23.
 52. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: Marinol. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf (dostęp: 13.02.2022).
 53. Hazekamp A, Bastola K, Rashidi H, Bender J, Verpoorte R. Cannabis tea revisited: a systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea. *J Ethnopharmacol*. 2007 Aug 15;113(1):85-90.
 54. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Nov;84(11):2477-2482.
 55. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018 Mar;49:12-19.

56. Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS. The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications. *J Clin Psychopharmacol.* 2019 Sep/Oct;39(5):462-471.
57. Mura P, Kintz P, Dumestre V, Raul S, Hauet T. THC can be detected in brain while absent in blood. *J Anal Toxicol.* 2005 Nov-Dec;29(8):842-3.
58. Iacopetti CL, Packer CD. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a case report and review of pathophysiology. *Clin Med Res.* 2014 Sep;12(1-2):65-7.
59. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008;153(2):199-215.
60. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ 9-Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(1):142-154.
61. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2014 Feb;46(1):86-95.
62. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD012182. Published 2018 Mar 7.
63. Gottschling S, Ayonrinde O, Bhaskar A, Blockman M, D'Agnone O, Schechter D, Suárez Rodríguez LD, Yafai S, Cyr C. Safety Considerations in Cannabinoid-Based Medicine. *Int J Gen Med.* 2020 Dec 1;13:1317-1333.
64. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP; COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain.* 2015 Dec;16(12):1233-1242.
65. de Hoop B, Heerdink ER, Hazekamp A. Medicinal Cannabis on Prescription in The Netherlands: Statistics for 2003-2016. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018 Mar 1;3(1):54-55.
66. WHO. Cannabidiol (CBD) Critical Review report. Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting 2018. dostępny online: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf> (dostęp: 16.02.2022).
67. FDA. Warning Letters and Test Results for Cannabidiol-Related Products. dostępny online: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/warning-letters-and-test-results-cannabidiol-related-products> (dostęp: 17.02.2022).
68. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant.* 2019 Oct;19(10):2944-2948.
69. Joy JE, Watson SJ Jr, Benson JA Jr, editors. Institute of Medicine (US). *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base.* Washington (DC): National Academies Press (US); 1999.

70. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, i wsp. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802.
71. Landmark CJ, Brandl U. Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. *Epileptic Disord*. 2020 Jan 1;22(S1):16-22.
72. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 26;9:1365.
73. Stott CG, White L, Wright S, Wilbraham D, Guy GW. A phase I study to assess the effect of food on the single dose bioavailability of the THC/CBD oromucosal spray. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;69(4):825-34.
74. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Jan;238(1):9-28.
75. Pertwee RG (ed.). *Handbook of cannabis*. Oxford University Press, USA. 2014. ISBN-13: 9780199662685.
76. Pertwee RG (ed.). *The pharmacology and therapeutic potential of cannabidiol. Cannabinoids*. 2004 Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York; 32–83. In: Di Marzo V.
77. Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med*. 2021 Jul;36(7):2074-2084.
78. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):699-730.
79. Ujváry I, Hanuš L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016 Mar 1;1(1):90-101.
80. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*. 2003 Feb; 17(1):21-9.
81. Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med*. 2020 Jan; 132(1):56-61.
82. Yeshurun M i wsp. Cannabidiol for the Prevention of Graft-versus-Host-Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results of a Phase II Study *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015, 21:1770–1775.
83. Sharma P, Murthy P, Bharath MM. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iran J Psychiatry*. 2012;7(4):149-156.
84. Karniol IG, Shirakawa I, Takahashi RN, Knobel E, Musty RE. Effects of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabiniol in man. *Pharmacology*. 1975;13(6):502-12.

85. Sultan SR, Millar SA, England TJ, O'Sullivan SE. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. *Front Pharmacol.* 2017 Feb 24;8:81.
86. Sultan SR, Millar SA, England TJ, O'Sullivan SE. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. *Front Pharmacol.* 2017 Feb 24;8:81.
87. Chao YS, McCormack S. Medicinal and Synthetic Cannabinoids for Pediatric Patients: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines (Internet). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Oct 11.
88. Avila C, Massick S, Kaffenberger BH, Kwatra SG, Bechtel M. Cannabinoids for the treatment of chronic pruritus: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2020 May;82(5):1205-1212.
89. Fantus RJ, Lokeshwar SD, Kohn TP, Ramasamy R. The effect of tetrahydrocannabinol on testosterone among men in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *World J Urol.* 2020 Dec;38(12):3275-3282.
90. Gurm H, Hirota JA, Raha S. Cannabinoid Signalling in Immune-Reproductive Crosstalk during Human Pregnancy. *Biomedicines.* 2021;9(3):267. Published 2021 Mar 7.
91. Ibeas BC, Chen T, Nunn AV, Bazet M, Dallas M. W in therapy. *Cannabis Cannabinoid Res* 2016; 1:90-101.
92. Walsh KB, McKinney AE, Holmes AE. Minor Cannabinoids: Biosynthesis, Molecular Pharmacology and Potential Therapeutic Uses. *Front Pharmacol.* 2021;12:777804. Published 2021 Nov 29.
93. Tran J, Elkins AC, Spangenberg GC, Rochfort SJ. High-Throughput Quantitation of Cannabinoids by Liquid Chromatography Triple-Quadrupole Mass Spectrometry. *Molecules.* 2022;27(3):742. Published 2022 Jan 24.

4. Interakcje kannabinoidów – *Martyna Hordowicz*, Fundacja Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa w Warszawie; Samodzielny Wojewódzki Publiczny Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej im. dr Barbary Borzym w Radomiu

Roślina *Cannabis sativa* zawiera ponad 500 różnych składników, w tym ponad 100 unikalnych dla tej rośliny fitokannabinoidów. Wśród pozostałych klas substancji znajdujących w konopiach możemy także wyróżnić lotne związki odpowiadające za charakterystyczny zapach konopi (terpenoidy), flawonoidy, aminokwasy oraz kwasy tłuszczowe [1, 2]. Zarówno każdy z tych składników oddzielnie, jak i różne ich połączenia czy proporcje mogą wywierać inne działanie na organizm, a zatem – charakteryzować się innymi proporcjami korzyści do ryzyka. W przypadku stosowania konopi w celach medycznych w tym rachunku należałoby także uwzględnić interakcje z różnymi lekami. Często bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów jednocześnie z innymi lekami postrzegane jest, niekoniecznie słusznie, przez pryzmat celowej intoksykacji tą używką w celach rekreacyjnych. Jednak tzw. haj, z medycznego punktu widzenia, występuje w przypadku przedawkowania jednego tylko z całego wachlarza wytwarzanych przez roślinę kannabinoidów, psychoaktywnego delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) [3]. W przypadku farmakoterapii kannabinoidami nie mniej istotną rolę odgrywa także niepsychoaktywny kannabidiol (CBD), którego właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne są całkowicie odmienne od THC [2].

Zarówno THC, jak i CBD są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450 – CYP3A4, CYP2C9 oraz CYP2C19 [4]. Sam izoenzym CYP3A4 jest zaangażowany w przemiany metaboliczne około 60% stosowanych obecnie leków [5]. Może to skutkować istotnymi klinicznie interakcjami, kiedy kannabinoidy stanowią inhibitor lub induktor wspomnianych izoenzymów oraz kiedy odgrywają rolę substratu konkurującego z innymi lekami [4]. Dostępne dane wskazują, iż leki metabolizowane

przez CYP2C19, CYP2C9 oraz CYP1A2 są szczególnie podatne na klinicznie istotne interakcje z kannabinoidami [2].

Specyficznym problemem związanym z interakcjami lekowymi kannabinoidów jest nie tylko niedobór danych z badań klinicznych, często o niedostatecznej jakości, ale również nietypowe sposoby ich przyjmowania, takie jak waporyzacja. Nawet jeżeli znane jest stężenie kannabinoidów w materiale roślinnym, przyjmowanie ich drogą inhalacyjną (najczęściej stosowaną zarówno przez medycznych, jak i rekreacyjnych użytkowników) może prowadzić do różnej ekspozycji na kannabinoidy w zależności od temperatury spalania, częstości inhalacji i jej techniki, a także czasu do wykonania wydechu [2, 3]. Podobne problemy nie są jednak unikalne dla konopi i dotyczą także innych leków przyjmowanych inhalacyjnie, np. w chorobach płuc, takich jak astma czy przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) [6]. Co jednak istotne, w związku ze zróżnicowaną ekspozycją ryzyko wystąpienia interakcji klinicznych może być trudne do oszacowania.

Interakcje kannabinoidów z innymi lekami nabierają szczególnego znaczenia, jeżeli weźmiemy pod uwagę przewlekły charakter schorzeń oraz objawów, które stanowią główne wskazania do ich stosowania. Ból o charakterze neuropatycznym, nudności i wymioty związane z zakażeniem HIV czy leczenie epilepsji wymagają farmakoterapii trwającej wiele miesięcy, a nawet lat. Czasami ta kontynuowana jest przez resztę życia pacjenta. Wśród takich pacjentów często stosowane są przewlekłe inne leki; niektóre z nich mają wąski indeks terapeutyczny, co sprzyja występowaniu klinicznie istotnych interakcji [4]. Przewlekłe leczenie kannabinoidami rodzi z kolei problemy związane z możliwością ich kumulacji w tkance tłuszczowej, przez wzgląd na ich lipofilną strukturę [5]. W związku z tym kannabinoidy mogą być obecne w organizmie nawet, jeżeli nie są już wykrywane w surowicy, a następnie być uwalniane do krwioobiegu w przypadku utraty masy ciała, wpływając na działanie czy metabolizm innych ksenobiotyków.

Informacje zawarte w tym rozdziale stanowią próbę uporządkowania i praktycznego przedstawienia dostępnej wiedzy na temat oddziaływań kannabinoidów z innymi lekami. Jednak na początku należy zastrzec, iż ta rozproszona jest po licznych opracowaniach. Wiele z nich omawia jedynie potencjalne interakcje wytypowane na podstawie badań przedklinicznych. Tylko nieliczne stanowią opisy przypadków z praktyki klinicznej; jeszcze mniej interakcji zostało zidentyfikowanych w wyniku przeprowadzonych badań klinicznych. Opracowanie to nie może jednak posłużyć do przewidywania interakcji z marihuaną – używką, bez względu na to, czy jest wykorzystywana do celów medycznych w ramach „samoleczenia” czy wyłącznie rekreacyjnie. W przypadku suszu pochodzącego z nielegalnego źródła zawsze istnieje zagrożenie zanieczyszczenia nielegalnymi substancjami,

w tym „dopalaczami”, do których zaliczane są również syntetyczne kannabinoidy, o sile działania wielokrotnie przewyższającej THC czy CBD [7]. O działaniu tych substancji oraz ich interakcjach z innymi lekami wiemy jeszcze mniej.

Interakcje delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC)

THC to główny składnik aktywny konopi; jest słabym agonistą receptora kannabinoidowego 1 (CB1) oraz receptora kannabinoidowego 2 (CB2), o niskim do nich powinowactwie. Receptor CB1 występuje najobficiej w centralnym układzie nerwowym. Pełni rolę modulatora przekaźnictwa m.in. GABA-ergicznego, dopaminergicznego, cholinergicznego oraz glutaminergicznego [3]. Pobudzenie receptora CB1 warunkuje jego działania psychoaktywne [8]. Obecnie, poza suszonymi kwiatami konopi, w leczeniu stosowany jest THC w połączeniu z CBD w postaci spreju na śluzówkę jamy ustnej na bazie alkoholu (Sativex®), a także syntetycznie pozyskiwane nabilon oraz dronabinol [4].

THC ma niską biodostępność po podaniu doustnym (4–20%) ze względu na efekt pierwszego przejścia w wątrobie, gdzie metabolizowany jest poprzez izoenzymy cytochromu P450, przede wszystkim CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 [4, 8–10]. W wyniku tych przemian powstaje 11-hydroksy-delta-9-tetrahydrokannabinol (11-OH-THC), który jest aktywnym metabolitem posiadającym właściwości psychoaktywne równoważne z THC. Do 80% THC wydalane jest w postaci 11-OH-THC z kałem. Dalsza oksydacja 11-OH-THC prowadzi do powstania nieaktywnego 11-nor-9-karboksy-delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC-COOH), który wydalany jest z moczem [11, 12].

Ze względu na lipofilny charakter THC istnieje możliwość jego kumulacji w tkankach bogatych w lipidy, m.in. w tkance tłuszczowej. Sprawia to, iż cechuje się on dużą objętością dystrybucji, a okres półtrwania u regularnych użytkowników może sięgać blisko dwóch tygodni [13]. Badania autopsyjne ujawniają, iż THC bywa wykrywany w mózgu osób przewlekle zażywających marihuanę, nawet gdy jego stężenie we krwi jest nieoznaczalne [14]. Uważa się, że właśnie ta cecha warunkuje niektóre długofalowe, toksyczne działania tetrahydrokannabinolu i innych kannabinoidów, m.in. zespół hiperemezy konopi indyjskich, objawiający się cyklicznie występującymi niepowściągliwymi wymiotami i nudnościami; ich cechą charakterystyczną jest ustępowanie jedynie po gorącym prysznicu oraz zaprzestaniu palenia konopi [13]. Niemniej jest to zespół dość rzadki – opisano dotąd zaledwie kilkadziesiąt przypadków na świecie [15]. W przypadku THC na główny plan wysuwają się jednak interakcje farmakodynamiczne, związane z jego antycholinergicznym oraz depresyjnym działaniem na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) [2, 16]. Natomiast

interakcje farmakokinetyczne, związane z metabolizmem, są opisywane stosunkowo rzadko.

THC – interakcje farmakodynamiczne

Interakcje farmakodynamiczne wynikające z depresyjnego działania THC na OUN

Depresyjne działanie THC na OUN, które może nasilać skutki działania innych leków o takim wpływie, jest najczęstszym problemem klinicznym z zakresu interakcji z kannabinoidami. Pewną rolę odgrywa tu działanie antycholinergiczne THC, ze względu na podobny mechanizm wielu klas leków [3]. Zaliczają się do nich m.in. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), atropina oraz leki przeciwpyschotyczne. Chociaż stosowanie konopi nie jest wymieniane jako jedna z przyczyn zespołu antycholinergicznego, opisano przypadek zastosowania konopi z lekami przeciwpyschotycznymi (olanzapiną oraz paliperidonem) u 19-letniej pacjentki ze schizofrenią, której stan uległ nagłemu pogorszeniu po zażyciu marihuany. Objawy zatrucia miały postać delirium z zaburzeniami świadomości, którym towarzyszyły inne objawy zespołu antycholinergicznego [17]. W charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) nabilonu oraz marinolu (oba zawierają wyłącznie THC) przestrzega się przed ich stosowaniem łącznie z innymi depresantami OUN, takimi jak alkohol, barbiturany, opioidy, benzodiazepiny oraz TLPD [18, 19].

Potencjalnie, przewlekłe stosowanie agonistów receptora CB1 (w tym THC) może prowadzić do obniżenia skuteczności leczenia lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Przewlekłe stosowanie agonistów receptorów kannabinoidowych zaburza bowiem przekaznictwo serotonergiczne poprzez regulację w górę receptorów $5HT_{2A}$ i aktywności $5HT_{1A}$ – w dół [20]. Dokładnie odwrotne zjawisko towarzyszy przyjmowaniu SSRI. Ich skuteczność warunkuje regulacja w dół receptorów $5HT_{2A}$ oraz regulacja w górę przekaznictwa serotonergicznego w hipokampie za pośrednictwem $5HT_{1A}$. Skuteczność niektórych leków przeciwdepresyjnych nienależących do klasycznych SSRI (m.in. trazodonu i mirtazapiny) warunkowana jest ich antagonizmem względem receptorów $5HT_{2A}$ [20, 21, 58]. W badaniach na zwierzętach wykazano natomiast, że stosowanie antagonistów CB1 (działających, w uproszczeniu, przeciwnie do THC) łącznie z SSRI zwiększało skuteczność leczenia [20].

U osób, które zaczynają palenie konopi w młodym wieku, w szczególności jeżeli zażywają znaczne ich ilości, stwierdzono większe rozpowszechnienie zaburzeń lękowych i depresji [22]. Chociaż niskie dawki THC mają pewne działanie

przeciwłękowe, w wyższych dawkach może on wręcz działać lękotwórczo [23]. Należy jednak brać pod uwagę, iż rzeczywisty wpływ rekreacyjnego zażywania konopi na rozwój zaburzeń nastroju i lękowych, po uwzględnieniu innych czynników (takich jak spożywanie alkoholu i innych narkotyków, wykształcenie, sytuacja rodzinna i życiowa) może nie być istotny [24]. Według niektórych hipotez obserwowany związek wynika z faktu, iż osoby, które cierpią z powodu powyższych, sięgają po marihuanę w ramach samoleczenia, więc jej używanie może być raczej skutkiem niż przyczyną zaburzeń. Niemniej autorzy cytowanych opracowań rekomendują, aby zalecając lub odradzając stosowanie konopi zawierających THC u pacjentów z depresją i zaburzeniami lękowymi, dokładnie ocenić bilans ryzyka i korzyści [22–24]. W szczególności dotyczy to pacjentów w trakcie farmakoterapii przeciwłękowej i przeciwdepresyjnej. W miarę możliwości zalecane jest stosowanie u nich odmian konopi zawierających CBD, który częściowo antagonizuje psychoaktywne skutki THC [22]. Warto także rozważyć takie połączenie u pacjentów, u których zaburzenia psychiczne towarzyszą innym jednostkom chorobowym. Często bowiem depresja oraz zaburzenia lękowe występują u pacjentów z chorobą nowotworową oraz przewlekłym bólem, a te stanowią jedno z głównych wskazań do stosowania kannabinoidów [25, 26].

Inną populacją, dla której działanie sedatywne THC może być problematyczne, są osoby wykonujące pracę zawodową wymagającą szybkich reakcji oraz skupienia, w tym osoby kierujące pojazdami mechanicznymi. Stosowanie konopi zawierających THC wydłuża czas reakcji, obniża zdolność do koncentracji i koordynację ruchów. W przypadku osób starszych, chociaż mogą one odnosić duże korzyści z leczenia kannabinoidami, zaleca się ostrożność w stosowaniu THC. Ze względu na działanie depresyjne na OUN oraz możliwość wywołania niedociśnienia ortostatycznego, w szczególności kiedy THC jest łączony z innymi lekami o podobnych działaniach, zwiększa się prawdopodobieństwo upadków i związanych z nimi potencjalnie groźnych urazów [18, 22]. Niemniej u osób, które stosują konopie regularnie, z czasem występuje zjawisko tolerancji względem ich działań psychoaktywnych, co oznacza, że opisane powyżej zagadnienia stopniowo tracą na znaczeniu [22].

Interakcje farmakodynamiczne wynikające z działania sympatykomimetycznego THC

Wpływ THC na układ sercowo-naczyniowy jest wielokierunkowy i polega na jego działaniu sympatykomimetycznym oraz hamowaniu układu parasympatycznego. Skutkiem jest zwiększenie częstości pracy serca i zużycia tlenu przez mięsień sercowy oraz ciśnienia tętniczego i aktywacja płytek krwi [22, 27]. Jednak dane z badań

obserwacyjnych oraz klinicznych nie dają jednoznacznych dowodów na związek palenia marihuany z zawałem mięśnia sercowego oraz wywoływaniem arytmii [27]. Mimo to, zalecana jest ostrożność w stosowaniu THC u osób z chorobami serca.

Działanie synergistyczne z kannabinoidami na układ sercowo-naczyniowy wykazują także popularne używki, w tym tytoń i zawarta w nim nikotyna [4]. ChPL marinolu wskazuje na potencjalne działanie addytywne z innymi stymulantami układu adrenergicznego, w tym kokainą oraz amfetaminą, stąd zalecane jest pouczenie pacjentów o unikaniu łączenia THC z tymi środkami [18].

Interakcje farmakokinetyczne THC

THC metabolizowany jest głównie w wątrobie poprzez izoenzymy cytochromu P450: CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP3A4 [4]. Pod względem możliwości wystąpienia interakcji typu farmakokinetycznego łączenie THC z większością powszechnie stosowanych leków jest względnie bezpieczne. Farmakoterapia THC polega zwykle na stosowaniu małych dawek, które nie pozwalają na osiągnięcie stężeń umożliwiających hamowanie izoenzymów CYP450 otrzymanych w badaniach *in vitro*, w szczególności, iż w przypadku THC jego psychoaktywne działania ograniczają możliwość przyjęcia takich ilości [2, 4, 5]. Potwierdzają to także badania kliniczne, które wskazują, że THC – zarówno przyjmowany doustnie, jak i inhalacyjnie – w dawkach terapeutycznych nie wpływa na metabolizm ksenobiotyków poprzez CYP2C19 oraz CYP2D6 [20].

Interakcje THC z opioidami

W literaturze wielokrotnie opisywano synergistyczne działanie THC z opioidami. Prowadzone w USA obserwacje wykazały, iż jednoczesne zażywanie konopi pozwala na redukcję dawek przyjmowanych opioidów i potencjalnie może wpływać na zmniejszanie liczby zgonów związanych z ich przedawkowaniem [28, 29]. W tym kontekście istotna jest publikacja z badania obejmującego pacjentów w trakcie leczenia substytucyjnego buprenorfiną, które często wymaga dawek większych niż stosowane w farmakoterapii bólu. Obie te substancje metabolizowane są przez CYP3A4. Część pacjentów leczonych substytucyjnie zażywała marihuanę w sposób rekreacyjny. W tej grupie, w porównaniu z grupą kontrolną, stężenie buprenorfiny w surowicy, jak również stężenie jej aktywnej frakcji, było istotnie wyższe u użytkowników marihuany niż u pacjentów, którzy marihuanę nie stosowali (odpowiednio – $6,80 \pm 2,11$ ng/mL vs. $4,49 \pm 1,97$ ng/mL; $p < 0,05$ oraz $8,97 \pm 2,29$ ng/mL vs. $5,98 \pm 2,4$ ng/mL; $p < 0,05$). Wykryto u nich obecność THC i jego metabolitów,

natomiast nie potwierdzono obecności CBD. Wskazuje to, że za obserwowane zjawiska prawdopodobnie odpowiadał psychoaktywny THC. Znaczenie kliniczne powyższej zależności ilustrował opisany w pracy przypadek pacjenta. Wskazywał on, że próba odstawienia marihuany wywołała objawy głodu narkotykowego, a ich opanowanie wymagało zwiększenia dawki buprenorfiny z 7–10 mg/d do 12 mg/d [30]. Jest więc prawdopodobne, iż u podłoża synergii kannabinoidów i opioidów mogą leżeć, poza innymi mechanizmami, interakcje farmakokinetyczne.

Interakcje THC z induktorami i inhibitorami enzymów wątrobowych

W związku z wątrobowym metabolizmem THC induktory oraz inhibitory izoenzymów CYP450 mają wpływ na stężenie THC w surowicy. Ryfampicyna (induktor CYP3A i 2C19) stosowana w dawce 600 mg przez 10 dni powodowała zmniejszenie maksymalnego stężenia (C_{max}) THC w surowicy o ponad 1/3, a jego aktywnego metabolitu – 11-OH-THC – o 87%. Natomiast równoczesne podawanie z omeprazolem (inhibitorem CYP2C19) nie miało wpływu na stężenie THC i jego eliminację. Z kolei podawanie ketokonazolu w dawce 400 mg przez 3 dni (inhibitor CYP3A) prowadziło do wzrostu C_{max} THC o 27%, a 11-OH-THC – o 204%; wszyscy uczestnicy badania przyjmujący ketokonazol zgłosili działania niepożądane ze strony OUN [2]. U pacjentów przyjmujących THC łącznie z silnymi inhibitorami/induktorami CYP450 należy więc odpowiednio dostosować jego dawkę.

W przypadku stosowania leków kannabinoidowych na bazie etanolu należy zachować ostrożność przy stosowaniu równolegle substancji mogących wywołać reakcję disulfiramową, m.in. metronidazolu. Chociaż wydaje się to mało prawdopodobne w przypadku zażywania spreju na śluzówkę jamy ustnej na bazie alkoholu (Sativex®; <0,5 g etanolu przy maksymalnej liczbie 12 dawek), ryzyko to jest wyższe w przypadku stosowania syntetycznego THC (dronabinol), który ma postać płynu na bazie alkoholu [4].

Potencjalnie istotne klinicznie interakcje THC oraz te o potwierdzonym znaczeniu podsumowano w Tabeli 1.

Tabela 1. Znane oraz potencjalnie istotne klinicznie interakcje THC [30–32].

Nazwa substancji / klasy substancji	Skutki interakcji	Uwagi
Interakcje farmakodynamiczne		
Leki o działaniu nasennym i depresyjnym na OUN	Działanie synergistyczne lub addytywne z THC.	Potencjalne ryzyko zespołu antycholinergicznego.
Leki przeciwdepresyjne	Przewlekłe skutki stosowania THC mogą antagonizować działania SSRI oraz innych klas leków przeciwdepresyjnych oddziałujących na przekąźnictwo serotoninerdyczne – ryzyko obniżenia skuteczności leczenia.	Zaburzenia nastroju stanowią względne przeciwwskazanie do leczenia z użyciem THC; zaleca się łączenie go z małą dawką CBD.
Leki przeciwłękowe	Możliwe obniżenie skuteczności leczenia.	Zaburzenia lękowe stanowią względne przeciwwskazanie do leczenia z użyciem THC, zaleca się łączenie go z małą dawką CBD.
Stymulanty OUN (amfetamina, kokaína i inne)	Działanie synergistyczne lub addytywne z THC ze względu na jego działanie sympatykomimetyczne i cholinolityczne.	Należy pouczyć pacjentów, aby nie stosowali stymulantów działających na układ adrenergiczny łącznie z THC.

Interakcje farmakokinetyczne

Buprenorfina	Istotne zwiększenie stężenia buprenorfiny w surowicy oraz frakcji aktywnej buprenorfiny u pacjentów palących rekreacyjną marihuanę.	Zalecana redukcja dawki buprenorfiny lub zaprzestanie stosowania marihuany.
Induktory CYP3A/ CYP2C19 (np. ryfam- picyna)	Obniżenie C_{max} THC i jego aktywnych metabolitów (11-OH-THC) o odpowiednio 36% i 87%.	Możliwe obniżenie skuteczności leczenia – zaleca się zwiększenie dawki THC.
Inhibitory CYP3A (np. ketokonazol)	Zwiększenie C_{max} i AUC THC oraz jego psychoaktywnego metabolitu (11-OH-THC) o odpowiednio 27% i 204%.	Zalecane zmniejszenie dawki THC ze względu na zwiększenie ryzyka działań niepożądanych (szczególnie ze strony OUN).
Inhibitory CYP2C19 (np. omeprazol, indi- nawir)	Brak wpływu na farmakokinetykę THC i jego metabolitów przy podawaniu z omeprazolem; zmniejszenie C_{max} indinawiru o 14% (nieistotne statystycznie) przy paleniu marihuany, ale bez zmian w przypadku stosowania dronabinolu.	Jeśli możliwe, należy monitorować stężenie indinawiru we krwi oraz dostosować jego dawkę.

11-OH-THC – 11-hydroksytetrahydrokannabinol; AUC – ang. area under curve – pole pod krzywą – C_{max} – stężenie maksymalne w surowicy; CYP – izoenzymy cytochromu P450; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; THC – delta-9-tetrahydrokannabinol

Interakcje kannabidiolu (CBD)

CBD stanowi składnik aktywny nie tylko licznych suplementów diety, ale również dwóch leków, które zostały dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Pierwszym z nich był Sativex®, zarejestrowany w leczeniu spastyczności mięśni w stwardnieniu rozsianym, który zawiera 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD na dawkę. Oczyszczony ekstrakt z konopi zawierający CBD (Epidyolex®) jest zarejestrowany w Unii Europejskiej wyłącznie w leczeniu lekoopornej padaczki w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut oraz zespołu Dravet w połączeniu z klobazamem u pacjentów w wieku ≥ 2 lat [32]. Wchodzi on również w skład kilku rodzajów suszu konopnego dostępnych na terenie Unii Europejskiej (m.in. firmy holenderskiej – Bedrocan oraz Niemieckiej – Aurora).

Coraz większą popularnością cieszą się dostępne komercyjnie suplementy diety zawierające CBD. Kannabinoid ten pozyskiwany jest z konopi siewnych, w których – według regulacji Unii Europejskiej – zawartość THC nie może przekraczać 0,2% [33]. W odniesieniu do zawartości CBD obecnie rynek ten nie jest regulowany – można zakupić produkty z dawką nieprzekraczającą kilku/kilkudziesięciu miligramów oraz produkty zawierające nawet 1,5 g CBD. Jest to wyższa dawka niż maksymalna stosowana w epilepsji (do 20 mg/kg) czy 50-krotnie wyższa niż stosowana w stwardnieniu rozsianym (do 30 mg w przypadku Sativex®) [34]. Tak wysokie dawki mogą prowadzić do potencjalnie niebezpiecznych interakcji zarówno z lekami metabolizowanymi tymi samymi szlakami – w tym OTC (ang. over-the-counter), takimi jak naproksen czy ibuprofen – jak i innymi ziołowymi suplementami (np. zielem dziurawca – silnym induktorem CYP3A4) i pokarmami (np. sokiem grejpfrutowym, hamującym CYP3A4) [4].

Z opisanych wyżej względów, pomimo iż obecnie lista zarejestrowanych wskazań dla CBD jest krótka, lekarze coraz częściej będą spotykać się w swojej praktyce klinicznej z interakcjami pomiędzy tym kannabinoidem a innymi lekami. CBD może także wchodzić w interakcje z innymi kannabinoidami, w tym THC (patrz: Interakcje CBD i THC). Podobnie jak w przypadku THC nie istnieje jedno opracowanie, które obejmowałoby całą wiedzę dotyczącą niepożądanych oddziaływań CBD z innymi środkami farmakologicznymi. Wiele doniesień o nierzadko niebezpiecznych interakcjach pochodzi z opisów pojedynczych przypadków. Te, które są szczególnie istotne klinicznie, zostaną omówione w dalszej części niniejszego rozdziału.

CBD – interakcje farmakodynamiczne

Interakcje wynikające z działania anksjolitycznego CBD

Ze względu na brak działań psychoaktywnych interakcje lekowe CBD będą miały głównie charakter farmakokinetyczny. Niemniej CBD może mieć działanie uspokajające i anksjolityczne. W badaniach obejmujących pacjentów z epilepsją często występowały nadmierna senność, uczucie zmęczenia i sedacja (3–6%), a przy dawkach maksymalnych (20 mg/kg) ich częstość wzrastała do 25% [1, 32, 35]. Z tego powodu w przypadku przyjmowania CBD łącznie z innymi lekami o działaniu uspokajającym – w tym lekami antyhistaminowymi, przeciwdepresyjnymi, beznodiazepinami oraz opioidami – możliwe jest nasilenie ich działań niepożądanych ze strony OUN [1, 34].

Hepatotoksyczność CBD

Jedną z głównych przyczyn rezygnacji z uczestnictwa w badaniach klinicznych nad Epidyolex® było, zależne od dawki, działanie hepatotoksyczne CBD. Wzrost aktywności transaminaz odnotowano u 8% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg/kg i 16% przyjmujących 20 mg/kg, w porównaniu z 3% osób w grupie placebo. Dlatego należy stosować CBD ostrożnie u osób z chorobami wątroby oraz uzależnionych od alkoholu [34]. Ta ostatnia grupa zasługuje na uwagę ze względu na potencjalne działanie wspomagające CBD w leczeniu uzależnienia od alkoholu i innych używek [36]. Warto jednak zwrócić uwagę na wysoką dawkę dobową CBD stosowaną w epilepsji (dla przeciętnej osoby o masie ciała 70 kg 700–1400 mg/d); w wielu innych wskazaniach dawki stosowane w badaniach były zdecydowanie niższe.

CBD – interakcje farmakokinetyczne

Podobnie jak większość stosowanych obecnie leków CBD ulega metabolizmowi wątrobowemu za pomocą izoenzymów cytochromu P450. Główny metabolit CBD, 7-hydroksy-kannabidiol (7-OH-CBD), powstaje przede wszystkim w udziale CYP3A4, ale znaczącą rolę w metabolizmie CBD odgrywa również CYP2C19 [34]. Uważa się, że działania niepożądane CBD obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących padaczki lekoopornej w postaci wzrostu transaminaz, zwiększonej częstości zakażeń oraz utraty masy ciała mogą wynikać z jego wpływu na metabolizm wątrobowy [1, 34]. CBD jest również silnym

inhibitorem obu tych izoenzymów, a także 5-urydylo-glukuronylotransferaz (UGT) – UGT1A9 oraz UGT2B7 [32]. UGT1A7 oraz wspomniane UGT1A9 oraz UGT2B7 także biorą udział w metabolizmie CBD [37]. Z kolei białka transportowe, w tym BCRP (ang. breast cancer resistance protein) oraz glikoproteina P (P-gp), zdają się nie odgrywać roli w transporcie CBD, stanowiąc mało prawdopodobną przyczynę interakcji lekowych [5].

Mechanizmy interakcji farmakokinetycznych z CBD

Interakcje farmakokinetyczne CBD mogą polegać na: 1) wpływie na metabolizm leków poprzez izoenzymy CYP450, 2) glukuronidacji za pośrednictwem urydylo-5-glukuronylotransferaz (UGT), 3) wypieraniu z połączeń z białkami.

Interakcje z enzymami cytochromu P450 mogą polegać na osłabieniu siły działania leków (poprzez indukcję ich metabolizmu) lub jej wzmocnieniu (hamowanie metabolizmu leków) [37]. W badaniach *in vitro* CBD był silnym inhibitorem izoenzymów CYP3A4 oraz CYP3A5 w stężeniach odpowiednio 1 μM oraz 0,195 μM ; jest też słabym inhibitorem CYP3A7 [2]. Inne badania wskazują również na jego zdolność hamowania izoenzymów CYP2C oraz CYP2B [37]. Długotrwałe stosowanie CBD (w badaniach powyżej 21 dni) może natomiast prowadzić do sytuacji odwrotnej – indukcji izoenzymów CYP450 [38].

Podawanie CBD łącznie z silnymi induktorami CYP3A4 i CYP2C19 (takimi jak ryfampicyna) prowadzi do zmniejszenia stężeń CBD oraz jego aktywnych metabolitów (7-OH-CBD). Natomiast podawanie inhibitorów CYP3A4 (itakonazol) oraz CYP2C19 (flukonazol) nie wpływa znacząco na ekspozycję na CBD i jego metabolity; znaczenie kliniczne tych interakcji oceniane jest jako niewielkie [32]. Jedną z hipotez tłumaczących rozbieżności między wynikami badań przedklinicznych a obserwacjami klinicznymi jest współistnienie wielu miejsc aktywnych na izoenzymach CYP450 (jak w przypadku CYP3A4), z którymi łączą się różne ksenobiotyki, przez co dane z badań *in vitro* nie mogą służyć do przewidywania interakcji *in vivo* [39].

CBD jest substratem izoenzymów należących do UGT, które katalizują reakcje glukuronidacji. Hamowanie tych enzymów zmniejsza wydalanie substancji będącej substratem tych enzymów do żółci i wraz z moczem. CBD jest inhibitorem UGT1A9 oraz UGT2B7, zmniejszając ich aktywność o odpowiednio 49% i 70% [34]. Choć nie określono dokładnie klinicznej istotności tej interakcji, charakterystyka Epidyolex®, olejowego roztworu zawierającego CBD, zaleca zmniejszenie dawki leków, które są substratami tych izoenzymów [35].

CBD silnie wiąże się z białkami w surowicy [94–99%]. W związku z tym może wypierać z połączeń inne leki. Gdy lek ma wąski indeks terapeutyczny

(NTI, ang. narrow therapeutic index), jak w przypadku antagonistów witaminy K (VKA, ang. vitamin K antagonists) czy takrolimusu, może to prowadzić do nasilenia ich działań niepożądanych i toksyczności [32, 34, 38–40].

Przykłady interakcji farmakokinetycznych z CBD

Interakcje z lekami opioidowymi

Nie wszystkie zjawiska inhibicji czy indukcji enzymów wątrobowych obserwowane w badaniach przedklinicznych przekładają się na klinicznie istotne interakcje [32]. Tak jest w przypadku fentanylu, który (podobnie jak CBD) jest metabolizowany przez CYP3A4 [2, 39, 41]. Nie odnotowano istotnych zmian w profilu farmakokinetycznym fentanylu podawanego razem z CBD. Niemniej badanie obejmowało tylko pojedyncze dawki wynoszące 0,5 µg/kg oraz 1 µg/kg w połączeniu z 400 mg oraz 800 mg CBD i placebo u zdrowych ochotników [2].

Nie wiadomo, czy wraz z rosnącym czasem leczenia i potencjalną kumulacją CBD w organizmie farmakokinetyka fentanylu i innych opioidów pozostanie niezmienna. W ostatnich latach opisano przypadek zatrucia metadonem u dziecka, którego rodzice podawali mu suplementy zawierające CBD [41]. Metadon, podobnie jak CBD, metabolizowany jest przez izoenzymy CYP3A4 oraz CYP2C19, i wiąże się z białkami w $\geq 85\%$ [42]. Jednak jego farmakokinetyka jest trudna do przewidzenia m.in. ze względu na możliwość kumulacji leku w organizmie w miarę trwania leczenia [43]. Wspomniany opis przypadku dotyczył dziewczynki leczonej metadonem w dawce 7,5 mg dwa razy dziennie, z powodu bólu nowotworowego. Jej rodzice podawali dziecku olejek CBD bez konsultacji z onkologiem [41]. Zwracano jednak uwagę, iż objawy przedawkowania metadonu (senność i uczucie zmęczenia) pojawiły się dopiero po 14 dniach zażywania CBD w wysokiej dawce – 1500 mg dziennie. Przez pierwsze cztery miesiące leczenia metadonem stan dziecka był stabilny; zażywana w tamtym okresie dawka CBD wynosiła 375 mg. Ponieważ w kontrolnym MRI wykazano zmniejszenie przetrzutów do OUN, rodzice dokonali zmiany suplementu na mocniejszy i dwukrotnie zwiększyli częstość jego podawania w ciągu doby, co wywołało objawy przedawkowania opioidu [41]. Na podstawie tego opisu warto rozważyć, w przypadku leczenia dużymi dawkami CBD osób przyjmujących opioidy, odpowiednie zmodyfikowanie ich dawki, a także edukowanie pacjentów na temat możliwej szkodliwości łączenia leków opioidowych z suplementami zawierającymi CBD.

Interakcje CBD z lekami immunosupresyjnymi

Takrolimus jest lekiem immunosupresyjnym należącym do inhibitorów kalcyneuryny. Podobnie jak CBD podlega metabolizmowi przez CYP3A4 i w $\geq 99\%$ wiąże się z białkami [4]. Jego stosowanie jest obarczone zwiększonym ryzykiem interakcji ze względu na NTI zawierający się w granicach 8–12 ng/ml [39]. Z tego powodu leczenie takrolimusem wymaga ścisłego monitorowania pacjenta pod kątem działań niepożądanych wynikających z jego nefro- i hepatotoksyczności. Konieczne jest również badanie EKG (takrolimus może powodować wydłużenie QTc) i poziomu elektrolitów [44, 45]. Dotąd opisano kilka przypadków nasilenia działania nefrotoksycznego takrolimusu u osób zażywających równocześnie CBD. Jeden dotyczył pacjentki przyjmującej CBD w ramach badania klinicznego nad jego zastosowaniem w lekoopornej padaczce w dawce do 20 mg/kg (w sumie – 2 000 mg dziennie). Jednocześnie otrzymywała takrolimus z powodu śródmiąższowego zapalenia nerek. Po dwóch tygodniach leczenia poziom kreatyniny w surowicy wzrósł z 1,2 mg/dl do 2,4 mg/dl. Ze względu na znaczące zmniejszenie liczby napadów drgawkowych nie podjęto decyzji o dostosowaniu dawki CBD, lecz o redukcji dawki leku immunosupresyjnego z 5 mg do 0,5 mg, co pozwoliło na osiągnięcie terapeutycznych stężeń leku we krwi [39]. Pozostałe przypadki dotyczyły pacjentów po przeszczepie komórek hematopoetycznych oraz nerek. Pierwszy z nich otrzymywał 1 mg takrolimusu dziennie; po spożyciu marihuany w celach rekreacyjnych jego stężenie przekroczyło 45 ng/ml (czterokrotnie przewyższając stężenie terapeutyczne) [44]. Drugi z tych opisów dotyczył pięciu pacjentów przyjmujących CBD w dawkach 100–300 mg dziennie. Z wyjątkiem jednego pacjenta, u wszystkich doszło do zmian w stężeniach takrolimusu w surowicy. Tylko u jednego z pacjentów towarzyszył temu wzrost kreatyniny we krwi [45]. W przypadku leczenia CBD i inhibitorami kalcyneuryny może być konieczne znaczne zmniejszenie ich dawki, aby utrzymać terapeutyczne stężenie leku.

Interakcje CBD z lekami przeciwkrzepliwymi

Antagoniści witaminy K (VKA) należą do najczęściej stosowanych antykoagulantów. Ze względu na wąski zakres terapeutyczny i liczne interakcje związane z przyjmowaniem leków i dietą, ich stosowanie wymaga monitorowania czasu protrombinowego, wyrażonego jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany – INR. Dotąd opisano kilka przypadków interakcji CBD i rekreacyjnej marihuany z warfaryną. Jako prawdopodobną przyczynę wskazuje się hamowanie izoenzymów CYP2C₉ oraz wypieranie VKA z wiązań z białkami (podobnie jak CBD, VKA wiążą się z białkami w 99%) [4, 31].

Jeden z opisanych przypadków dotyczył pacjenta otrzymującego CBD z powodu padaczki po przeżytym udarze, w rosnącej dawce do 5 mg/kg. Jego INR przed leczeniem mieścił się w przedziale 2–3. Głównym wskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego była przeżyta wymiana zastawki serca w związku z zespołem Marfana. Podczas zwiększania dawki CBD wskaźnik INR wzrósł w sposób nieliniowy. W związku z tym obniżono dawkę warfaryny o 30%, co skutkowało powrotem do poprzednich wartości tego wskaźnika [40]. Pozostałe przypadki opisują zwiększenie INR obserwowane przy stosowaniu CBD w połączeniu z THC na słuzówki jamy ustnej oraz paleniem marihuany (skład nie został podany); u jednego z tych pacjentów wartość INR przekroczyła 10 i była związana z epizodem krwawienia. Wymagało to podania witaminy K oraz odstawienia warfaryny do czasu normalizacji INR [46–48]. W niedawno opublikowanym przeglądzie danych zasugerowano, aby unikać stosowania kannabinoidów u pacjentów w trakcie leczenia warfaryną i informować ich o zagrożeniach związanych z paleniem rekreacyjnej marihuany w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego [31].

Interakcje CBD z pozostałymi lekami przeciwpadaczkowymi

Leki przeciwpadaczkowe, jak CBD, również ulegają metabolizmowi wątrobowemu poprzez liczne szlaki enzymatyczne, co stanowi podłoże zdecydowanej większości opisanych w literaturze interakcji z CBD [31]. Interakcje CBD z lekami przeciwpadaczkowymi mogą odbywać się za pośrednictwem kilku różnych mechanizmów:

- Hamowanie szlaków enzymatycznych odpowiedzialnych za ich metabolizm (głównie CYP3A4 oraz CYP2C19), co powoduje zwiększenie stężenia wspomnianych leków oraz ich metabolitów [34].
- Hamowanie enzymu UGT. W tym mechanizmie CBD może hamować metabolizm lamotryginy (LTG), która wchodzi w interakcje z induktorami oraz inhibitorami tych enzymów [34].
- Wypieranie leków z połączeń z białkami. CBD oraz jego metabolity wiążą się z białkami w 94–99% i mogą zwiększać aktywną frakcję leków, które także się z nimi łączą, takich jak VPA (walproinian) czy STP (stiripentol) [32, 34, 38].

W badaniach klinicznych z Epidyolex® odnotowano interakcje z klobazamem (CLB), STP oraz VPA. Potencjalnie niebezpieczne w skutkach jest nagromadzenie się metabolitu CLB 20–100% silniejszego od pierwotnej formy – N-desmetylklobazamu (nCLB). C_{\max} nCLB wzrastało 3,4-krotnie przy jednoczesowym podawaniu CBD,

czemu towarzyszyło nasilenie jego objawów niepożądanych [37]. Nie potwierdzono natomiast, aby podawanie CBD z rufinamidem, topiramatem oraz zonisamidem istotnie wpływało na ich stężenia [38]. Ze względu na możliwość wystąpienia klinicznie istotnych interakcji wielu autorów zaleca, aby u pacjentów leczonych jednocześnie innymi lekami przeciwpadaczkowymi, m.in. CLB, STP oraz VPA, monitorować stężenie leku we krwi, w tym również jego wolnej frakcji [32].

Interakcje CBD z lekami przeciwpadaczkowymi przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Interakcje kannabidiolu (CBD) z lekami przeciwpadaczkowymi [1, 31, 32, 38].

Nazwa substancji czynnej	Mechanizm powstawania interakcji	Zalecenia
Klobazam (CLB)	Hamowanie metabolizmu przez CYP2C19, zwiększenie stężenia aktywnego metabolitu (N-desmetylklobazamu – nCLB).	Monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki CLB.
Eslikarbazepina	Nieznany.	Możliwe zwiększenie stężenia eslikarbazepiny w surowicy, należy monitorować stężenia leków i dostosować dawkę.
Stiripentol (STP)	Hamowanie metabolizmu przez CYP2C19, wypieranie z wiązania z białkami*.	W badaniach klinicznych odnotowywano wzrost stężenia STP o 30–60%. Należy monitorować stężenia leków i dostosować dawkę.
Kwas walproinowy i walproinian (VPA)	Hamowanie UGT1A9 oraz UGT2B7, wypieranie z wiązania z białkami**.	Ze względu na zwiększenie transaminaz należy monitorować funkcje wątroby przy łączeniu VPA z CBD.

Fenytoina	Wypieranie z wiązań z białkami.	Możliwe zwiększenie stężenia fenytoiny w surowicy, należy monitorować stężenia leków i dostosować dawkę.
Lamotrygina (LTG)	Hamowanie metabolizmu LTG poprzez UGT.	Monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie jego dawki.

*STP wiąże się z białkami w 96%; **VPA łączy się z białkami w $\geq 90\%$; CBD – kannabidiol; CLB – klobazam; CYP – izoenzymy cytochromu P450; LTG – lamotrygina; nCLB – N-desmetylklobazam; STP – stiripentol; UGT – 5-urydylo-glukuronylotransferaza; VPA – walproinian

Inne interakcje CBD

Poza wyżej opisanymi istnieje wiele innych potencjalnych interakcji lekowych z CBD, których kliniczne znaczenie nie zostało dotąd opisane w literaturze. Dostępne źródła potwierdzają jednak, iż wiele z możliwych interakcji ma niewielkie znaczenie kliniczne. Przykładem tego są substraty CYP3A4 – badania dotyczące różnych ksenobiotyków metabolizowanych przez ten enzym wskazują, iż jednoczesne podawanie z CBD nie wpływa istotnie na ich stężenie w surowicy [2]. Zalecane jest także ścisłe monitorowanie pacjentów przy stosowaniu CBD z substratami CYP1A2 (teofilina, tyzanidyna) [35]. Potencjalnie CBD może obniżać skuteczność antykoncepcji hormonalnej poprzez indukowanie metabolizmu, ale działanie to nie zostało potwierdzone.

Odwrotnie jest w przypadku leków, które mogą mieć wpływ na metabolizm CBD. Charakterystyka Epidyolex® zaleca zwiększenie dawki CBD przy jednoczesnym podawaniu z induktorami CYP3A4/2C19, ze względu na osłabienie jego działania farmakologicznego.

Ze względu na to, iż wiele leków mogących wchodzić w interakcje z CBD jest powszechnie stosowanych i (podobnie jak CBD) dostępnych bez recepty, poniższa tabela prezentuje potencjalnie istotne klinicznie interakcje CBD, których nie zdołano wykluczyć, z wyłączeniem omówionych już leków przeciwpadaczkowych.

Tabela 3. Inne potencjalnie istotne klinicznie interakcje CBD [1, 32, 34, 35, 38].

	Klasy leków	Przykłady leków
Hamowanie UGT1A9/2B7 przez CBD (hamowanie wydalania leków i możliwość ich kumulacji, nasilenie ich AE oraz toksyczności)	Leki przeciwbólowe OTC*	Paracetamol, ibuprofen, naproksen
	Leki przeciwbólowe Rx**	Morfina, tapentadol, hydromorfon, celekoksyb
	Leki przeciwcukrzycowe	Kanagliflozyna, dapagliflozyna
	Leki immunosupresyjne	Mykofenolan mofetylu
	Leki stosowane w psychiatrii	Lamotrygina, haloperidol, kwas walproinowy, lorazepam
	Leki przeciwkrzepliwe/przeciwpłytkowe	Dabigatran
	Leki przeciwnadciśnieniowe	Losartan
	Leki antyhiperlipidemiczne	Lowastatyna, simwastatyna, ezetymib, fenofibrat
Wypieranie z wiązań z białkami przez CBD (zwiększenie frakcji aktywnej leków i AE/toksyczności)	Leki immunosupresyjne	Cyklosporyna, chinidyna, takrolimus
	Leki przeciwkrzepliwe	Warfaryna
	Leki hormonalne	Lewotyroksyna

Metabolizm za pośrednictwem izoenzymów CYP450

Inhibitory CYP3A4 (zwiększenie biodostępności CBD)	Inhibitory proteazy, leki przeciwgrzybicze, przeciwbiegunkowe, antyarytmiczne, antyrefluksowe	Loperamid, ketokonazol, amiodaron, wera-pamil, cymetydyna
Induktory CYP3A4 (zmniejszenie biodostępności CBD)	Leki przeciwdrgawkowe, przeciwgruźlicze, przeciwwirusowe, antyandrogeny	Fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, ryfampicyna, efawirenz, enzalutamid, ziele dziurawca
Inhibitory CYP2C19 (zwiększenie biodostępności CBD)	Leki przeciwdepresyjne, inhibitory pompy protonowej, leki przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe, przeciwplatekcyjne	Fluoksetyna, fluwoksamina, omeprazol, ketokonazol, kłopidogrel, efawirenz
Induktory CYP2C19 (zmniejszenie biodostępności CBD)	Leki przeciwgruźlicze, przeciwdrgawkowe, suplementy	Ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, ziele dziurawca
Substraty CYP1A2/2B6/2C19 (hamowanie metabolizmu przez CBD – nasilenie AE leków)	Używkki, leki przeciwastmatyczne, antykoncepcja hormonalna, leki obniżające napięcie mięśni, przeciwdepresyjne i przeciwwirusowe	Kofeina, teofilina, tyzanidyna, antykoncepcja hormonalna, bupropion, efawirenz, hexobarbital
Substraty P-gp (możliwość nasilenia AE/ toksyczności leków – zalecane ściśle monitorowanie pacjenta/ TDM)	Inhibitory kalcyneuryny, antyarytmiczne	Takrolimus, ewerolimus, sirolimus, digoksyna

*OTC (ang. over-the-counter) – leki wydawane bez recepty; **Rx – leki wydawane na receptę; AE (ang. adverse effects) – działania niepożądane; CBD – kannabidiol; TDM (ang. therapeutic drug monitoring) – monitorowanie stężenia terapeutycznego leku; UGT – 5-urydylo-glukurylotransferaza.

Interakcje CBD i THC

Na osobne omówienie zasługują wzajemne interakcje kannabidnoidów stosowanych obecnie w lecznictwie, tj. CBD z THC, oraz potencjalne interakcje połączenia CBD z THC z innymi lekami. Przykładem wykorzystania połączenia tych kannabinoidów jest Sativex[®], lek zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA; ang. European Medicines Agency) w leczeniu spastyczności mięśni w stwardnieniu rozsianym. Jest też szeroko stosowany off-label (poza wskazaniami rejestracyjnymi) w medycynie paliatywnej, leczeniu bólu nowotworowego i neuropatycznego [49]. Sativex[®] zawiera wysoko oczyszczony ekstrakt z konopi, którego głównymi składnikami są THC i CBD (odpowiednio 2,7 mg i 2,5 mg w dawce); ze względu na śladową obecność innych składników roślinnych oraz odróżnienie ich od rekreacyjnych kannabinoidów nazywane są nabiximolami [50].

Poza badaniami klinicznymi dotyczącymi nabiximoli wiele założeń na temat bezpieczeństwa łącznego stosowania CBD i THC czerpanych jest z opisów skutków stosowania marihuany przez użytkowników rekreacyjnych [1]. Nie można jednak wykluczyć, że niektóre z nich są efektem działania innych substancji, które zawierają susz konopny, lub związków powstających w efekcie ich spalania. W jednym z badań standaryzowane papierosy zawierające 3,95% THC jako jedyne powodowały zmniejszenie C_{max} jednego z inhibitorów proteazy stosowanych w leczeniu HIV (indinawir), natomiast nie zaobserwowano takiego efektu u osób, które przyjęły syntetyczne THC (dronabinol) oraz placebo [2]. Nie udowodniono także istotnego wpływu na farmakokinetykę chemioterapeutyków u pacjentów z chorobą nowotworową (docetaxel, irynotekan) naparu z medycznych odmian konopi sporządzonego na bazie odmiany Bedrocan zawierającej 18% THC i 0,8% CBD [1, 2].

Interakcje farmakodynamiczne CBD i THC

CBD działa przeciwnie do THC na receptory CB1, antagonizując jego działanie. CBD i THC mogą jednak wchodzić we wzajemne interakcje farmakodynamiczne za pośrednictwem mechanizmów niezależnych od receptorów kannabinoidowych [8].

Często oba kannabinoidy stosowane są razem, ponieważ zmniejsza to psychoaktywne i anksjogenne działanie THC [5, 9, 10, 31]. Wyniki badań w tej materii są natomiast niejednoznaczne. Postulowanymi korzyściami wynikającymi z łączenia obu tych substancji jest również ochrona przed negatywnymi skutkami stosowania THC na zdolności poznawcze, w tym pamięć, uczenie się i rozpoznawanie emocji [51]. Ponadto, jak wskazują badania eksperymentalne i obserwacyjne, CBD może osłabiać działanie propsychoiczne THC [8, 37]. Niemniej w jednym z badań

dotyczących Sativex® podawanego w dużej (16,2 mg THC; 15 mg CBD) i małej dawce (5,5 mg THC; 5 mg CBD) nie zaobserwowano istotnych różnic w subiektywnej ocenie uczestników (uczucie niepokoju, „haj”) oraz parametrach fizjologicznych (tętno, ciśnienie skurczowe krwi) w porównaniu z równoważną dawką THC (5 lub 15 mg) bez CBD [52].

Interakcje farmakokinetyczne THC i CBD

Niektóre badania wskazują, że jednoczasowa inhalacja THC i CBD powoduje zwiększenie stężenia THC w surowicy [53]. W innych wykazano, że takie zjawisko ma miejsce wyłącznie, kiedy podanie THC poprzedza podawanie CBD (od 30 min do 24 h przed) [8]. Sugeruje się, że u podłoża tej interakcji leży hamowanie degradacji THC na drodze hydroksylacji przez CBD [37]. Takiego zjawiska nie zaobserwowano jednak w przypadku stosowania nabiximoli, w których dawki obu kannabinoidów są nieomal jednakowe [52].

Nabiximole stosowane w zalecanych dawkach (do 32,4 mg THC i 30 mg CBD) nie stanowią inhibitorów izoenzymów cytochromu P450 (CYP3A4/1A2/2B6/2C9) oraz UGT1A9/2B7. Nawet w terapeutycznych dawkach mogą natomiast indukować izoenzymy CYP1A2/2B6/3A4, osłabiając działanie licznych leków oraz antykoncepcji hormonalnej [49, 50]. Nabiximole łączą się z białkami w >94% i mogą wypierać z połączenia z nimi inne leki, zwiększając stężenie w surowicy ich aktywnej frakcji; skutkiem tego może być nasilenie ich działań niepożądanych, w szczególności, gdy te cechują się NTI [49, 50].

Kannabinoidy, w tym THC, przyjmowane drogą inhalacyjną mogą potencjalnie wchodzić w interakcje z wziewnymi kortykosteroidami (ICS, ang. inhaled corticosteroids). Powszechnie stosowany np. beklometazon czy cyklezonid wymaga aktywacji w tkance płucnej i śluzówce nosa za pomocą obecnych w nich esteraż. Kannabinoidy silnie hamują te esteraży *in vitro*, w szczególności uwikłaną w przemianę ICS esterażę CES1. Dotąd jednak nie przeprowadzono badań weryfikujących, czy takie interakcje mogą być istotne klinicznie [2].

Podsumowanie

W ostatnim dziesięcioleciu popularność kannabinoidów i świadomość społeczna na temat ich potencjalnych medycznych zastosowań wyraźnie się zwiększyła. Według prognoz wartość polskiego rynku „medycznej marihuany” do 2028 r. może przewyższyć 2 mld EUR [54]. Wartość amerykańskiego rynku samego kannabidiolu wzrośnie z 0,5 mld USD w 2018 do 1,8 mld USD w 2022 r. [38]. Na rosnącą

popularność CBD wpływa intensywny marketing, który przekonuje o jego terapeutycznych właściwościach w licznych wskazaniach, obejmujących padaczkę, ból, choroby zapalne, nowotwory, choroby neurologiczne (w tym stwardnienie rozsiane i choroby neurodegeneracyjne) oraz choroby psychiatryczne, w tym zaburzenia lękowe oraz psychozy. Kannabinoidy, a w szczególności CBD, pozycjonowane są jako środek o „naturalnym pochodzeniu” [37, 38]. Dla wielu osób, podobnie jak w przypadku innych roślinnych suplementów, stanowi to dowód na jego nieszkodliwość [34, 55]. CBD postrzegany jest również jako bezpieczny w związku z brakiem działań psychoaktywnych, charakterystycznych dla THC. Jednak złożoność jego metabolizmu sprawia, że przyjmowanie CBD razem z innymi lekami, w szczególności o NTI, może stanowić to ryzyko. Dotąd nie jest znana dokładnie bezpieczna dawka CBD, jak również szeregu innych kannabinoidów obecnych na rynku, przy której ryzyko klinicznie istotnych interakcji jest znikome.

Częstym źródłem informacji dla klinicystów o interakcjach są charakterystyki produktów leczniczych. Dla kwiatów konopi, które traktowane są jako surowiec farmaceutyczny, takie dokumenty jednak nie istnieją. Na wiele pytań z zakresu farmakologii kannabinoidów nadal nie znamy odpowiedzi; podobnie – nie dysponujemy wiedzą, która pozwoliłaby nam opisać wszystkie możliwe interakcje. Z pomocą przychodzi jednak praktyka, która pokazuje, iż wiele potencjalnych oddziaływań nie jest klinicznie istotnych. Wynika to między innymi z faktu stosowania w badaniach *in vitro* bardzo wysokich dawek kannabinoidów, które przewyższają dawki stosowane w leczeniu nawet kilkaset razy [5, 32]. Wyjątki stanowią opisane w niniejszym rozdziale interakcje z warfaryną (mogące być przyczyną krwawienia), takrolimusem (nasilenie jego nefrotoksyczności), teofiliną (obniżenie skuteczności leku) oraz lekami przeciwpadaczkowymi. Można się spodziewać, że w przyszłości białe plamy w profilu bezpieczeństwa kannabinoidów, istotnych z medycznego punktu widzenia, będą dobrze poznane, podobnie jak innych leków naturalnego pochodzenia (np. dziurawiec czy żeńszeń) znanych z dużego potencjału do wywoływania klinicznie istotnych interakcji [56, 57].

Wykaz skrótów

11-OH-THC – 11-hydroksy-delta-9-tetrahydrokannabinol
5-HT – receptor serotoninowy
7-OH-CBD – 7-hydroksy-kannabidiol
BCRP – ang. breast cancer resistance protein
CB1 – receptor kannabinoidowy 1
CB2 – receptor kannabinoidowy 2
CBD – kannabidiol
CBZ – karbamazepina
ChPL – charakterystyka produktu leczniczego
CLB – klobazam
 C_{\max} – stężenie maksymalne
CYP450 – cytochrom P450
EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
GABA – kwas γ -aminomasłowy
INR – międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (czas protrombinowy)
LTG – lamotrygina
nCLB – N-desmetyloklobazam
NTI – wąski indeks terapeutyczny (ang. narrow therapeutic index)
OTC – leki bez recepty (ang. over-the-counter drugs)
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
P-gp – glikoproteina P
POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc
SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny
STP – stiripentol
THC – delta-9-tetrahydrokannabinol
THC-COOH – 11-nor-9-karboksy-delta-9-tetrahydrokannabinol
TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
UGT – 5-urydylo-glukuronylotransferaza
VKA – antagoniści witaminy K (ang. Vitamin K antagonists)
VPA – walproinianiany

Piśmiennictwo

1. Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med*. 2019 Jul 8;8(7):989. doi: 10.3390/jcm8070989. PMID: 31288397; PMCID: PMC6678684.
2. Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS. The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications. *J Clin Psychopharmacol*. 2019 Sep/Oct;39(5):462-471. doi: 10.1097/JCP.0000000000001089. PMID: 31433338
3. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008 Jan;153(2):199-215. doi: 10.1038/sj.bjp.0707442. Epub 2007 Sep 10. PMID: 17828291; PMCID: PMC2219532.
4. Kocis PT, Vrana KE. Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Drug-Drug Interactions. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2020 Jul 7;3(1):61-73. doi: 10.1159/000507998. PMID: 34676340; PMCID: PMC8489344.
5. Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017 Jun 1;2(1):139-154. doi: 10.1089/can.2016.0034. PMID: 28861514; PMCID: PMC5569602.
6. Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, i wsp. Optimizing drug delivery in COPD: The role of inhaler devices. *Respir Med*. 2017;124:6-14.
7. Hordowicz MJ, Jarosz J, Klimkiewicz A, Czaplinska M, Leonhard A, Wysocka M. To Treat or Not to Treat? Polish Physicians' Opinions about the Clinical Aspects of Cannabinoids—An Online Survey. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(1):236.
8. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ 9-Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Jan;43(1):142-154.
9. MacCallum CA, Lo LA, Boivin M. Is medical cannabis safe for my patients? A practical review of cannabis safety considerations. *Eur J Intern Med*. 2021 Jul;89:10-18.
10. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinal. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(168):657-90.
11. Sharma P, Murthy P, Bharath MM. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iran J Psychiatry*. 2012 Fall;7(4):149-56.
12. McGilveray IJ. Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Res Manag*. 2005 Autumn;10 Suppl A:15A-22A.
13. Iacopetti CL, Packer CD. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a case report and review of pathophysiology. *Clin Med Res*. 2014 Sep;12(1-2):65-7.
14. Mura P, Kintz P, Dumestre V, Raul S, Hauet T. THC can be detected in brain while absent in blood. *J Anal Toxicol*. 2005 Nov-Dec;29(8):842-3.

15. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment-a Systematic Review. *J Med Toxicol*. 2017 Mar;13(1):71-87.
16. Mangot AG. Bad trip due to anticholinergic effect of cannabis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Nov-Dec;35(6):682.e5-6.
17. Kokalj A, Rijavec N, Tavčar R. Delirium with anticholinergic symptoms after a combination of paliperidone and olanzapine pamoate in a patient known to smoke cannabis: an unfortunate coincidence. *BMJ Case Rep*. 2016 Jun 22;2016:bcr2016214806.
18. Product monograph. Marinol (2011). https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00013378.PDF (dostęp: 05.02.2022).
19. Nabilone SmPC. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12767/smcp#INTERACTIONS> (dostęp: 05.03.2022).
20. Vaughn SE, Strawn JR, Poweleit EA, Sarangdhar M, Ramsey LB. The Impact of Marijuana on Antidepressant Treatment in Adolescents: Clinical and Pharmacologic Considerations. *J. Pers. Med*. 2021, 11, 615.
21. Hill MN, Sun JC, Tse MT, Gorzalka BB. Altered responsiveness of serotonin receptor subtypes following long-term cannabinoid treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Jun;9(3):277-86.
22. MacCallum CA, Lo LA, Boivin M. Is medical cannabis safe for my patients? A practical review of cannabis safety considerations. *Eur J Intern Med*. 2021 Jul;89:10-18.
23. Sharpe L, Sinclair J, Kramer A, de Manincor M, Sarris J. Cannabis, a cause for anxiety? A critical appraisal of the anxiogenic and anxiolytic properties. *J Transl Med*. 2020 Oct 2;18(1):374.
24. Danielsson AK, Lundin A, Agardh E, Allebeck P, Forsell Y. Cannabis use, depression and anxiety: A 3-year prospective population-based study. *J Affect Disord*. 2016 Mar 15;193:103-8.
25. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ*. 2018 Apr 25;361:k1415.
26. Rus Makovec M, Vintar N, Makovec S. Level of Depression, Anxiety and Impairment of Social Relations with Regard to Pain Intensity in a Naturalistic Sample of Patients at the Outpatient Chronic Pain Clinic. *Psychiatr Danub*. 2021;33(Suppl 4):558-564.
27. Page RL 2nd, Allen LA, Kloner RA, i wsp. Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(10):e131-e152.
28. Campbell G, Hall W, Nielsen S. What does the ecological and epidemiological evidence indicate about the potential for cannabinoids to reduce opioid use and harms? A comprehensive review. *Int Rev Psychiatry*. 2018 Oct;30(5):91-106.

29. Balu A, Mishra D, Marcu J, Balu G. Medical Cannabis Certification Is Associated With Decreased Opiate Use in Patients With Chronic Pain: A Retrospective Cohort Study in Delaware. *Cureus*. 2021 Dec 7;13(12):e 20240.
30. Vierke C, Marxen B, Boettcher M, Hiemke C, Havemann-Reinecke U. Buprenorphine-cannabis interaction in patients undergoing opioid maintenance therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Aug;271(5):847-856.
31. Lopera V, Rodríguez A, Amariles P. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 1154. <https://doi.org/10.3390/jcm11051154>.
32. Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia*. 2020 Sep;61(9):1854-1868.
33. Hordowicz M, Klimkiewicz A, Jarosz J, Wysocka M, Jastrzębska M. Knowledge, attitudes, and prescribing patterns of cannabis and cannabinoid-containing medicines among European healthcare workers: a systematic literature review. *Drug Alcohol Depend*. 2021 Apr 1;221:108652.
34. Landmark CJ, Brandl U. Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. *Epileptic Disord*. 2020 Jan 1;22(S1):16-22.
35. EPIDYOLEX – EPAR – Product Information, updated 22/02/2022. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf (dostęp: 26.02.2022).
36. De Ternay J, Naassila M, Nourredine M, i wsp. Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain. *Front Pharmacol*. 2019;10:627.
37. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):974-989.
38. Balachandran P, Elshohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med*. 2021 Jul;36(7):2074-2084.
39. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant*. 2019 Oct;19(10):2944-2948.
40. Grayson L, Vines B, Nichol K, Szaflarski JP, UAB CBD Program. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018;9:10-11.
41. Madden K, Tanco K, Bruera E. Clinically Significant Drug-Drug Interaction Between Methadone and Cannabidiol. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20193256.
42. Volpe DA, Xu Y, Sahajwalla CG, Younis IR, Patel V. Methadone Metabolism and Drug-Drug Interactions: In Vitro and In Vivo Literature Review. *J Pharm Sci*. 2018 Dec;107(12):2983-2991.

43. Bakker A, Fazey C. Methadone tolerance testing in drug misusers. *BMJ*. 2006 Nov 18;333(7577):1056-9.
44. Hauser N, Sahai T, Richards R, Roberts T. High on cannabis and calcineurin inhibitors: A word of warning in an era of legalized marijuana. *Case Rep Transplant*. 2016;2016:4028492.
45. Cunetti L, Manzo L, Peyraube R, Arnaiz J, Curi L, Orihuela S. Chronic pain treatment with cannabidiol in kidney transplant patients in Uruguay. *Transpl Proc*. 2018;50(2):461-464.
46. Yamreudeewong W, Wong HK, Brausch LM, Pulley KR. Probable interaction between warfarin and marijuana smoking. *Ann Pharmacother*. 2009;43(7):1347-1353.
47. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritzsch M, Pottegård A. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan;124(1):28-31.
48. Thomas TF, Metaxas ES, Nguyen T, Bennett W, Skiendzielewski KV, Quinn DH, Scaletta AL. Case report: Medical cannabis-warfarin drug-drug interaction. *J Cannabis Res*. 2022 Jan 10;4(1):6.
49. Prieto González JM, Vila Silván C. Safety and tolerability of nabiximols oromucosal spray: a review of more than 15 years accumulated evidence from clinical trials. *Expert Rev Neurother*. 2021 Jul;21(7):755-778.
50. ChPL Sativex®. <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/29034/characteristic> (dostęp: 26.02.2022).
51. Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV (2010. b). Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study (corrected). *Br J Psychiatry* 197: 285–290.
52. Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, Wright S, Huestis MA. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin. Chem*. 2011; 57:66–75.
53. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019 Apr;160(4):860-869.
54. Prohibition Partners. The Poland Cannabis White Paper. 2019. Available from: <https://prohibitionpartners.com/reports/the-701-poland-cannabis-white-paper/> (dostęp: 1.10.2021).
55. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000 Jan 8;355(9198):134-8. doi: 10.1016/S0140-6736(99)06457-0. Erratum in: *Lancet* 2000 Mar 18;355(9208):1020.
56. Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, Meyer Zu Schwabedissen HE. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *Br J Pharmacol*. 2020 Mar;177(6):1212-1226.
57. Choi MK, Song IS. Interactions of ginseng with therapeutic drugs. *Arch Pharm Res*. 2019 Oct;42(10):862–878.
58. Celada P. i wsp. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 29 (4), 2004, s. 252–265.

5. Kannabinoidy w onkologii i opiece paliatywnej –

Jerzy Jarosz, Fundacja EWDOMED Konstancin-Jeziorna

Nudności i wymioty spowodowane chemioterapią (CINV, ang. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting)

Receptory CB1 i CB2 układu endokannabinoidowego znajdują się między innymi w grzbietowym kompleksie nerwu błędnego pnia mózgu, gdzie integrowane są odruchy wymiotne. Aktywacja receptorów hamuje te odruchy [1]. Ten sam efekt można wywoływać podaniem egzogennych kannabinoidów. Kannabinoidy oddziałują też z układem dopaminergicznym, serotoninowym, noradrenergicznym i opioidowym – ważnymi szlakami zaangażowanymi w patofizjologię wymiotów. Ponadto równoległym mechanizmem przeciwwymiotnego działania kannabinoidów może być modulowanie uwalniania substancji P – kluczowego neurotransmitera w nudnościach i wymiotach wywołanych chemioterapią [2].

Ponieważ mechanizmy działania przeciwwymiotnego kannabinoidów różnią się od mechanizmów innych środków antiemetycznych, można odnosić korzyści lecznicze w przypadkach, gdy wymioty nie reagują na standardowe leczenie. Prawdopodobnie kannabinoidy mogą być też stosowane równolegle z lekami jako terapia uzupełniająca.

W 1986 r. izomer syntetycznego delta-9-THC (dronabinol) został zarejestrowany i zatwierdzony do leczenia nudności oraz wymiotów związanych z chemioterapią nowotworów. Wykazano wówczas, że był tak samo lub nawet bardziej skuteczny niż inne środki przeciwwymiotne dostępne w tamtym czasie; prochlorperazyna, a następnie metoclopramid, domperidon, chlorpromazyna. Chociaż u chorych, u których podawano kannabinoidy, odnotowywano więcej skutków ubocznych takich jak „uczucie haju”, zawroty głowy, uspokojenie (uczucie zrelaksowania lub senności) i dysforia (uczucie niepokoju lub niezadowolenia) badani preferowali leki na bazie konopi. Obserwacje skłaniały do stwierdzenia, że nie ma dowodów na poparcie stosowania kannabinoidów w pierwszej linii postępowania

przeciwwymiotnego, ale można je uznać za przydatne leczenie wspomagające „dla osób poddanych umiarkowanej i silnie emetogenicznej chemioterapii, które są odporne wobec innych metod leczenia przeciwwymiotnego” [3].

Na podstawie innego przeglądu wnioskowano, że kannabinoidy stanowią cenne leczenie CINV, pomimo działań niepożądanych takich jak senność i zaburzenia poznawcze [4]. Nie ma jednak dobrej jakości dowodów, na podstawie których można by zalecać lub odradzać stosowanie kannabinoidów w leczeniu CINV. Potrzebne są dalsze badania, aby ocenić skuteczność kannabinoidów w porównaniu z nowoczesnymi środkami przeciwwymiotnymi [4].

Autorzy stwierdzili, że podawane doustnie syntetyczne kannabinoidy – nabilon i dronabinol oraz domięśniowy lewonantradol – są skuteczniejsze od konwencjonalnych leków przeciwwymiotnych w chemioterapii, ale efekty uboczne (niektóre potencjalnie korzystne, a niektóre szkodliwe) występują częściej w przypadku stosowania kannabinoidów. Nabilon i dronabinol zostały zatwierdzone przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do stosowania w CINV opornych na konwencjonalną terapię przeciwwymiotną. W przypadku kannabinoidów problematyczne jest jednak ich doustne podawanie – z uwagi na zmienność wchłaniania z przewodu pokarmowego, niską biodostępność, długi okres półtrwania i trudności w odpowiednim samomiarowaniu minimalnych skutecznych dawek [5].

Konieczność prowadzenia dalszych badań potwierdzających skuteczność kannabinoidów z nowymi lekami przeciwwymiotnymi podkreśla wielu autorów. Chociaż istnieją pewne dowody sugerujące, że doustne kannabinoidy, z racji swego neurofizjologicznego działania, mogą odgrywać rolę w kontrolowaniu wymiotów, niezbędne są kolejne badania z randomizacją. Istnieje bowiem ograniczona liczba RCT i porównań ze starszymi schematami leczenia oraz brak standardowej praktyki raportowania w opublikowanej literaturze. Dalsze RCT powinny zbadać skuteczność i bezpieczeństwo doustnych kannabinoidów, aby zapewnić lepszy obraz ich działania przeciwko CINV [6].

Zastosowanie nabiximoli (połączenie THC z CBD w stosunku 1:1) w leczeniu wymiotów opóźnionych badali Duran i wsp. [7]. Chorym, którzy wymiotowali po podaniu jednodniowego kursu chemioterapii, do standardowego leczenia przeciwwymiotnego (kortykosteroidy, antagonisty 5HT₃ lub metoklopramid) podawano mieszaninę THC i CBD w postaci sprayu na słuzówkę jamy ustnej. Każde rozpylenie dostarczało 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD. Grupa kontrolna otrzymywała placebo.

Wyższy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej nabiximole doświadczył całkowitej odpowiedzi terapeutycznej podczas całego okresu obserwacji – 5/7 (71,4%) vs. 2/9 (22,2%) w grupie placebo. Częstość występowania działań niepożądanych była wyższa w grupie badanej (86% vs. 67%). Nie zgłoszono jednak żadnych poważnych zdarzeń. Średnia dzienna dawka wynosiła 4,8 rozpyleń, co odpowiada 12,9 mg THC i 12 mg CBD.

W innym badaniu oceniającym przydatność nabiximoli i samego THC (porównywanej z placebo) w leczeniu bólu u chorych z bólami nowotworowymi, badanie kwestionariuszem QLQ-C30 wykazało pogorszenie w zakresie nudności i wymiotów w grupie otrzymującej nabiximole w stosunku do grupy placebo. Takiego pogorszenia nie odnotowano w grupie otrzymującej samo THC [8].

Obszerny przegląd dokonany przez Narodową Akademię Nauk, Technologii i Medycyny USA potwierdził, że obecny stan badań nad zastosowaniem kannabinoidów w leczeniu nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią pozwala stwierdzić, że leki te są skutecznymi środkami przeciwwymiotnymi [9], ale z uwagi na brak jednoznacznych dowodów pochodzących z wysokiej jakości badań klinicznych nie mogą być jednoznacznie rekomendowane.

W 2020 r. panel ekspertów powołany przez American Society of Clinical Oncology (ASCO) stwierdził, że „dowody dotyczące stosowania medycznej marihuany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom u pacjentów z rakiem otrzymujących chemioterapię lub radioterapię pozostają niewystarczające do wydania zaleceń terapeutycznych”. Dotyczy to także stosowania medycznej marihuany w miejsce przebadanych i zatwierdzonych przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków kannabinoidów (dronabinolu i nabilonu) w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią lub radioterapią [10]. Multinational Association for Supportive Care in Cancer oraz European Society for Medical Oncology w swoich rekomendacjach leczenia nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią (CINV) także nie umieściły kannabinoidów [11].

W brytyjskich zaleceniach NICE wymieniony jest jedynie nabilon (niestosowany w Polsce), którego podawanie można rozważać jako lek dodatkowy w przypadku wymiotów nieustępujących po konwencjonalnym leczeniu. Co do innych preparatów zawierających kannabinoidy komitet nie był w stanie wydać żadnych praktycznych zaleceń, z uwagi na zbyt rzadkie ich stosowanie [12, 13].

Wytyczne dla lekarzy kanadyjskich dotyczące leczenia nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią odradzają stosowanie kannabinoidów jako terapii pierwszego lub drugiego rzutu ze względu na ograniczone dane dotyczące porównań z lekami pierwszego wyboru [14].

Klinicyści mogą rozważyć kannabinoidy medyczne w leczeniu opornych na leczenie CINV, uwzględniając następujące kwestie:

- z pacjentami została odbyta dyskusja na temat ryzyka i korzyści leczenia CINV,
- pacjenci przeszli rozsądną próbę leczenia przy pomocy standardowych terapii i mają przetrwały CINV,
- medyczne kannabinoidy są uzupełnieniem innych stosowanych terapii.

W wyborze preparatu zalecono nabilon lub dronabinol (nie dostępne w Polsce). Wytyczne kanadyjskie odradzają stosowanie nabiximoli i medycznej marihuany, ponieważ nie zostały wystarczająco dobrze zbadane [14].

Podsumowanie

Zastosowanie kannabinoidów może być rozważane jako wspomagające leczenie nudności/wymiotów opornych na terapię standardowe. Decyzja musi być poprzedzona informacją dla chorego, że żaden z preparatów dostępnych w Polsce nie był dostatecznie zbadany co do jego skuteczności w tym wskazaniu. Należy opisać planowany sposób ewaluacji wyników leczenia. W ocenie należy uwzględnić także inne efekty wpływające na jakość życia pacjenta, możliwości funkcjonowania i satysfakcję z leczenia.

Piśmiennictwo

1. Sanger GJ. Endocannabinoids and the gastrointestinal tract: what are the key questions? *Br J Pharmacol.* 2007; 152:663–70.
2. Van Sickle DD, Duncan M, Kingsley PJ, i wsp. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science.* 2005; 310:329–32.
3. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11).
4. Schussel V, Kenzo L, Santos A, i wsp. Cannabinoids for nausea and vomiting related to chemotherapy: overview of systematic reviews. *Phytother Res.* 2018; 32:567-576.
5. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, i wsp. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 16-21.
6. Chow R, Valdez C, Chow N, i wsp. Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2020; 28:2095-2103.
7. Duran M, Perez E, Abanades S. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70(5): 656–663.
8. 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. *Journal of Pain and Symptom Management* 2010; 39: 167-179.
9. The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research.* Washington, DC: The National Academies Press, 2017.
10. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, i wsp. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020; 38:2782-2797.
11. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, i wsp.; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v119–v133.
12. Cannabis-based medicinal products. NICE guideline (NG144) Published: 11 November 2019 Last updated: 22 March 2021.
13. Allan GM, Ramji J, Perry J i wsp. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Canadian Family Physician. Le Médecin de famille canadien.* 2018; 64.

Wyniszczenie nowotworowe (CAC, ang. Cancer-related Anorexia/Cachexia)

Definicja wyniszczenia nowotworowego podkreśla, że jest to „wieloczynnikowy zespół charakteryzujący się mimowolną utratą masy ciała, poprzez trwającą utratę masy mięśniowej, z utratą tkanki tłuszczowej lub bez niej” [1]. Wyniszczenie w chorobie nowotworowej (CAC) jest wywoływane przez interakcje między guzem a żywicielem, które prowadzą do postępującego pogorszenia stanu fizycznego i upośledzenia funkcji narządów. Wyniszczenie jest też powodem obniżonej jakości życia (QoL, ang. Quality of Life) i rozwoju tolerancji na leczenie. Wiąże się również ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością [2].

Układ endokannabinoidowy bierze udział w stymulowaniu wielu aspektów przyjmowania pokarmu, zarówno homeostazy (odczuwania niedostatecznego bilansu energetycznego i obciążenia żołądkowo-jelitowego), jak i hedonicznego (tj. wyczuwania istotności i motywacyjnej wartości składników odżywczych) [3].

Większość osób, które stosowały marihuanę, zna jej działanie pobudzające apetyt i objawy tzw. gastrofazy (ang. munchies) – napadów „wilczego apetytu po zapaleniu skręta”. Jednocześnie jednak wykazano, że palacze marihuany są mniej podatni na otyłość i zespół metaboliczny niż osoby niebędące użytkownikami konopi [4].

Występowanie tych zjawisk skłoniło do prób wykorzystania kannabinoidów w leczeniu wyniszczenia. Pierwszym zarejestrowanym w 1992 r. w USA (FDA) wskazaniem do medycznego stosowania syntetycznego THC – dronabinolu – było leczenie anoreksji u chorych na AIDS [5]. Chociaż wykazano, że dronabinol w porównaniach z placebo zwiększał jedynie apetyt, ale nie masę ciała, wskazanie to pozostaje aktualne do dzisiaj. Jego użyteczność kliniczna zmalała jednak wobec zasadniczych zmian w możliwościach leczenia i obrazie klinicznym AIDS.

Próby wykorzystywania konopi w leczeniu wyniszczenia nowotworowego

Szeroko cytowanym kontrolowanym badaniem skuteczności dronabinolu było randomizowane badanie 469 osób z zaawansowanym rakiem i utratą masy ciała [6]. Porównywano skuteczność 2,5 mg dronabinolu z octanem megestrolu (800 mg) lub podawaniem obydwu tych środków jednocześnie. Poprawę łaknienia uzyskano u 49% osób otrzymujących dronabinol, 75% otrzymujących megestrol i 66% otrzymujących wymienione leki jednocześnie. Przyrost masy większy niż 10% zaobserwowano u 3% przyjmujących konopie i 11% otrzymujących megestrol. Dronabinol nie zwiększał istotnie masy ciała nawet u chorych ze zwiększonym apetytem.

Inne porównanie działania wyciągu z konopi, THC i placebo u 243 chorych z zespołem kacheksja-anoreksja w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuc nie wykazało różnic w poprawie apetytu ani jakości życia [7].

W innym badaniu u pacjentów z anoreksją-kacheksją i zaawansowaną chorobą nowotworową dwa razy dziennie stosowano kapsułki z olejowym wyciągiem THC – 9,5% i CBD – 0,5% [8]. U uczestników obserwowano zwiększony apetyt, poprawę nastroju i jakości życia oraz mniejsze nasilenie bólu i zmęczenia. Wielu pacjentów zgłaszało skutki uboczne: zmęczenie, zawroty głowy, dezorientację, lęk, halucynacje. Objawy te występowały z częstotliwością 3 na 4 pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg THC i u 3 na 13 otrzymujących 5 mg THC na dobę.

Dane obserwacyjne zebrane w Holandii, gdzie stosowane są preparaty o różnych proporcjach kannabinoidów (THC:CBD), wskazują, że szczepki o wysokiej zawartości CBD słabiej stymulują apetyt (przy większym działaniu uspokajającym) niż te bogate w THC [9]. Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem, obniżonym łaknieniem i zmianami chemosensorycznymi byli randomizowani metodą podwójnie ślepej próby do otrzymywania THC (2,5 mg Marinolu; n = 24) lub kapsułek doustnych placebo (n = 22) dwa razy dziennie przez 18 dni. Badanie ukończyło 21 pacjentów. W porównaniu z placebo pacjenci leczeni THC zgłaszali poprawę percepcji chemosensorycznej i „lepszy smak” żywności. Wzrósł u nich apetyt przed posiłkami i zwiększyła się ilość spożywanych kalorii oraz białka w posiłkach. W grupie THC odnotowano także poprawę jakości snu i relaksacji. Wyniki badania jakości życia (QoL) i całkowite spożycie kalorii poprawiły się zarówno w grupie THC, jak i placebo [10].

Ostatni przegląd systematyczny i metaanaliza opublikowanych doniesień zarówno z badań randomizowanych (4 badania), jak i nierandomizowanych (6 badań) na temat roli kannabinoidów w leczeniu wyniszczenia nowotworowego wskazuje na brak wysokiej jakości dowodów. Nie pozwala to formułować jednoznacznych zaleceń wspierających stosowanie samych kannabinoidów w celu poprawy wyników leczenia pacjentów z wyniszczeniem nowotworowym CAC [11].

W raporcie Narodowej Akademii Nauk, Technologii i Medycyny USA konkluzje dotyczące roli kannabinoidów w leczeniu utraty apetytu są następujące:

- Istnieje ograniczona liczba dowodów na to, że Cannabis i kannabinoidy są skuteczne w poprawie apetytu i zmniejszaniu utraty wagi związanych z HIV/AIDS.
- Nie ma wystarczającej liczby dowodów, aby podtrzymać lub zanegować wnioski, że kannabinoidy stanowią skuteczne leczenie zespołu kacheksja-anoreksja wywołanego nowotworem [12].

- Autorzy uproszczonych wytycznych dla lekarzy kanadyjskich nie umieścili wskazań do stosowania kannabinoidów w leczeniu wyniszczenia, uważając, że wyniki badań kontrolowanych są na ogół niespójne [13].

Podsumowanie

Dostępne dowody naukowe nie pozwalają obecnie zarekomendować preparatów marihuany jako samodzielnych preparatów w leczeniu zespołów kacheksja-anoreksja u chorych na nowotwory złośliwe. Można jednak oczekiwać, że wielokierunkowe efekty działania kannabinoidów (przeciwwymiotne, oreksjogenne, przeciwbólowe, poprawiające nastrój) mogą pozytywnie wpływać na jakość życia chorych i z takim oczekiwaniem (wskazaniem) mogą być brane pod uwagę jako leczenie uzupełniające. Terapie multimodalne integrujące kannabinoidy z innymi strategiami leczenia mogą mieć większy potencjał.

Piśmiennictwo

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, i wsp. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12:489–495.
2. Scherbakov N, Doehner W. Cachexia as a common characteristic in multiple chronic disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 9:1189–1191.
3. Di Marzo V, Ligresti A, Cristino L. The endocannabinoid system as a link between homeostatic and hedonic pathways involve in energy balance regulation. *Int. J. Obes.* 2009; 33 (2): 18-24.
4. Vidot DC, Prado G, Hlaing WM, Florez HJ, Arheart KL, Messiah SE. Metabolic syndrome among marijuana users in the United States: an analysis of national health and nutrition examination survey data. *Am J Med.* 2016; 129:173-179.
5. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, i wsp. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage.* 1995; 10:89-97.
6. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, i wsp. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 2002; 20:567-573.
7. Strasser F, Lufner D, Possinger K i wsp. Comparison of orally administered cannabis extract with delyta-9-hydrocannabinol in treating patients with cancer related anorexia-cachexia syndrome; a multicenter, phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-in- Cachexia- Study- Group. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 3394 – 3400.
8. Bar-Sela G, Zalman D, Semenysty V, Ballan E. The effects of dosage-controlled cannabis capsules on cancer-related cachexia and anorexia syndrome in advanced cancer patients: pilot study. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:153473541988.
9. Brunt TM, van Genugten M, Höner-Snoeken Ki wsp. Therapeutic satisfaction and subjective effects of different strains of pharmaceutical-grade cannabis. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34:344-349.
10. Brisbois TD, de Kock JH, Watanabe 2 i wsp. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Annals of Oncology* 2011; 22: 2086–2093, 2011.
11. Simon L, Baldwin C, Kalea AZ. Cannabinoid interventions for improving cachexia outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022 Feb; 13(1): 23–41.
12. The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies.

13. Allan GM, Ramji J, Perry D i wsp. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Canadian Family Physician. Le Médecin de famille canadien.* FEB 2018.

Opieka paliatywna

Opieka paliatywna to dążenie do poprawienia jakości życia chorych (dorosłych i dzieci) oraz ich rodzin w sytuacji, gdy borykają się z problemami związanymi z chorobą zagrażającą życiu. Opieka obejmuje zapobieganie i łagodzenie cierpienia poprzez wczesną identyfikację, poprawną ocenę i leczenie bólu oraz innych problemów – czy to fizycznych, psychospołecznych, czy duchowych [1].

Opieka paliatywna jest aktywnym, wielowymiarowym (holistycznym, interdyscyplinarnym) podejściem do poprawy jakości życia pacjentów z chorobami zagrażającymi życiu, gdy nie ma możliwości uzyskania remisji, stabilizacji lub modyfikowania przebiegu choroby [2].

Zainteresowanie marihuaną w opiece paliatywnej zrodziło się z kilku powodów. Największe oczekiwania związane są z coraz lepiej poznaną rolą układu kannabinoidowego w regulacji funkcjonowania układu nerwowego i immunologicznego oraz możliwościami jego wykorzystania w leczeniu objawowym (ból, zapalenie, wyniszczenie, wymioty, depresja). Niezwykle „atrakcyjna” wydaje się możliwość jednoczesnego oddziaływania na wiele objawów choroby. Przez wielu marihuana jest postrzegana jako forma leczenia uzupełniającego konwencjonalnie stosowane środki. Istnieją podstawy do rozważenia stosowania marihuany w leczeniu nudności i wymiotów oraz bólu jako uzupełnienie leczenia pierwszego rzutu u chorych na nowotwory. W przypadku utraty apetytu i wyniszczenia dowody na skuteczność odnoszą się jedynie do chorych z HIV/AIDS.

Istnieją obiecujące przesłanki dla zastosowań kannabinoidów w leczeniu neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią oraz zaburzeń snu. Literatura w tej materii jest jeszcze zbyt ograniczona, aby zalecić lub odradzać kannabinoidy w takich wskazaniach. Niewiele jest doniesień o przydatności konopi w przypadku zaburzeń poznawczych, lęku, depresji i zmęczenia związanego z chorobą nowotworową. Działania uboczne konopi są dobrze poznane i udokumentowane; choć liczne, są jednak zwykle łagodne. Korzystne efekty terapeutyczne w wielu sytuacjach wydają się przewyższać ryzyko [3].

Zastosowanie konopi w opiece paliatywnej zbiegło się z rosnącymi obawami dotyczącymi potencjalnie nadmiernego i długoterminowego stosowania leków opioidowych. W szczególności lekarze byli zaniepokojeni zaparciami indukowanymi przez opioidy i innymi zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego, a także działaniem immunosupresyjnym, zjawiskiem hiperalgezji i hipogonadyzmu poopiodowego. Niepokój budzą także liczne doniesienia o niewłaściwym używaniu leków opioidowych, potencjalnym uzależnieniu i przedawkowaniu – także wśród chorych na nowotwory [4].

Wyniki szeroko cytowanej metaanalizy opublikowanej w 2015 r. ostudziły nieco entuzjazm, z jakim lekarze opieki paliatywnej i ich pacjenci oczekiwali wszechstronnego i bezpiecznego lekarstwa. W materiałach obejmujących 79 badań (6462 uczestników) wykazano wprawdzie poprawę w większości analizowanych objawów, jednak obserwowane różnice nie osiągały znamienności statystycznej. Można było uznać, że istnieją umiarkowanej wiarygodności dowody popierające stosowanie kannabinoidów w leczeniu przewlekłych bólów i spastyczności. Dowody sugerujące ustępowanie nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią, przyrost wagi u chorych z HIV i poprawę zaburzeń snu były niewystarczającej jakości [4].

Zachęcających informacji przemawiających za stosowaniem konopi dostarczają doświadczenia autorów z Izraela. W tym kraju lekarze mają dostęp do szerokiej gamy preparatów kannabinoidowych oraz wydanych przez Ministerstwo Zdrowia zasad stosowania konopi do celów medycznych (Landshaft Y., Albo B., Mechoulam R., Afek A. *The Updated Green Book (May 2019): The Official Guide to Clinical Care in Medical Cannabis*).

W badaniu przeprowadzonym w jednym ze szpitali onkologicznych w Izraelu stwierdzono, że spośród leczonych tam 17 tys. pacjentów u 279 (1,7%) podawano preparaty konopi zatwierdzone do zastosowań medycznych [5]. Wskazaniami do ich użycia były: ból – 76%, anoreksja – 56%, ogólne osłabienie – 52% i nudności w 41% przypadków. Podkreślono, że u większości chorych istniało jednocześnie kilka wskazań do podania kannabinoidów, co jest zjawiskiem typowym dla medycyny paliatywnej. Skuteczność leczenia oceniano pięciostopniową skalą Likerta. Znaczną poprawę uzyskano w leczeniu:

- bólu i poprawie ogólnego samopoczucia (u 70% pacjentów),
- zaburzeń apetytu (u 60% pacjentów),
- nudności i wymiotów (u 50% pacjentów),
- lęku (u 44% pacjentów).

Trzeba jednak zauważyć, że po sześciu miesiącach leczenia mniej niż połowa pacjentów złożyła wniosek o przedłużenie zezwolenia na dalsze stosowanie konopi [5].

Uzyskane dane nie stanowią wystarczających dowodów na skuteczność kannabinoidów w leczeniu określonych objawów, jednak zachęcają do ich użycia w leczeniu paliatywnym wybranych pacjentów z nowotworem.

W innym badaniu przeprowadzono wywiady telefoniczne z 211 chorymi zakwalifikowanymi do leczenia medycznymi preparatami konopi, a po 6–8 tygodniach leczenia przeprowadzono drugi wywiad oceniający. Tylko 106 chorych (50%) kontynuowało leczenie i uczestniczyło w drugim wywiadzie. Powodem rezygnacji

25 pacjentów (12%) w pierwszym tygodniu leczenia były skutki uboczne lub brak jakiegokolwiek poprawy klinicznej. Obserwowane efekty uboczne to: ostra psychoza, ataki gniewu, zawroty głowy, senność, zasłabnięcia, suchość w gardle, nudności i wymioty oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

W drugim wywiadzie pytano o wymioty, zaburzenia nastroju, zmęczenie, utratę wagi, utratę apetytu, zaparcia, zaburzenia funkcji seksualnych, zaburzenia snu, świąd oraz bóle neuropatyczne i nocycyptywne. Pacjenci raportowali znaczącą poprawę w zakresie wszystkich tych objawów. Najwyższą skuteczność wykazano u chorych zgłaszających wysoki poziom depresji lub lęku.

Z wyjątkiem osłabienia pamięci u pacjentów w trakcie przedłużonego leczenia nie odnotowano istotnych objawów ubocznych. Duża poprawa w zakresie objawów fizycznych może być częściowo związana z indukowaną konopiami euforią, jednak z medycznego punktu widzenia ogólne obniżenie poziomu stresu jest ważne w opiece paliatywnej, zaś wyjaśnienie mechanizmów tej poprawy ma mniejsze znaczenie [6].

Systematyczny przegląd i metaanaliza badań opublikowanych do 2017 r. dotyczących zastosowań kannabinoidów w medycynie paliatywnej (nie tylko u chorych na nowotwory) zidentyfikowały 108 takich prac. Do analizy zakwalifikowano 9 badań obejmujących łącznie 1561 uczestników.

W grupie chorych na nowotwory nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną kannabinoidami a grupą placebo w zakresie poprawy apetytu, zwiększenia liczby przyjmowanych kalorii, zmniejszenia nasilenia nudności i wymiotów, zmniejszenia bólu o ponad 30% ani poprawy snu. Poprawę apetytu i przyrost masy ciała obserwowano natomiast u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem HIV.

W zakresie działań ubocznych w grupie chorych na nowotwory nie stwierdzono różnic między kannabinoidami a placebo w nasileniu zawrotów głowy czy pogorszeniu stanu psychicznego. Autorzy przeglądu konkludują, że nie znaleźli przekonujących, obiektywnych, wysokiej jakości dowodów na to, że kannabinoidy mają wartość w leczeniu anoreksji lub kacheksji u pacjentów z chorobą nowotworową lub zakażonych wirusem HIV [7].

Wybór preparatu i dawkowanie kannabinoidów

Badania dotyczące stosowania kannabinoidów w leczeniu bólów nowotworowych wskazują, że najlepsze efekty terapeutyczne (skuteczność vs. działania uboczne) uzyskuje się, stosując niskie i średnie dawki THC lub THC+CBD.

Pionierskie badanie Noyesa i wsp. jako optymalną dawkę wskazało 10 mg THC w jednorazowej dawce dobowej [8]. W badaniu Potenoy i wsp. dotyczącym stosowania nabiximoli w leczeniu bólów nowotworowych (spray naśluzówkowy)

najlepsze efekty uzyskiwano przy stosowaniu niskich (1–4 rozpyleń na dobę) lub średnich dawek (6–10 rozpyleń). Każde rozpylenie aerozolu zawiera 2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) oraz 2,5 mg kannabidiolu (CBD) [9].

W badaniu izraelskim porównywano skuteczność preparatów o różnej zawartości kannabinoidów oraz stosowane dawki. Pacjenci podzieleni byli na trzy grupy w zależności od rodzaju stosowanego produktu konopi:

- grupa I: preparaty z przewagą THC – produkty o zawartości THC:CBD odpowiednio 20%:4%, 15%:3% i 10%:2%,
- grupa II: preparaty o zrównoważonych proporcjach THC:CBD odpowiednio 10%:10% i 5%:5%,
- grupa III: preparaty z przewagą CBD – o proporcji THC:CBD odpowiednio 1%:20%, 5%:10% i 3%:15%.

Badani zgłaszali znaczącą poprawę w zakresie średniej intensywności bólu, jakości i czasu trwania snu oraz wskaźników niepokoju. Nie stwierdzono znaczącej zmiany w zakresie intensywności najsilniejszych bólów, przyrostu masy ciała, wskaźnika BMI, skali katastrofizacji bólu, długości snu, depresji, niepełnosprawności i jakości życia.

Miesięczne dawki THC i CBD były znacząco różne między trzema grupami:

- w grupie I pacjenci przyjmowali średnio 600 (400–725) mg CBD/miesiąc; tj. w przeliczeniu na masę ciała 7,8 (5,7–11) mg/kg/miesiąc i 3000 (2000–3600) mg THC/miesiąc; tj. 39 (29–56) mg/kg/miesiąc,
- w grupie II 2000 (1500–2000) mg CBD/miesiąc; 30 (20–36) mg/kg/miesiąc i 2000 (1400–2000) mg THC/miesiąc; tj. 29 (20–36) mg/kg/miesiąc,
- w grupie III 2000 (2000–3000) mg CBD/miesiąc; tj. 40 (26–46) mg/kg/miesiąc i 1000 (600–1000) mg THC/miesiąc; tj. 12 (8,4–15) mg/kg/miesiąc.

Autorzy postulują, aby w leczeniu pacjentów onkologicznych z dużym nasileniem objawów fizycznych wybierać leczenie typu III (preparaty z przewagą CBD), a nie leczenie typu I (przewaga THC) czy typu II (zrównoważone proporcje THC:CBD). Jeśli jednak główną skargą pacjenta jest krótki czas snu, preferowane są preparaty typu I. Przyszłe badania powinny oceniać rolę różnych metod leczenia medycznymi preparatami konopi [10].

Podobne do omówionych powyżej wyniki uzyskano w obserwacjach długoterminowych, prowadzonych podczas wielośrodkowego, prospektywnego badania przeprowadzonego przez ten sam zespół badaczy w okresie 2019–2020 [11].

W australijskim badaniu oceniającym metody pomiaru obciążenia objawami choroby bazujące na skali oceny ESAS (ang. Edmonton Symptom Assessment System) opisano wysokość tolerowanych przez chorych dawek kannabidiolu (CBD) i tetrahydrokannabinolu (THC). W badaniu uczestniczyło 21 chorych (CBD, n = 16; THC, n = 5) zakwalifikowanych do opieki paliatywnej i wspomagającej w australijskim Mater Health Service w Brisbane. Kannabinoidy podawano doustnie w postaci roztworów olejowych. Osiemnastu chorych (86%) uzyskało założoną poprawę (zmniejszenie nasilenia objawów o min. 6 punktów w skali ESAS). Mediana maksymalnej tolerowanej dawki CBD wynosiła 300 mg/dzień (zakres 100–600 mg), podczas gdy mediana maksymalnej tolerowanej dawki THC wynosiła 10 mg/dzień (zakres 5–30 mg). Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi były: senność, obniżenie nastroju, nadciśnienie tętnicze, nudności, wymioty i bóle brzucha. Nie obserwowano poważnych (powyżej 2 klasy) efektów ubocznych (działania o nasileniu umiarkowanym, przy których wskazana jest minimalna, miejscowa lub nieinwazyjna interwencja) [12].

Autorzy kanadyjscy dokonali próby określenia optymalnych zawartości podstawowych kannabinoidów (THC i CBD) w używanych do waporyzacji produktach konopnych. Na podstawie analizy 26150 samoobserwacji przedstawionych przez 2431 pacjentów autorzy dokonali analizy skuteczności leczenia sześciu objawów często spotykanych wśród pacjentów opieki paliatywnej, takich jak: bóle neuropatyczne, anoreksja, objawy lękowe, objawy depresyjne, bezsenność i retrospekcje związane ze stresem pourazowym (PTSD). Uczestnicy badania stosowali produkty o różnej, określonej procentowo zawartości THC i CBD – od 100% CBD po 100% THC. Do oceny nasilenia objawów używano skali numerycznej (NRS: 0–10 punktów). Za pozytywną odpowiedź na leczenie przyjęto uważać zmniejszenie nasilenia objawu o 3 punkty.

Z sześciu testowanych objawów zwiększanie zawartości THC w stosunku do CBD istotnie zwiększało skuteczność leczenia bólu neuropatycznego (OR: 3,5), bezsenności (OR: 2,93) i objawów depresyjnych (OR: 1,63; 95% CI: 1,07–2,49; p = 0,022). Zwiększony współczynnik THC:CBD nie łączył się z istotną poprawą w przypadku anoreksji. Odpowiedź na objawy lękowe była najlepsza przy 50% zawartości THC i 50% CBD [13].

Podsumowanie

Zastosowanie kannabinoidów w opiece paliatywnej nie jest dostatecznie udokumentowane zarówno co do skuteczności w zwalczaniu poszczególnych objawów choroby, jak i poprawy jakości życia pacjentów.

Decyzje co do ich stosowania muszą być podejmowane indywidualnie w porozumieniu lekarza z pacjentem.

Piśmiennictwo

1. WHO 05.08.2020 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care> (dostęp 16.07.2022).
2. Van Mechelen W, Aertgeerts B, De Ceulaer i wsp. Defining the palliative care patient: a systematic review. *Palliat Med* 2013;27:197–208.
3. Kleckner AS, Kleckner JR, Kamen ChS i wsp. Opportunities for cannabis in supportive care in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11: 1–29.
4. Carmichael A-N, Morgan L, Del-Fabro E. Identifying and assessing the risk of opioid abuse in patients with cancer: an integrative review. *Subst Abuse Rehabil*. 2016; 7: 71–79.
5. Whiting PE, Wolff RE, Deshpande S i wsp. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358
6. Waissengrin B, Urban D, Leshem Y, i wsp. Patterns of Use of Medical Cannabis Among Israeli Cancer Patients: A Single Institution Experience] *Pain Symptom Manage* 2015 ; 49:223-230.
6. Bar-Sela G, Vorobeichik M, Drawsheh S i wsp. The Medical Necessity for Medicinal Cannabis: Prospective, Observational Study Evaluating the Treatment in Cancer Patients on Supportive or Palliative Care. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013: 1–8.
7. Mucke M, Weier M, Carter Ch i wsp. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(2): 220–234.
8. Noyes R, Brunk SF, Avery DA i wsp. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18(1):84-89.
9. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S i wsp. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012; 13: 438–449.
10. Aviram J, Lewitus GM, Vysotski J i wsp. Short-Term Medical Cannabis Treatment Regimens Produced Beneficial Effects among Palliative Cancer Patients. *Frontiers Pharmaceuticals* 2020; 3: , 435-51.
11. Aviram J, Lewitus GM, Vysotski Y, i wsp. The Effectiveness and Safety of Medical Cannabis for Treating Cancer Related Symptoms in Oncology Patients. *Front. Pain Res*. 3:861037.
12. Good PD, Greer RM, Huggett GE, Hardy JR. An open-label pilot study testing the feasibility of assessing total symptom burden in trials of cannabinoid medications in palliative care. *Journal of Palliative Medicine*. 2020;23(5):650–655.
13. Casarett DJ, Beliveau JN, Arbus M. Benefit of Tetrahydrocannabinol versus Cannabidiol for Common Palliative Care Symptoms. *J Palliat Med*. 2019; 22(10): 1180-1184.

Działanie przeciwnowotworowe

Naukowcy muszą szybko zebrać fakty dotyczące ryzyka i korzyści związków kannabinoidowych u pacjentów z rakiem, w przeciwnym razie media nienaukowe stworzą własne „fakty” [1].

W 1975 r. Munson i wsp. wykazali, że kannabinoidy hamują wzrost komórek gruczolakoraka płuc Lewis *in vitro*, a także *in vivo*. Po podaniu doustnym delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC), delta-8-tetrahydrokannabinolu i kannabinolu (CBN) (ale nie kannabidiolu [CBD]) wzrost gruczolakoraka u myszy był hamowany. Działania takiego nie obserwowano po podaniu kannabidiolu (CBD). Zwierzęta otrzymujące delta-9-THC przez 10 kolejnych dni, począwszy od dnia po implantacji nowotworu, wykazywały zależne od dawki opóźnienie wzrostu nowotworu i dłuższy średni czas przeżycia. Czas ten zwiększał się o 36% przy dawce 100 mg/kg, o 25% przy 200 mg/kg i o 27% przy 50 mg/kg [2].

Wyniki tego badania nie sprowokowały jednak badaczy do dalszych poszukiwań. Zainteresowanie właściwościami przeciwnowotworowymi kannabinoidów wzrosło po odkryciu istnienia endogennego systemu kannabinoidowego i klonowaniu specyficznych receptorów.

Od tego czasu wykazano, że niektóre z poznanych kannabinoidów (THC, CBD, CBG i inne) wywierają działanie przeciwproliferacyjne i proapoptotyczne w różnych typach raka (płuc, tarczycy, skóry, trzustki, macicy, piersi, prostaty i jelita grubego, a także glejakach i chłoniakach) *in vitro* lub w badaniach na zwierzętach. Istnieją też dowody na zdolność kannabinoidów do zakłócenia neowaskularyzacji nowotworu, hamowania migracji komórek rakowych, adhezji, inwazji i przerzutów. Dzieje się tak poprzez oddziaływanie na receptory CB1 i CB2 regulujące fizjologiczne funkcje układu nerwowego i obrony immunologicznej, a także receptory CB powstające w komórkach nowotworowych. Artykuł Nahlera [3] szczegółowo omawia stan badań w tym obszarze.

Niemal całkowicie brak jest badań klinicznych przeprowadzonych na ludziach.

Wykorzystanie kannabinoidów w leczeniu przeciwnowotworowym jest obecnie na wczesnym etapie badań klinicznych i tylko w ramach takich badań może być stosowane.

Pierwszym opublikowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym na ludziach było badanie I/II fazy oceniające profil bezpieczeństwa podawania THC i jego działanie przeciwnowotworowe. W badaniu uczestniczyło dziewięciu chorych z nawracającym glejakiem wielopostaciowym i niepomyślnym rokowaniem (przewidywany

czas przeżycia 6–12 miesięcy), progresją potwierdzoną badaniem rezonansem magnetycznym i brakiem możliwości skutecznego leczenia.

Syntetyczny THC podawano przez cewnik umieszczony śródoperacyjnie w jamie po resekcji guza. Badanie wykazało bezpieczeństwo podawanego kannabinoidu. THC nie indukował wzrostu guza ani nie zmniejszał przeżycia pacjentów. Nie stwierdzono znaczących efektów psychotropowych [4].

W 2021 r. opublikowano wynik badania oceniającego łączne podawanie nabiximoli (lek oparty na wyciągach z konopi, zawierający wystandaryzowane dawki THC i CBD w proporcji 2,7 mg THC:2,5 mg CBD) zawartych w pojedynczym rozpyleniu – sprayu z temozolomidem w leczeniu nawracającego glejaka wielopostaciowego [5].

Sześciu pacjentów włączonych do części 1. (badanie otwarte) otrzymało spray nabiximoli i zostało uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa. Dwudziestu jeden pacjentów zrandomizowano do drugiego badania; dwunastu otrzymało nabiximole, a dziewięciu placebo. Jeden rok przeżyło 10 z 12 (83,3%) pacjentów przyjmujących nabiximole. Z grupy dziewięciu chorych otrzymujących placebo jeden rok przeżyło tylko czterech (44,4%). Różnica osiągnęła nominalną istotność statystyczną ($p = 0,042$).

Ostrzeżenia związane ze stosowaniem kannabinoidów w leczeniu onkologicznym

W badaniu obserwacyjnym z Izraela stwierdzono, że jednoczesne stosowanie konopi indyjskich z inhibitorami punktów kontrolnych odporności może zmniejszać skuteczność kliniczną immunoterapii. W modelu wieloczynnikowym konopie indyjskie były jedynym istotnym czynnikiem, który zmniejszał odsetek odpowiedzi (RR, ang. response rate) w immunoterapii: 37,5% w grupie z samym niwolumabem w porównaniu z 15,9% w grupie niwolumab+konopie ($p = 0,016$, OR = 3,13, 95% CI = 1,24–8,1). Stosowanie konopi nie miało istotnego wpływu ani na czas przeżycia bez progresji, ani na przeżycie całkowite [6].

Innym, wyraźnym ostrzeżeniem związanym ze stosowaniem kannabinoidów u chorych poddawanych immunoterapii są wyniki badania wskazujące, że może być ono związane z gorszymi wynikami leczenia onkologicznego [7].

Obserwowano 102 chorych z zaawansowanymi nowotworami, u których stosowano immunoterapię anty-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab), anty-PD-L1 (durwalumab lub atezolizumab) lub kombinację anty-PD-1 i anty-CTLA4 (ipilimumab i niwolumab). Trzydziestu czterech uczestników badania przed rozpoczęciem leczenia stosowało już konopie. Największą grupę stanowili chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ($n = 73$), dalej pacjenci z czerniakiem

(n = 25), rakiem nerki (n = 4) i 2 z innymi nowotworami. W grupie stosujących marihuanę liczby te wynosiły odpowiednio: 20, 9, 2 i 3.

U pacjentów stosujących konopie obserwowano istotnie krótszy czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) niż u chorych niestosujących konopi (3,4 mies. vs. 13,1 mies.) oraz czas przeżycia (6,6 mies. vs. 28,5 mies.). Stosowanie konopi zmniejszyło natomiast liczbę i nasilenie działań niepożądanych związanych z immunoterapią.

Powyższe wyniki dowodzą, iż stosowanie konopi powinno być dokładnie i ostrożnie rozważone u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi leczonych immunoterapią [7].

Dlaczego i jak pacjenci onkologiczni stosują kannabinoidy?

Obecna praktyka wskazuje, że kannabinoidy są szeroko stosowane przez pacjentów onkologicznych. Można szacować, że 13 do 24% tej populacji stosuje konopie.

Przegląd dokonany przez autorów z Kanady [8] miał na celu ustalenie, z jakich powodów chorzy z rozpoznaniem nowotworem stosują kannabinoidy – czy ich motywacje pokrywają się z udowodnionymi wskazaniami medycznymi oraz jakie sposoby podawania są wykorzystywane.

Spośród 163 analizowanych publikacji (najwięcej pochodziło z USA i Kanady, dalej z Australii, Izraela, Wielkiej Brytanii, Danii i Francji) prawie wszystkie zastosowania motywowane były (98,2%) próbami poprawy zdrowia fizycznego, w tym:

- złagodzenia nudności i wymiotów – 79,8%,
- obniżenia bólu – 73,6%,
- poprawy łaknienia i odżywiania – 54%,
- poprawy snu – 34,4%,
- poprawy funkcji seksualnych i libido – 3,1%.

Tylko 1,8% badanych wskazało na „poprawę kontaktów społecznych” jako motywację do stosowania kannabinoidów. Badacze przyjęli, że leczenie nudności, wymiotów, bólu oraz poprawa apetytu znajdują uzasadnienie w standardach medycznych.

Najczęściej wykorzystywaną drogą przyjmowania kannabinoidów przez badanych była droga doustna: tabletki, oleje, kapsułki żelatynowe, napary i ciasteczka. Na drugim planie znalazła się droga wziewna – palenie, waporyzacja (obecnie w Polsce jest to najczęściej polecany sposób aplikacji). Do rzadkich sposobów należy aplikacja przezskórna (maści), doodbytnicza (czopki) i dospojówkowa (krople do oczu). W sumie opisano 11 sposobów aplikacji [7].

Podsumowanie

Wykorzystanie kannabinoidów jako leków przeciwnowotworowych jest obecnie na wczesnym etapie badań klinicznych i tylko w takich warunkach może być stosowane.

Stosowanie kannabinoidów może być uzasadnione w leczeniu objawów związanych z chorobą nowotworową, takich jak nieustępliwe nudności, wymioty i leczenie wspomagające (adjuwantowe) w łagodzeniu bólów nowotworowych. W takich przypadkach należy rozważyć również konsekwencje wynikające z immunosupresyjnego działania kannabinoidów.

Pacjenci onkologiczni często stosują kannabinoidy z własnej inicjatywy lub pod wpływem różnego rodzaju reklam. Motywacje chorych są bardzo silne i w pełni zrozumiałe. Lekarze nie powinni lekceważyć oczekiwań chorych, lecz pomagać im w racjonalizacji zachowań.

Piśmiennictwo

1. Hinz B, Ramer R. Anti-tumour actions of cannabinoids REVIEW ARTICLE. *British Journal of Pharmacology* 2019; 176: 1384–1394.
2. Munson L, Harris MA, Friedman i wsp. Antineoplastic activity of cannabinoids. *Journal of the National Cancer Institute* 1975; 55: 597–602.
3. Nahler G. Cannabidiol and Other Phytocannabinoids as Cancer Therapeutics. *Pharmaceutical Medicine* 2022; 36: 99–129.
4. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, i wsp. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br. J. Cancer*. 2006; 95:197–203.
5. Twelves Ch, Sabel M, Checketts D i wsp. A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *Br J Cancer* 2021 ; 124(8): 1379–1387.
6. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis impacts tumor response rate to nivolumab in patients with advanced malignancies. *Oncologist*. 2019; 24:549-554.
7. Bar-Sela G, Cohen I, Campisi-Pinto S, i wsp. Cannabis consumption used by cancer patients during immunotherapy correlates with poor clinical outcome. *Cancers (Basel)*. 2020; 12:2447. 8. Vinette B, Cote J, El-Akhras A i wsp. Routes of administration, reasons for use, and approved indications of medical cannabis in oncology: a scoping review. *BMC Cancer* 2022;22(1): 319.

Leczenie bólów nowotworowych (ang. cancer pain)

Różnego rodzaju bóle są częstym objawem występującym u chorych na nowotwory i zazwyczaj znacząco wpływają na pogorszenie jakości ich życia. Ocenia się, że w czasie leczenia przeciwnowotworowego 55% pacjentów odczuwa bóle, a w zaawansowanych stadiach i okresie terminalnym choroby odsetek ten przekracza 66%. Niemal 40% osób określa natężenie swoich dolegliwości jako umiarkowane i silne (wynik 5 i powyżej w 11-punktowej skali numerycznej NRS) [1].

Doświadczenie kliniczne oraz wyniki badań jednoznacznie wskazują na skuteczność przeciwbólową leków opioidowych – szczególnie w przypadkach zaawansowanej choroby nowotworowej. Ich długotrwałe stosowanie wiąże się jednak z wcześniej nierozpoznanymi działaniami niepożądanymi, w tym endokrynopatią, neurotoksycznością, zaburzeniami oddychania (podczas snu), a w niektórych okolicznościach także zjawiskiem niewłaściwego użycia lub nadużywania.

Uzupełnienie terapii opioidowej, szczególnie w przypadku lekoopornych bólów, mogą stanowić leki kannabinoidowe [2].

Oczekuje się, że zastosowanie kannabinoidów może zmniejszyć zapotrzebowanie na opioidy w różnych sytuacjach klinicznych, powodując tzw. efekt oszczędzania opioidów (ang. opioid-sparing effect).

Leki oszczędzające opioidy mogą:

1. opóźnić lub zapobiegać inicjowaniu leczenia opioidami przeciwbólowymi,
2. ograniczyć czas stosowania opioidów,
3. zmniejszać dawki używanych opioidów,
4. zmniejszyć niepożądane efekty leczenia opioidami (w tym nasilenia bólu – hiperalgezja) [3].

Skuteczność kannabinoidów w leczeniu bólów nowotworowych

Skuteczność kannabinoidów, zarówno naturalnych, jak i syntetycznych, w leczeniu bólów pochodzenia nienowotworowego (szczególnie bólów neuropatycznych) jest jedną z ich najlepiej potwierdzonych właściwości leczniczych. W leczeniu bólów nowotworowych uzyskiwane wyniki nie są tak jednoznaczne i nie pozwalają na sformułowanie stanowczych zaleceń.

Pierwsze badania kliniczne skuteczności delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) u chorych z bólami nowotworowymi potwierdziły działanie przeciwbólowe tej

substancji; dziesięciu pacjentom w warunkach ślepej próby podawano placebo, 5, 10, 15 i 20 mg THC w jednorazowej dawce na dobę. Ulgę w bólu znacznie przewyższającą skuteczność placebo wykazano przy wyższych dawkach (15 i 20 mg), jednak przy takim dawkowaniu obserwowano jednocześnie istotną sedację i splątanie [4].

W kolejnych analizach porównywano stosowanie dawki 10 vs. 20 mg. THC w dawce 10 mg był dobrze tolerowany i obok efektu uspokajającego wykazywał umiarkowany, porównywalny z kodeiną, potencjał przeciwbólowy. Dawki 20 mg indukowały nieakceptowalne działania uboczne (senność, zawroty głowy, ataksja i splątanie, nieostre widzenie) [5].

Przegląd literatury opublikowanej w MEDLINE w latach 1975–2017 zidentyfikował pięć badań klinicznych oceniających wpływ THC lub CBD na kontrolowanie bólu nowotworowego [6]. Poniżej przytoczono wymienione badania.

Pierwsze z nich przeprowadzono na grupie 177 chorych z bólami nowotworowymi nie w pełni reagującymi na leczenie opioidami. Uczestnicy byli losowo przydzielani do jednego z ramion badania i otrzymywali: 1) nabiximole (lek oparty na wyciągach z konopi, zawierający wystandaryzowane dawki THC i CBD w proporcji 2,7 mg THC:2,5 mg CBD; n = 60), 2) samo THC (n = 58), 3) placebo (n = 59). Średnia redukcja nasilenia bólu wyrażona w wartościach skali NRS była statystycznie istotna na korzyść THC z CBD w porównaniu z placebo (poprawa -1,37 vs. -0,69), podczas gdy wyniki w grupie osób przyjmujących wyłącznie THC nie różniły się istotnie od otrzymujących placebo. Dwa razy więcej pacjentów przyjmujących THC z CBD relacjonowało ponad 30% redukcję wyjściowego wyniku NRS w porównaniu z placebo (odpowiednio 43% i 21%). Nie obserwowano zmniejszenia dawek stosowanych opioidów ani liczby podawanych „dawek ratunkowych” w leczeniu bólów przebijających [7].

Zwiększenie potencjału analgetycznego THC w skojarzeniu z CBD przypisuje się działaniu przeciwzapalnemu CBD. Dodatkowo terapia skojarzona THC z CBD może wykazywać korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż w przypadku samego THC (np. antagonizowanie działania psychoaktywnego THC przez CBD).

Bezpieczeństwo i przebieg długotrwałego stosowania THC+CBC podawanych w postaci sprayu przeszłuzówkowego (nabiximole – Sativex®) i samego THC u chorych z bólem nowotworowym leczonych opioidami oceniano w badaniu otwartym. Zakwalifikowano 39 chorych kontynuujących stosowanie THC i CBD po zakończeniu opisanego wyżej badania randomizowanego oraz 4 otrzymujących spray zawierający tylko THC (1 rozpylenie = 2,7 mg).

Średni czas trwania leczenia wynosił 25 dni (zakres 2–529 dni) w grupie Sativex® i 151,5 dnia (4–657) w grupie THC. W ciągu ostatnich siedmiu dni dawkowania pacjenci otrzymujący spray THC/CBD używali średnio $5,4 \pm 3,28$ rozpyleń

dziennie, a pacjenci otrzymujący spray THC – $14,5 \pm 16,84$ rozpylenia dziennie. Obserwowano utrzymywanie się efektu analgetycznego bez potrzeby zwiększania dawek sprayu Sativex® ani opioidów podczas długotrwałego leczenia. Ocena jakości życia (EORTC QLQ-C30) wykazała poprawę w dziedzinie nasilenia bólu, najgorszego bólu, bezsenności i zmęczenia. Pogorszenie obserwowano w zakresie nudności i wymiotów [8].

Portenoy i wsp. w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu podjęli próbę optymalizacji dawkowania nabiximoli u chorych z zaawansowanymi nowotworami i bólem opornym na leczenie opioidami.

Chorzy podzieleni byli na grupy leczone małymi (1–4 rozpyleń/dobę), średnimi (6–10 rozpyleń/dobę) lub dużymi (11–16 rozpyleń/dobę) dawkami nabiximoli. Do badania zrandomizowano 360 pacjentów, u 263 badanie ukończono. Analiza pierwotna wyników nie wykazała przewagi nabiximoli w liczbie chorych uzyskujących co najmniej 30% zmniejszenie nasilenia bólu w porównaniu z placebo (ogólne $p = 0,59$).

Wtórna analiza odpowiedzi ciągłej średniego bólu dobowego od początku do końca badania wykazała, że odsetek pacjentów zgłaszających ulgę w bólu był większy w przypadku nabiximoli niż placebo ogółem ($p = 0,035$). Było to szczególnie widoczne w grupach stosujących małe i średnie dawki. Zdarzenia niepożądane były zależne od dawki i tylko grupa z dużą dawką wypadła niekorzystnie w porównaniu z placebo. Badanie to potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo nabiximoli w dwóch niższych dawkach.

Badanie 3. fazy przeprowadzono w warunkach podwójnie ślepej, randomizowanej, kontrolowanej placebo próby wśród pacjentów z zaawansowanymi nowotworami i bólem o natężeniu ≥ 4 i ≤ 8 w skali NRS, utrzymującym się pomimo optymalnego leczenia opioidami. Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej nabiximole ($n = 199$) lub placebo ($n = 198$) w ciągu pierwszych dwóch tygodni miareczkowali dawki, a następnie przez trzy tygodnie byli leczeni ustalonymi wcześniej dawkami.

Efekt przeciwbólowy w grupie pacjentów stosujących nabiximole był lepszy niż placebo i wyniósł 10,7% poprawy w skali NRS vs. 4,5% w grupie placebo. Odnotowano też poprawę w trzech parametrach pomiarów jakości życia. W analizach post hoc wykazano, że znaczących korzyści ze stosowania nabiximoli doświadczyli pacjenci z USA, ale nie pacjenci z innych części świata.

Spekulując na temat możliwych przyczyn tak zróżnicowanych efektów, wskazano, że uczestnicy z USA w momencie rekrutacji do badania otrzymywali niższe niż reszta świata dawki opioidów oraz to, że podgrupy różniły się rozpoznaniem rodzaju nowotworów, co mogło być związane z różnicami w patofizjologii bólu.

Chociaż w opisanym badaniu nie uzyskano podstawowego punktu końcowego, jakim jest 30% zmniejszenie natężenia bólu, autorzy wnioskuje, że nabiximole mogą być użyteczne u pacjentów z zaawansowanym rakiem, którzy otrzymują niższą dawkę opioidów, takich jak osoby z wczesną nietolerancją na terapię opioidową [10].

Publikacja Fallon i wsp. zawiera opis dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badań 3. fazy, oceniających skuteczność przeciwbólową nabiximoli (Sativex®) u pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym, leczonych nieskutecznie optymalizowanym podawaniem opioidów.

W pierwszym badaniu pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej Sativex® lub placebo i przez dwa tygodnie miareczkowali sobie skuteczną dawkę, a następnie przez trzy tygodnie stosowali ustalone leczenie. Ostatecznie do udziału zakwalifikowano 399 spośród 1528 chorych spełniających kryteria przesiewowe, ze 101 ośrodków na świecie (także w Polsce). Badanie ukończyło 136 (68%) pacjentów z grupy Sativex® i 158 (79,4%) z grupy placebo.

Ustalone w drodze miareczkowania dawki sprayu Sativex® wynosiły w pierwszym tygodniu leczenia średnio 3,7 rozpyleń/dobę, następnie wzrastały i pozostawały stabilne przez pozostałe cztery tygodnie okresu leczenia, przy czym pacjenci leczeni placebo używali średnio o 1,1 rozpylenia dziennie więcej niż pacjenci leczeni Sativexem (7,4 vs. 6,3 dziennie).

W drugim badaniu pacjenci przez dwa tygodnie miareczkowali Sativex® (część A badania). Do drugiej części (B), trwającej pięć tygodni, kwalifikowani byli tylko ci, którzy uzyskali 15% lub większą poprawę (skala NRS) w stosunku do wartości wyjściowej. Pacjentów randomizowano do grupy Sativex® lub placebo w stosunku 1:1 i obserwowano przez następne pięć tygodni.

W omawianym badaniu średnia dzienna liczba rozpyleń preparatu Sativex® wynosiła 3,6 w pierwszym tygodniu i 6,4 w drugim tygodniu miareczkowania (część A). Średnia liczba dziennych podań pozostawała stabilna przez następny pięcioletni okres leczenia (część B).

Zarówno w pierwszym, jak i drugim badaniu Sativex® nie wykazywał wyższości nad placebo w zmniejszaniu natężenia bólu ocenianego w skali NRS. Jednak istotną poprawę obserwowano u pacjentów z USA, szczególnie w grupie wiekowej poniżej 65 lat.

Pomimo że nie odnotowano istotnej redukcji bólu, mierzonej skalą NRS, efekty leczenia na korzyść preparatu Sativex® zaobserwowano w kwestionariuszach jakości życia (PSQ – pomiar satysfakcji, SGIC i PGIC – ogólna ocena poprawy). Profil bezpieczeństwa preparatu Sativex® był zgodny z wcześniejszymi badaniami. Nie zauważono przypadków nadużywania lub niewłaściwego stosowania leku [11].

W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) wskazania do stosowania nabiximoli określone są jako „niejasne”:

„W przypadku leczenia pacjentów z zaawansowanymi nowotworami, gdy ich bóle nie są w pełni złagodzone przez terapię opioidową, addytywne działanie nabiximoli pozostaje niejasne. Istnieje potrzeba dalszych badań klinicznych kontrolowanych placebo, z dużymi wielkościami próbek w celu ustalenia optymalnej dawki i skuteczności różnych terapii opartych na konopiach indyjskich” [12].

Stanowisko Europejskiej Federacji Bólu (EFIC) proponuje, by poza leczeniem przewlekłych bólów neuropatycznych, gdzie dysponujemy rozsądną ilością odpowiedniej jakości dowodów klinicznych, w każdym innym wskazaniu (nowotwory, nieneuropatyczny ból nienowotworowy) stosowanie leków na bazie pochodnych konopi było traktowane jako indywidualna próba terapeutyczna. Nakłada to obowiązek realistycznego zdefiniowania celów leczenia, ścisłego nadzoru klinicznego, a jeśli nie osiąga się zamierzonych celów lub występują nasilone działania niepożądane, oznaki nadużycia lub niewłaściwego użycia, leki kanabinoidowe powinny zostać odstawione [13].

Opioid-sparing effect

Metaanaliza badań klinicznych przeprowadzona przez Nielsena i wsp. wykazała, że istnieją solidne dowody na synergistyczne działanie kannabinoidów z opioidami, o czym świadczą wyniki 17 spośród 19 badań przedklinicznych. Mediana skutecznej dawki (ED50) morfiny podawanej w skojarzeniu z delta-9-tetrahydrokannabinolem jest 3,6 razy mniejsza niż ED50 samej morfiny. Ponadto ED50 dla kodeiny podawanej w skojarzeniu z delta-9-THC było 9,5 razy niższe niż ED50 samej kodeiny [14]. Jednocześnie stwierdzono, że brak jest dowodów pochodzących z badań klinicznych. Tylko jedno z dziewięciu badań dostarczyło bardzo niskiej jakości dowodów na taki efekt [14].

Ta sama grupa autorów pięć lat później uzupełniła swoją analizę. W badaniach klinicznych możliwa była ocena sparing effect na podstawie zmian średniej całkowitej dobowej doustnej dawki morfiny i jej równoważników (OMEDD, ang. Oral Morphine Equivalent Daily Dose) oraz analizy działań niepożądanych.

W publikacjach dotyczących leczenia bólów nowotworowych metaanaliza czterech badań (n = 1119 uczestników) nie wykazała wpływu podawania nabiximoli na zmianę w OMEDD. Cztery badania (1109 uczestników) nie wykazały wpływu nabiximoli na procentową zmianę nasilenia bólu.

Pięć badań (1536 uczestników) dotyczących poważnych zdarzeń niepożądanych nie wskazało różnic w grupie otrzymującej kannabinoidy w porównaniu z grupą placebo. W przypadku innych niż poważne zdarzenia niepożądane stwierdzono natomiast ich większą częstość w grupie leczonej kannabinoidami [15].

Podsumowanie

Zastosowanie kannabinoidów może być brane pod uwagę jako leczenie wspomagające (adjuwantowe) u chorych z bólami nowotworowymi, leczonymi zoptymalizowanymi dawkami opioidów.

Należy jasno sprecyzować efekt, jaki będzie oczekiwany, i omówić go z pacjentem. Chory powinien być poinformowany także o tym, że skuteczność leczenia nie jest jednoznacznie potwierdzona badaniami klinicznymi. Należy opisać sposób ewaluacji efektów leczenia. W ocenie, oprócz skali numerycznej (NRS) lub wzrokowo-analogowej (VAS) dotyczącej natężenia bólu (średniego i najsilniejszego), należy uwzględnić także inne efekty wpływające na jakość życia pacjenta, możliwości funkcjonowania i satysfakcję z leczenia.

Piśmiennictwo

1. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 51: 1070–1090.
2. Bennett M, Paice JA and Wallace M. Pain and opioids in cancer care: benefits, risks, and alternatives. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017; 37: 705–713.
3. Nielsen S, Picco L, Murnion B i wsp. Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Neuropsychopharmacology* (2022) 47:1315–133.
4. Noyes R, Brunk SF, Baram DA Jr i wsp. Analgesic effect of delta-9-tetrahydro-cannabinol. *J Clin Pharmacol.* 1975;15(2-3):139–143.
5. Noyes R, Brunk SF, Avery DA i wsp. The analgesic properties of delta-9-tetrahydro-cannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18(1):84–89.
6. Blake A, Wan BA, Malek L I wsp. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat Med* 2017; 6: S215–S222.
7. 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(2):167–179.
8. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M i wsp. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 207–218.
9. Portenoy RK, Ganai-Motan ED, Allende S, i wsp. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012; 13(5): 438–449.
10. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, i wsp. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(2):179–188.
11. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R I wsp. Sativex® oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain* 2017; 11: 119–133.
12. Fallon M, Giusti R, Aielli F i wsp. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines *Annals of Oncology* 2018; 29 (S 4): 166 – 191, Published online 24 July 2018.

13. Häuser W, Finn DP, Kalso E i wsp. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018; 22:1547–1564.
14. Nielsen CS, Sabioni P, Trigo JM i wsp. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42, 1752–1765.
Nielsen S, Picco L, Murnion B i wsp. Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Neuropsychopharmacology* (2022) 47:1315–133.

6. Kannabinoidy w bólu nienowotworowym –

Jakub Klimkiewicz, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital w Legionowie, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy

Ból ostry

Ból ostry zwykle ma dobrze zdefiniowany początek i łatwo rozpoznawalną przyczynę, tj. operację, stan zapalny czy uraz. Typowo jest zjawiskiem samoograniczającym się. Zazwyczaj wdrożone postępowanie przyczynowe (np. unieruchomienie złamanej kończyny, antybiotykoterapia, leczenie przeciwzapalne) prowadzi do zmniejszenia dolegliwości. Nie zmienia to faktu, że ostry ból towarzyszący danej jednostce chorobowej często wymaga dodatkowego postępowania. Leczenie bólu ostrego sprowadza się do jego łagodzenia i oczekiwania na całkowite ustąpienie wraz z opanowaniem konkretnej sytuacji klinicznej. Ostry ból jest częstym objawem, dotykającym od 37% do 84% hospitalizowanych pacjentów [1].

Wiadomo, że kannabinoidy uczestniczą w modulacji bólu poprzez układ endokannabinoidowy [2]. Receptory CB1 i CB2 obecne są w strukturach obwodowych rdzenia kręgowego i ponadrdzeniowych [3, 4]. Uważa się, że w modulacji bólu biorą udział receptory CB1, CB2, układ endogennych ligandów dla kannabinoidów oraz układ enzymów metabolizujących endokannabinoidy [5–7]. Istnieją dane pozwalające na wykazanie niewielkiego efektu przeciwbólowego kannabinoidów w eksperymentalnych modelach ostrego bólu u ludzi [8]. Niestety, pomimo obiecujących wyników badań wstępnych, badania kliniczne nie potwierdzają skuteczności kannabinoidów w leczeniu ostrego bólu.

Australijska metaanaliza siedmiu badań z udziałem 611 pacjentów nie potwierdza użyteczności kannabinoidów w łagodzeniu bólu ostrego w kontekście klinicznym. Nie zaobserwowano różnic w natężeniu bólu pomiędzy grupami leczonymi z użyciem kannabinoidów a grupami placebo. Co więcej, w badaniu

tym zastosowanie kannabinoidów w terapii bólu ostrego obarczone było istotnymi objawami ubocznymi – niepokojem, pobudzeniem, euforią, dysforią i zmienioną percepcją rzeczywistości [9]. W badaniu nad skutecznością nabilonu w łagodzeniu eksperymentalnego bólu ostrego niepożądane objawy ze strony OUN o niewielkim lub średnim stopniu nasilenia wystąpiły u niemal wszystkich uczestników. U 14% pacjentów były bardzo nasilone, będąc przyczyną wyłączenia z badania [10].

Wniosek

Ze względu na brak skuteczności, silnie wyrażone działania niepożądane oraz szeroko dostępne inne, skuteczne leki nie zaleca się stosowania kannabinoidów w leczeniu ostrego bólu.

Ból pooperacyjny

Ból pooperacyjny związany jest z uszkodzeniem i reakcją zapalną tkanek na skutek ich cięcia czy preparowania oraz z bezpośrednim urazem nerwów wskutek ich przecięcia, trakcji bądź ucisku [11]. Zapalenie powoduje aktywację i sensytyzację nocyceptywnych szlaków bólowych, prowadzące do pierwotnej i wtórnej hiperalgezji oraz sensytyzacji ośrodkowej, co skutkuje klinicznie zwiększonym nasileniem bólu, allodynią i wzrostem gotowości bólowej w otaczających nieuszkodzonych tkankach [12].

Ból jest powszechną obawą pacjentów przed zabiegiem operacyjnym i częstym nieprzyjemnym doświadczeniem po operacji. Ostry ból pooperacyjny typowo dobrze odpowiada na leki nieopiodowe, opioidy oraz na multimodalne postępowanie przeciwbólowe [13].

Za główne przeszkody w skutecznej terapii bólu pooperacyjnego uznaje się obecnie głównie przyczyny organizacyjne. Są nimi m.in.: brak powtarzalnej oceny bólu po operacji, utrudniony dostęp do leków opioidowych czy obawa przed ich stosowaniem [14]. Częstą przyczyną bólu po operacji jest niedoszacowanie jego natężenia przez osoby planujące leczenie przeciwbólowe [15]. Chorzy cierpią z powodu silnego bólu również po nieskomplikowanych zabiegach takich jak tonsillektomia czy cholecystektomia [14]. W związku z powyższym poprawa skuteczności leczenia bólu pooperacyjnego nie powinna być oparta o poszukiwanie nowych substancji o właściwościach analgetycznych, a raczej wykorzystywanie substancji znanych i szeroko dostępnych na rynku.

Przeprowadzono szereg badań oceniających skuteczność kannabinoidów w łagodzeniu bólu pooperacyjnego. Testowane jako substancje przeciwbólowe były: THC, nabilon, preparat z konopi zawierający THC i CBD w stosunku 2:1, lewonontradol oraz AZD1940 [16–21]. Badane substancje wykazywały umiarkowany efekt przeciwbólowy [17, 19]. Skuteczność kannabinoidów w bólu była podobna do placebo, a nawet obserwowano odwrotny od założonego efekt antyanalgetyczny [16]. Dodatkowo rekreacyjne używanie kannabinoidów przez pacjentów poddanych zabiegom ortopedycznym związane było z wyższym poziomem bólu i gorszą jakością snu w okresie okołoperacyjnym [22].

Autorzy zajmujący się problematyką okołoperacyjnego stosowania kannabinoidów podkreślają, że nie przeprowadzono dotychczas wystarczająco dobrze zaprojektowanych badań pozwalających jednoznacznie wykazać korzyść z ich podawania. Istniejące publikacje dotyczą małych, heterogenicznych grup pacjentów [23]. Dostępna metaanaliza obejmująca osiem randomizowanych badań klinicznych z udziałem 924 pacjentów i czterech badań obserwacyjnych z udziałem 4259 pacjentów nie wykazała skuteczności kannabinoidów w leczeniu bólu pooperacyjnego. Pacjenci otrzymujący kannabinoidy zużywali podobną ilość leków opioidowych w ciągu pierwszej doby po zabiegu i mieli podobne natężenie bólu w spoczynku po pierwszych 24 godzinach od zabiegu. W przypadku pomiaru w 12 godzinie po zabiegu ból pooperacyjny w grupie przyjmującej kannabinoidy był bardziej nasilony niż w grupie placebo (o 0,83 cm w skali VAS) (CI: 0,04 do 1,63, $p = 0,04$). Ponadto stosowanie kannabinoidów związane było z dużo większą częstością hipotonii (OR: 3,24, CI: 1,12 do 9,36, $p = 0,03$) [24].

Dodatkowymi przeszkodami w zastosowaniu kannabinoidów w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego mogą być ich postacie farmaceutyczne. W zerowej dobie pooperacyjnej utrudnione, a często niemożliwe jest korzystanie z leków doustnych. Leki podawane podjęzykowo mają nieprzewidywalną biodostępność. Kannabinoidy przyjmowane w formie waporyzacji nie mogą być stosowane wewnątrzszpitalnie z racji przepisów przeciwpożarowych czy bliskości źródeł tlenu w salach pooperacyjnych.

Wniosek

Ze względu na brak potwierdzonej skuteczności, dużą częstość działań niepożądanych oraz obecność innych, skutecznych metod postępowania kannabinoidy nie powinny być stosowane w leczeniu bólu pooperacyjnego.

Piśmiennictwo

1. Gregory J, McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs*. 2016 Mar;25(5-6):583-98.
2. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009 Dec;8(6):403-21.
3. Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 227:119-43.
4. Zogopoulos P, Vasileiou I, Patsouris E, Theocharis SE. The role of endocannabinoids in pain modulation. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013 Feb;27(1):64-80.
5. Rani Sagar D, Burston JJ, Woodhams SG, Chapman V. Dynamic changes to the endocannabinoid system in models of chronic pain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012 Dec 5;367(1607):3300-11.
6. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol*. 2017; 80:437-475.
7. Hohmann AG, Suplita RL 2nd. Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *AAPS J*. 2006 Nov 17;8(4): E693-708.
8. De Vita MJ, Moskal D, Maisto SA, Ansell EB. Association of Cannabinoid Administration with Experimental Pain in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018 Nov 1;75(11):1118-1127.
9. Stevens AJ, Higgins MD. A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017 Mar;61(3):268-280.
10. Kalliomäki J, Philipp A, Baxendale J, Annas P, Karlsten R, Segerdahl M. Lack of effect of central nervous system-active doses of nabilone on capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012 Apr;39(4):336-42.
11. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anaesth*. 2001 Dec;48(11):1091-101.
12. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*. 2017 Mar 15;2(2): e588.
13. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Mar;33(3):160-71.
14. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013 Apr;118(4):934-44.
15. van Dijk JF, van Wijck AJ, Kappen TH, Peelen LM, Kalkman CJ, Schuurmans MJ. Postoperative pain assessment based on numeric ratings is not the same for patients and professionals: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud*. 2012 Jan;49(1):65-71.

16. Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth*. 2006 Aug;53(8):769-75. doi: 10.1007/BF03022793. PMID: 16873343.
17. Holdcroft A, Maze M, Doré C, Tebbs S, Thompson S. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology*. 2006 May;104(5):1040-6.
18. Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbotham DJ. Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain*. 2003 Nov;106(1-2):169-72.
19. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G. Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol*. 1981 Aug-Sep;21(S1):320S-326S.
20. Seeling W, Kneer L, Büchele B, Gschwend JE, Maier L, Nett C, Simmet T, Steffen P, Schneider M, Rockemann M. Keine synergistische Wirkung der Kombination von Delta(9)-Tetrahydrocannabinol und Piritramid bei postoperativen Schmerzen (Delta(9)-tetrahydrocannabinol and the opioid receptor agonist piritramide do not act synergistically in postoperative pain). *Anaesthesist*. 2006 Apr;55(4):391-400.
21. Kalliomäki J, Annas P, Huizar K, Clarke C, Zettergren A, Karlsten R, Segerdahl M. Evaluation of the analgesic efficacy and psychoactive effects of AZD1940, a novel peripherally acting cannabinoid agonist, in human capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013 Mar;40(3):212-8.
22. Liu CW, Bhatia A, Buzon-Tan A, Walker S, Ilangomaran D, Kara J, Venkatraghavan L, Prabhu AJ. Weeding Out the Problem: The Impact of Preoperative Cannabinoid Use on Pain in the Perioperative Period. *Anesth Analg*. 2019 Sep;129(3):874-881.
23. Ladha KS, Manoo V, Virji AF, Hanlon JG, McLaren-Blades A, Goel A, Wijeyesundera DN, Kotra LP, Ibarra C, Englesakis M, Clarke H. The Impact of Perioperative Cannabis Use: A Narrative Scoping Review. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2019 Dec 6;4(4):219-230.
24. Abdallah FW, Hussain N, Weaver T, Brull R. Analgesic efficacy of cannabinoids for acute pain management after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2020 Jul;45(7):509-519.

Ból przewlekły nienowotworowy

Przewlekły ból często charakteryzuje się niezdefiniowanym początkiem i przedłużonym, zmiennym przebiegiem. Przewlekły ból utrzymuje się po normalnym czasie gojenia rany czy zrostania złamania. Nie pełni funkcji ostrzegawczej o procesie chorobowym [1]. Zazwyczaj ból uznaje się za przewlekły, gdy trwa lub powraca przez dłużej niż 3 do 6 miesięcy [2]. Przewlekły ból jest częsty, dotyka około 13–62% populacji w krajach rozwiniętych i rozwijających się [3–5], wpływając na życie osobiste, społeczne i zawodowe [4] oraz obniżając istotnie jakość życia [4]. Badania epidemiologiczne pokazują, iż rzadko ból przewlekły jest leczony przez specjalistów zajmujących się terapią bólu na co dzień. Prawie połowa chorych nie otrzymuje w tej sytuacji właściwego leczenia [3]. Ból przewlekły jest ponadto przyczyną znaczącej części wizyt lekarskich, stanowiąc istotne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej [6, 7].

W przeciwieństwie do bólu ostrego, w bólu przewlekłym konieczne jest wielokierunkowe, wielospecjalistyczne postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Farmakoterapia, będąca jedną ze składowych postępowania, na ogół jest wielolekowa. Nie istnieje jedna grupa leków będąca odpowiednim rozwiązaniem dla każdego chorego z bólem przewlekłym, a i często zdarzają się zespoły bólowe odporne na większość leków. Z tego względu każda nowa substancja mająca potencjalne zastosowanie terapeutyczne w bólu przewlekłym budzi zainteresowanie.

Grupą leków szeroko stosowanych w terapii bólu przewlekłego są opioidowe leki przeciwbólowe. Ich stosowanie na szeroką skalę, bez odpowiednich założeń i planów leczenia, doprowadziło do istotnego problemu społecznego zwanego „kryzysem opioidowym”, a obecnego przede wszystkim w USA. „Kryzys opioidowy” związany jest z nielegalnym obrotem lub używaniem w celach rekreacyjnych przepisanego legalnie opioidu, a także zgonami wynikającymi z przedawkowania opioidów pochodzących zarówno z legalnych, jak i nielegalnych źródeł [8]. W 2016 r. w USA wskutek przedawkowania opioidów zmarło 33 tys. osób [9]. W celu ograniczenia tego niekorzystnego zjawiska podnosi się konieczność ograniczania czasu trwania leczenia tymi substancjami [10]. Szczególnym wyzwaniem w tym obszarze wydaje się ból przewlekły nienowotworowy. Spodziewane przeżycie u osób z takimi dolegliwościami jest niejednokrotnie długie, co pociąga za sobą konieczność planowania terapii nawet na wiele lat [11]. Klinicysta, chcąc leczyć chorego z silnym bólem nienowotworowym, często staje przed dylematem włączenia opioidów. Długotrwałe i liberalne ich podawanie naraża chorego na ryzyko działań niepożądanych i uzależnienia, podczas gdy nadmierne ograniczanie – na ból i cierpienie [12]. Planowanie postępowania w tej grupie pacjentów jest zatem szczególnym wyzwaniem. Leczenie

u chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym musi być skuteczne, ale również charakteryzować się możliwie niskim ryzykiem toksyczności, rozwoju uzależnienia, a także małą częstością wystąpienia działań niepożądanych. Pozwala to maksymalnie ograniczyć negatywny wpływ bólu przewlekłego na jakość życia, umożliwia chorym pracę i pełnienie dotychczasowych ról rodzinnych, zawodowych i społecznych. Kannabinoidy mogą być potencjalnie rozpatrywane jako jedna ze składowych służących ograniczeniu przepisywania na szeroką skalę opioidowych leków przeciwbólowych [13].

Choroba zwyrodnieniowa stawów

Wstęp

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych. Wraz z wydłużeniem oczekiwanej długości życia spodziewane jest, że liczba osób z tym rozpoznaniem będzie się zwiększać. Choroba zwyrodnieniowa stawów wiąże się z postępującą utratą sprawności, bólem przewlekłym i pogorszeniem jakości życia [14]. Jej objawowa postać, związana między innymi z bólem, występuje u 11 do 19% populacji. W grupie osób powyżej 71 roku życia częstość występowania zmian zwyrodnieniowych w układzie ruchu jest większa – nawet 26,2% badanych zgłasza objawy związane z ChZS (15, 16).

Przesłanki

Kannabinoidy łagodzą ból związany z chorobą zwyrodnieniową stawów w modelach zwierzęcych [17]. Efekt przeciwbólowy wywierany jest poprzez obwodowe i rdzeniowe receptory CB1 i CB2 [17]. Ponadto podkreśla się przeciwzapalny wpływ kannabinoidów za pośrednictwem obwodowo zlokalizowanych receptorów CB2 [18].

Badania kliniczne u ludzi

Pomimo opisanych wyżej przesłanek CBD podawany jako dodatek do standardowej terapii w sposób istotny nie spełnił założeń. W grupie 129 chorych z bólem ręki związanym ze zmianami zwyrodnieniowymi w przebiegu choroby zwyrodnieniowej oraz łuszczycowego zapalenia stawów podawano przez 12 tygodni doustnie CBD bądź placebo. Pomiędzy grupami nie stwierdzono różnic w nasileniu bólu, jakości snu ani nasileniu objawów depresyjnych [19].

Reumatoidalne zapalenie stawów

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest układową chorobą zapalną z autoagresji. Charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem błony maziowej stawów prowadzącym do jej uszkodzenia, które może skutkować zniszczeniem chrząstki, stawów i postępującą niesprawnością. RZS może być przyczyną przewlekłego bólu [20].

Przesłanki

Kannabinoidy rozważane są jako substancje wykorzystywane w leczeniu RZS z racji ich właściwości przeciwbólowych i immunomodulujących [21, 22]. Były skuteczne w łagodzeniu bólu w zwierzęcych modelach RZS, działając przeciwbólowo synergistycznie z morfiną [22]. Badania histologiczne wykazały zwiększoną ekspresję receptora CB2 w tkankach stawów pacjentów z RZS [23]. Co więcej, aktywacja receptora CB2 wiązała się ze zmniejszoną syntezą mediatorów zapalnych uczestniczących w patogenezie RZS [24].

Badania kliniczne u ludzi

W jednym z badań preparat THC/CBD (Sativex®) zastosowany w grupie 58 pacjentów z RZS przez pięć tygodni wykazywał efekt analgetyczny w porównaniu z placebo, zmniejszając natężenie bólu w spoczynku, w ruchu i poprawiając jakość snu. W większości wypadków poprawa była niewielka bądź umiarkowana, natomiast leczenie było dobrze tolerowane [25]. W badaniu ankietowym 428 osób z RZS wykazano korzystny wpływ CBD na bóle stawów spowodowane RZS, ChZS i innymi zapaleniami stawów. Zmniejszenie natężenia bólu zgłosiło 83% uczestników, a 66% lepsze funkcjonowanie i poprawę jakości snu. Ograniczenie stosowania leków przeciwbólowych (paracetamolu, NLPZ i opioidów) deklarowało 60,5% respondentów, a 17,8% badanych całkowicie mogło odstawić leki przeciwbólowe [26]. Jedna z metaanaliz w badaniach testujących kannabinoidy w bólu narządu ruchu, w tym w przebiegu RZS, nie pozwala na jednoznaczne ich zalecanie w tej grupie chorych [27]. Eksperci z zakresu reumatologii oczekują na większe i lepiej zaprojektowane badania kliniczne, które mogłyby dostarczyć dowodów na skuteczność kannabinoidów u chorych z chorobami reumatycznymi, w tym RZS [28, 29]. Niektóre z przeglądów badań są odważniejsze we wnioskach – podkreślając brak jednoznacznych wyników z randomizowanych badań klinicznych, zauważają

rosnącą liczbę badań obserwacyjnych i opisów serii przypadków dających naukowe podstawy prób zastosowania kannabinoidów w bólu z narządu ruchu [30]. Shah i wsp. wymienia kannabinoidy jako jeden z nowych obszarów terapii RZS [31].

Fibromialgia

Wstęp

Fibromialgia jest zespołem bólowym, który objawia się rozlanym, przewlekłym bólem tkanek i ich zwiększoną wrażliwością na ucisk. Bólowi w fibromialgii towarzyszą zaburzenia snu, uczucie zmęczenia, upośledzenie funkcji poznawczych. Choroba częściej występuje u kobiet, a jej rozpowszechnienie w populacji ogólnej ocenia się na 2 do 8%. Farmakoterapia w fibromialgii jest umiarkowanie skuteczna [32–34].

Przesłanki

Podobnie jak w innych zespołach bólu przewlekłego, jednym z postulowanych patomechanizmów uczestniczących w rozwoju fibromialgii są zaburzenia funkcjonowania układu endokannabinoidowego [35]. Z tego względu rozpatrywano kannabinoidy jako substancje mogące mieć potencjalne zastosowanie w jej leczeniu.

Badania kliniczne u ludzi

Retrospektywne badanie wykazało, iż preparaty konopi indyjskich były wykorzystywane przez chorych z fibromialgią do samoleczenia. Uczestnicy badania raportowali używanie kannabinoidów w celu łagodzenia bólu, zaburzeń snu, niepokoju czy uczucia wyczerpania. W dwie godziny po zastosowaniu marihuany bądź haszyszu pacjenci deklarowali niższy poziom bólu, mniejszą sztywność układu ruchu oraz większe poczucie odprężenia [36].

Pierwszym badaniem z podwójnie ślełą próbą oceniającym skuteczność kannabinoidów w fibromialgii było badanie kanadyjskie z 2008 r. Oceniano w nim skuteczność nabilonu u 40 chorych. Nabilon podawany w dawce od 0,5 mg raz dziennie do 1 mg dwa razy dziennie okazał się skuteczny. Natężenie bólu oraz punktacja w skali FIQ (ang. Fibromyalgia Impact Questionnaire) uległy zmniejszeniu bardziej niż w grupie placebo po dwóch i po czterech tygodniach stosowania [37]. Nabilon poprawiał też jakość snu w grupie 29 pacjentów z fibromialgią [38].

Również dronabinol zmniejszał natężenie bólu raportowane przez pacjentów z fibromialgią oraz wykazywał efekt antynocycyptywny w indukowanym bólu

eksperymentalnym. Nie zaobserwowano wpływu na natężenie allodynni i hiperalgezji. Badacze zaobserwowali natomiast duży odsetek osób przerywających stosowanie dronabinolu z powodu działań ubocznych [39]. Podobne rezultaty uzyskano w innym badaniu, gdzie dronabinol zmniejszał natężenie bólu w fibromialgii. Osoby raportujące poprawę zgłaszały redukcję spożycia opioidów, leków przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych i niesterydowych leków przeciwzapalnych w trakcie przyjmowania dronabinolu. Niestety powyższe badanie z powodu działań ubocznych lub braku poprawy przerwało 48 spośród 172 osób [40].

Metaanalizy badań oceniających skuteczność kannabinoidów w zmniejszaniu natężenia objawów u chorych z fibromialgią nie wykazują jednak jednoznacznie ich skuteczności z powodu małej liczby chorych w badaniach i heterogenności grup [41]. Podkreśla się też większe nasilenie działań ubocznych kannabinoidów w grupie chorych z fibromialgią [42].

Po ukazaniu się powyższych metaanaliz holenderscy badacze oceniali medyczną marihuanę zawierającą różne proporcje THC i CBD u 20 chorych z fibromialgią. Efekt analgetyczny oceniono w tym badaniu jako niewielki; badani nie podawali zmniejszenia natężenia bólu, natomiast obserwowano efekt antynocycyptywny na indukowany ból eksperymentalny [43].

Bóle głowy i migrena

Wstęp

Migrena i inne bóle głowy mogą być przewlekłymi zespołami bólowymi upośledzającymi codzienne funkcjonowanie w sposób znaczący. Niekorzystnie wpływają na jakość życia i mogą powodować okresową niezdolność do pracy. W Europie wśród dorosłych częstość występowania bólów głowy ocenia się na 51% w ciągu roku, a częstość migreny na 14%. Przewlekłe bóle głowy, tj. pojawiające się częściej niż 15 dni w miesiącu lub codziennie, zgłasza 4% populacji. Bóle głowy najczęściej występują u dorosłych w szczycie możliwości zarobkowych – pomiędzy 20 a 50 rokiem życia [44], stanowiąc istotną kwestię ekonomiczną. Absencje w pracy, zmniejszona produktywność, diagnostyka medyczna, opieka ambulatoryjna i szpitalna u osób z bólami głowy generują w Unii Europejskiej roczne koszty rzędu 170 miliardów euro [45].

Przesłanki

Pierwsze publikacje dotyczące badań nad wpływem kannabinoidów na układ serotonergiczny w migrenie pochodzą z lat 80. XX w. [46]. Dane dotyczące

przydatności kannabinoidów w leczeniu migreny pochodzą z lat 2000 [35]. W kolejnych latach ukazały się publikacje pokazujące skuteczność kannabinoidów w zwierzęcych modelach migreny [47].

Badania kliniczne u ludzi

Jeden z pierwszych przypadków dokumentujących skuteczność kannabinoidów w łagodzeniu klastrowego bólu głowy pochodzi z 2009 r. Autorzy opisują w nim mężczyznę cierpiącego z powodu klastrowego bólu głowy, niewrażliwego na leczenie profilaktyczne i przerywające napad. Zaczął on z powodzeniem stosować w ramach samoleczenia rekreacyjne preparaty konopi. W ramach postępowania leczniczego chory otrzymał z dobrym skutkiem dronabinol [48]. Dużym badaniem było badanie retrospektywne oceniające wpływ medycznej marihuany na częstość występowania napadów migreny u 121 pacjentów [49]. Poprawę stwierdzono u 39,7% chorych, ze średnim zmniejszeniem częstości napadów z 10,4 w miesiącu do 4,7 w miesiącu. U 11,6% badanych marihuana była skuteczna w przerywaniu napadu bólu. W kolejnym badaniu amerykańscy naukowcy przeanalizowali 12 293 podania wziewnych syntetycznych kannabinoidów użytych w celu leczenia bólu głowy oraz 7441 podań kannabinoidów w celu opanowania objawów migreny. Pacjenci raportowali zmniejszenie nasilenia objawów o około 50%. Co ciekawe, kannabinoidy były bardziej skuteczne u mężczyzn niż u kobiet [50].

Nabilon okazał się efektywny w łagodzeniu bólu głowy z nadużywania leków. W grupie 26 chorych okazał się on być bardziej skutecznym od ibuprofenu [51].

Nie wszystkie badania jednak wykazały jednoznacznie skuteczność kannabinoidów w leczeniu bólów głowy. We francuskim badaniu oceniano wpływ rekreacyjnej marihuany na częstość i nasilenie ataków klastrowego bólu głowy. Spośród 27 ankietowanych deklarujących celowe używanie marihuany po wystąpieniu bólu jedna czwarta wskazała na poprawę, połowa badanych nie obserwowała wpływu marihuany na natężenie bólu, a jedna czwarta deklarowała, iż marihuana negatywnie wpływa na ich bóle głowy [52].

W 2019 r. ukazał się przegląd badań autorstwa EP Barona potwierdzający możliwe korzyści, które z leczenia kannabinoidami mogą odnieść chorzy z bólami głowy i migreną. Autor podkreśla, że użycie naturalnych bądź syntetycznych agonistów receptorów kannabinoidowych może przyczynić się do redukcji konsumpcji opioidów w tej grupie pacjentów [53]. Literatura pokazuje, iż osoby z migreną używają do samoleczenia preparatów o wysokim stężeniu THC i niskim CBD [54].

Ból neuropatyczny

Wstęp

Ból neuropatyczny jest spowodowany chorobą lub uszkodzeniem układu nerwowego. Wiele sytuacji klinicznych może skutkować przewlekłym bólem neuropatycznym. Szacuje się, że z powodu bólu neuropatycznego może cierpieć 7 do 10% populacji [55]. Postępowanie terapeutyczne skupia się na leczeniu objawowym, które obejmuje postępowanie nefarmakologiczne, farmakologiczne i metody interwencyjne. Zalecane leczenie pierwszego rzutu obejmuje leki przeciwdepresyjne (leki trójpierścieniowe, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) oraz leki przeciwpadaczkowe. W najbliższej przyszłości oczekuje się, że dalsze badania przedkliniczne i kliniczne doprowadzą do postępów w diagnozowaniu i leczeniu bólu neuropatycznego [56]. Ponieważ terapia bólu neuropatycznego jest wielolekowa i często nie doprowadza do całkowitego ustąpienia dolegliwości, poszukiwane są nowe leki mające odmienne punkty uchwytu [56].

Przesłanki

Rolę układu kannabinoidowego, receptorów CB1 i CB2 postulowano w modelach zwierzęcych bólu neuropatycznego [57, 58]. W pierwszej dekadzie XXI w. ukazały się publikacje potwierdzające skuteczność kannabinoidów w zwierzęcych modelach bólu neuropatycznego [59–61].

Badania kliniczne u ludzi

W 2002 r. zbadano skuteczność dronabinolu u siedmiu chorych z opornym na postępowanie terapeutyczne bólem neuropatycznym. Lek nie wykazywał jednak efektu leczniczego w tej grupie pacjentów [62]. Podobnie niezachęcające były wyniki badania na ośmiu chorych z 2004 r. Dronabinol nie indukował redukcji bólu podstawowego, napadów bólu, objawów allodynii, depresji i niepokoju [63].

Jednym z pierwszych badań, w którym wykazano przeciwbólowy efekt kannabinoidów w bólu neuropatycznym, było niemieckie badanie z 2003 r. Karst i wsp. oceniali syntetyczny kannabinoid CT-3 u 21 chorych. Okazał się on być bardziej skuteczny niż placebo, redukując w sposób istotny statystycznie ból mierzony w skali VAS, bez poważnych działań niepożądanych [64].

W innym badaniu dronabinol podawany 30 chorym z bólem neuropatycznym przyjmującym opioidy wykazywał dodatkowy efekt analgetyczny [65].

W kolejnych latach publikowanych było wiele badań oceniających skuteczność kannabinoidów w bólu neuropatycznym. W jednym z nich kannabinoidy były skuteczniejsze od placebo u pacjentów z bólem w przebiegu stwardnienia rozsianego, a ulgę w bólu określono jako umiarkowaną, ale istotną klinicznie [66]. Podobnie w innym badaniu u osób ze stwardnieniem rozsianym kannabinoidy redukowały ból i poprawiały jakość snu [67]. Ten aspekt potencjalnej skuteczności został jednak szczegółowo omówiony w rozdziale poświęconym neurologii.

Kannabinoidy okazały się skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z zakażeniem wirusem HIV [68]. Były przydatne w leczeniu bólu w populacji pacjentów z obwodowym bólem neuropatycznym [69]. Także wyselekcjonowana populacja osób z opornym na standardowe leczenie bólem neuropatycznym odniosła korzyść z podawania kannabinoidów [70].

Metaanalizy dotyczące zastosowania kannabinoidów w bólu przewlekłym

Poniżej, w formie tabeli, przedstawiono przegląd metaanaliz dotyczących przeciwbólowego efektu wywieranego przez kannabinoidy w grupach pacjentów z bólem przewlekłym nienowotworowym [71–87].

Tabela 1. Przegląd metaanaliz dotyczących przeciwbólowego efektu wywieranego przez kannabinoidy w grupach pacjentów z bólem przewlekłym nienowotworowym [71–87].

Autor	Rok	Liczba badań	Liczba chorych	Efekt przeciwbólowy	Silne/ częste działania niepożądane	Słabe/ rzadkie działania niepożądane	Uwagi
M.E. Lynch	2011	18	766	tak	nie	nie	mieszana grupa chorych
H. Johal	2020	36	4006	tak	nie	tak	mieszana grupa chorych
L. Wang	2021	32	5174	tak	nie	tak	4 badania z bólem nowotworowym
M. Mucke	2018	16	1750	tak	tak	nie	ból neuropatyczny
E. Stockings	2018	104	9958	nie	tak	nie	NNT = 24, NNH = 6
A. Noori	2021	17	1176	nie	nie	tak	brak efektu opioid-sparing

J. Busse	2018	96	26 169	tak	tak	nie	
P. Whiting	2015	79	6464	tak	tak	tak	
H. Meng	2017	11	1219	tak	nie	nie	ból neuropatyczny
S. Wong	2020	33	3444	tak	tak	rzadkie	
R. Allende-Salazar	2017	41	1788	nie	nie	tak	
I. Dykukha	2021	9	1289	tak	brak danych	brak danych	badany tylko na biximol
D. Zeraatkar	2022	39	12 143	nie badano	słabe dowody	słabe dowody	badanie częstości działań ubocznych
J. Yanes	2019	25	2248	tak	nie badano	nie badano	
E. Martin-Sanchez	2009	18	809	tak	tak	tak	
A. Bilbao	2022	152	12 123	tak	brak danych	brak danych	
P. Bialas	2022	6	2686	tak	tak	tak	

Wytyczne dotyczące zastosowania kannabinoidów w bólu przewlekłym

Dowody naukowe z powyższych badań i metaanaliz znajdują odzwierciedlenie w pojawiających się rekomendacjach zastosowania kannabinoidów w przewlekłych zespołach bólowych. W kanadyjskich wytycznych z 2014 r. kannabinoidy w bólu neuropatycznym są zalecane jako trzecia linia postępowania po gabapentynoidach, inhibitorach zwrotnego wychwytu serotoniny i tramadolu, a przed silnymi opioidami i toksyną botulinową [88].

Europejska Federacja Bólu (ang. European Pain Federation) w 2018 r. opublikowała dokument dotyczący zastosowania kannabinoidów w przewlekłym bólu. W przewlekłym bólu neuropatycznym kannabinoidy są rekomendowane jako trzecia linia postępowania. W przewlekłym bólu innym niż neuropatyczny kannabinoidy zalecane są jedynie jako indywidualny eksperyment terapeutyczny, po wyczerpaniu konwencjonalnego leczenia [89].

W brytyjskich badaniach dotyczących medycznego zastosowania kannabinoidów podkreśla się, że kannabinoidy powinny być oferowane pacjentom z przewlekłym bólem o umiarkowanym bądź dużym nasileniu, jako dodatkowa opcja terapeutyczna do standardowego postępowania, gdy takie nie jest w pełni skuteczne [90]. Autorzy wyżej wspomnianych wytycznych sformułowali następujące tezy:

1. Kannabinoidy zastosowane w populacji osób z bólem przewlekłym doprowadzają u małego odsetka pacjentów do istotnego zmniejszenia natężenia bólu i poprawy jakości snu.
2. Kannabinoidy zastosowane w populacji osób z bólem przewlekłym poprawiają u bardzo małego odsetka pacjentów zdolność do aktywności fizycznej.
3. Kannabinoidy nie poprawiają w populacji osób z bólem przewlekłym funkcjonowania psychospołecznego.
4. Kannabinoidy w populacji osób z bólem przewlekłym wywołują u małego odsetka pacjentów zaburzenia funkcji poznawczych, nudności i wymioty, problemy z uwagą i koncentracją; u więcej niż małego odsetka pacjentów kannabinoidy wywołują zawroty głowy i oszołomienie (ang. dizziness).

Wniosek

Kannabinoidy można rozważyć jako dodatkową linię postępowania po zastosowaniu tradycyjnych metod leczenia w przypadku ich nieskuteczności lub nietolerancji. Terapia kannabinoidami powinna być prowadzona przez lekarza mającego odpowiednie doświadczenie. Prawdopodobieństwo odniesienia sukcesu przy użyciu kannabinoidów jest wyższe w przypadku bólu neuropatycznego niż w innych zespołach bólowych.

Piśmiennictwo

1. Treede R. Entstehung der schmerzchronifizierung. Rückenschmerzen und nackenschmerzen. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016.
2. Turk D.C., Okifuji A. (2001). "Pain terms and taxonomies". In Loeser D., Butler S. H., Chapman J.J., Turk D. C. (eds.). *Bonica's Management of Pain* (3rd ed.). Lippincott Williams & Wilkins. pp. 18–25.
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333.
4. Dureja GP, Jain PN, Shetty N, Mandal SP, Prabhoo R, Joshi M, Goswami S, Natarajan KB, Iyer R, Tanna DD, Ghosh P, Saxena A, Kadhe G, Phansalkar AA. Prevalence of chronic pain, impact on daily life, and treatment practices in India. *Pain Pract*. 2014 Feb;14(2): E51-62.
5. Chuong NV, Pho DC, Thuy NTT, Nguyen DT, Luan NT, Minh LH, Khai LT, Linh NT, Kien NT. Pain incidence, assessment, and management in Vietnam: a cross-sectional study of 12,136 respondents. *J Pain Res*. 2019 Feb 25; 12:769-777.
6. Koleva D, Krulichova I, Bertolini G, Caimi V, Garattini L. Pain in primary care: an Italian survey. *Eur J Public Health*. 2005 Oct;15(5):475-9.
7. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumpusalo A, Kauhanen J, Viinamäki H, Halonen P, Takala J. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*. 2001 Jan;89(2-3):175-80. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00361-4. PMID: 11166473.
8. Clark DJ, Schumacher MA. America's Opioid Epidemic: Supply and Demand Considerations. *Anesth Analg*. 2017 Nov;125(5):1667-1674.
9. Seth P, Scholl L, Rudd RA, Bacon S. Overdose Deaths Involving Opioids, Cocaine, and Psychostimulants – United States, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Mar 30;67(12):349-358. doi: 10.15585/mmwr.mm6712a1. PMID: 29596405; PMCID: PMC5877356.
10. Ballantyne JC. Opioids for the Treatment of Chronic Pain: Mistakes Made, Lessons Learned, and Future Directions. *Anesth Analg*. 2017 Nov;125(5):1769-1778.
11. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, Ettinger WH Jr, Pahor M, Williamson JD. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1501-10. doi: 10.1002/art.20256. PMID: 15146420.
12. Gaertner J, Boehlke C, Simone CB 2nd, Hui D. Early palliative care and the opioid crisis: ten pragmatic steps towards a more rational use of opioids. *Ann Palliat Med*. 2019 Sep;8(4):490-497.

13. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, Ware MA, Betz-Stablein BD, Murnion B, Lintzeris N, Khor KE, Farrell M, Smith A, Le Foll B. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Aug;42(9):1752-1765.
14. Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. *Acta Med Port*. 2015 Jan-Feb;28(1):99-106. doi: 10.20344/amp.5477. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25817486.
15. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1145-53.
16. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2002 Dec 1;156(11):1021-7.
17. Zhang RX, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1308-15.
18. Bryk M, Starowicz K. Cannabinoid-based therapy as a future for joint degeneration. Focus on the role of CB₂ receptor in the arthritis progression and pain: an updated review. *Pharmacol Rep*. 2021 Jun;73(3):681-699.
19. Vela J, Dreyer L, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Duch KS, Kristensen S. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2022 Jun 1;163(6):1206-1214.
20. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19.
21. Gui H, Tong Q, Qu W, Mao CM, Dai SM. The endocannabinoid system and its therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2015 May;26(1):86-91.
22. Cox ML, Haller VL, Welch SP. Synergy between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine in the arthritic rat. *Eur J Pharmacol*. 2007 Jul 12;567(1-2):125-30.
23. Gui H, Liu X, Wang ZW, He DY, Su DF, Dai SM. Expression of cannabinoid receptor 2 and its inhibitory effects on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):802-9.
24. Fukuda S, Kohsaka H, Takayasu A, Yokoyama W, Miyabe C, Miyabe Y, Harigai M, Miyasaka N, Nanki T. Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Aug 12; 15:275.
25. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex®) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan;45(1):50-2.
26. Frane N, Stapleton E, Iturriaga C, Ganz M, Rasquinha V, Duarte R. Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: an exploratory cross-sectional study. *J Cannabis Res*. 2022 Aug 24;4(1):47.

27. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz*. 2016 Feb;30(1):47-61.
28. Sarzi-Puttini P, Batticciotto A, Atzeni F, Bazzichi L, Di Franco M, Salaffi F, Marotto D, Ceribelli A, Ablin JN, Hauser W. Medical cannabis and cannabinoids in rheumatology: where are we now? *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Oct;15(10):1019-1032.
29. Berg MVD, John M, Black M, Semprini A, Oldfield K, Glass M, Braithwaite I. Cannabis-based medicinal products in arthritis, a painful conundrum. *N Z Med J*. 2020 May 22;133(1515):35-45.
30. Nowell WB, Gavigan K, Silverman S. Cannabis for Rheumatic Disease Pain: a Review of Current Literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2022 May;24(5):119-131.
31. Shah P, Siddique A, Thakkar A, Gharat S, Godad A, Kale P, Doshi G. An update on novel therapeutic intervention in Rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2022 Aug;109:108794.
32. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Jun;16(9):1347-68.
33. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1547-55.
34. Krasselt M, Baerwald C. Fibromyalgie-Syndrom: Aktuelle Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie (Fibromyalgia: current recommendations for diagnosis and therapy). *Dtsch Med Wochenschr*. 2018 Aug;143(15):1103-1108. German.
35. Russo EB. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuro Endocrinol Lett*. 2004 Feb-Apr;25(1-2):31-9.
36. Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J, Farré M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One*. 2011 Apr 21;6(4):e18440.
37. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008 Feb;9(2):164-73.
38. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2010 Feb 1;110(2):604-10. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c76f70. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20007734.
39. Schley M, Legler A, Skopp G, Schmelz M, Konrad C, Rukwied R. Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jul;22(7):1269-76.
40. Weber J, Schley M, Casutt M, Gerber H, Schuepfer G, Rukwied R, Schleinzer W, Ueberrall M, Konrad C. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central

- Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey. *Anesthesiol Res Pract.* 2009;2009:827290.
41. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 18;7(7):CD011694.
 42. Rocco M, Rada G. Are cannabinoids effective for fibromyalgia? *Medwave.* 2018 Feb 14;18(1):e7154.
 43. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain.* 2019 Apr;160(4):860-869.
 44. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol.* 2006 Apr;13(4):333-45.
 45. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C, André C. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012 May;19(5):703-11.
 46. Volfe Z, Dvilansky A, Nathan I. Cannabinoids block release of serotonin from platelets induced by plasma from migraine patients. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1985;5(4):243-6. PMID: 2997048.
 47. Kandasamy R, Dawson CT, Craft RM, Morgan MM. Anti-migraine effect of Δ -9-tetrahydrocannabinol in the female rat. *Eur J Pharmacol.* 2018 Jan 5;818:271-277.
 48. Robbins MS, Tarshish S, Solomon S, Grosberg BM. Cluster attacks responsive to recreational cannabis and dronabinol. *Headache.* 2009 Jun;49(6):914-6.
 49. Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, Borgelt LM. Effects of Medical Marijuana on Migraine Headache Frequency in an Adult Population. *Pharmacotherapy.* 2016 May;36(5):505-10. doi: 10.1002/phar.1673. Epub 2016 Jan 9. PMID: 26749285.
 50. Cuttler C, Spradlin A, Cleveland MJ, Craft RM. Short- and Long-Term Effects of Cannabis on Headache and Migraine. *J Pain.* 2020 May-Jun;21(5-6):722-730.
 51. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I, Ciccarese M, Zappaterra M. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain.* 2012 Nov;13(8):677-84.
 52. Leroux E, Taifas I, Valade D, Donnet A, Chagnon M, Ducros A. Use of cannabis among 139 cluster headache sufferers. *Cephalalgia.* 2013 Feb;33(3):208-13.
 53. Baron EP. Medicinal Properties of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids in Cannabis, and Benefits in Migraine, Headache, and Pain: An Update on Current Evidence and Cannabis Science. *Headache.* 2018 Jul;58(7):1139-1186.
 54. Baron EP, Lucas P, Eades J, Hogue O. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *J Headache Pain.* 2018 May 24;19(1):37.

55. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 16; 3:17002.
56. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015 Apr;90(4):532-45.
57. Monhemius R, Azami J, Green DL, Roberts MH. CB1 receptor mediated analgesia from the Nucleus Reticularis Gigantocellularis pars alpha is activated in an animal model of neuropathic pain. *Brain Res*. 2001 Jul 20;908(1):67-74.
58. Zhang J, Hoffert C, Vu HK, Groblewski T, Ahmad S, O'Donnell D. Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *Eur J Neurosci*. 2003 Jun;17(12):2750-4.
59. Guindon J, Beaulieu P. Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2006 Jun;50(7):814-23.
60. Sagar DR, Kelly S, Millns PJ, O'Shaughnessey CT, Kendall DA, Chapman V. Inhibitory effects of CB1 and CB2 receptor agonists on responses of DRG neurons and dorsal horn neurons in neuropathic rats. *Eur J Neurosci*. 2005 Jul;22(2):371-9.
61. Dyson A, Peacock M, Chen A, Courade JP, Yaqoob M, Groarke A, Brain C, Loong Y, Fox A. Antihyperalgesic properties of the cannabinoid CT-3 in chronic neuropathic and inflammatory pain states in the rat. *Pain*. 2005 Jul;116(1-2):129-37.
62. Clermont-Gnamien S, Atlani S, Attal N, Le Mercier F, Guirimand F, Brasseur L. Utilisation thérapeutique du D9-tétrahydrocannabinol (dronabinol) dans les douleurs neuropathiques réfractaires (The therapeutic use of D9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) in refractory neuropathic pain). *Presse Med*. 2002 Nov 23;31(39 Pt 1):1840-5.
63. Attal N, Brasseur L, Guirimand D, Clermond-Gnamien S, Atlami S, Bouhassira D. Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? *Eur J Pain*. 2004 Apr;8(2):173-7.
64. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1757-62.
65. Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, Jamison RN. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain*. 2008 Mar;9(3):254-64.
66. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo-controlled crossover trial. *BMJ*. 2004 Jul 31;329(7460):253.

67. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):812-9.
68. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007 Feb 13;68(7):515-21.
69. Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S, Ogintz M, Abalia H, Lupo T, Hayon Y, Eisenberg E. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. 2020 Sep;24(8):1505-1516.
70. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 2013 Feb;14(2):136-48.
71. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Nov;72(5):735-44.
72. Johal H, Devji T, Chang Y, Simone J, Vannabouathong C, Bhandari M. Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020 Feb 19; 13:1179544120906461.
73. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, Hong BY, AminiLari M, Gallo L, Kaushal A, Craigie S, Couban RJ, Kum E, Shanthanna H, Price I, Upadhye S, Ware MA, Campbell F, Buchbinder R, Agoritsas T, Busse JW. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2021 Sep 8;374: n1034.
74. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 7;3(3):CD012182.
75. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, Murnion B, Farrell M, Weier M, Degenhardt L. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018 Oct;159(10):1932-1954.
76. Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y, Ashoorion V, Rehman Y, Couban RJ, Buckley DN, Thabane L, Bhandari M, Guyatt GH, Agoritsas T, Busse JW. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ Open*. 2021 Jul 28;11(7): e047717.
77. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, Mulla SM, Lopes LC, Vogel N, Chen E, Kirmayr K, De Oliveira K, Olivieri L, Kaushal A, Chaparro LE, Oyberman I, Agarwal A, Couban R, Tsoi L, Lam T, Vandvik PO, Hsu S, Bala MM, Schandelmaier S, Scheidecker A, Ebrahim S, Ashoorion V, Rehman Y, Hong PJ, Ross S, Johnston BC, Kunz R, Sun X, Buckley N, Sessler DI, Guyatt GH. Opioids for

- Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Dec 18;320(23):2448-2460.
78. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73.
 79. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017 Nov;125(5):1638-1652.
 80. Wong SSC, Chan WS, Cheung CW. Analgesic Effects of Cannabinoids for Chronic Non-cancer Pain: a Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020 Dec;15(4):801-829.
 81. Allende-Salazar RF, Rada G. Are cannabinoids an effective treatment for chronic non-cancer pain? *Medwave*. 2017 Jun 14;17(Suppl2):e6972. Spanish, English.
 82. Dykukha I, Malessa R, Essner U, Überall MA. Nabiximols in Chronic Neuropathic Pain: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Pain Med*. 2021 Apr 20;22(4):861-874.
 83. Zeraatkar D, Cooper MA, Agarwal A, Vernooij RWM, Leung G, Loniewski K, Dookie JE, Ahmed MM, Hong BY, Hong C, Hong P, Couban R, Agoritsas T, Busse JW. Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. *BMJ Open*. 2022 Aug 4;12(8): e054282.
 84. Yanes JA, McKinnell ZE, Reid MA, Busler JN, Michel JS, Pangelinan MM, Sutherland MT, Younger JW, Gonzalez R, Robinson JL. Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2019 Aug;27(4):370-382.
 85. Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2009 Nov;10(8):1353-68.
 86. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med*. 2022 Aug 19;20(1):259.
 87. Bialas P, Fitzcharles MA, Klose P, Häuser W. Long-term observational studies with cannabis-based medicines for chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. *Eur J Pain*. 2022 Jul;26(6):1221-1233.
 88. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, Furlan A, Gilron I, Gordon A, Morley-Forster PK, Sessle BJ, Squire P, Stinson J, Taenzer P, Velly A, Ware MA, Weinberg EL, Williamson OD; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014 Nov-Dec;19(6):328-35.

89. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, Perrot S, Schäfer M, Wells C, Brill S. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018 Oct;22(9):1547-1564.
90. Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, Heen AF, Merglen A, Campbell F, Granan LP, Aertgeerts B, Buchbinder R, Coen M, Juurlink D, Samer C, Siemieniuk RAC, Kumar N, Cooper L, Brown J, Lytvyn L, Zeraatkar D, Wang L, Guyatt GH, Vandvik PO, Agoritsas T. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2021 Sep 8;374:n2040.

7. Zastosowanie pochodnych kannabinoidów w wybranych chorobach neurologicznych –

Natalia Szejko, Klinika Neurologii, Uniwersytet w Calgary, Alberta, Kanada; Zakład Etyki Lekarskiej i Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zastosowanie pochodnych kannabinoidów jest coraz częstsze w różnych chorobach neurologicznych, zwłaszcza padaczce oraz różnorodnych rodzajach bólu (zagadnienia te są omówione w innych rozdziałach tej książki), ale także w leczeniu spastyczności w stwardnieniu rozsianym, zaburzeniach pozapiramidowych czy innych rzadszych wskazaniach, takich jak bóle głowy, otępienia czy urazy głowy, gdzie leki te są dotychczas stosowane jedynie eksperymentalnie [1].

Zaburzenia pozapiramidowe

Dotychczasowe badania pokazały, iż kannabinoidy mogą mieć korzystny wpływ na szereg objawów towarzyszących chorobom pozapiramidowym. Jednym z najlepiej zbadanych wskazań jest zespół Gillesa de la Tourette'a (GTS) [2, 3]. Do głównych objawów GTS należą tiki ruchowe i wokalne, które muszą pojawić się przed 18 rokiem życia. [4]. Ponadto u około 80–90% chorych ruchom mimowolnym towarzyszą zaburzenia psychiatryczne, w szczególności zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne lub zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi [5]. Dotychczasowe badania wskazują, że patofizjologia GTS jest wieloczynnikowa i najpewniej angażuje różne układy i neurotransmitery [6]. Jednym z istotnych neuroprzekaźników związanych z pojawieniem się tików są endokannabinoidy [7, 8]. Szereg badań wskazuje także na to, iż kannabinoidy lub modulatory endokannabinoidów mają leczniczy wpływ na tiki oraz towarzyszące objawy psychiatryczne, a także poprawiają jakość życia chorych [9–22]. Jest to szczególnie istotne, ponieważ około 30% chorych z GTS jest opornych na psychoterapię i szeroko stosowane standardowe leczenie

farmakologiczne, w szczególności zastosowanie neuroleptyków [23]. Ponadto leczenie pochodnymi kannabinoidów ma korzystny wpływ nie tylko na tiki, ale także na współistniejące zaburzenia psychiatryczne [24].

Większość dotychczasowych badań na temat pochodnych kannabinoidów (CBM, ang. cannabis-based medicine) w GTS sprowadzało się do opisu pojedynczych przypadków, badań otwartych i tylko kilku badań randomizowanych (RCT) [2, 3]. Do dziś opublikowano jedynie dwa RCT badające bezpieczeństwo i skuteczność dronabinolu w GTS [25, 26]. Oba badania zostały przeprowadzone na Uniwersytecie Medycznym w Hanowerze przez grupę badawczą prof. Kirsten Müller-Vahl. Do pierwszego badania włączono jedynie 12 chorych z GTS [25]. W badaniu tym pacjenci otrzymywali różne dawki tetrahydrokannabinolu (THC) dostosowane do płci oraz masy ciała. Po zastosowaniu leczenia THC doszło do istotnej poprawy w zakresie nasilenia tików ($p = 0,015$) oraz zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych ($p = 0,041$). Dodatkowo przeprowadzono analizę w podgrupie pacjentów otrzymujących różne ilości THC i stwierdzono, że największe korzyści osiągnęli chorzy leczeni wyższymi dawkami (7,5–10 mg dziennie). Co ważne, leczenie było dobrze tolerowane oraz nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych. Te wyniki zostały uzupełnione analizą dotyczącą związków między stężeniem metabolitów THC oraz stopniem nasilenia tików, w której wykazano, iż poprawa w zakresie tików była pozytywnie skorelowana z maksymalnym stężeniem 11-hydroksy-delta(9)-tetrahydrokannabinolu (11-OH-THC). Ta sama grupa badawcza przeprowadziła większe badanie, do którego włączono 24 dorosłych pacjentów z GTS. Chorzy byli leczeni przez sześć tygodni dawką THC dostosowaną do tolerancji (dawka maksymalna – 10 mg dziennie) [26]. Także w tym badaniu stwierdzono statystycznie istotną redukcję nasilenia tików oraz bardzo dobrą tolerancję leczenia. Obecnie trwają końcowe analizy największego badania dotyczącego zastosowania egzokannabinoidów w leczeniu tików, CANNA-TICS (nr rejestracji w ClinicalTrials.gov: NCT03087201) [15]. CANNA-TICS to duże, wielośrodkowe badanie, w którym oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo nabiximoli, będących mieszkanką THC i CBD w stosunku 1:1, u chorych z tikami. Do badania włączono 97 dorosłych, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej lek lub placebo (w stosunku 2:1). W badaniu tym oceniono nie tylko wpływ pochodnych kannabinoidów na tiki, ale także współistniejące zaburzenia psychiatryczne, a nawet zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, czyli tzw. fitness to drive. Wyniki tego badania będą kluczowe dla potwierdzenia skuteczności CBM w leczeniu tików. Dodatkowo w dwóch badaniach RCT oceniono skuteczność modulatorów układu endokannabinoidów w redukcji tików [10, 11]. W obu badaniach ocenianym lekiem była substancja o nazwie Lu AG06466

(wcześniej o nazwie ABX-1431), która jest wysokoselektywnym inhibitorem lipazy monoacyloglicerolowej (MAGL), głównego enzymu zaangażowanego w degradację endokannabinoidu – 2-arachidonyloglicerolu. Początkowo lek ten był oceniony w małym badaniu pierwszej fazy, do którego zostało włączonych 20 chorych z GTS [10]. Podobnie jak w innych badaniach autorzy analizowali wpływ leku na tiki, objawy zwiastujące oraz współistniejące zaburzenia psychiatryczne. Stopień nasilenia tików według skali YGTSS-TTS w grupie otrzymującej lek uległ statystycznie istotnej redukcji w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Co istotne, Lu AG06466 był dobrze tolerowany i nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych. Te wstępne, pozytywne wyniki zweryfikowano w większym, 12-tygodniowym, wielośrodkowym RCT, do którego włączono 49 dorosłych z GTS [11]. W badaniu tym jednak nie udało się potwierdzić skuteczności Lu AG06466 w redukcji tików oraz objawów zwiastujących. Jednakże u małej grupy chorych z współistniejącym ADHD Lu AG06466 miał korzystny wpływ na objawy ADHD, chociaż efekt ten nie był znamieny statystycznie. Obok tych podwójnie zaślepionych badań istnieje szereg innych badań otwartych [12, 13, 16, 20, 27, 28] oraz serii przypadków i pojedynczych przypadków potwierdzających skuteczność CBM w GTS [9, 17, 18, 21, 22, 29–32].

Drugim wskazaniem z zakresu chorób pozapiramidowych, w którym oceniono zastosowanie pochodnych kannabinoidów, jest choroba Parkinsona (PD) [33]. Schorzenie to charakteryzuje się nie tylko zaburzeniami ruchowymi, ale także pozaruchowymi, takimi jak ból czy zaburzenia psychiatryczne, w związku z czym terapia wymaga zazwyczaj zastosowania szeregu leków. Dotychczasowe wyniki badań dotyczących zastosowania CBM w PD nie są rozstrzygające. Większość z nich dotyczyła ankiet opartych o własne doświadczenia chorych [34–36], choć istnieje także sześć badań podwójnie zaślepionych [37]. Do niedawno przeprowadzonej metaanalizy Thanabalasingam i wsp. [37] włączono łącznie 15 badań, z których 6 miało strukturę RCT. W analizie tej zidentyfikowano 12/15 (80%) badań, w których oprócz CBM zastosowano także leki przeciwparkinsonowskie, najczęściej lewodopę. Podczas gdy badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej wskazywały na skuteczność CBM, badania kontrolowane typu RCT nie wskazywały na poprawę funkcji ruchowych po zastosowaniu CBM. Wydaje się zatem, że CBM nie są skuteczne w leczeniu zaburzeń ruchowych w PD. Znalazło to odzwierciedlenie w wytycznych Amerykańskiej Akademii Neurologii na temat leczenia wybranych schorzeń neurologicznych za pomocą pochodnych CBM [38], w których stwierdzono, iż doustne CBM są „najprawdopodobniej nieskuteczne” w leczeniu PD z uciążliwymi dyskinezami.

Istnieją jednak również doniesienia związane z zastosowaniem CBM w leczeniu zaburzeń pozaruchowych w PD, w szczególności bólu czy zaburzeń snu [35, 36, 39]. Jedyne badanie RCT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo CBM w leczeniu zaburzeń pozaruchowych w PD, zostało opublikowane przez zespół z Uniwersytetu Medycznego w Innsbrucku [40]. Zastosowano w nim nabilon – syntetyczny analog THC. Zbadano 47 pacjentów z PD o stabilnym przebiegu zaburzeń ruchowych oraz trudnych do opanowania zaburzeniach pozaruchowych ocenianych w skali Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale-I (MDS-UPDRS-I). Chorzy otrzymywali nabilon w stopniowo zwiększanej dawce, a następnie osoby reagujące na leczenie były randomizowane w proporcji 1:1 do grupy placebo lub leczonej nabilonem. Ostatecznie w badaniu tym stwierdzono, iż nabilon jest skuteczny w leczeniu niektórych zaburzeń pozaruchowych, w szczególności lęku oraz zaburzeń snu. Te wyniki zostały potwierdzone także w licznych obserwacyjnych badaniach otwartych [33, 36, 39, 41–43], które pokazały skuteczność CBM w leczeniu objawów pozaruchowych w PD.

Istnieje także wiele doniesień na temat skutecznego leczenia z zastosowaniem CBM innych zaburzeń pozapiramidowych, w tym drżenia [44], atypowych zespołów parkinsonowskich [45] czy parkinsonizmu wtórnego do toksycznego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego [46], dystonii pierwotnych [47], choroby Huntingtona [48, 49], ataksji [50] i mioklonii [51], jednak głównie są one ograniczone do opisów jednego lub kilku przypadków, zaś RCT były ograniczone do małych grup pacjentów [49] bądź nie wykazały skuteczności CBM [49].

Na podstawie istniejących doniesień naukowych można sformułować poniższe zalecenia dotyczące stosowania CBM w leczeniu chorób pozapiramidowych:

1. Za najbardziej zasadne można uznać użycie CBM w lekoopornym GTS.
2. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi europejskimi [52, 53], kanadyjskimi [54] i amerykańskimi [55] leczenie tików za pomocą pochodnych kannabinoidów należy rozpocząć u dorosłych pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści z terapii poznawczo-behawioralnej i farmakoterapii, w szczególności leków antypsychotycznych, takich jak aripiprazol.
3. Przed zastosowaniem leczenia operacyjnego GTS za pomocą głębokiej stymulacji mózgu zalecana jest próba leczenia CBM.
4. Dane dotyczące leczenia GTS za pomocą CBM u dzieci są ograniczone, ale z dotychczasowych opisów przypadków wydaje się, iż CBM mogą być skuteczne oraz bezpieczne w tej grupie chorych. Rekomenduje się jednak ograniczenie ich zastosowania do lekoopornych przypadków.

5. Biorąc pod uwagę dotychczasowe wyniki badań, korzystny efekt można uzyskać przy stosowaniu różnych rodzajów CBM zawierających THC, w szczególności: czystego THC, doustnych ekstraktów kannabinoidów, nabiximoli oraz marihuany leczniczej w postaci inhalacji.
6. Dotychczasowe badania wskazują na to, iż zastosowanie czystego CBD nie przynosi korzyści w leczeniu GTS.
7. Obecnie brakuje badań porównujących bezpośrednio różne CBM w GTS, ale na podstawie pracy Milosev i wsp. [16] wydaje się, iż inhalacja marihuany leczniczej może być bardziej efektywna niż zastosowanie CBM podawanych doustnie.
8. Podobnie jak w innych wskazaniach, zalecaną strategią w leczeniu GTS za pomocą CBM jest start low, go slow.
9. Zalecane jest zatem rozpoczynanie leczenia od dawek 1,0 do 2,5 mg THC, a następnie powolne zwiększanie o 2,5 mg THC co 3–5 dni.
10. Dawka terapeutyczna jest dobierana indywidualnie (zazwyczaj 2,5–3,0 mg THC/dziennie).
11. W przypadku PD CBM nie powinny być rutynowo stosowane, ponieważ istnieje ryzyko potencjalnych efektów ubocznych, zwłaszcza zaburzeń psychiatrycznych.

Stwardnienie rozsiane

Kolejnym schorzeniem neurologicznym, w którym zastosowanie CBM było szeroko oceniane, jest stwardnienie rozsiane (MS) [56–60]. Jest to schorzenie o złożonej fenomenologii klinicznej, zależnej od podtypu choroby (rzutowo-remisyjna, wtórnie bądź pierwotnie postępująca), czasu trwania, jej aktywności klinicznej i radiologicznej. CBM mają potencjalnie korzystne działanie w leczeniu niektórych objawów występujących w MS, w szczególności spastyczności [61], bólu [62], drżenia [63], ataksji [50] czy współistniejących zaburzeń psychiatrycznych takich jak zaburzenia lękowo-depresyjne oraz zaburzenia snu [64]. W literaturze istnieje bardzo dużo badań obserwacyjnych i randomizowanych [65–69] oceniających bezpieczeństwo i skuteczność CBM w leczeniu MS. W kolejnych paragrafach omówione zostaną dowody naukowe na zastosowanie CBM w leczeniu różnych objawów występujących w MS. W niniejszym rozdziale przedstawiono głównie doniesienia dotyczące badań typu RCT, których wyniki są kluczowe dla formułowania zaleceń klinicznych.

Najważniejszym i najlepiej udokumentowanym wskazaniem do zastosowania CBM w MS jest spastyczność. Szereg badań randomizowanych udowodnił skuteczność tego leczenia. Co istotne, badane były różne rodzaje CBM, w tym nabiximole [67, 69–72], wyciąg przyjmowany doustnie, zawierający mieszkankę THC i CBD [66] czy marihuana lecznicza w postaci inhalacji [65]. Wszystkie te badania wykazały skuteczność CBM w porównaniu z placebo, jednak nie jest do końca jasne, która forma podania oraz rodzaj preparatu są najbardziej korzystne, ponieważ nie przeprowadzono dotychczas analiz head-to-head. Najwięcej badań typu RCT dotyczyło natomiast nabiximoli [67, 69–72].

Pierwsze badanie RCT w tym zakresie zostało wykonane przez Collina i wsp. [67]. Włączono do niego 189 pacjentów z MS i spastycznością, a następnie randomizowano do grupy placebo ($n = 65$) lub nabiximoli, Sativex® ($n = 124$). Okres leczenia wynosił sześć tygodni. Potwierdzono skuteczność leku Sativex® w leczeniu spastyczności w MS; w porównaniu z placebo była ona istotnie statystycznie wyższa ($p = 0,048$), jednak tylko w przypadku pierwszorzędnego celu (zmiana w subiektywnej ocenie spastyczności). Analiza odpowiedzi na leczenie pokazała, że 40% pacjentów otrzymujących CBM uzyskało poprawę $>30\%$ ($p = 0,014$).

Kilka lat później Novotna i wsp. [72] potwierdzili te wyniki na znacznie większej grupie badanych. Sativex® stosowano jako leczenie uzupełniające standardową terapię spastyczności przez okres czterech tygodni w protokole pojedynczego zaślepienia. Osoby, które zareagowały na leczenie zmniejszeniem spastyczności o $\geq 20\%$, zostały włączone do 12-tygodniowej części RCT. Spośród 572 chorych włączonych do badania 272 uzyskało poprawę przekraczającą $\geq 20\%$ po czterech tygodniach leczenia, a 241 zostało włączonych do części RCT. Analiza zamiaru leczenia (ang. intention-to-treat)

pokazała istotną statycznie różnicę na korzyść grupy leczonej CBM ($p = 0,0002$) względem placebo. Kolejne wyniki zostały opublikowane przez Notcutta i wsp. [70]. W badaniu tym użyto nieco odmiennej metodologii niż w opisanych dotychczas, ponieważ oceniano trwałość efektu działania leku Sativex[®] oraz skutki jego nagłego odstawienia. Do analiz włączono pacjentów, którzy odnosili korzyści z leczenia CBM przez okres co najmniej 12 tygodni; łącznie – 18 chorych. Ostatecznie w badaniu tym potwierdzono długotrwały efekt leczenia CBM oraz znaczne pogorszenie objawów spastyczności po odstawieniu leczenia. W ostatnich latach ukazały się kolejne dwa badania RCT potwierdzające skuteczność leku Sativex[®] w tym wskazaniu [69, 71]. Markova i wsp. [69] oceniali efekty leczenia CBM jako terapii dodanej w spastyczności w MS w badaniu o nazwie SAVANT (ang. Sativex[®] as add-on therapy vs. further optimised first-line ANTispastics). Było to badanie dwufazowe: w pierwszej fazie uczestnicy otrzymywali CBM przez okres czterech tygodni w celu identyfikacji osób, które odpowiadały na leczenie ($\geq 20\%$ poprawa w zakresie spastyczności). Następnie przeprowadzono tzw. wash out, po którym uczestnicy byli randomizowani do grupy Sativex[®] lub placebo, w których byli poddawani terapii przez okres 12 tygodni. Optymalizacja dotychczasowego leczenia przeciwspastycznego była dozwolona w obu grupach przez oba okresy badania. Spośród 191 pacjentów, którzy byli włączeni do pierwszej fazy, 106 zostało randomizowanych do drugiej fazy. Odsetek osób, które spełniały kryteria odpowiedzi na leczenie, był istotnie statystycznie większy w grupie leczonej CBM ($p < 0,0001$). W porównaniu z placebo, grupa leczona CBM osiągnęła także istotnie lepsze wyniki w ocenie wtórnych punktów końcowych: w skali spastyczności, nasilenia bólu oraz modyfikowanej skali Ashworth służącej do oceny spastyczności. Co ważne, działania niepożądane, jeśli miały miejsce, były w większości łagodne lub o średnim nasileniu, a badanie nie zostało przerwane u żadnego z uczestników. Analizę uzupełniającą badania SAVANT opublikowali Meuth i wsp. [71]. Dodatkowo w analizie wzięto pod uwagę: stopień nasilenia spastyczności i bólu, niesprawność wynikającą z postępu MS mierzoną w Rozszerzonej Skali Niesprawności oraz czas trwania spastyczności mierzony w latach. Zastosowanie wspomagającego leczenia CBM skutkowało zmniejszeniem o połowę bólu i spastyczności. Ponadto leczenie preparatem Sativex[®] wpłynęło istotnie na redukcję spastyczności u chorych z różnym stopniem jej nasilenia, a także zaawansowania i czasu trwania choroby. Prowadziło także do zmniejszenia bólu.

Obok leku Sativex[®] oceniano także skuteczność innych CBM w leczeniu MS. Jednym z nich była marihuana lecznicza, stosowana w postaci inhalacji lub palona bezpośrednio. Corey-Bloom i wsp. [65] zbadali krótkoterminową skuteczność stosowania marihuany leczniczej w leczeniu spastyczności w MS. Było to badanie

kontrolowane z placebo z zastosowaniem metodologii typu crossover. Uczestnicy byli losowo przydzielani do grupy leczniczej (marihuana lecznicza palona raz dziennie przez okres trzech dni) albo kontrolnej (identyczny papieros zawierający placebo palony raz dziennie przez okres trzech dni). Każdy z uczestników był oceniany codziennie przed i po leczeniu, a po 11-dniowym okresie wash out przydzielany do grupy przeciwnej. W badaniu tym określono kilka punktów końcowych: zmianę w skali spastyczności, subiektywną ocenę bólu, szybkość chodu oraz zmianę funkcji poznawczych. Oceniono także wpływ na męczliwość. Ostatecznie do badania włączono 30 pacjentów, u których leczenie marihuaną leczniczą doprowadziło do redukcji spastyczności i bólu. Dystans chodu był podobny w grupie placebo i CBM. Chociaż nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych, CBM miały istotny wpływ na funkcje poznawcze.

Innymi CBM przebadanymi w tym wskazaniu były preparaty doustne. Wyniki pierwszego badania zostały opublikowane przez Zajicek i wsp. [73]. Oceniano w nim ekstrakt z medycznej marihuany oraz lek zawierający 100% THC (dronabinol) i porównywano ich skuteczność w leczeniu spastyczności oraz innych objawów towarzyszących MS. Do badania włączono 630 osób ze stabilnym MS oraz współistniejącą spastycznością, spośród których 211 było leczonych doustnym ekstraktem z Cannabis, 206 czystym doustnym THC, a 213 otrzymywało placebo. Badanie trwało 15 tygodni i choć nie potwierdziło skuteczności leczenia w zmniejszaniu spastyczności ($p = 0,40$), dowiodło efektywności tej terapii w redukcji bólu.

W badaniu Vaney'a i wsp. [66] potwierdzono natomiast skuteczność działania ekstraktu z medycznej marihuany na spastyczność w MS.

Obok spastyczności prowadzono również randomizowane badania kontrolowane placebo, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii drżenia w MS. W tym celu zastosowano Cannador, który jest doustnym ekstraktem z medycznej marihuany. Do badania włączono 14 pacjentów z MS i drżeniem kończyn górnych. Uczestnicy byli losowo przydzielani do grupy leczniczej lub placebo. Dawki podwyższano stopniowo co dwa tygodnie. Leczenie ekstraktem medycznej marihuany nie prowadziło jednak do istotnej statystycznie poprawy w zakresie drżenia w porównaniu do placebo.

Wade i wsp. [74] oceniali natomiast skuteczność CBD w różnych objawach towarzyszących MS, w tym spastyczności, zaburzeniach zwieraczkowych, drżeniu i bólu. W badaniu tym uczestniczyło 160 pacjentów rekrutowanych z trzech ośrodków. Uczestnicy otrzymywali placebo lub Sativex® w dawkach podzielonych i mieli za zadanie ocenić poprawę w skali Visual Analogue Scale (VAS) w zakresie każdego objawu. Choć zmniejszenie ogólnej punktacji skali VAS było nieco większe dla grupy leczonej CBM, jedynie dla spastyczności różnice te były istotne statystycznie na korzyść CBM. Jedno badanie RCT Langforda i wsp. [75] oceniało także skuteczność CBM w leczeniu

centralnego bólu neuropatycznego, który jest częstym objawem towarzyszącym MS. Również w tym przypadku zastosowano lek Sativex®. Do badania włączono pacjentów, u których leczenie bólu przy pomocy standardowej terapii przeciwbólowej nie było skuteczne. Składało się ono z następujących etapów: 14 tygodni części podwójnie zaślepionej oraz 18 tygodni części podwójnie zaślepionej ze stopniowym wycofywaniem leku (14 tygodni fazy otwartej oraz 4 tygodnie fazy randomizowanej) w celu zbadania, jak długo utrzymuje się efekt terapeutyczny. Spośród 339 chorych, którzy byli randomizowani do części pierwszej, 58 zostało włączonych do kolejnej fazy. Pierwotny punkt końcowy w analizie odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako 30% redukcja bólu, nie został osiągnięty, ponieważ 50% badanych w grupie otrzymującej CBM oraz 45% otrzymujących placebo osiągnęło taką redukcję ($p = 0,234$). Jednakże dodatkowa analiza przeprowadzona w 10 tygodniu leczenia pokazała, iż różnica ta była istotna statystycznie, na korzyść leczenia THC/CBD ($p = 0,046$). W drugiej części zaobserwowano, że CBM istotnie zmniejszały ból i poprawiały sen. Autorzy podsumowali, iż obie fazy przyniosły sprzeczne wyniki, nie pozwalając jednoznacznie określić, czy CBM są skuteczne w leczeniu centralnego bólu neuropatycznego w MS.

Podsumowując, warto przytoczyć wspomniane uprzednio wytyczne Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN) [38, 61] oparte o systematyczny przegląd literatury. W dokumencie tym, w części dotyczącej leczenia MS za pomocą metod alternatywnych [61], stwierdzono, iż leczenie CBM ma najwyższy stopień rekomendacji (poziom A) i klinicyści powinni proponować leczenie doustnym ekstraktem z medycznej marihuany chorym z MS i współistniejącą spastycznością oraz bólem (z wyłączeniem centralnego bólu neuropatycznego). Leczenie czystym THC spastyczności i bólu (z wyjątkiem centralnego bólu neuropatycznego) w MS otrzymało poziom rekomendacji B. Dodano jednak, iż lekarze powinni poinformować chorych, że leki te najpewniej nie są efektywne w terapii krótkoterminowej spastyczności lub drżenia (poziom rekomendacji B), jednak prawdopodobnie mają dobry efekt długoterminowy w spastyczności i bólu (poziom rekomendacji C).

W odniesieniu do leku Sativex® stwierdzono, że może on być stosowany w leczeniu spastyczności, bólu oraz zaburzeń zwieraczy (poziom rekomendacji B). Nie zalecano stosowania CBM w terapii drżenia (poziom rekomendacji C). Wreszcie, autorzy podkreślili, że użycie CBM powinno być ostrożne ze względu na możliwe działania niepożądane. W tym samym roku AAN opublikowała wytyczne dotyczące leczenia CBM w wybranych schorzeniach neurologicznych [38], a których rekomendacje co do zastosowania w stwardnieniu rozsianym podsumowano następująco:

- w leczeniu spastyczności doustny ekstrakt z medycznej marihuany jest skuteczny,

- nabiximole oraz THC najprawdopodobniej są skuteczne według skal oceniających spastyczność,
- jest prawdopodobne, że zarówno ekstrakt, jak i THC są skuteczne w redukcji spastyczności ocenianej przez chorego, a także w sposób obiektywny przez badacza (w tym przypadku odnoszono się jednak do spastyczności wtórnych do różnych schorzeń, nie tylko wynikającej z MS).

W Polsce w leczeniu spastyczności jest obecnie zarejestrowany jeden z nabiximoli, Sativex®, zawierający mieszanekę THC i CBD w stosunku 1:1. Według charakterystyki produktu leczniczego powinien być stosowany w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, z brakiem odpowiedzi na inne leki, wykazujących klinicznie znamienne poprawę w zakresie objawów na wstępnym etapie leczenia. Lek jest zatem zalecany u osób dorosłych, u których wskazane jest uzupełnienie terapii innymi lekami o działaniu zmniejszającym napięcie mięśniowe. Co istotne, w tym przypadku ważne jest ustalenie optymalnej dawki indywidualnej, co powinno trwać do 14 dni. Dawki powinny być stopniowo zwiększane zgodnie ze schematem: pierwszego i drugiego dnia – 1 rozpylenie wieczorem; trzeciego i czwartego dnia – 2 rozpylenia wieczorem; od piątego dnia dawkę zwiększać o 1 rozpylenie/d, do osiągnięcia optymalnego złagodzenia objawów; maksymalnie 12 rozpyleń/d. Ponadto zaleca się podawanie leku rano i wieczorem od piątego dnia (dawkę wieczorną podaje się między godz. 16 a snem, dawkę poranną – od przebudzenia do południa). Pomiędzy rozpyleniami należy zachować odstępy przynajmniej 15 minut. Ostatecznie jednak określenie dawki optymalnej zależy od indywidualnej tolerancji chorego. Zalecane jest ocenienie odpowiedzi na leczenie po okresie około czterech tygodni i w razie braku skuteczności, definiowanej jako co najmniej 20% poprawa objawów spastyczności według skali numerycznej 0–10, leczenie należy przerwać. Choć ogólna tolerancja CBM w leczeniu spastyczności w MS na podstawie istniejących doniesień [60] wydaje się dobra, należy nadal zachować szczególną ostrożność i, podobnie jak w innych wskazaniach, stosować strategię start low, go slow. Nie jest też jasne, jakie są długoterminowe efekty leczenia CBM w MS, w szczególności wpływ na funkcje kognitywne, ryzyko objawów psychiatrycznych oraz interakcje z leczeniem modyfikującym przebieg choroby.

Rekomendacje

Na podstawie istniejących doniesień z literatury można sformułować poniższe zalecenia dotyczące stosowania CBM w leczeniu MS:

1. CBM, zwłaszcza nabiximole i doustne ekstrakty z medycznej marihuany, są skuteczne w leczeniu spastyczności lub bólu w MS [60], jednak powinny być stosowane w przypadkach lekooporności na leki zmniejszające spastyczność.
2. Nie ma przesłanek do stosowania CBM w leczeniu innych objawów w MS [60].
3. Ze względów rejestracyjnych, w warunkach polskich za najbardziej racjonalne wydaje się zastosowanie leku Sativex® w schemacie opisanym w charakterystyce produktu leczniczego.

Inne wskazania

Istnieje szereg innych wskazań neurologicznych, w których CBM były stosowane, jednak ich skuteczność na dziś jest niejasna. Ponieważ układ endokannabinoidów reguluje szeroko pojętą percepcję bólową [76], postulowane było zastosowanie CBM w leczeniu różnego pochodzenia bólów głowy [77, 78], jednak dotychczasowe badania ograniczają się jedynie do badań otwartych. Choć pokazują one, iż CBM mogą być skuteczne w leczeniu migreny czy bólów głowy o innej etiologii, obserwacja ta może być wtórna do efektu placebo i innych ograniczeń związanych z tą metodologią [79, 80]. Według najnowszego przeglądu systematycznego dotyczącego zastosowania CBM w leczeniu migreny autorstwa Okusanya i wsp. [81], medyczne konopie mogą mieć korzystny wpływ nie tylko na redukcję bólu, ale także zmniejszać nudności i wymioty towarzyszące bólom głowy. Wydaje się także, że mogą mieć korzystny wpływ na redukcję liczby dni z migreną w miesiącu. Z drugiej strony badania pokazują, iż użycie CBM może wiązać się z częstszym występowaniem bólu głowy wynikającego z nadużycia leków (ang. medication overuse headaches).

Innymi wskazaniami neurologicznymi, w których testowano CBM, były zaburzenia kognitywne o różnym stopniu i różnej etiologii [82], szczególnie u chorych pobudzonych. Niedawno opublikowano przegląd systematyczny Cochrane [83], w którym wzięto pod uwagę wszystkie artykuły opublikowane w następujących bazach: Cochrane Library, Medline, Embase, PsycINFO, CINAHL, LILACS oraz ClinicalTrials.gov. Do analizy włączono ostatecznie 126 chorych pochodzących z czterech badań. Większość uczestników miała chorobę Alzheimera, kilkoro otępienie naczyniopochodne albo otępienie mieszane. W badaniach tych użyto naturalnego THC (Namisol) i dwóch rodzajów syntetycznych analogów THC (dronabinol i nabilon). W żadnym z nich nie potwierdzono istotnego wpływu na poprawę funkcji kognitywnych, która miała wynikać z właściwości neuroprotekcyjnych.

Piśmiennictwo

1. Szejko N. Neurology – to be or not to be of the cannabis-based medicine? *Neurol Neurochir Pol.* 2022;56(1):1-3.
2. Szejko N, Saramak K, Lombroso A, Müller-Vahl K. Cannabis-based medicine in treatment of patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurol Neurochir Pol.* 2021.
3. Artukoglu BB, Bloch MH. The Potential of Cannabinoid-Based Treatments in Tourette Syndrome. *CNS Drugs.* 2019;33(5):417-30.
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 2022.
5. Jones KS, Saylam E, Ramphul K. Tourette Syndrome And Other Tic Disorders. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
6. Szejko N. Update and recent progress in the neurobiology of Tourette syndrome. *International Review of Movement Disorders: Academic Press;* 2021.
7. Müller-Vahl KR, Bindila L, Lutz B, Musshoff F, Skripuletz T, Baumgaertel C, et al. Cerebrospinal fluid endocannabinoid levels in Gilles de la Tourette syndrome. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(8):1323-9.
8. Müller-Vahl KR, Fremer C, Beals C, Ivkovic J, Loft H, Schindler C. Endocannabinoid Modulation Using Monoacylglycerol Lipase Inhibition in Tourette Syndrome: A Phase I Randomized, Placebo-Controlled Study. *Pharmacopsychiatry.* 2021.
9. Kanaan AS, Jakubovski E, Müller-Vahl K. Significant Tic Reduction in An Otherwise Treatment-Resistant Patient with Gilles de la Tourette Syndrome Following Treatment with Nabiximols. *Brain Sci.* 2017;7(5).
10. Müller-Vahl K, Fremer C, Beals C, Ivkovic J, Loft H, Schindler C. Endocannabinoid Modulation Using Monoacylglycerol Lipase Inhibition in Tourette Syndrome: A Phase I Randomized, Placebo-Controlled Study. *Pharmacopsychiatry.* 2021.
11. Müller-Vahl KR, Fremer C, Beals C, Ivkovic J, Loft H, Schindler C. Monoacylglycerol Lipase Inhibition in Tourette Syndrome: A 12-Week, Randomized, Controlled Study. *Mov Disord.* 2021;36(10):2413-8.
12. Abi-Jaoude E, Chen L, Cheung P, Bhikram T, Sandor P. Preliminary Evidence on Cannabis Effectiveness and Tolerability for Adults With Tourette Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2017;29(4):391-400.
13. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Johnson JA, Leckman JF. A Phase-2 Pilot Study of a Therapeutic Combination of $\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol and Palmitoylethanolamide for Adults With Tourette's Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2021;33(4):328-36.
14. Jakubovski E, Müller-Vahl K. Speechlessness in Gilles de la Tourette Syndrome: Cannabis-Based Medicines Improve Severe Vocal Blocking Tics in Two Patients. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8).

15. Jakubovski E, Pisarenko A, Fremer C, Haas M, May M, Schumacher C, et al. The CANNA-TICS Study Protocol: A Randomized Multi-Center Double-Blind Placebo Controlled Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Nabiximols in the Treatment of Adults With Chronic Tic Disorders. *Front Psychiatry*. 2020;11:575826.
16. Milosev LM, Psathakis N, Szejko N, Jakubovski E, Müller-Vahl KR. Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with Cannabis-Based Medicine: Results from a Retrospective Analysis and Online Survey. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2019;4(4):265-74.
17. Müller-Vahl K. Case in Context: Tourette Syndrome. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021;6(2):88-91.
18. Müller-Vahl K, Md U, Md H. Combined Treatment of Tourette Syndrome with Δ 9-THC and Dopamine Receptor Antagonists. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2002;2:145-54.
19. Trainor D, Evans L, Bird R. Severe motor and vocal tics controlled with Sativex®. *Australas Psychiatry*. 2016;24(6):541-4.
20. Thaler A, Arad S, Schleider LB, Knaani J, Taichman T, Giladi N, et al. Single center experience with medical cannabis in Gilles de la Tourette syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;61:211-3.
21. Szejko N, Jakubovski E, Fremer C, Müller-Vahl KR. Vaporized Cannabis Is Effective and Well-Tolerated in an Adolescent with Tourette Syndrome. *Medical Cannabis and Cannabinoids*. 2019;2(1):60-4.
22. Pichler EM, Kawohl W, Seifritz E, Roser P. Pure delta-9-tetrahydrocannabinol and its combination with cannabidiol in treatment-resistant Tourette syndrome: A case report. *Int J Psychiatry Med*. 2019;54(2):150-6.
23. Martino D, Malaty I, Müller-Vahl K, Nosratmirshekarlou E, Pringsheim TM, Shprecher D, et al. Treatment failure in persistent tic disorders: an expert clinicians' consensus-based definition. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021.
24. Szejko N, Müller-Vahl K. Cannabinoids: Possible role in the pathophysiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome. 2022.
25. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Daldrup T, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(2):57-61.
26. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(4):459-65.
27. Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM. Cannabinoids: possible role in patho-physiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98(6):502-6.
28. Anis S, Zalomek C, Korczyn AD, Rosenberg A, Giladi N, Gurevich T. Medical Cannabis for Gilles de la Tourette Syndrome: An Open-Label Prospective Study. *Behav Neurol*. 2022;2022:5141773.

29. Sandyk R, Awerbuch G. Marijuana and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 1988;8(6):444-5.
30. Brunnauer A, Segmiller FM, Volkamer T, Laux G, Müller N, Dehning S. Cannabinoids improve driving ability in a Tourette's patient. *Psychiatry Res.* 2011;190(2-3):382.
31. Hemming M, Yellowlees PM. Effective treatment of Tourette's syndrome with marijuana. *J Psychopharmacol.* 1993;7(4):389-91.
32. Szejko N, Jakubowski E, Fremer C, Kunert K, Müller-Vahl K. Delta-9-tetrahydrocannabinol for the treatment of a child with Tourette syndrome – case report. *EJMCR.* 2018;2:39-41.
33. Figura M, Koziowski D, Sławek J. Cannabis in Parkinson's Disease – the patient's perspective versus clinical trials: a systematic literature review. *Neurol Neurochir Pol.* 2022.
34. Erga AH, Maple-Grødem J, Alves G. Cannabis use in Parkinson's disease-A nationwide online survey study. *Acta Neurol Scand.* 2022;145(6):692-7.
35. Yenilmez F, Fründt O, Hidding U, Buhmann C. Cannabis in Parkinson's Disease: The Patients' View. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(1):309-21.
36. Lotan I, Treves TA, Roditi Y, Djaldetti R. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clin Neuropharmacol.* 2014;37(2):41-4.
37. Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211018561.
38. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014;82(17):1556-63.
39. Shohet A, Khlebtovsky A, Roizen N, Roditi Y, Djaldetti R. Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. *Eur J Pain.* 2017;21(3):486-93.
40. Peball M, Krismer F, Knaus HG, Djamshidian A, Werkmann M, Carbone F, et al. Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. *Ann Neurol.* 2020;88(4):712-22.
41. Balash Y, Bar-Lev Schleider L, Korczyn AD, Shabtai H, Knaani J, Rosenberg A, et al. Medical Cannabis in Parkinson Disease: Real-Life Patients' Experience. *Clin Neuropharmacol.* 2017;40(6):268-72.
42. Holden SK, Domen CH, Sillau S, Liu Y, Leehey MA. Higher Risk, Higher Reward? Self-Reported Effects of Real-World Cannabis Use in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9(3):340-50.
43. Chagas MH, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye

- movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(5):564-6.
44. Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62(7):1105-9.
 45. Hounie AG, Almeida Vasques MA. Neurological Improvement with Medical Cannabis in a Progressive Supranuclear Palsy Patient: A Case Report. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2019;2(2):65-8.
 46. Szejko N, Burger F, Sidoroff V, Wenning G. Case Report: Secondary bilateral parkinsonism and dystonia treated with dronabinol (version 3; peer review: 2 approved). *F1000Research.* 2021;9(1162).
 47. Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM. Cannabis in movement disorders. *Forsch Komplementarmed.* 1999;6 Suppl 3:23-7.
 48. Pérez-Olives C, Rivas-Santisteban R, Lillo J, Navarro G, Franco R. Recent Advances in the Potential of Cannabinoids for Neuroprotection in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1264:81-92.
 49. Oikonomou P, Jost WH. Randomized controlled trials on the use of cannabis-based medicines in movement disorders: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna).* 2022.
 50. Meinck HM, Schönle PW, Conrad B. Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *J Neurol.* 1989;236(2):120-2.
 51. Zöllner JP, Noda AH, Rosenow F, Strzelczyk A. Improving post-hypoxic myoclonus using cannabidiol. *Seizure.* 2019;67:38-9.
 52. Müller-Vahl KR, Szejko N, Verdellen C, Roessner V, Hoekstra PJ, Hartmann A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2021.
 53. Roessner V, Eichele H, Stern JS, Skov L, Rizzo R, Debes NM, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2021.
 54. Pringsheim T, Doja A, Gorman D, McKinlay D, Day L, Billinghurst L, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry.* 2012;57(3):133-43.
 55. Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, Martino D, Jankovic J, Cavanna AE, et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology.* 2019;92(19):896-906.
 56. Santarossa TM, So R, Smyth DP, Gustavsen DS, Tsuyuki DRT. Medical cannabis use in Canadians with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103638.
 57. Carnero Contentti E, López PA, Criniti J, Pettinicchi JP, Tavolini D, Mainella C, et al. Use of cannabis in patients with multiple sclerosis from Argentina. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102932.

58. Gustavsen S, Søndergaard Hb, Linnet K, Thomsen R, Rasmussen Bs, Sorensen Ps, et al. Safety and efficacy of low-dose medical cannabis oils in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102708.
59. Rice J, Hildebrand A, Spain R, Senders A, Silbermann E, Wooliscroft L, et al. A cross-sectional survey of cannabis use by people with MS in Oregon and Southwest Washington. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;55:103172.
60. Nielsen S, Germanos R, Weier M, Pollard J, Degenhardt L, Hall W, et al. The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(2):8.
61. Yadav V, Bever C, Jr., Bowen J, Bowling A, Weinstock-Guttman B, Cameron M, et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(12):1083-92.
62. Maayah ZH, Takahara S, Ferdaoussi M, Dyck JRB. The anti-inflammatory and analgesic effects of formulated full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain associated with multiple sclerosis. *Inflamm Res*. 2020;69(6):549-58.
63. Haddad F, Dokmak G, Karaman R. The Efficacy of Cannabis on Multiple Sclerosis-Related Symptoms. *Life (Basel)*. 2022;12(5).
64. Kim-Fine S, Greenfield J, Chaput KH, Robert M, Metz LM. Cannabinoids and bladder symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;54:103105.
65. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ*. 2012;184(10):1143-50.
66. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler*. 2004;10(4):417-24.
67. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):290-6.
68. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(6):812-9.
69. Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex (®) as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. 2019;129(2):119-28.
70. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler*. 2012;18(2):219-28.

71. Meuth SG, Henze T, Essner U, Trompke C, Vila Silván C. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. *Int J Neurosci*. 2020;130(12):1199-205.
72. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex (®)), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1122-31.
73. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9395):1517-26.
74. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004;10(4):434-41.
75. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(4):984-97.
76. Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:119-43.
77. Poudel S, Quinonez J, Choudhari J, Au ZT, Paesani S, Thiess AK, et al. Medical Cannabis, Headaches, and Migraines: A Review of the Current Literature. *Cureus*. 2021;13(8):e17407.
78. Duarte RA, Dahmer S, Sanguinetti SY, Forde G, Duarte DP, Kobak LF. Medical Cannabis for Headache Pain: a Primer for Clinicians. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(10):64.
79. Cuttler C, Spradlin A, Cleveland MJ, Craft RM. Short- and Long-Term Effects of Cannabis on Headache and Migraine. *J Pain*. 2020;21(5-6):722-30.
80. Stith SS, Diviant JP, Brockelman F, Keeling K, Hall B, Lucern S, et al. Alleviative effects of Cannabis flower on migraine and headache. *J Integr Med*. 2020;18(5):416-24.
81. Okusanya BO, Lott BE, Ehiri J, McClelland J, Rosales C. Medical Cannabis for the Treatment of Migraine in Adults: A Review of the Evidence. *Front Neurol*. 2022;13:871187.
82. Mueller A, Fixen DR. Use of Cannabis for Agitation in Patients With Dementia. *Sr Care Pharm*. 2020;35(7):312-7.
83. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, Jeric Kegalj M, Rubic Z, Vuica Vukaso-
vic A, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):Cd012820.

8. Zastosowanie pochodnych kannabinoidów w leczeniu padaczki – *Natalia Szejko*, Klinika Neurologii, Uniwersytet w Calgary, Alberta, Kanada; Zakład Etyki Lekarskiej i Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Jednym z najważniejszych zastosowań pochodnych kannabinoidów w neurologii są zespoły padaczkowe [1]. Jest to szczególnie istotne w przypadku padaczki lekoopornej, w której inne metody lecznicze zawiodły. Ze względu na bardzo rozbudowane doniesienia naukowe poświęcone tej tematyce, rozdział ten skupia się głównie na badaniach o najwyższym poziomie wiarygodności naukowej, czyli poziomie A (dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz) i poziomie B (dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej). W podsumowaniu odniesiono się także do najnowszych wytycznych towarzystw naukowych takich jak Amerykańska Akademia Neurologii [2], American Epilepsy Society [3], Międzynarodowy Panel Ekspertów Dotyczący Kannabinoidów [4], National Institute for Health and Care (NICE) [5] oraz australijskie towarzystwa naukowe [6].

Możliwe mechanizmy działania pochodnych kannabinoidów w padaczce

W ostatnio opublikowanej pracy przeglądowej autorstwa Mazurkiewicz-Beldzińskiej i Zawadzkiej [7] podsumowano możliwe mechanizmy zaangażowania układu endokannabinoidów oraz działania leków należących do pochodnych kannabinoidów (CBM, ang. cannabis-based medicine) w leczeniu padaczki. Oprócz najbardziej oczywistego dowodu, czyli skuteczności niektórych CBM w leczeniu napadów padaczkowych, szereg innych zostaje przytoczony w tym i innych opracowaniach [7–9]. Istotna na pewno jest podatność genetyczna w indywidualnej odpowiedzi na

CBM. Dodatkowo na poziomie genetycznym gen zaangażowany w regulację układu endokannabinoidowego, CNR1, został potwierdzony jako jeden z modyfikatorów genetycznych rozwoju rzadkich zespołów padaczkowych takich jak zespół Dravet [10]. Podobnie myszy pozbawione genu CNR1 rozwijają padaczkę [11]. Wydaje się zatem, że już na poziomie genetycznym układ endokannabinoidów odgrywa istotną rolę w regulacji czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a mutacje genu CNR1 powodują padaczkę. Dodatkowo szereg badań pokazał, iż poziom różnorodnych metabolitów endokannabinoidów jest zmieniony u pacjentów z padaczką [12–15], a sama transmisja w tym układzie także jest zaburzona [16]. W niedawnym badaniu Rocha et al. [17] autorzy zbadali status receptora dla kannabinoidów CB1 w hipokampie i płatach czołowych u pacjentów z lekooporną padaczką czołową. Udowodniono, iż pacjenci z tym typem padaczki charakteryzują się zwiększonym poziomem białka G regulującego działanie CB1, a także zwiększonym poziomem tkankowym anandamidu (AEA) i oleylethanolamidy oraz obniżonym poziomem innego endokannabinoidu, 2-arachidonyloglicerolu (2-AG). Autorzy podsumowali zatem, iż u osób cierpiących na lekooporną padaczkę czołową stwierdzono zwiększone stężenie wybranych endokannabinoidów w hipokampie oraz korze skroniowej. Zupełnie inna metodologia została zastosowana przez Romigi i wsp. [15]. Autorzy zbadali poziom AEA i 2-AG w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką skroniową. Stwierdzono zmniejszony poziom AEA u chorych z tym typem padaczki, jednak poziom 2-AG był porównywalny u pacjentów i grupy kontrolnej. Autorzy podsumowali, iż endokannabinoidy mogą mieć zatem potencjalne działanie kompensacyjne w padaczce, a dysfunkcja układu endokannabinoidów może być zaangażowana w pojawienie się napadów. Doniesienia z dziedziny neuroobrazowania także sugerują, iż w padaczce dochodzi do zaburzeń w układzie endokannabinoidów [18, 19], jednak głównie są one ograniczone do badań na zwierzętach. Oba badania zostały przeprowadzone przez zespół z Leuven z Belgii. Pierwsze doniesienie pojawiło się już w 2008 r. [19]. Autorzy zbadali wpływ przewlekłego zastosowania wybranych leków przeciwpadaczkowych, w szczególności kwasu walproinowego (VPA) oraz lewetyracetamu (LEV), na rozkład receptorów CB1 w OUN modelu zwierzęcego padaczki. W tym celu szczury otrzymywały leki w dawkach 200 mg/kg (VPA) albo 50 mg/kg (LEV) dziennie przez okres dwóch tygodni. Po tej interwencji zostało wykonane badanie pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) oceniające funkcjonowanie receptora CB1 w OUN. Potwierdzono, iż zastosowanie VPA, ale nie LEV, było związane ze zwiększoną aktywnością receptora CB1, sugerując, iż VPA działa także na układ endokannabinoidów i być może także w ten sposób wpływa na redukcję częstości napadów padaczkowych. Te wyniki zostały potwierdzone w niedawno opublikowanej pracy tej samej grupy

badawczej [18]. Było to także badanie PET oceniające wiązanie z receptorem CB1 w modelu zwierzęcym, tym razem modelu małpim padaczki. Co ciekawe, autorzy badali dynamikę zmian w wiązaniu receptora CB1, która pojawia się po sztucznym wygenerowaniu napadu padaczkowego. Obszar epileptogenny charakteryzował się zwiększonym wychwytem znaczników dla receptora CB1, a zmiany te ulegały pogorszeniu w trakcie propagacji napadu padaczkowego. Podsumowano zatem, iż obserwowane zmiany w aktywności receptora CB1 mogą stanowić odzwierciedlenie mechanizmów ochronnych zapobiegających propagacji napadów.

Wydaje się zatem, że układ endokannabinoidowy odgrywa istotną rolę w regulacji OUN, który w konsekwencji jest także odpowiedzialny za regulację procesów związanych z padaczką [20]. Wydaje się, że endo- i egzokannabinoidy mogą działać przeciwpadaczkowo m.in. poprzez działanie przeciwzapalne [21], a także wpływ na białko G, kanały TRPV czy przewodnictwo adenyzynowe [22].

Badania randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia zespołów padaczkowych kannabidiolem

Najważniejsze badania randomizowane (RCT, ang. randomized controlled trial) dotyczące zastosowania CBM w leczeniu padaczki dotyczą kannabidiolu (CBD). Choć CBD był testowany w różnych rodzajach napadów i zespołów padaczkowych [23–25], najważniejsze doniesienia dotyczyły zespołów padaczkowych charakteryzujących się lekoopornością, takich jak zespół Lennox-Gastaut (LGS) [26, 27] oraz zespół Dravet (DS) [28–30]. Na chwilę obecną nie ma RCT III fazy, w których potwierdzono skuteczność innych CBM w leczeniu zespołów padaczkowych.

Pierwsze badanie pokazujące skuteczność leczenia CBD w LGS zostało opublikowane przez Thiele i wsp. [27]. Było to badanie, w którym brały udział 24 ośrodki z USA, Holandii i Polski, a CBD oceniono jako terapię dodaną w leczeniu LGS. Co istotne, do badania włączono chorych charakteryzujących się lekoopornością definiowaną jako brak odpowiedzi na leczenie dwoma lekami przeciwpadaczkowymi. Do badania włączono 171 pacjentów, z których 86 było włączonych do grupy otrzymującej CBD, zaś 85 otrzymało placebo. Mediana redukcji częstości napadów w grupie otrzymującej CBD wynosiła 43,9%, zaś w grupie otrzymującej placebo 21,8% i różnica ta była istotna statystycznie. Działania niepożądane (AE) były stwierdzane u 74 chorych (86%) w grupie otrzymującej CBD oraz u 59 chorych (69%) w grupie placebo, jednak większość z nich była łagodna lub o średnim nasileniu. Najczęstszymi AE były: biegunka, senność, zmniejszony apetyt, nudności i wymioty. Z powodu działań niepożądanych z badania wycofało się 12 pacjentów (14%) w grupie CBD oraz 1 pacjent (1%) w grupie placebo. Wyniki te zostały

potwierdzone w badaniu Devinsky i wsp. [26]. W badaniu tym wzięło udział 30 ośrodków. Do badania włączono chorych z LGS (w wieku od 2 do 55 lat), którzy mieli dwa lub więcej napadów tygodniowo. Chorzy byli włączeni do grupy CBD lub placebo, w której leczono ich przez 28 dni, zaś dawka CBD wynosiła 20 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Po ustaleniu odpowiedniej dawki CBD terapia była kontynuowana przez 14 tygodni. Do badania włączono łącznie 225 chorych, z których 76 zostało przydzielonych do grupy otrzymującej 20 mg CBD, 73 do grupy otrzymującej 10 mg CBD oraz 76 do grupy otrzymującej placebo. Mediana redukcji częstości napadów w grupie otrzymującej 20 mg CBD wynosiła 41,9%, w grupie otrzymującej 10 mg – 37,2%, zaś w grupie placebo – 17,2% ($p = 0,005$ dla grupy leczonej 20 mg CBD vs. placebo, $p = 0,002$ dla grupy leczonej 10 mg CBD vs. placebo). Najczęstszymi AE w grupach otrzymujących CBD była senność, zmniejszony apetyt, elewacja poziomu enzymów wątrobowych oraz biegunka, jednak ich częstość była większa w grupie otrzymującej wyższe dawki CBD.

W przypadku DS pierwsze badanie RCT zostało opublikowane przez Devinsky'ego i wsp. [29]. Do badania tego włączono 120 dzieci i młodych dorosłych z DS. Pacjenci otrzymywali placebo lub CBD w dawce 20 mg/kg mc. jako leczenie dodane do standardowych leków przeciwpadaczkowych. Pierwotnym punktem końcowym była zmiana częstości napadów padaczkowych po 14 tygodniach leczenia w porównaniu z 4-tygodniowym okresem początkowym. Mediana częstości napadów zmniejszyła się z 12,4 do 5,9 w grupie otrzymującej CBD w porównaniu do redukcji z 14,9 do 14,1 w grupie placebo i różnica ta była istotna statystycznie. Działania niepożądane częściej pojawiały się w grupie CBD i sprowadzały się do: biegunki, wymiotów, zmęczenia, suchości w ustach, senności oraz podwyższonych parametrów wątrobowych. Kilka lat później także Devinsky i wsp. [28] opublikowali pracę, w której oceniono bezpieczeństwo i farmakokinetykę CBD w leczeniu DS. Dzieci w wieku 4–10 lat były randomizowane w stosunku 4:1 do grupy otrzymującej CBD (5, 10 albo 20 mg/kg/dobę) albo placebo dwa razy dziennie. Część podwójnie zaślepią składała się z czterech tygodni odpowiadających fazie początkowej, trzech tygodni leczenia i czterech tygodni fazy follow-up, po której pacjenci mogli zdecydować o kontynuowaniu leczenia w fazie otwartej. W badaniu tym dodatkowo przeprowadzono ocenę farmakokinetyczną pierwszego oraz ostatniego dnia leczenia, w której oceniono CBD oraz jego metabolity, a także leki przeciwpadaczkowe. W badaniu wzięło udział 34 chorych (10, 8 i 9 z nich było odpowiednio przydzielonych do grupy otrzymującej 5, 10 i 20mg/kg CBD na dobę, a 7 osób było w grupie placebo). Leczenie CBD nie wpływało na poziom podawanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych. Profil działań niepożądanych CBD był podobny jak stwierdzony w poprzednich badaniach; odnotowano zatem najczęściej:

suchość w ustach, senność, zmniejszony apetyt, sedację, wymioty, ataksję oraz zaburzenia zachowania, a także podwyższony poziom enzymów wątrobowych, jednak większość z nich miała łagodne nasilenie.

Kolejne badanie zostało opublikowane przez Millera i wsp. [30]. Do badania włączono 199 chorych z USA, Hiszpanii, Polski, Holandii, Australii i Izraela. Byli to pacjenci w wieku 2–18 lat z potwierdzonym DS oraz co najmniej czterema napadami podczas czterotygodniowej obserwacji, kiedy chorzy otrzymywali przynajmniej jeden lek przeciwpadaczkowy. Pacjenci otrzymywali CBD w dawce 10 albo 20 mg/kg mc. albo placebo w dwóch dawkach podzielonych przez okres 14 tygodni. Częstość napadów padaczkowych została zredukowana o 48,7% w grupie otrzymującej 10 mg CBD oraz o 67% w grupie otrzymującej 20 mg CBD i różnice te były istotne statystycznie w stosunku do placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmniejszony apetyt, biegunka, senność, suchość w ustach, podwyższone parametry wątrobowe i męczliwość. Wreszcie, w niedawno opublikowanej analizie uzupełniającej dwa RCT [31] oceniono czas rozpoczęcia działania przeciwpadaczkowego CBD u chorych z DS. Łącznie do badania włączono 124 osoby w grupie placebo oraz 194 w grupie CBD. Stwierdzono, iż efekt terapeutyczny CBD zaczyna się zazwyczaj po dwóch tygodniach leczenia u większości chorych. Ponadto potwierdzono, iż AE utrzymywały się dla CBD dłużej niż dla placebo, choć większość ustępowała po 14 tygodniach.

CBD był także badany w innych wskazaniach, m.in. stwardnieniu guzowatym (TSC) [23]. W badaniu tym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo CBD w dawkach 25 mg/kg/dobę (CBD25) oraz 50 mg/kg/dobę (CBD50). Badanie to zostało przeprowadzone w 46 ośrodkach w Australii, Polsce, Hiszpanii, Holandii, Wielkiej Brytanii oraz USA. Do badania włączono osoby dorosłe i dzieci w wieku od 1 roku życia do 65 lat z klinicznie potwierdzonym rozpoznaniem TSC i lekooporną padaczką, którzy mieli co najmniej osiem napadów w czasie czterotygodniowego okresu obserwacji i którzy przyjmowali co najmniej jeden lek przeciwpadaczkowy. Chorzy otrzymywali CBD25 lub CBD50, lub placebo przez okres 16 tygodni. Stwierdzono, iż CBD istotnie statystycznie zmniejsza częstość napadów w TSC w porównaniu z placebo. CBD25 charakteryzował się lepszym profilem bezpieczeństwa niż CBD50.

W niedawno opublikowanej pracy O'Briena i wsp. [25] oceniono skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję CBD podawanego w postaci transdermalnej u dorosłych z lekooporną padaczką ogniskową [25]. W badaniu wzięło udział 14 ośrodków z Australii i Nowej Zelandii. Chorzy byli randomizowani do grupy otrzymującej 195 mg albo 390 mg CBD transdermalnie lub placebo dwa razy dziennie przez okres 12 tygodni, po którym mogli podjąć decyzję o włączeniu do fazy otwartej trwającej do dwóch lat. Obie dawki transdermalnego CBD były dobrze tolerowane i bezpieczne. Nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności między grupą CBD

i placebo podczas fazy RCT, jednak CBD był dobrze tolerowany zarówno w części RCT, jak i otwartej.

Metaanalizy badające skuteczność CBD w leczeniu padaczki

Wyniki dotychczasowych badań RCT, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo CBD w padaczce, podsumowano w szeregu metaanaliz [32–35]. Do dwóch metaanaliz (Lattanzi i wsp. [34] oraz Devinsky i wsp. [33]) włączono cztery badania z łącznie 550 pacjentami z rozpoznanym LGS oraz DS. Zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 50% miało miejsce u 37,2% pacjentów otrzymujących CBD w dawce 20 mg i 21,2% w grupie placebo ($p = 0,025$). Rezygnacja z leku miała miejsce średnio u 11,1% chorych otrzymujących CBD oraz 2,6% uczestników będących w grupie placebo ($p = 0,003$). Uzupełnieniem tych badań była metaanaliza Gunninga i wsp. [32], która została opublikowana nieco później. Do badania tego włączono 396 pacjentów z LGS (49% otrzymywało klobazam) oraz 318 z DS (64% otrzymujących klobazam). Leczenie CBD wpływało na zmniejszenie częstości napadów w porównaniu z placebo. Skuteczność w redukcji napadów była stwierdzona także w grupie otrzymującej klobazam. W grupie leczonej CBD i klobazamem stwierdzono częstsze występowanie senności i sedacji, zaś podwyższone stężenie enzymów wątrobowych było odnotowane zwłaszcza w grupie leczonej kwasem walproinowym oraz, w mniejszym stopniu, klobazamem.

W innej metaanalizie Lattanzi i wsp. [36] przeanalizowali skuteczność i bezpieczeństwo CBD w leczeniu odmiennych zespołów padaczkowych niż DS lub LGS. Do badania włączono 42 RCT zarówno dorosłych, jak i dzieci. W badaniach tych CBD było stosowane w dawkach maksymalnych do 50 mg/kg/dzień. W RCT ze stwardnieniem guzowatym stosowanie CBD było związane z istotną redukcją częstości napadów w stosunku do grupy placebo. W tej metaanalizie wzięto pod uwagę także badania otwarte, w których udowodniono skuteczność CBD w leczeniu niedoboru CDKL5, zespołu Aicardiego, zespołu Dup15q, zespołu Doose, encefalopatii SYNGAP1 oraz padaczki mioklonicznej. Najczęstszymi AE były: senność, zmniejszony apetyt, biegunka oraz podwyższone wartości enzymów wątrobowych.

Wreszcie, w metaanalizie Trevesa i wsp. [35], autorzy ocenili skuteczność i bezpieczeństwo różnorodnych CBM w leczeniu różnych schorzeń u dzieci. Do metaanalizy włączono łącznie osiem badań typu RCT. W grupie przyjmującej CBD stwierdzono 50% redukcję częstotliwości wystąpienia napadów u chorych z DS w porównaniu z grupą placebo. Efekt ten nie został jednak potwierdzony dla

leków zawierających THC. Ponadto pokazano, iż zażywanie CBD było związane ze zmniejszeniem apetytu.

Biorąc pod uwagę wyniki dotychczasowych badań RCT oraz metaanaliz, zastosowanie CBD w leczeniu lekoopornych napadów w przebiegu DS oraz LGS jest skuteczniejsze, ale także związane z większym ryzykiem AE niż placebo.

Bezpieczeństwo stosowania CBD w padaczce

Jak wspomniano w poprzednich podrozdziałach, ogólna tolerancja CBD jest dobra, a profil działań niepożądanych sprowadza się do łagodnych. W metaanalizie Chesneya i wsp. [37] oceniono częstość AE po leczeniu CBD, a do badania tego włączono różne RCT o minimalnym okresie trwania powyżej siedmiu dni. Łącznie poddano analizie dane z 12 RCT, do których włączono 803 uczestników. W porównaniu z placebo, przyjmowanie CBD było związane ze zwiększonym ryzykiem wycofania z badania ze względu na działania niepożądane albo nieprawidłowe wyniki badań. Do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono: nieprawidłowe wyniki enzymów wątrobowych, zmniejszony apetyt, biegunkę, senność lub sedację. Część AE było stwierdzonych jedynie w badaniach na populacji dziecięcej, w szczególności dotyczyły to: nieprawidłowych parametrów wątrobowych, senności, sedacji czy zapalenia płuc. W badaniach tych CBD był stosowany zazwyczaj wspólnie z innymi lekami, takimi jak klobazam i/albo kwas walproinowy. Po wykluczeniu badań na dzieciach jedynym AE, które było stwierdzane częściej u osób leczonych CBD niż w grupie placebo, była biegunka.

Innym interesującym zagadnieniem związanym z profilem AE przy leczeniu CBD jest ocena interakcji CBD z lekami przeciwpadaczkowymi, ponieważ w dotychczasowych badaniach lek ten był zazwyczaj stosowany jako terapia dodana [24]. W badaniu Ben-Menachem i wsp. [24] oceniono wpływ CBD na farmakokinetykę stiripentolu lub kwasu walproinowego u chorych z padaczką. Z 35 chorych włączonych do badania 14 kontynuowało badanie w grupie leczonej stiripentolem, zaś 21 w grupie leczonej kwasem walproinowym. Po podaniu CBD stwierdzono wzrost stężenia stiripentolu i z tego powodu zalecono nadzorowanie chorych otrzymujących to połączenie leków. Terapia dodana CBD u chorych leczonych kwasem walproinowym nie wpływała na farmakokinetykę tego ostatniego.

Wreszcie, bardzo ważna jest ocena długoterminowego efektu CBD, który był głównie oceniany w fazie otwartej po zakończeniu fazy RCT. W uprzednio wspomnianym RCT Devinsky i wsp. [38], w którym pacjenci otrzymywali CBD w leczeniu DS, oceniono także bezpieczeństwo i tolerancję tego leczenia w fazie otwartej. Mediana leczenia CBD wynosiła w tym przypadku 274 dni, przy

czym nawet po tak długim leczeniu tolerancja terapii była bardzo dobra, a efekt kliniczny nadal się utrzymywał. Warto jednak zwrócić uwagę, że działania niepożądane były bardzo częste i pojawiały się u 93,2% chorych, ale w większości łagodne albo o średnim nasileniu. Scheffer i wsp. [39] przeprowadzili analizę części otwartej RCT, w której oceniono skuteczność CBD w DS. Z 330 chorych, którzy uczestniczyli w RCT, 315 wzięło udział w części otwartej. Mediana leczenia wynosiła 444 dni. Działania niepożądane zostały stwierdzone aż u 97% chorych (łagodne u 23%, średniego stopnia u 50%, zaś ciężkie – u 25%). Najczęstszymi AE były: biegunka, suchość w ustach, zmniejszony apetyt oraz senność, jednak zaledwie 9% chorych zaprzestało leczenia z tego powodu. Na podstawie istniejących doniesień można zatem podsumować, iż ogólna tolerancja CBD w leczeniu zespołów padaczkowych jest dobra. Wydaje się również, iż długoterminowe AE nie są niebezpieczne, zwłaszcza iż leki te są stosowane głównie w przypadku padaczki u dzieci.

Wytyczne towarzystw naukowych

W związku z szeregiem pozytywnych doniesień potwierdzających skuteczność stosowania CBD, zwłaszcza w DS i LGS, towarzystwa naukowe odniosły się do zastosowania CBD w tym wskazaniu. Przede wszystkim te pozytywne wyniki doprowadziły do zaaprobowania CBD do leczenia padaczki w przebiegu LGS i DS przez Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration). Jednak FDA sugeruje, iż leczenie to powinno być stosowane dopiero jako leczenie kolejnego wyboru, a w USA jest administrowane przez apteki o specjalnych uprawnieniach. W wytycznych tych jednak podkreślono, iż chorzy muszą zwracać szczególną uwagę na to, żeby CBD użyty w leczeniu pochodził ze sprawdzonych źródeł i zawierał czysty CBD bez domieszek innych CBM.

Amerykańska Akademia Neurologii w swoich wytycznych dotyczących zastosowania medycznej marihuany w chorobach neurologicznych [2] odnosi się także do leczenia padaczki. W tych rekomendacjach wspomina się, iż nie ma w tym momencie wystarczających dowodów na zastosowanie doustnych CBM w padaczce. Taka konkluzja może się wiązać z tym, że wytyczne te pochodzą z 2014 r., kiedy większość RCT nie zostało jeszcze opublikowanych. Amerykańskie Stowarzyszenie Epilepsji (ang. American Epilepsy Society) [3] opublikowało konsensus dotyczący zastosowania CBM w leczeniu padaczki.

Podobnie Międzynarodowy Panel Ekspertów Dotyczący Kannabinoidów [4] sugeruje, że CBD powinien być stosowany w DS oraz LGS. Wymienione w tym opracowaniu praktyczne wskazówki dotyczące stosowania CBD są bardzo cenne.

Zaleconą strategią była strategia start low, go slow, według której dawkowanie w leczeniu CBD należy rozpocząć od bardzo niskich dawek. Sugerowaną dawką jest 5 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych. Dawkowanie to powinno być zwiększone do 10 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych po dwóch tygodniach leczenia. Następnie należy uważnie obserwować odpowiedź indywidualną oraz dostosować dalsze dawkowanie do stanu chorego. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane, ale nie wykazuje dobrej skuteczności, wskazane jest powolne zwiększenie dawkowania po 5 mg/kg/dobę, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 20–25 mg/kg/dobę. Szczególną uwagę należy zwracać na łączenie klobazamu i CBD, ponieważ może to skutkować zwiększeniem stężenia metabolitów klobazamu. To z kolei może się objawiać zatruciem benzodiazepinami, czyli sennieścią, zmęczeniem, ataksją, ograniczonymi funkcjami poznawczymi oraz zaburzeniami zachowania. Klinicznie objawy te są bardzo trudne do odróżnienia od objawów niepożądanych CBD, zatem zalecane jest monitorowanie poziomu klobazamu i jego metabolitów. Ponadto należy przeprowadzać ocenę wyjściowego poziomu klobazamu podczas terapii CBD oraz odpowiednio po każdym zwiększeniu dawek. W razie wzrostu poziomu benzodiazepin wskazana jest redukcja dawkowania klobazamu i dostosowanie dawkowania do farmakokinetyki liniowej. Wysoką rekomendowaną praktyką jest monitorowanie poziomu wszystkich leków podczas terapii CBD. Szczególnie odnosi się to do leków psychotropowych (stabilizatory nastroju, leki przeciwdepresyjne oraz przeciwpsychotyczne). Testowanie farmakogenetyczne CYP2C19 może być przeprowadzone w przypadku tzw. poor metabolizers, które można podejrzewać w przypadku bardzo wysokich osoczowych stężeń CBD, nieadekwatnych do dawkowania. Wreszcie, autorzy zwracają uwagę na monitorowanie toksyczności CBD, w szczególności poziomu enzymów wątrobowych przy stosowaniu CBD w połączeniu z kwasem walproinowym. W badaniach kontrolowanych podwyższony poziom enzymów wątrobowych doprowadził do wycofania CBD przy trzykrotnym przekroczeniu normy, ale tylko jeśli towarzyszyły mu objawy kliniczne (gorączka, wysypka, wymioty, ból brzucha, zażółcenie powłok) oraz ośmiokrotne podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych przy braku objawów klinicznych. W około połowie przypadków poziom enzymów wątrobowych normalizował się samoistnie, w pozostałych przypadkach – po wycofaniu CBD [26, 28] Wskazane jest zatem monitorowanie niewielkiej elewacji enzymów wątrobowych, a w przypadku dalszego wzrostu należy zmniejszyć lub wycofać dawkowanie CBD albo kwasu walproinowego.

Także National Institute for Health and Care (NICE) [5] podkreśla, że jedynym CBM, który powinien być stosowany w leczeniu DS oraz LGS, jest oczyszczony CBD. Dodatkowo autorzy podkreślają, iż obecnie zasadne jest

stosowanie CBD jedynie w LGS i DS; nie ma dowodów na stosowanie CBD w innych rodzajach padaczki.

Bardzo przydatne klinicznie wskazówki zostały opublikowane w rekomendacjach australijskich [6]. Autorzy sugerują, iż leczenie CBD powinno być rozważane w przypadku ciężkiej, lekoopornej padaczki w przebiegu DS, LGS lub stwardnienia guzowatego. Lekooporność definiowana jest w tym przypadku jako poprzedzające leczenie czterema lekami przeciwpadaczkowymi o różnych mechanizmach działania lub wywiadem leczenia pozafarmakologicznego (dieta ketogenna, leczenie operacyjne padaczki, neurostymulacja). W szczególności wśród leków przeciwpadaczkowych w przeszłości powinny być zastosowane: w LGS – kwas walproinowy, lamotrygina, klobazam, rufinamid, w DS – kwas walproinowy, topiramát, klobazam, stiripentol, zaś wigabatryna w stwardnieniu guzowatym. W przypadku osób z LGS sugerowane są następujące kryteria włączenia leczenia CBD:

- kliniczne rozpoznanie LGS,
- brak kontroli za pomocą standardowych leków przeciwpadaczkowych,
- wiek > 2 lat,
- zmiany typowe dla LGS w EEG,
- co najmniej dwa rodzaje napadów uogólnionych w ciągu ostatnich sześciu miesięcy,
- obecność tzw. drop attacks („napady padania”).

W przypadku pacjentów z DS zalecane jest włączenie leczenia CBD w przypadku:

- potwierdzonej diagnozy DS oraz wywiadu nieskutecznej terapii lekami przeciwpadaczkowymi,
- wieku > 2 lat,
- minimum czterech napadów padaczkowych w miesiącu w ciągu trzech miesięcy obserwacji przed włączeniem CBD.

W przypadku stwardnienia guzowatego włączenie CBD jest rekomendowane w przypadku spełnienia następujących kryteriów:

- klinicznie potwierdzona diagnoza stwardnienia guzowatego,
- wiek > 1 roku życia,
- minimalnie osiem napadów w miesiącu w ciągu trzech miesięcy obserwacji.

Dodatkowo w tych rekomendacjach podkreślono, iż leczenie CBD może być także wdrożone przez doświadczonego lekarza w wyjątkowych przypadkach, jednak wymagana jest zgoda lokalnej Komisji Bioetycznej. Podkreślono także, iż terapia CBD może być rozważona u chorych poniżej 2 roku życia w przypadku ciężkiej padaczki powikłanej długimi i częstymi hospitalizacjami lub pobytem na Oddziale Intensywnej Terapii czy napadami zagrażającymi życiu. CBD może być także rozważony w przypadku zespołów padaczkowych, w których nie ma innego leczenia, a istnieją dowody z literatury z serii przypadków klinicznych (np. zagrażające życiu zespoły padaczkowe wieku dziecięcego, zespół Aicardi, zespół padaczkowy zależny od infekcji przebiegającej z gorączką [FIRES, ang. febrile infection-related epilepsy syndrome], padaczka z napadami miokloniczn-astatycznymi). W opracowaniu tym zidentyfikowano także kryteria wykluczające leczenie CBD. Kryteria te zostały określone na podstawie doniesień z RCT oraz konsensusu ekspertów. W konsekwencji określono następujące kryteria wykluczające zastosowanie CBD:

1. Kluczowa choroba w ciągu ostatnich czterech tygodni przed włączeniem CBD.
2. Kluczowe odchylenia w badaniach laboratoryjnych.
3. Nieprawidłowe wyniki badań wątrobowych, w szczególności: a) wyniki aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) > pięciokrotnie przekraczające normę.
4. ALT albo AST > trzykrotnie przekraczające normę oraz poziom bilirubiny całkowitej > dwukrotnie przekraczający normę, oraz współistniejące objawy kliniczne, takie jak: zmęczenie, wymioty, nudności, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha, gorączka, wysypka oraz eozynofilia.
5. Kluczowe odchylenia w EKG.
6. Historia nadużywania alkoholu albo substancji psychoaktywnych w ciągu dwóch lat przed włączeniem leczenia.
7. Wywiad nadużywania marihuany rekreacyjnej.
8. Kobiety albo mężczyźni w wieku prokreacyjnym, z wyjątkiem sytuacji, w których są w stanie zapewnić skuteczną antykoncepcję w czasie terapii oraz trzy miesiące po zaprzestaniu leczenia. Za skuteczne uznaje się metody antykoncepcyjne, które mają <1% nieskuteczności.
9. Kobiety ciężarne, karmiące albo planujące ciążę w ciągu leczenia oraz trzy miesiące po zakończeniu leczenia CBD.
10. Pacjent brał udział w badaniu klinicznym przy użyciu innego leku w ciągu ostatnich sześciu miesięcy przed rozpoczęciem leczenia CBD.

11. Chory przyjmował felbamat przez okres < 1 roku przed leczeniem.
12. Ryzyko interakcji lekowych pomiędzy CBD i innymi lekami jest zbyt wysokie.

Podsumowanie
Jedynym CBM, którego skuteczność została potwierdzona w leczeniu zespołów padaczkowych, jest CBD.
Na podstawie istniejących doniesień zalecane jest zastosowanie CBD jako terapii dodanej do innych leków przeciwpadaczkowych w LGS, DS oraz stwardnieniu guzowatym u chorych, u których dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe okazało się nieskuteczne. Dokładne kryteria włączenia i wyłączenia są zamieszczone powyżej.
Terapię należy rozpoczynać wg zasady start low, go slow.
Sugerowaną dawką początkową jest 5 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych. Dawkowanie to powinno być zwiększone do 10 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych po dwóch tygodniach leczenia. Następnie należy uważnie obserwować odpowiedź indywidualną oraz dostosować dalsze dawkowanie do stanu chorego. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane, ale nie wykazuje dobrej skuteczności, wskazane jest powolne zwiększenie dawkowania po 5 mg/kg/dobę, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 20–25 mg/kg/dobę.
Podczas leczenia wskazane jest dokładne monitorowanie interakcji lekowych, zwłaszcza z klobazamem.
Należy stale monitorować terapię pod kątem AE, w szczególności elewacji enzymów wątrobowych.

Piśmiennictwo

1. Gaston TE, Szaflarski JP. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(11):73.
2. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014;82(17):1556-63.
3. Society AE. American Epilepsy Society Position on Cannabis as a Treatment for Epileptic Seizures 2022 (Available from: <https://www.aesnet.org/about/about-aes/position-statements/american-epilepsy-society-position-on-cannabis-as-a-treatment-for-epileptic-seizures>).
4. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord.* 2020;22(1):1-14.
5. Care NIffHa. NICE Guideline – Cannabis-based medicinal products (Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/chapter/Recommendations#severe-treatment-resistant-epilepsy>).
6. Lawson J, O'Brien T, Graham M, Renaud E, Jones D, Freeman J, et al. Expert advice for prescribing cannabis medicines for patients with epilepsy—drawn from the Australian clinical experience. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2022;88(7):3101-13.
7. M. M-B, M. Z. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. In press.
8. Cheung KAK, Peiris H, Wallace G, Holland OJ, Mitchell MD. The Interplay between the Endocannabinoid System, Epilepsy and Cannabinoids. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23).
9. Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav.* 2017;70(Pt B):319-27.
10. Anderson LL, Doohan PT, Hawkins NA, Bahceci D, Garai S, Thakur GA, et al. The endocannabinoid system impacts seizures in a mouse model of Dravet syndrome. *Neuropharmacology.* 2022;205:108897.
11. Rowley S, Sun X, Lima IV, Tavenier A, de Oliveira ACP, Dey SK, et al. Cannabinoid receptor 1/2 double-knockout mice develop epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(12):e162-e6.
12. Colangeli R, Morena M, Pittman QJ, Hill MN, Teskey GC. Anandamide Signaling Augmentation Rescues Amygdala Synaptic Function and Comorbid Emotional Alterations in a Model of Epilepsy. *J Neurosci.* 2020;40(31):6068-81.
13. Khaksar S, Salimi M, Zeinoddini H, Naderi N. The Role of the Possible Receptors and Intracellular Pathways in Protective Effect of Exogenous Anandamide in Kindling Model of Epilepsy. *Neurochem Res.* 2022;47(5):1226-42.
14. Colangeli R, Pierucci M, Benigno A, Campiani G, Butini S, Di Giovanni G. The FAAH inhibitor URB597 suppresses hippocampal maximal dentate afterdischarges and

- restores seizure-induced impairment of short and long-term synaptic plasticity. *Sci Rep*. 2017;7(1):11152.
15. Romigi A, Bari M, Placidi F, Marciani MG, Malaponti M, Torelli F, et al. Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):768-72.
 16. Ji X, Zeng Y, Wu J. The CB(2) Receptor as a Novel Therapeutic Target for Epilepsy Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16).
 17. Rocha L, Cinar R, Guevara-Guzmán R, Alonso-Vanegas M, San-Juan D, Martínez-Juárez I, et al. Endocannabinoid System and Cannabinoid 1 Receptors in Patients With Pharmacoresistant Temporal Lobe Epilepsy and Comorbid Mood Disorders. *Front Behav Neurosci*. 2020;14:52.
 18. Cleeren E, Casteels C, Goffin K, Koole M, Van Laere K, Janssen P, et al. Positron emission tomography imaging of cerebral glucose metabolism and type 1 cannabinoid receptor availability during temporal lobe epileptogenesis in the amygdala kindling model in rhesus monkeys. *Epilepsia*. 2018;59(5):959-70.
 19. Goffin K, Bormans G, Casteels C, Bosier B, Lambert DM, Grachev ID, et al. An in vivo (18F) MK-9470 microPET study of type 1 cannabinoid receptor binding in Wistar rats after chronic administration of valproate and levetiracetam. *Neuropharmacology*. 2008;54(7):1103-6.
 20. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(1):9-29.
 21. Martínez-Aguirre C, Cinar R, Rocha L. Targeting Endocannabinoid System in Epilepsy: For Good or for Bad. *Neuroscience*. 2022;482:172-85.
 22. Mazurkiewicz-Beldzińska M, Zawadzka M. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*. 2022.
 23. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):285-92.
 24. Ben-Menachem E, Gunning B, Arenas Cabrera CM, VanLandingham K, Crockett J, Critchley D, et al. A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs*. 2020;34(6):661-72.
 25. O'Brien TJ, Berkovic SF, French JA, Messenheimer JA, Seebree TB, Bonn-Miller MO, et al. Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2220189.
 26. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888-97.

27. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-96.
28. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018;90(14):e1204-e11.
29. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011-20.
30. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(5):613-21.
31. Madan Cohen J, Checketts D, Dunayevich E, Gunning B, Hyslop A, Madhavan D, et al. Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2021;62(9):2218-27.
32. Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM, Bhathal H, Nortvedt C, Dunayevich E, et al. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(2):154-63.
33. Devinsky O, Thiele EA, Wright S, Checketts D, Morrison G, Dunayevich E, et al. Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(6):531-40.
34. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018;78(17):1791-804.
35. Treves N, Mor N, Allegaert K, Bassalov H, Berkovitch M, Stolar OE, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):23462.
36. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 2021;35(3):265-81.
37. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(11):1799-806.
38. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60(2):294-302.
39. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(10):2505-17.

9. Zastosowanie kannabinoidów w psychiatrii –

Anna Klimkiewicz, Katedra i Klinika Psychiatryczna

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Andrzej

Jakubczyk, Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego

Wprowadzenie

W literaturze opisywano niejednokrotnie związek funkcjonowania układu endokannabinoidowego z patomechanizmem różnych zaburzeń psychicznych. Wiadomo również, że istnieje zależność pomiędzy przewlekłym, rekreacyjnym używaniem kannabinoidów a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń psychotycznych, depresyjnych lub lękowych (szczególnie u osób predysponowanych), a wreszcie również rozwojem uzależnienia (czemu poświęcono odrębny rozdział). Wydaje się, że znaczącą rolę odgrywa w takich przypadkach nieprawidłowe funkcjonowanie receptorów CB1, wynikające z przewlekłej ekspozycji na egzogenne kannabinoidy.

Na podstawie danych dotyczących wpływu endogennego układu kannabinoidowego na działanie mózgu podjęto badania mające na celu ocenę przydatności związków kannabinoidowych w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych. Analizowano działanie zarówno THC oraz CBD, jak i antagonistów receptorów kannabinoidowych. W dotychczas przeprowadzonych badaniach oceniano skuteczność w leczeniu zaburzeń psychicznych:

1. dronabinolu, nabilonu, medycznej marihuany i THC jako agonistów receptorów kannabinoidowych CB1,
2. rimonabantu i drinabantu jako antagonistów receptorów kannabinoidowych CB1,
3. kannabidiolu (CBD) jako modulatora kannabinoidowego.

Najwięcej uwagi w literaturze poświęcono ocenie skuteczności kannabinoidów w leczeniu:

- bezsenności,
- uzależnienia od opioidów,
- uzależnienia od THC,
- zaburzeń psychotycznych,
- fobii społecznej,
- zaburzenia stresowego pourazowego,
- jadłowstrętu psychicznego.
- zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, ang. attention-deficit hyperactivity disorder).

W 2021 r. w „Journal of Psychiatric Research” opublikowano pracę stanowiącą przegląd systematyczny i metaanalizę randomizowanych badań klinicznych (RCT), oceniającą użyteczność kannabinoidów w leczeniu zaburzeń psychicznych [1].

Spśród 2397 zidentyfikowanych prac zaledwie 31 RCT spełniło kryteria włączenia: 10 badań skoncentrowanych było na leczeniu zaburzeń związanych z używaniem konopi indyjskich, 6 na schizofrenii, 5 na zaburzeniach związanych z używaniem opioidów/tytoniu, 3 na zaburzeniach lękowych, 2 na zespole Tourette’a (temat omówiono w odrębnym rozdziale poświęconym neurologii), 2 na jadłowstręcie psychicznym oraz po jednym badaniu w zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zespole stresu pourazowego i zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym. W cytowanym przeglądzie wskazano ograniczone dowody na skuteczność leków kannabinoidowych w leczeniu wąskiego zakresu ostrych objawów zaburzeń psychicznych. Nie dowiedziono natomiast średnio- i długofalowej skuteczności jakiegokolwiek obecnie dostępnego kannabinoidu w wymienionych wskazaniach. Ogółem jakość analizowanych danych naukowych została oceniona jako niska do umiarkowanej. Co ważne, żadne z badań omówionych w owym przeglądzie nie wspiera stosowania leków kannabinoidowych jako metody leczenia jakiegokolwiek rozpoznanego zaburzenia psychicznego. Autorzy konkludują, że przed sformułowaniem dalszych zaleceń terapeutycznych niezbędne są znacznie szersze, oparte na hipotezach, randomizowane, podwójnie zaślepiene badania kliniczne [1].

Bezsennaść

Dane wskazujące na skuteczność kannabinoidów w leczeniu bezsennaści pochodzą z prac, które w istocie, w większości przypadków, dotyczyły ich zastosowania w innych chorobach, takich jak stwardnienie rozsiane czy przewlekłe zespoły bólowe [2]. Inne doniesienia dotyczą naturalistycznych badań oceniających wpływ konopi na ogólne samopoczucie psychiczne respondentów – w pracach tych poprawę jakości snu wiązano przede wszystkim z anksjolitycznym działaniem kannabinoidów [3]. W badaniach, w których analizowano związek użycia kannabinoidów z subiektywną jakością snu, dowodząco skuteczności nasennej wszystkich rodzajów preparatów, przy czym działanie konopi o przewadze szczepu indica wiązało się z najsilniejszym, subiektywnym efektem nasennym, istotnie mocniejszym niż samego kannabidiolu (CBD) i odmiany sativa [4]. W kolejnych latach pojawiały się następne doniesienia, w tym z licznych już badań kontrolowanych placebo. W wielu z nich wykazano bezpieczeństwo i skuteczność stosowanych substancji (nabiximol, dronabinol, nabilon, kannabidiol, medyczne konopie) [5–7].

Metaanaliza wyników większości z nich, opublikowana w sierpniu 2022 r. w „BMC Medicine”, wykazała wyraźną poprawę parametrów snu u osób badanych ($p < 0,0001$), a najlepsze efekty w porównaniu z placebo przynosiły nabilon i nabiximole [8]. Autorzy cytowanej metaanalizy, która ostatecznie objęła aż 46 badań, ocenili jednak siłę dowodów zdecydowanej większości z nich jako niską lub bardzo niską [8]. Warto podkreślić, że większość przeprowadzonych badań miała w tym przypadku charakter krótkoterminowy, stąd trudno wnioskować o długofalowej skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych w zaburzeniach snu kannabinoidów.

Choć wyniki dotychczasowych badań w tym obszarze są zachęcające, to z uwagi na niską jakość dowodów są one niewystarczające, aby zarekomendować stosowanie kannabinoidów w leczeniu bezsennaści [8].

Uzależnienie od opioidów

W zaledwie kilku badaniach oceniano przydatność kannabinoidów w leczeniu pacjentów uzależnionych od opioidów. Analizowano w nich przede wszystkim nasilenie opioidowych zespołów abstynencyjnych oraz czas abstynencji. Wyniki prezentowane w tych publikacjach wskazują, że potencjalne korzyści z zastosowania dronabinolu, nabilonu, CBD i nabiximolu u osób uzależnionych od opioidów są

ograniczone [8, 9]. W nielicznych badaniach zaobserwowano pozytywny wpływ dronabinolu na nasilenie objawów abstynencyjnych, jednak w tej właśnie grupie pacjentów obserwowano również szczególnie częste objawy niepożądane tego preparatu. W innej pracy [10] opisywano złą tolerancję wyższych dawek dronabinolu (tachykardia zatokowa przy dawce 20–40 mg) oraz brak klinicznego efektu (brak różnic w porównaniu do placebo) przy dawce 10 mg. W pracach dotyczących zastosowania czystego CBD u pozostających w abstynencji pacjentów uzależnionych od heroiny uwidoczniłoby pozytywny wpływ CBD na redukcję lęku oraz głodu w czasie ekspozycji na bodźce związane z heroiną. Z drugiej strony nie zaobserwowano redukcji ogólnego nasilenia głodu [7, 10]. Warto podkreślić, że obecnie toczą się kolejne badania kliniczne dotyczące zastosowania CBD w terapii uzależnienia od opioidów.

Choć dotychczasowe dane dotyczące podawania kannabinoidów w leczeniu osób uzależnionych od opioidów nie są zachęcające, należy uwzględnić fakt niewielkiej liczby przebadanych pacjentów oraz niską siłę uzyskiwanych dowodów naukowych.

Uzależnienie od THC

Przebadano sumarycznie relatywnie dużą (choć wciąż niedostateczną) liczbę pacjentów uzależnionych od THC. Podawanie nabiximolu lub dronabinolu w znacznej większości badań klinicznych nie przyniosło korzyści pod postacią zwiększenia liczby dni abstynencji lub redukcji użycia rekreacyjnych kannabinoidów. W kilku pracach obserwowano natomiast zmniejszenie nasilenia objawów abstynencyjnych, co wydaje się mało przekonującym efektem, biorąc pod uwagę mechanizm stosowanego leczenia. W dwóch badaniach opisano jednak zmniejszenie nasilenia głodu THC [9, 10]. Spośród publikacji oceniających zastosowanie czystego CBD u osób uzależnionych od THC jedna jest doniesieniem całkowicie negatywnym [11], a w innej raportowano korzystny wpływ CBD na redukcję ilości spożywanego THC oraz liczbę dni abstynencji [12] – choć wydaje się, że ze względu na małą siłę efektu korzyści te mogą być nieistotne klinicznie.

Analizowane badania nie pozwalają zatem na sformułowanie pozytywnych rekomendacji wobec stosowania kannabinoidów w leczeniu uzależnienia od THC.

Uzależnienie od psychostymulantów

Choć badania przedkliniczne wskazują, że CBD może potencjalnie zmniejszać głód substancji psychostymulujących i hamować rekonsolidację wspomnień związanych z ich użyciem, przeprowadzono dotychczas tylko jedno badanie dotyczące zastosowania CBD u osób uzależnionych od kokainy. W pracy tej [13] nie obserwowano różnic pomiędzy CBD a placebo w kontekście raportowanego głodu oraz ryzyka nawrotu u osób uzależnionych od kokainy.

Kwestia zastosowania kannabinoidów w terapii uzależnienia od psychostymulantów wymaga dalszych badań.

Zaburzenia psychiatryczne

Ze względu na udowodnione psychozotwórcze działanie THC substancje działające agonistycznie na receptor CB1 nie są wskazane u pacjentów z objawami wytwórczymi. Lekiem kannabinoidowym mającym potencjalne działanie przeciwpsychotyczne jest natomiast CBD, który był obiektem większości badań dotyczących terapii zaburzeń psychiatrycznych przy użyciu kannabinoidów. W jednej z prac CBD okazał się nawet dorównywać skutecznością uznanemu leczeniu przeciwpsychotycznemu (amisulpryd), przy nieporównywalnie korzystniejszym profilu działań niepożądanych [14]. W innych analizach CBD poprawiał natomiast skuteczność standardowego leczenia przeciwpsychotycznego (neuroleptyk + CBD vs. neuroleptyk + placebo) i miał niewielki pozytywny (statystyczny trend, bez istotności) wpływ na funkcje poznawcze pacjentów leczonych z powodu psychozy [6]. Niestety w omawianych badaniach wzięły udział jedynie niewielkie grupy pacjentów. Warto podkreślić, że istnieją również negatywne doniesienia, w których opisywano brak efektu CBD jako augmentacji do standardowego leczenia przeciwpsychotycznego [15]. Istnieje również szereg doniesień oceniających wpływ kannabinoidów na rozmaite współistniejące z psychozą objawy, a także badających mechanizm tego działania [16–19], nie potwierdzając jednak jednoznacznie ich skuteczności.

Oceniano również skuteczność substancji działających antagonistycznie na receptor CB1 (rimonabant i drinabant), jednak nie wykazano pozytywnych efektów ich działania w kontekście objawów psychiatrycznych. Ponadto z uwagi na istotne działania niepożądane leki te zostały wycofane z rynku.

Mimo obiecujących wyników sugerujących wysokie bezpieczeństwo i skuteczność CBD w leczeniu psychozy konieczne są dalsze badania prowadzone na dużych grupach pacjentów. Wydaje się, że na dziś można mówić jedynie o niejednoznacznych wynikach dotyczących skuteczności przeciwpsychotycznej CBD [15] i braku podstaw naukowych do wnioskowania o pozytywnym wpływie CBD na funkcje poznawcze osób cierpiących na zaburzenia psychiatryczne [8, 20].

Fobia społeczna

Skuteczność kannabidiolu oceniano u pacjentów z fobią społeczną, czasem współistniejącą z innymi zaburzeniami, co komplikuje nieco interpretację wyników badań [8, 9, 21]. W jednym z nich osoby, które otrzymały pojedynczą dawkę CBD, nie różniły się nasileniem lękowego wzbudzenia w czasie symulowanego wystąpienia publicznego od zdrowych ochotników. Tymczasem w grupie, która otrzymała placebo, obserwowano istotnie większe nasilenie lęku, zaburzenia poznawcze oraz dyskomfort [21]. Badania fizjologiczne oceniające poziom stresu dały porównywalne wyniki w grupie pacjentów otrzymujących CBD i w grupie kontrolnej. Choć rezultaty te są niezwykle obiecujące, konieczne są niewątpliwie dalsze badania, które wzmocnią siłę dowodów na skuteczność CBD w terapii fobii społecznej. Warto podkreślić, że także badania neuroobrazowe potwierdzają potencjalną efektywność CBD w tym zakresie. W badaniu przeprowadzonym w grupie 10 osób z diagnozą fobii społecznej opisano w grupie CBD istotnie większą redukcję lęku w porównaniu do grupy placebo [22]. Wyniki te powiązano z modulacją przepływu krwi w ośrodkach układu limbicznego.

Oceniano także skuteczność długotrwałego podawania CBD w terapii fobii społecznej. Masataka [23] raportował, że 300 mg CBD podawane codziennie przez cztery tygodnie miało związek z istotnie większą redukcją nasilenia objawów lękowych w porównaniu do placebo.

Choć wyniki badań skuteczności CBD w terapii fobii społecznej wydają się obiecujące, konieczne jest prowadzenie dalszych badań na dużych grupach pacjentów, aby sformułować jednoznaczne zalecenia w tym zakresie.

Zaburzenie stresowe pourazowe

Skuteczność nabilonu w leczeniu zaburzenia stresowego pourazowego oceniano początkowo tylko na niewielkiej grupie żołnierzy, w ramach uzupełnienia oddziaływań psychoterapeutycznych. U pacjentów leczonych obserwowano poprawę samopoczucia w porównaniu do osób, które nie otrzymywały nabilonu. Widoczne było również zmniejszenie nasilenia koszmarów sennych, choć jakość samego snu nie ulegała poprawie [24]. Badanie przeprowadzono niestety w niewielkiej grupie, dlatego nie pozwala ono na sformułowanie jednoznacznych wniosków i rekomendacji. Hipotezy dotyczące potencjalnego zastosowania kannabinoidów w PTSD opierają się na razie przede wszystkim na wynikach badań przedklinicznych, wskazujących na udział endogennych kannabinoidów w wygaszaniu wspomnień dotyczących traumatycznych/stresujących wydarzeń z przeszłości [24]. Niewątpliwie te wstępne wyniki wymagają dalszej oceny w dużych, poprawnych metodologicznie badaniach klinicznych. Do wspomnianej we wstępie metaanalizy z 2021 r. włączono zaledwie jedno badanie (Jetly i wsp.) [25], w którym zaobserwowanym efektem była redukcja nasilenia koszmarów sennych u pacjentów z rozpoznaniem PTSD [1, 25].

Brakuje wystarczająco silnych dowodów mogących przemawiać za rekomendowaniem kannabinoidów w leczeniu zaburzenia stresowego pourazowego. Konieczne są dalsze badania w tym obszarze.

Zaburzenia afektywne

Skuteczność przeciwdepresyjną kannabinoidów oceniano już w dość licznych badaniach [26–49], jednak – podobnie jak w przypadku bezsenności – zwykle w kontekście innych zaburzeń, co jest jednym z powodów, dla których jakość dowodów pozostaje niezadowalająca [1]. Metaanaliza badań w tym obszarze dała natomiast zgodne wyniki [50]. We wszystkich podgrupach badanych obserwowano brak zmian lub niewielką redukcję objawów depresyjnych. CBD i nabilon nie modyfikowały objawów depresyjnych, a dronabinol i nabiximol powodowały niewielką poprawę w porównaniu z placebo, jednak bez istotności statystycznej (odpowiednio $p = 0,39$ i $p = 0,35$). Dowody oceniono jednak generalnie jako słabe, a status umiarkowanej siły dowodów otrzymały jedynie badania nabiximoli [50]. Metaanaliza z 2021 r. nie uwzględniła natomiast żadnego z dostępnych do tamtej pory badań, ze względu na ich jakość – niewystarczającą wobec kryteriów włączenia.

Dotychczas nie przeprowadzono wystarczającej liczby randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność kannabinoidów w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i epizodów depresyjnych, które mogłyby jednoznacznie świadczyć o ich skuteczności w tych wskazaniach.

Jadłowstręt psychiczny

Wciąż niewiele wiadomo na temat skuteczności kannabinoidów w leczeniu anoreksji. Opublikowano doniesienie dotyczące nabilonu, wskazujące, że jego stosowanie związane było z istotnie statystycznie wyższym niż placebo przyrostem masy ciała u osób z rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego podczas jednoczesnego stosowania standardowych oddziaływań psychoterapeutycznych (0,7–1,4 kg/4 tyg). Nie odnotowano natomiast różnicy między grupą nabilonu a grupą placebo w zakresie wyników kwestionariusza Eating Disorder Inventory. Analogiczne wyniki przyniosły badania dotyczące dronabinolu [51–53]. Metaanaliza tych nielicznych badań wskazała, że dowody te są niewystarczające do sformułowania rekomendacji [1]. Zupełnie odrębnym zagadnieniem pozostaje poprawa łaknienia w wyniku podawania kannabinoidów pacjentom poddawanych chemioterapii nowotworów. Temat ten został omówiony w odrębnym rozdziale poświęconym leczeniu onkologicznemu i paliatywnemu.

Brak jest wystarczających danych klinicznych, aby rekomendować podawanie kannabinoidów w leczeniu jadłowstrętu psychicznego [8].

Zaburzenie hiperkinetyczne z deficytem uwagi

Oceniano skuteczność THC i CBD w leczeniu ADHD na niewielkich grupach dorosłych pacjentów. W ocenie uwzględniono wyniki poznawcze, poziom aktywności oraz labilność emocjonalną. Pewną skuteczność leczenia obserwowano jedynie w zakresie aktywności i kontroli zachowania, ale już nie w zakresie zaburzeń uwagi czy niestabilności emocjonalnej [54, 55]. Publikowane dane nie stanowią wystarczających przesłanek do stosowania kannabinoidów w leczeniu ADHD u osób dorosłych, a tym bardziej dzieci i młodzieży.

Konieczne są dalsze badania, aby ocenić ewentualną skuteczność leczenia ADHD z użyciem kannabinoidów.

Zaburzenia lękowe

Choć przeprowadzono dość liczne badania, w których oceniano efektywność przeciwłękową kannabinoidów, pozostają one niewystarczające zarówno w kwestii ich jakości, jak i wielkości grup badanych. Podobnie jak w przypadku objawów depresyjnych, lęk był często oceniany jako jednostka towarzysząca innym zaburzeniom [57–65]. Metaanaliza obejmująca wszystkie typy owych badań wykazała, że kannabinoidy łagodzą nasilenie lęku ($p = 0,05$) [50]. Jakość dowodów oceniono jednak jako niską lub bardzo niską.

Ostatecznie jakość dowodów stanowiących wynik metaanaliz badań skuteczności przeciwłękowej kannabinoidów nie pozwala na sformułowanie jednoznacznych rekomendacji dla zastosowania tych substancji w leczeniu anksjalitycznym.

Podsumowanie

Pomimo stale rosnącego zastosowania konopi zarówno w celach medycznych, jak i rekreacyjnych, wiedza na temat krótkoterminowych i odległych skutków przyjmowania kannabinoidów pozostaje niewystarczająca. Prowadzone badania dotyczyły niewielkich grup pacjentów lub budziły wątpliwości co do założeń metodologicznych. W przypadku zaburzeń, w których przeprowadzono więcej niż jedno badanie kliniczne, uzyskiwane wyniki były często niespójne. Ponadto analiza różnych zmiennych zależnych w różnych publikacjach uniemożliwia porównanie uzyskiwanych w poszczególnych projektach wyników. Warto zauważyć, że choć w kilku badaniach opisywano złagodzenie objawów zaburzeń psychicznych pod wpływem przyjmowania kannabinoidów, w żadnej z prac nie raportowano całkowitej remisji objawów zaburzenia. W celu uzyskania rozstrzygających dowodów w tym zakresie konieczne są dalsze badania oraz ich metodologiczna standaryzacja. Istotne jest staranne przygotowanie kolejnych projektów, co umożliwi uzyskanie precyzyjnych, adekwatnych i kompleksowych wyników w zakresie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kannabinoidów w leczeniu zaburzeń psychicznych. Obecnie dostępna literatura przedmiotu jest niewystarczająca do przeprowadzenia rzetelnych i wiążących metaanaliz pozwalających na sformułowanie jednoznacznych wniosków i rekomendacji.

Podstawowym wnioskiem wynikającym z analizy dotychczas przeprowadzonych badań w zakresie skuteczności kannabinoidów w leczeniu zaburzeń i chorób psychicznych jest konkluzja, że konieczna jest ich kontynuacja na znacznie większą skalę. Mimo obiecujących wyników publikowane dane dotyczą zbyt małych grup pacjentów i nie mogą stanowić jednoznacznej podstawy do rekomendacji stosowania leków kannabinoidowych w leczeniu zaburzeń psychicznych. Ponadto metodologia prowadzonych dotychczas badań nie pozwala często na porównywanie ich wyników i wyciąganie wniosków. Wynika to chociażby z różnego dawkowania kannabinoidów czy wyboru odmiennych preparatów, co utrudnia wspólną analizę efektów leczniczych i działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. McKee KA, Hmidan A, Crocker CE, Lam RW, Meyer JH, Crockford D, Trépanier A, Aitchison KJ, Tibbo PG. Potential therapeutic benefits of cannabinoid products in adult psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2021 Aug;140:267-281.
2. Amini Lari M, Wang L, Neumark S, Adli T, Couban RJ, Giangregorio A, Carney CE, Busse JW. Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep.* 2022 Feb 14;45(2).
3. Stith SS, Vigil JM, Brockelman F, Keeling K, Hall B. Patient-reported symptom relief following medical cannabis consumption. *Front Pharmacol.* 2018; 9:916.
4. Kuhathasan N, Minuzzi L, MacKillop J, Frey BN. The Use of Cannabinoids for Insomnia in Daily Life: Naturalistic Study. *J Med Internet Res.* 2021 Oct 27;23(10): e25730.
5. Walsh JH, Maddison KJ, Rankin T, Murray K, McArdle N, Ree MJ, Hillman DR, Eastwood PR. Treating insomnia symptoms with medicinal cannabis: a randomized, crossover trial of the efficacy of a cannabinoid medicine compared with placebo. *Sleep.* 2021 Nov 12;44(11).
6. Kirkland AE, Fadus MC, Gruber SA, Gray KM, Wilens TE, Squeglia LM. A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders. *Psychiatry Res.* 2022 Feb; 308:114347.
7. Gates PJ, Albertella L, Copeland J. The effects of cannabinoid administration on sleep: a systematic review of human studies. *Sleep Med Rev.* 2014 Dec;18(6):477-87.
8. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med.* 2022 Aug 19;20(1):259.
9. Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, Hasan A, Pogarell O. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Feb;269(1):87-105.
10. Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K, Kudrich C, Oprescu AM, Salsitz E, 2019. Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* 176 (11), 911–922.
11. Haney M, Malcolm RJ, Babalonis S, Nuzzo PA, Cooper ZD, Bedi G, Gray KM, McRae-Clark A, Lofwall MR, Sparenborg S, 2016. Oral cannabidiol does not alter the subjective, reinforcing or cardiovascular effects of smoked cannabis. *Neuropsychopharmacology* 41 (8), 1974–1982.
12. Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban ND, Thomas EM, Astbury D, Freeman AM, Lees R, Craft S, Morrison PD, 2020. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *Lancet Psychiatry* 7 (10), 865–874.

13. Mongeau-Pérusse V, Brissette S, Bruneau J, Conrod P, Dubreucq S, Gazil G, Stip E, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as a treatment for craving and relapse in individuals with cocaine use disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction*. 2021 Sep;116(9):2431-2442.
14. Khan R, Naveed S, Mian N, Fida A, Raafey MA, Aedma KK. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *J Cannabis Res*. 2020 Jan 2;2(1):2.
15. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, Martin AMS, Thurnauer H, Davies A, D'Souza DC, 2018. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacol. (Berl.)* 235 (7), 1923–1932.
16. O'Neill A, Wilson R, Blest-Hopley G, Annibale L, Colizzi M, Brammer M, et al. Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis. *Psychol Med*. 2021;51(4):596–606.
17. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*. 2018;235(7):1923–32.
18. Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Crippa JAS, Sanches RF, Trzesniak C, Chaves C, et al. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(1):56–61.
19. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012;2(3):e94.
20. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, Taylor A, Wright S, 2018. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry* 175 (3), 225–231.
21. Sarris J, Sinclair J, Karamacoska D, Davidson M, Firth J. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry*. 2020 Jan 16;20(1):24.
22. Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin- Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol (Oxford, UK)*. 2011;25(1):121–30.
23. Masataka, N., 2019. Anxiolytic effects of repeated cannabidiol treatment in teenagers with social anxiety disorders. *Front. Psychol.* 10, 2466.
24. Bitencourt, R.M., Takahashi, R.N., 2018. Cannabidiol as a therapeutic alternative for post-traumatic stress disorder: from bench research to confirmation in human trials. *Front. Neurosci.* 12, 502.
25. Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Jan;51:585-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.002. Epub 2014 Nov 8. PMID: 25467221.

26. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I, et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain*. 2012;13(8):677–84.
27. Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoid in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(1):41–7.
28. Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Thomas EM, Astbury D, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):865–74.
29. Morgan CJA, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav*. 2013;38(9):2433–6.
30. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JNS, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ*. 2008;336(7637):199–201.
31. Peball M, Krismer F, Knaus H-G, Djamshidian A, Werkmann M, Carbone F, et al. Non-motor symptoms in Parkinson's disease are reduced by nabilone. *Ann Neurol*. 2020;88(4):712–22.
32. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E, et al. An enriched enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012;153(10):2073–82.
33. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(6):812–9.
34. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004;10(4):434–41.
35. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiat*. 2014;71(3):281–91.
36. Trigo JM, Lagzdins D, Rehm J, Selby P, Gamaledin I, Fischer B, et al. Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex® on cannabis withdrawal and cravings. *Drug Alcohol Depend*. 2016;161:298–306.
37. Trigo JM, Soliman A, Quilty LC, Fischer B, Rehm J, Selby P, et al. Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: a pilot randomized clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190768.
38. Lopez-Sendon Moreno JL, Garcia Caldentey J, Trigo Cubillo P, Ruiz Romero C, Garcia Ribas G, Alonso Arias MAA, et al. A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex® in Huntington's disease. *J Neurol*. 2016;263(7):1390–400.

39. Vela J, Dreyer L, Petersen K, Lars A, Duch K, Kristensen S. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Pain*. 2022;163(6):1206–14.
40. Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, Thomas EL, Stott C, Bell JD, et al. Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabivarin on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1777–86.
41. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Goodnight J, Sarna G, Jamison K. Cannabis and cancer chemotherapy: a comparison of oral delta-9- THC and prochlorperazine. *Cancer*. 1982;50(4):636–45.
42. Ball S, Vickery J, Hobart J, Wright D, Green C, Shearer J, et al. The Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory brain Disease (CUPID) trial: a randomised double-blind placebo-controlled parallel-group multicentre trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis. *Health Technol Assess*. 2015;19(12).
43. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9395):1517–26.
44. Malik Z, Bayman L, Valestin J, Rizvi-Toner A, Hashmi S, Schey R. Dronabinol increases pain threshold in patients with functional chest pain: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2017;30(2):1–8.
45. Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, et al. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J pain*. 2008;9(3):254–64.
46. Meneses-Gaya C, Crippa JA, Hallak JE, Miguel AQ, Laranjeira R, Bressan RA, et al. Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: an exploratory double-blind study. *Rev Bras Psiquiatr*. 2021;43(5):467–76.
47. Weber M, Goldman B, Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(10):1135–40.
48. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Moore BA, Bahrenburg B. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. Vol. 86, *Drug and Alcohol Dependence*. Elsevier Science; 2007. p. 22–9.
49. Muller-Vahl KR, Koblenz A, Jobges M, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(1):19–24.
50. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med*. 2022 Aug 19;20(1):259.

51. Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støving RK (2014) Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Int J Eat Disord* 47:18–23
52. Andries A, Gram B, Støving RK. Effect of dronabinol therapy on physical activity in anorexia nervosa: a randomised, controlled trial. *Eat Weight Disord*. 2015;20(1):13–21.
53. Gross H, Ebert MH, Faden VB, Goldberg SC, Kaye WH, Caine ED, et al. A double-blind trial of delta 9-tetrahydrocannabinol in primary anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacol*. 1983;3(3):165–71.
54. Cooper RE, Williams E, Seegobin S, Tye C, Kuntsi J, Asherson P. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(8):795–808.
55. Khan R, Naveed S, Mian N, Fida A, Raafey MA, Aedma KK. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *J Cannabis Res*. 2020 Jan 2;2(1):2.
56. de Faria SM, de Moraes FD, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JEC, et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2020;34(2):189–96.
57. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(6):1219–26.
58. Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FLS, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 2011;25(1):121–30.
59. Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K, Kudrich C, et al. Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2019;176(11):911–22.
60. Masataka N. Anxiolytic effects of repeated cannabidiol treatment in teenagers with social anxiety disorders. *Front Psychol*. 2019;10:2466.
61. Meneses-Gaya C, Crippa JA, Hallak JE, Miguel AQ, Laranjeira R, Bressan RA, et al. Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: an exploratory double-blind study. *Rev Bras Psiquiatr*. 2021;43(5):467–76.
62. Malik Z, Bayman L, Valestin J, Rizvi-Toner A, Hashmi S, Schey R. Dronabinol increases pain threshold in patients with functional chest pain: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2017;30(2):1–8.
63. Morgan CJA, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav*. 2013;38(9):2433–6.
64. O'Neill A, Wilson R, Blest-Hopley G, Annibale L, Colizzi M, Brammer M, et al. Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis. *Psychol Med*. 2021;51(4):596–606.

10. Kannabinoidy w gastroenterologii –

Edyta Zagórowicz, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej CMKP; Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Państwowy Instytut Badawczy, Narodowy Instytut Onkologii

Nieswoiste choroby zapalne jelit jako choroba cywilizacyjna

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) obejmują wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i są zaliczane do chorób cywilizacyjnych. Obecnie uważa się, że do rozwoju NChZJ, czyli zapalenia i niszczenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, dochodzi u osób predysponowanych genetycznie w następstwie nieprawidłowej reakcji immunologicznej w odpowiedzi na antygeny bakteryjne obecne w jelitach. Objawy charakterystyczne dla WZJG to przewlekła lub nawracająca biegunka z jawną lub utajoną obecnością krwi w kale, natomiast w ChLC dominują bóle brzucha i biegunka. W obu postaciach choroby mogą wystąpić objawy systemowe, takie jak chudnięcie, gorączka, osłabienie i inne objawy wynikające z niedokrwistości, a także manifestacje pozajelitowe z różnych układów i narządów. Liczba osób z rozpoznaniem NChZJ na świecie i w Polsce stale rośnie [1]. W Polsce populacja chorych zbliża się do 100 tys. (0,25% populacji), z czego większość stanowią mężczyźni [2]. WZJG występuje u nas kilkakrotnie częściej niż ChLC, ale w młodszych grupach wiekowych proporcjonalnie wzrasta liczba zachorowań na ChLC. Szczyt zachorowań przypada na drugą, trzecią i czwartą dekadę życia. W leczeniu zachowawczym WZJG stosuje się działające przeciwzapalnie 5-aminosalicylany, a w obu postaciach NChZJ kortykosteroidy i leki immunosupresyjne (tiopuryny, cyklosporynę, metotreksat). W chorobach o ciężkim przebiegu znajdują zastosowanie leki biologiczne o różnych mechanizmach działania. W ostatnich latach zarejestrowano do terapii WZJG dwa leki małocząsteczkowe o zupełnie nowych mechanizmach działania: tofacytinib,

który jest inhibitorem kinaz tyrozynowych, i ozanimod, modulator receptora fosforanu sfingozyny 1. Działania niepożądane leczenia immunosupresyjnego i biologicznego to między innymi zakażenia oportunistyczne oraz wzrost ryzyka zachorowania na niektóre nowotwory. Pomimo niewątpliwych postępów w farmakoterapii duża część pacjentów wymaga leczenia operacyjnego z powodu powikłań NChZJ, takich jak zwężenia i przetoki, krwotok, perforacja, a także z powodu braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne lub obecności zmian przedrakowych, które nie kwalifikują się do leczenia endoskopowego. Odsetek pacjentów, którzy są operowani w ciągu pierwszych 10 lat od rozpoznania, wynosi obecnie około 10% w WZJG oraz 25% w ChLC. Z wymienionych powodów zrozumiałe jest zainteresowanie pacjentów nowymi, w tym niekonwencjonalnymi formami leczenia, a pytania o przydatność marihuany i jej pochodnych pojawiają się w gabinetach gastroenterologów regularnie.

Endogeny układ kannabinoidów w chorobach zapalnych jelit

Endogeny układ kannabinoidów (ECS, ang. endogenous cannabinoid system) jest ważnym fizjologicznym regulatorem motoryki przewodu pokarmowego. Receptory kannabinoidowe 1 (CB1) zidentyfikowano w komórkach nabłonka krypt jelita grubego, plazmocytach zlokalizowanych w blaszce właściwej błony śluzowej, w mięśniach gładkich i podśluzówkowych splotach nerwowych ściany jelit, w tym na czuciowych cholinergicznym neuronach aferentnych. Intensywna stymulacja receptorów CB1 prowadzi do spowolnienia motoryki i wydzielania regulowanych przez te neurony, co przekłada się na rozkurczowe, przeciwbiegunkowe i przeciwbólowe działanie kannabinoidów. Z kolei receptory kannabinoidowe 2 (CB2) znajdują się w komórkach absorpcyjnych i kubkowych nabłonka jelit, komórkach Panetha oraz podnabłonkowych makrofagach i plazmocytach, a także – w niewielkich ilościach – w pozostałych neuronach zlokalizowanych w nabłonku i ścianie przewodu pokarmowego [3, 4]. W badaniach *in vitro* i na zwierzętach stymulacja receptorów CB2 redukuje stan zapalny i hamuje aktywację komórek immunologicznych. Wydaje się więc, że ważną rolę układu ECS jest utrzymanie tolerancji immunologicznej.

Wyniki badań poświęconych aktywności ECS u ludzi z NChZJ są niestety niespójne. Raportowano zarówno wzrost, jak i spadek poziomu ekspresji receptorów CB1 i CB2 w odcinkach zmienionych zapalnie, a także różnice w ekspresji między jelitem cienkim i jelitem grubym. Podobne kontrowersje dotyczą stężeń endokannabinoidów. Rozbieżność wyników tych badań może wynikać między innymi z doboru pacjentów, których tkanek użyto do analiz, różniących się lokalizacją,

zaawansowaniem i leczeniem NChZJ. Dodatkowo u pacjentów z NChZJ wykazano istnienie genetycznych polimorfizmów receptorów CB1 i CB2, które mogą sprzyjać rozwojowi tych chorób [5].

Korzystny wpływ kannabinoidów na przebieg zapalenia jelit w badaniach przedklinicznych

Dowody na korzystne działanie kannabinoidów w zapaleniach jelit pochodzą głównie z badań przeprowadzonych u myszy [5]. Najpierw wykazano cięższy przebieg zapalenia jelita grubego wywołanego kwasem dinitrobenzenosulfonowym (DNBS, ang. dinitrobenzene sulfonic acid) oraz solą sodową siarczanu dekstranu (DSS, ang. dextran sulphate sodium) u myszy CB1^{-/-}, genetycznie pozbawionych receptora CB1. Następnie badania z kwasem trinitrobenzenosulfonowym (TNBS, ang. trinitrobenzene sulfonic acid) wykazały podobny wpływ braku receptora CB2 u myszy CB2^{-/-}. Wyniki badań u myszy knockout potwierdzono następnie przy pomocy antagonisty receptora CB1, którego podanie nasila zapalenie jelit wywołane DNBS, oraz jego agonistów, w tym ACEA (arachidonyl-2'-chloroethylamide), co z kolei łagodzi chemiczne zapalenie wywołane DSS. Podobnie antagonisty receptora CB2 u myszy z chemicznym zapaleniem jelit nasilają, a agonisty (JWH133, HU308 oraz ALICB459) łagodzą aktywność choroby. Szlaki, za pośrednictwem których kannabinoidy wpływają na aktywność procesu zapalnego, to m.in. apoptoza limfocytów T, hamowanie produkcji cytokin i chemokin oraz stymulacja produkcji limfocytów T regulatorowych. Jednym z mechanizmów korzystnego wpływu kannabinoidów na przebieg zapalenia jelit może być modulacja na szlaku MAPK.

Aktywacja obu receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2 przy użyciu syntetycznych nieselektywnych agonistów, takich jak WIN55,212, również łagodzi przebieg chemicznego zapalenia jelit u myszy, przy czym uważa się, że w ich przypadku ważną rolę pełni działanie ośrodkowe, a nie obwodowe.

W najnowszych badaniach oceniano wpływ endogennych agonistów receptorów kannabinoidowych na przebieg chemicznego zapalenia jelit. Profilaktyczne doobytnicze podanie 2-AG przez nanorurki węglowe przed wlewem DNBS, a następnie po ośmiu dniach od wlewu, łagodziło przebieg zapalenia jelit u szczurów. Podobny efekt uzyskano poprzez dootrzewnowe podanie anandamidu, endogennego agonisty receptorów CB1 i CB2 (AEA). Dootrzewnowe podanie palmitoyletanolaminy (PEA, ang. palmitoylethanolamine), jednego z bioaktywnych lipidów o właściwościach agonisty CB1/CB2, jest skuteczne zarówno w leczeniu, jak i zapobieganiu chemicznego zapalenia jelit, prawdopodobnie poprzez hamowanie angiogenezy, która mu towarzyszy.

Zapalenia jelit u myszy wywołane chemicznie istotnie różnią się od autoimmunologicznych zapaleń jelit u ludzi, dlatego badano wpływ agonisty CB2 JWH133 także u myszy knockout typu $Il10^{-/-}$, u których dochodzi do rozwoju zapalenia jelita w ciągu pierwszych 12 tygodni życia, i również wykazano ochronny wpływ tej substancji.

Równolegle prowadzi się badania nad skutecznością hamowania enzymów hydrolitycznych odpowiedzialnych za rozpad 2-AG oraz AEA w tym wskazaniu, do których należy lipaza monoacyloglicerolowa (MAGL, ang. monoacylglycerol lipase) oraz hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych (FAAH, ang. fatty acid amide hydrolase).

Badania kliniczne z zastosowaniem kannabinoidów w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

W systematycznych przeglądach Cochrane poświęconych bezpieczeństwu i skuteczności stosowania marihuany i jej pochodnych (naturalnych lub syntetycznych) u pacjentów z ChLC (2018 r.) oraz WZJG (2019 r.) zidentyfikowano zaledwie pojedyncze opublikowane w całości badania z randomizacją i użyciem placebo jako komparatora [6, 7]. Następnie, w 2021 r., opublikowano pełne rezultaty badania z udziałem chorych z WZJG oraz największego jak dotąd badania z udziałem pacjentów z ChLC. Charakterystykę i wyniki tych badań omówiono poniżej.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

W 2013 r. autorzy izraelscy (Naftali i wsp.) przedstawili wyniki jednośrodkowego podwójnie zaślepionego badania z randomizacją, w którym ocenili skuteczność papierosów z marihuaną (115 mg THC) stosowanych dwa razy dziennie w porównaniu z papierosami placebo zawierającymi marihuanę, z której wyekstrahowano THC, w indukcji remisji u pacjentów w wieku powyżej 20 lat z aktywną ChLC (200–450 punktów w skali CDAI, ang. Crohn's Disease Activity Index) [8]. Warunkiem włączenia chorego do badania było niepowodzenie wcześniejszego leczenia kortykosteroidami, 5-aminosalicylanami, metotreksatem, tiopuryną lub przeciwciałami przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów (TNF-alfa, ang. tumour necrosis factor). Leczenie trwało 8 tygodni, a wizyty kontrolne miały miejsce w 2, 8 i 10 tygodniu badania. Pierwotnym punktem końcowym było uzyskanie remisji (CDAI < 150) po ośmiu tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Do badania zrandomizowano 22 osoby, ale końcowa analiza objęła 21. Remisję kliniczną odnotowano u 5/11 uczestników w grupie marihuany oraz u 1/10 w grupie placebo. Odpowiedź

kliniczna (spadek CDAI o 100 punktów lub więcej) nastąpiła u 10/11 w grupie leczonej w porównaniu z 4/10 w grupie placebo. W analizie drugoplanowych punktów końcowych nie stwierdzono różnic redukcji stężenia CRP między grupami. Jakość życia, oceniana w skali Short-Form 36 (SF-36), istotnie wzrosła w grupie leczonej w porównaniu z placebo. U żadnego z uczestników badania nie wystąpiły objawy odstawienia po zakończeniu leczenia. Chorzy leczeni marihuaną zgłaszali zmniejszenie dolegliwości bólowych i poprawę apetytu. W badaniu nie przeprowadzono oceny endoskopowej ani nie podano informacji na temat poważnych działań niepożądanych lub przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Następne badanie Naftali i wsp. opublikowane w 2017 r. było również jedno-środkowym badaniem z randomizacją i użyciem placebo z udziałem pacjentów z aktywną ChLC [9]. Pacjenci otrzymywali podjęzykowo 2 ml oleju z konopi w stężeniu 5 mg/ml dwa razy dziennie (czyli 20 mg dziennie) lub placebo zawierające 2 ml oliwy. Do badania włączono 21 pacjentów powyżej 20 roku życia z CDAI 200–450 punktów, u których przynajmniej jedna metoda farmakoterapii zastosowana wcześniej była nieskuteczna. Wizyty odbywały się po 2, 8 i 10 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Pierwotnym punktem końcowym była odpowiedź kliniczna (redukcja CDAI o 70 lub więcej punktów). Działania niepożądane oceniano przy pomocy kwestionariusza. Badanie ukończyło 19 chorych, po ośmiu tygodniach odsetek remisji był podobny w grupie leczonej (4/10) i w grupie placebo (3/9). W opisie wyników nie podano, u ilu chorych wystąpiła odpowiedź kliniczna oraz istotny spadek stężenia CRP, który miał być drugorzędowym punktem końcowym. Również i w tym badaniu nie przeprowadzono oceny endoskopowej.

Trzecie i ostatnie badanie Naftali i wsp. w ChLC, podobnie zaprojektowane i opublikowane w 2021 r., objęło już znacznie większą grupę, bo 56 pacjentów z CDAI, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej olej z konopi zawierający 160 mg kannabidiolu (CBD) i 40 mg tetrahydrokannabinolu (THC) w 1 ml lub placebo przez osiem tygodni [10]. Pacjenci stosowali olej podjęzykowo w kroplach dwa razy dziennie w stopniowo rosnącej dawce, a maksymalna dawka pojedyncza wynosiła 20 kropli, czyli 1 ml. W tym badaniu, oprócz CDAI i jakości życia, po raz pierwszy oceniono odpowiedź endoskopową przy użyciu skali SES-CD (prosta skala endoskopowa w ChLC, ang. simple endoscopic score for CD). W grupie badanej znalazło się 30 chorych, a w grupie placebo 26. Redukcja CDAI była istotnie większa w grupie leczonej niż w grupie placebo (odpowiednio 282 vs. 166 oraz 264 vs. 237, $p < 0,05$). Również jakość życia w skali punktowej poprawiła się bardziej w grupie leczonej marihuaną niż w grupie placebo ($p = 0,004$), ale poprawa była mniejsza niż zakładano. Niestety nie stwierdzono różnic w endoskopowej aktywności choroby między grupami, a stężenie markerów zapalnych, takich jak CRP

i kalprotektyna, nie zmieniło się. Pacjenci w grupie leczonej podawali poprawę w zakresie ogólnego samopoczucia, wydajności snu, wzrostu apetytu, zmniejszenia nasilenia wzdęcia i bólów brzucha. Jedynym działaniem niepożądanym częściej zgłaszanym w grupie leczonej były zaburzenia pamięci. Autorzy badania sądzą, że czas leczenia mógł być zbyt krótki na ujawnienie się przeciwzapalnego działania konopi oraz że zmiana składu oleju poprzez zwiększenie dawki CBD o działaniu przeciwzapalnym i zmniejszenie dawki THC o działaniu przeciwbólowym i psychotropowym mogłaby korzystnie wpłynąć na wyniki leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Opublikowana w 2018 r. praca Irvinga i wsp. była wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniem z randomizacją, w którym porównano stosowanie kannabidiolu w kapsułkach (zawierających do 4,7% THC) lub placebo przez 10 tygodni u pacjentów z łagodną lub umiarkowanie nasiloną aktywnością WZJG przy niezmienianej od przynajmniej 2 tygodni dawce 5-aminosalicylanów [11]. Kannabidiol podawano dwa razy dziennie w dawce 50 mg, którą zwiększano do 250 mg dwa razy dziennie. Pierwotnym punktem końcowym była remisja kliniczna (wynik oceny w skali Mayo ≤ 2 bez wyników cząstkowych > 1) po 10 tygodniach leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. stężenie markerów zapalenia oraz zmianę jakości życia. Badanie nie wykazało różnic w częstości remisji klinicznej między grupą leczoną i grupą placebo po 10 tygodniach; wyniosła ona 24% (7/29) w grupie leczonej i 26% (8/31) w grupie placebo. Podobnie nie stwierdzono różnicy w częstości odpowiedzi, stężeniach CRP ani jakości życia między obydwoma grupami. W publikacji nie zamieszczono danych o remisji/poprawie endoskopowej ani o efektach zakończenia leczenia marihuaną.

Podwójnie zaślepione badanie Naftali i wsp. z 2021 r. obejmowało randomizację 32 pacjentów z aktywnym WZJG opornym na konwencjonalne leczenie [12]. Przez osiem tygodni chorzy w grupie leczonej wypalali dwa papierosy z marihuaną (11,5 mg THC, 23 mg THC dziennie), a chorzy w grupie placebo papierosy z marihuaną, z której wyekstrahowano THC. Pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie aktywności choroby w skali Lichtigera, które było wyraźnie większe w grupie leczonej niż w grupie placebo (średnia redukcja z 10,9 do 5 punktów w porównaniu z 11 do 8 punktów, p między grupami = 0,001). W grupie leczonej marihuaną uzyskano dodatkowo poprawę jakości życia, natomiast w żadnej z grup nie odnotowano istotnej poprawy endoskopowej ani zmniejszenia stężeń CRP i kalprotektyny.

Podsumowanie badań klinicznych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

W podsumowaniu obu przeglądów Cochrane autorzy piszą, że wpływ marihuany i oleju z marihuany na przebieg zarówno ChLC, jak i WZJG jest niejasny [6, 7]. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat ich skuteczności w okresie aktywności NChZJ, natomiast u pacjentów w okresie remisji badań nie było. Przyszłe badania powinny objąć większe grupy chorych, a także różne dawki marihuany i różne drogi jej podania. Także ostatnie badania kliniczne nie potwierdziły przeciwzapalnego efektu stymulacji układu ECS, który obserwowano u zwierząt [10, 12].

Obecne zastosowanie kannabinoidów w nieswoistych zapaleniach jelit

W kilku badaniach ankietowych pytano pacjentów z NChZJ o marihuanę; odsetek tych, którzy potwierdzili jej stosowanie w chwili badania, wynosił od kilku do kilkunastu procent i był wyższy wśród pacjentów po operacjach jelitowych oraz leczonych przeciwbólowo [5]. W porównaniu z populacją ogólną osoby z NChZJ sięgają po marihuanę w młodszym wieku, a główne przyczyny takiego postępowania wymieniane przez chorych to ból brzucha, biegunka i brak apetytu. Powszechne przekonanie jest takie, że marihuana jest bezpieczna, a jej niepożądane działania łagodne i niegroźne, dlatego zrozumiałe jest zainteresowanie jej użyciem w przewlekłych chorobach, którym towarzyszą dolegliwości bólowe.

Obecnie, na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań, nie ma dowodów na lecznicze działanie agonistów receptorów ECS u ludzi i można je stosować jedynie pomocniczo, w celu zwalczania niektórych objawów, w uzupełnieniu do leczenia przeciwzapalnego o dowiedzionej skuteczności. Zmniejszenie dolegliwości bólowych w wyniku stosowania kannabinoidów przy braku skutecznego działania przeciwzapalnego może skutkować maskowaniem niepowodzenia leczenia, a w ten sposób – nieplanowanym pogorszeniem przebiegu choroby [3, 13]. Potrzeba więcej danych klinicznych na temat bezpieczeństwa stosowania marihuany w NChZJ, a dopóki ich nie będzie, należy zachować szczególną ostrożność przy doradzaniu pacjentom jej użycia. Nie należy przy tym zapominać o regularnej obiektywnej ocenie aktywności choroby.

Piśmiennictwo

1. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;5(1):17-30.
2. Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P, Perwieniec J, Maluchnik M, Wieszczy P, Reguła J. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland 2009-2020: nationwide data. *Pol Arch Intern Med.* 2022 Jan 19.
3. Maselli DB, Camilleri M. Pharmacology, Clinical Effects, and Therapeutic Potential of Cannabinoids for Gastrointestinal and Liver Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;19(9):1748-1758.e2.
4. Kienzl M, Storr M, Schicho R. Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020 Jan;11(1):e00120.
5. Ambrose T, Simmons A. Cannabis, Cannabinoids, and the Endocannabinoid System-Is there Therapeutic Potential for Inflammatory Bowel Disease? *J Crohns Colitis.* 2019 Mar 30;13(4):525-535.
6. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 8;11(11):CD012853.
7. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 8;11(11):CD012954.
8. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Oct;11(10):1276-1280.e1.
9. Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M, Laish I, Benjaminov F, Konikoff FM. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci.* 2017 Jun;62(6):1615-1620.
10. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Almog S, Meiri D, Konikoff FM. Oral CBD-rich Cannabis Induces Clinical but Not Endoscopic Response in Patients with Crohn's Disease, a Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis.* 2021 Nov 8;15(11):1799-1806.
11. Irving PM, Iqbal T, Nwokolo C, Subramanian S, Bloom S, Prasad N, Hart A, Murray C, Lindsay JO, Taylor A, Barron R, Wright S. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Mar 19;24(4):714-724.
12. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Scklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM, Matalon ST, Ringel Y. Cannabis is associated with clinical but not endoscopic remission in ulcerative colitis: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2021 Feb 11;16(2):e 0246871.

13. Nasser Y, Woo M, Andrews CN. Cannabis in Gastroenterology: Watch Your Head! A Review of Use in Inflammatory Bowel Disease, Functional Gut Disorders, and Gut-Related Adverse Effects. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020;18(4):519-530.

11. Kannabinoidy w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego – *Andrzej Podgórski*, Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Stosowanie kannabinoidów w neurochirurgii ma wąskie wskazania i jest związane głównie z leczeniem objawowym zaawansowanej choroby nowotworowej ośrodkowego układu nerwowego, analogicznie do nowotworów o innym umiejscowieniu. Mogą one pełnić pomocniczą rolę w łagodzeniu dolegliwości bólowych, nudności i wymiotów, lęku oraz zaburzeń nastroju.

Warto wspomnieć o trwających od wielu lat badaniach nad działaniem przeciwnowotworowym kannabinoidów na komórki guzów wywodzących się z gleju. W badaniach prowadzonych na mysich liniach komórkowych oraz na komórkach glejaka wielopostaciowego uzyskanych od pacjentów stwierdzono znaczny wpływ hamujący kannabinoidów na proliferację komórek nowotworowych. Wykazano, że w komórkach guzów glejowych, zarówno łagodnych, jak gwiaździaki i skąpodrzewiaki, jak i złośliwych występuje znaczna nadekspresja receptorów CB1 w porównaniu z prawidłowymi astrocytami [1], a liczba receptorów koreluje ze stopniem złośliwości guza. W mniejszym stopniu obserwacje te dotyczyły również receptora CB2 [2, 3]. W wyniku aktywacji tych receptorów przez THC uzyskiwano znaczne spowolnienie wzrostu guza poprzez indukcję apoptozy w jego komórkach oraz spowolnienie neoangiogenezy [4]. Należy zaznaczyć, że efekt przeciwnowotworowy THC obserwowano przy zastosowaniu stężeń przekraczających wielokrotnie (ok. 1000 razy) stężenia wystarczające dla aktywacji receptorów CB1 i CB2, co sugeruje rolę innych, pozareceptorowych mechanizmów. Prowadzono również badania na modelach zwierzęcych, uzyskując spowolnienie wzrostu lub nawet regresję guzów [5]. Mimo tych obiecujących obserwacji, w przeprowadzonym w 2006 r. badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie THC w leczeniu chorych ze wznową glejaka złośliwego, u których wyczerpano standardową ścieżkę terapeutyczną (operacja oraz radio- i chemioterapia), wykazano obniżenie aktywności Ki-67 jedynie u dwóch z dziewięciu pacjentów po śródguzowym podaniu

preparatu [6]. Od 2013 r. prowadzonych było kilka badań oceniających przydatność kannabinoidów jako substancji pomocniczych przy leczeniu glejaka złośliwego temozolomidem, jednak dotychczas nie opublikowano wniosków z tych badań.

W innych dziedzinach neurochirurgii, obejmujących leczenie wad wrodzonych OUN, chorób naczyniowych lub wodogłowia, stosowanie kannabinoidów nie ma uzasadnienia. Leczenie innych chorób lub dolegliwości ze strony układu nerwowego (np. ból przewlekły, w tym neuropatyczny, neuralgia nerwu trójdzielnego, padaczka, drżenie samoistne lub zaburzenia nastroju) pozostaje domeną specjalistów neurologii, anestezjologii czy też psychiatrii.

Mc Bain i wsp. w metaanalizie przeprowadzonej w 2021 r. dotyczącej skuteczności różnych metod terapeutycznych u pacjentów z glejakiem wzięła pod uwagę m.in. możliwość zastosowania kannabinoidów. Konkluzja publikacji jest jednak taka, że leczenie glejaka kannabinoidami (w szczególności w połączeniu z temozolomidem) pozostaje wciąż w sferze doświadczalnej i wymaga dalszych badań [7]. Autorka nie rekomenduje leczenia pochodnymi konopi wobec braku wystarczających dowodów skuteczności.

Podobnie w sierpniu 2022 r. opublikowano przegląd systematyczny dotyczący zastosowania kannabinoidów w chorobach nowotworowych, w którym aż trzy z pięciu badań klinicznych dotyczyło glejaka. W podsumowaniu pracy autorzy wskazali jednak na konieczność prowadzenia dalszych badań, podkreślając, że dotychczas zgromadzone dane pozostają niewystarczające [8].

Pomimo zachęcających wyników badań na zwierzętach oraz in vitro, brak jest wystarczających dowodów przemawiających za zasadnością stosowania kannabinoidów u pacjentów z glejakami. Niezbędne są dalsze badania w tej dziedzinie.

Piśmiennictwo

1. Ciaglia E, Torelli G, Pisanti S, et al. Cannabinoid receptor CB1 regulates STAT3 activity and its expression dictates the responsiveness to SR141716 treatment in human glioma patients' cells. *Oncotarget*. 2015;6(17):15464–15481.
2. Cudaback E, Marrs W, Moeller T, Stella N. The expression level of CB1 and CB2 receptors determines their efficacy at inducing apoptosis in astrocytomas. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8702.
3. Sánchez C, de Ceballos ML, Gomez del Pulgar T, et al. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Res*. 2001;61(15):5784–5789.
4. Velasco G, Sanchez C, Guzman M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Curr Oncol*. 2016; 23:23–32.
5. Rocha FC, Dos Santos Júnior JG, Stefano SC, et al. Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas. *J Neurooncol*. 2014;116(1):11–24.
6. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2006;95(2):197–203.
7. McBain C, Lawrie TA, Rogozińska E, Kernohan A, Robinson T, Jefferies S. Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 4;5(1):CD013579.
8. Hanganu B, Lazar DE, Manoilescu IS, Mocanu V, Butcovan D, Buhas CL, Szalontay AS, Ioan BG. Controversial Link between Cannabis and Anticancer Treatments-Where Are We and Where Are We Going? A Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 22;14(16):4057.

12. Kannabinoidy w okulistyce – Mateusz Tłustochowicz, Oddział Chirurgii Okulistycznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Szpital w Legionowie

Wskazania do zastosowania kannabinoidiolu (CBD) w chorobach oczu pozostają niejednoznaczne.

Pierwszym wymagającym rozwiązania problemem jest sposób podania. Przy stosowaniu doustnym CBD nie osiąga on stężeń terapeutycznych w oku z powodu słabej biodostępności. Tak niska biodostępność wymaga podawania wysokich doustnych dawek, co skutkuje zwiększeniem nasilenia działań niepożądanych [1] obejmujących: zmęczenie, senność, suchość w ustach, zmniejszony apetyt, mdłości i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Najpoważniejszym odnotowanym działaniem niepożądanym są zaburzenia funkcji wątroby [2].

Główną przyczyną niskiej biodostępności w oku jest wysoki metabolizm pierwszego przejścia [3, 4], a kolejnym problemem – silna hydrofobowość cząsteczki CBD, która ogranicza rozpuszczalność substancji w wodzie oraz jej przechodzenie przez bariery wodne, co minimalizuje dyfuzję i wchłanianie [3, 4].

W związku z powyższymi właściwościami poszukiwany jest sposób miejscowego podania CBD, co również jest trudne z powodu właściwości oraz mechanizmów obronnych wielowarstwowej rogówki i złożonego filmu łzowego. Hydrofilny i lipofilny charakter rogówki powoduje, że do oka przenika mniej niż 5% podawanych substancji [5–7].

W badaniach stosowano nieuwodnione nośniki dla CBD: oleje mineralne, sezamowe, sojowe i zawiesiny olejowo-wodne, Tocrisolve [8–10].

Kolejnym problemem wymagającym nowych metod jest czas działania CBD w oku. W badaniach [10] uzyskano krótki czas (jedną do dwóch godzin) wpływu CBD na wahania ciśnienia wewnątrzgałkowego. Krótkie działanie wymaga częstego podawania, aby utrzymać efekt terapeutyczny. Jednakże konieczność wielokrotnego stosowania leku/kropli powoduje spadek efektywności leczenia, ponieważ choroby w takich sytuacjach często pomijają dawki [11].

Lecznicze właściwości kannabidiolu na tkanki oka

Udowodniono dotychczas działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne CBD oraz jego właściwości neuroprotektoryjne.

Zapalenie rogówki i ból

W badaniu na myszach wykazano zmniejszenie dolegliwości bólowych w zapaleniu rogówki po zastosowaniu CBD. Ponadto rogówki leczone CBD wykazały mniejszy naciek neutrofilów, co wskazuje na właściwości przeciwzapalne tej substancji [8, 12]. Z uwagi na brak danych dotyczących ludzi w tym obszarze konieczne są dalsze badania nad możliwym potencjałem terapeutycznym CBD w leczeniu zapaleń rogówki.

Choroby zapalne siatkówki

W badaniach na zwierzętach [13–15] zaobserwowano zmniejszenie zapalnej odpowiedzi komórkowej poprzez redukcję ekspresji TNF-alfa w siatkówce szczurów. Takie wyniki sugerują dalszą potrzebę badań nad działaniem CBD w chorobach zapalnych siatkówki.

Retinopatia cukrzycowa

Retinopatia cukrzycowa jest jedną z głównych przyczyn utraty wzroku. Przyczynami progresji retinopatii są: stres oksydacyjny, niedotlenienie tkanek siatkówki, wzrost przepuszczalności naczyń i angiogeneza.

W badaniu uzyskano obniżenie wykładników stanu zapalnego w siatkówce. Może to sugerować potencjalne działanie terapeutyczne CBD w neuropatii cukrzycowej w mechanizmie przeciwzapalnym, neuroprotektoryjnym i poprzez zwiększenie szczelności naczyń krwionośnych [16, 17].

Ciśnienie wewnątrzgałkowe

Jaskra jest kolejną i również jedną z głównych przyczyn nieodwracalnej utraty wzroku. Ciśnienie wewnątrzgałkowe, choć nie zawsze podwyższone w jej przebiegu, jest jedyną modyfikowaną lekami przyczyną choroby.

THC ma udowodnione działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) [18–20] jednak wpływ CBD na IOP nie jest jednoznaczny. Przeprowadzono

dotychczas dziewięć badań u ludzi – w czterech nie wykazano żadnego wpływu [21–24], w trzech wykazano obniżenie IOP [25–27], a w dwóch wzrost IOP [7, 9]. W badaniu na myszach, u których stosowano CBD w kroplach, zaobserwowano wzrost IOP w pierwszej i w czwartej godzinie po ich podaniu [9]. Podsumowując, na podstawie dostępnego piśmiennictwa nie można rozstrzygnąć, czy CBD ma jakkolwiek wpływ na zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Neuroprotekcja w jaskrze

W badaniu [28, 29] zaobserwowano zmniejszenie apoptozy, stresu oksydacyjnego i działanie neuroprotekcjne CBD. Może to sugerować wpływ neuroprotekcjny CBD na przebieg chorób oczu takich jak jaskra.

Dalsze badania i obserwacje

Badania nad wpływem CBD na jaskrę, retinopatię cukrzycową i choroby rogówki trwają. Biorąc pod uwagę możliwe działania antyoksydacyjne, przeciwzapalne i neuroprotekcjne, należy rozważyć w przyszłości leczniczy wpływ CBD na zapalenia błony naczyniowej, AMD i innych chorób zapalnych oka. W obecnej chwili nie wykazano jednoznacznie korzyści ze stosowania kannabidiolu w chorobach oczu, a najczęstszym ocznym objawem (niepożądanym) stosowania marihuany jest silne przekrwienie spojówek gałki ocznej – tzw. królicze oko.

Ponadto nie poznano dotychczas wszystkich działań, receptorów i pełnego wpływu kannabinoidów na gałkę oczną [30].

Podsumowanie

W zaleceniach Amerykańskiej Akademii Okulistycznej (AAO, ang. *American Academy of Ophthalmology*) marihuana nie jest zalecana w leczeniu jaskry ani innych chorób okulistycznych. Podkreśla się wręcz, że działanie CBD może przyspieszyć proces uszkodzenia nerwu wzrokowego, powodując nieodwracalną ślepotę. Choć wykazano obniżające ciśnienie śródgałkowe działanie THC, to jednak zastosowanie tak wysokich dawek wykluczyłoby pacjenta z codziennego funkcjonowania, a dodatkowo koszt zakupu marihuany byłby bardzo wysoki.

Stanowisko AAO o niestosowaniu marihuany medycznej w chorobach oczu popierają także Amerykańskie Stowarzyszenie Jaskry (ang. *American Glaucoma Society*) i Kanadyjskie Towarzystwo Okulistyczne (ang. *Canadian Ophthalmological Society*).

Na podstawie dostępnych badań i publikacji stosowanie marihuany w leczeniu chorób oczu nie ma uzasadnienia.

Piśmiennictwo

1. FDA: Epidiolex: Highlights of Prescribing Information, 2018. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf.
2. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, Freeman TP, McGuire P: Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:1799-1806.
3. Gottschling S, Ayonrinde O, Bhaskar A, Blockman M, D'Agnone O, Schecter D, Suarez Rodriguez LD, Yafai S, Cyr C: Safety Considerations in Cannabinoid-Based Medicine. *Int J Gen Med* 2020; 13:1317-1333.
4. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL: Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)* 2020; 238:9-28.
5. Souza JG, Dias K, Pereira TA, Bernardi DS, Lopez RF: Topical delivery of ocular therapeutics: carrier systems and physical methods. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66:507-530.
6. Yellepeddi VK, Palakurthi S: Recent Advances in Topical Ocular Drug Delivery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016; 32:67-82.
7. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A: Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:708-713.
8. Thapa D, Cairns EA, Szczesniak AM, Toguri JT, Caldwell MD, Kelly MEM: The Cannabinoids Delta (8)THC, CBD, and HU-308 Act via Distinct Receptors to Reduce Corneal Pain and Inflammation. *Cannabis Cannabinoid Res* 2018; 3:11-20.
9. Miller S, Daily L, Leishman E, Bradshaw H, Straiker A: Delta9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Differentially Regulate Intraocular Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59:5904-5911.
10. Green K, Wynn H, Bowman KA: A comparison of topical cannabinoids on intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1978; 27:239-246.
11. Richter A, Anton SF, Koch P, Dennett SL: The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther* 2003; 25:2307-2335; discussion 2306.
12. Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J, Gallar J: What Causes Eye Pain? *Curr Ophthalmol Rep* 2015; 3:111-121.
13. Rashid K, Akhtar-Schaefer I, Langmann T: Microglia in Retinal Degeneration. *Front Immunol* 2019;10:1975.
14. Wang AL, Albert C, Lau LT, Lee C, Tso MO: Minocycline inhibits LPS-induced retinal microglia activation. *Neurochem Int* 2005;47:152-158.
15. Hasko G, Pacher P, Vizi ES, Illes P: Adenosine receptor signaling in the brain immune system. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:511-516.

16. Li C, Miao X, Li F, Wang S, Liu Q, Wang Y, Sun J: Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:9702820.
17. Aiello LP, Wong JS: Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl* 2000;77:S113-119.
18. Miller S, Daily L, Leishman E, Bradshaw H, Straiker A: Delta9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Differentially Regulate Intraocular Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:5904-5911.
19. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ: Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma* 2006; 15:349-353.
20. Crawford WJ, Merritt JC: Effects of tetrahydrocannabinol on arterial and intraocular hypertension. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1979; 17:191-196.
21. Waller CW, Benigni DA, Harland E, Bedford JA, Murphy JC, ElSohly MA: Cannabinoids in Glaucoma III: The Effects of Different Cannabinoids on Intraocular Pressure in the Monkey, in Agurell S, et al (eds): *The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic, and Therapeutic Aspects* 1984, pp 871-880.
22. Liu JH, Dacus AC: Central nervous system and peripheral mechanisms in ocular hypotensive effect of cannabinoids. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:245-248.
23. Green K, Symonds CM, Oliver NW, Elijah RD: Intraocular pressure following systemic administration of cannabinoids. *Curr Eye Res* 1982; 2:247-253.
24. ElSohly MA, Harland EC, Benigni DA, Waller CW: Cannabinoids in glaucoma II: the effect of different cannabinoids on intraocular pressure of the rabbit. *Curr Eye Res* 1984; 3:841-850.
25. Perez-reyes M, Wagner D, Wall ME, Davis KH: Intravenous administration of cannabinoids and intraocular pressure, in: Braude, MC and Szara, S (eds): *The Pharmacology of Marihuana*, Raven, New York, 1976, pp. 829-832.
26. Green K, Wynn H, Bowman KA: A comparison of topical cannabinoids on intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1978;27:239-246.
27. Colasanti BK, Brown RE, Craig CR: Ocular hypotension, ocular toxicity, and neurotoxicity in response to marihuana extract and cannabidiol. *Gen Pharmacol* 1984;15:479-484.
28. Dreyer EB: A proposed role for excitotoxicity in glaucoma. *J Glaucoma* 1998;7:62-67.
29. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA: Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:299-305.

30. Aebersold A, Duff M, Sloan L, Song ZH. Cannabidiol Signaling in the Eye and Its Potential as an Ocular Therapeutic Agent. *Cell Physiol Biochem*. 2021 May 14;55(S5):1-14.

13. Uzależnienie od kannabinoidów – *Marcin Wojnar*, Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kannabinoidy należą do najczęściej używanych substancji psychoaktywnych. Szacuje się, iż około 4% populacji w wieku 15–64 lat na świecie (około 200 milionów ludzi) zażywało pochodne konopi indyjskich w ciągu ostatniego roku [1]. Populacja osób używających wzrosła w ciągu ostatniej dekady blisko o 1/5 (18%). W niektórych regionach sytuacja jest bardzo niepokojąca – w Stanach Zjednoczonych 42% populacji osób powyżej 12 roku życia zażyło kannabinoidy co najmniej raz w ciągu życia, 11,5% – w ciągu ostatniego roku, a 1,8% spełniało kryteria uzależnienia lub nadużywania kannabinoidów w okresie ostatniego roku [2, 3]. Przy narastającej liczbie użytkowników konopi rośnie ryzyko rozwoju zaburzeń związanych z używaniem kannabinoidów, w tym uzależnienia. Zgodnie z niedawnym badaniem epidemiologicznym przeprowadzonym w USA ocenia się, iż zaburzenia związane z używaniem kannabinoidów dotyczą ok. 6% populacji ogólnej [4]. Szacuje się, iż około 9% wszystkich użytkowników konopi rozwija objawy uzależnienia od kannabinoidów.

Uzależnienie od kannabinoidów wydaje się częściej rozwijać u osób przyjmujących medyczne kannabinoidy (tzw. medyczną marihuanę) niż u użytkowników rekreacyjnych. W niedawno opublikowanym badaniu epidemiologicznym na reprezentatywnej grupie populacji ogólnej w USA wykazano, iż codzienne używanie kannabinoidów dotyczyło 60% osób zażywających preparaty medyczne konopi, podczas gdy codzienne używanie potwierdzała jedynie 1/4 wśród osób palących kannabinoidy rekreacyjnie. Aż 46,8% użytkowników preparatów medycznych kannabinoidów zdradzało objawy zaburzenia używania kannabinoidów (w tym uzależnienia), które występowały „jedynie” u 24,9% użytkowników rekreacyjnych. Rozpowszechnienie ciężkich postaci zaburzenia używania kannabinoidów (czyli uzależnienia od kannabinoidów) wynosiło 5,7% wśród użytkowników rekreacyjnych i 8,9% u osób przyjmujących preparaty medyczne kannabinoidów [5].

Do lat 80. XX w. kannabinoidy były uważane za stosunkowo bezpiecznie środki psychoaktywne, których używanie, nawet intensywne, nie prowadzi do rozwoju uzależnienia [6]. Nie opisywano fizycznych objawów uzależnienia, w szczególności zespołu abstynencyjnego; badania na modelach zwierzęcych nie wskazywały przekonująco na istnienie nagradzających i uzależniających właściwości kannabinoidów, a ich neurobiologia nie była dostatecznie poznana. Ponadto uważano, że kannabinoidy nie prowadzą do poważnych szkód zdrowotnych, typowo powodowanych przez alkohol, nikotynę czy heroinę. Opisy działań niepożądanych używania kannabinoidów ograniczały się do opisu zespołu amotywacyjnego, który nigdy nie był jednoznacznie oddzielony od efektów intoksykacji tymi środkami [7].

Pierwszy opis zespołu uzależnienia od kannabinoidów pojawił się w 1980 r. w klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-III [8]. Opisano zespół objawów powszechnie raportowany przez regularnych użytkowników konopi indyjskich, obejmujący: nieskuteczne próby ograniczenia lub odstawienia konopi, używanie konopi pomimo wiedzy o utrzymujących się problemach fizycznych lub psychicznych, poświęcanie nadmiernych ilości czasu na zdobywanie i używanie konopi lub powracanie do dobrego stanu po zażyciu środka oraz utratę kontroli nad używaniem.

W najnowszej wersji międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-11 uzależnienie od pochodnych konopi uznane jest za zaburzenie regulacji używania kannabinoidów, które wynika z powtarzanego lub długotrwałego przyjmowania konopi. Do charakterystycznych objawów należy silna wewnętrzna potrzeba zażywania kannabinoidów, utrata kontroli nad używaniem, wzrastający priorytet nadawany używaniu konopi wobec innych aktywności oraz używanie konopi pomimo szkodliwych następstw i negatywnych konsekwencji. Tym przejawom uzależnienia zazwyczaj towarzyszy subiektywne poczucie pragnienia lub głodu używania konopi. Tym zmianom zachowania towarzyszą zazwyczaj objawy fizjologiczne wskazujące na neuroadaptację do kannabinoidów, w tym tolerancja w stosunku do wpływu pochodnych konopi, objawy abstynencyjne po odstawieniu lub zredukowaniu używania konopi lub powtarzane używanie kannabinoidów czy przyjmowanie podobnie działających substancji w celu zapobiegania lub złagodzenia objawów abstynencyjnych. Objawy uzależnienia powinny być widoczne w okresie ostatnich 12 miesięcy, ale rozpoznanie uzależnienia od kannabinoidów według ICD-11 można postawić już po 3 miesiącach ich ciągłego używania – codziennego lub prawie codziennego [9].

W amerykańskiej klasyfikacji zaburzeń psychicznych DSM-5 nie wyróżnia się uzależnienia od kannabinoidów, lecz uwzględnia się przypadki uzależnienia w szerszej kategorii diagnostycznej określanej jako zaburzenie używania kannabinoidów

(ang. Cannabis Use Disorder), obejmującej również szkodliwe używanie pochodnych konopi indyjskich.

Jeden z istotnych czynników warunkujących ryzyko używania kannabinoidów i rozwoju zaburzeń związanych z ich używaniem stanowi predyspozycja wrodzona, która wynika z uwarunkowań genetycznych. Odziedziczalność używania kannabinoidów, przede wszystkim pochodnych konopi indyjskich, oraz zaburzeń związanych z używaniem waha się w różnych badaniach od 30 do 80% [10–12]. Liczne badania, zarówno na zwierzętach, jak i na ludziach, wykazały także, iż istotne znaczenie dla rozwoju i utrzymywania się uzależnienia od kannabinoidów mają zmiany aktywności układu nerwowego w określonych obszarach mózgu i sieciach neuronalnych [13].

Kluczowa substancja psychoaktywna zawarta w konopiach indyjskich – delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) – była zidentyfikowana w 1965 r., ale dopiero w latach 90. XX w. opisano pierwszy receptor kannabinoidowy CB1 i układ endokannabinoidowy w ośrodkowym układzie nerwowym. Receptory CB1 zlokalizowane są w wielu obszarach mózgu i chociaż nie do końca poznana jest ich rola, kannabinoidy zażywane przez człowieka i wprowadzane do organizmu wpływają istotnie na ich funkcję [14].

Wielu badaczy i klinicystów podnosiło kwestię braku objawów fizjologicznych w trakcie zespołu abstynencyjnego po zaprzestaniu intensywnego używania kannabinoidów, jednak ostatnie badania na modelach zwierzęcych potwierdziły liczne wegetatywne i somatyczne objawy abstynencyjne, takie jak: wzdryganie się, potrząsanie głową, pocieranie twarzy, drżenie kończyn, ataksja, skulona postawa, drżenie ciała, opadanie powiek, gęsia skórka, spowolnienie ruchowe, przeżuwanie, lizanie, ocieranie się i drapanie [15]. Opracowanie antagonistów receptora CB1 pozwoliło na prowadzenie badań zespołu abstynencyjnego, co przyczyniło się do szczegółowego poznania i opisanego specyfiki kannabinoidegicznego zespołu abstynencyjnego, który ma znaczenie kliniczne u człowieka [16]. Wykazano także, iż zażywanie pochodnych konopi indyjskich sprzyja uwalnianiu dopaminy w jądrze półleżącym, strukturze układu nagrody w mózgu, co potwierdziło właściwości kannabinoidów kluczowe dla rozwoju uzależnienia [17].

W leczeniu uzależnienia od kannabinoidów stosuje się metody farmakologiczne i psychoterapeutyczne. Nie wykazano szerokiej skuteczności jakiegokolwiek środka farmakologicznego w leczeniu uzależnienia od kannabinoidów i nie ma leków zatwierdzonych przez którąkolwiek agencję do stosowania w tym wskazaniu [18]. Aktualne badania kliniczne prowadzone są z wykorzystaniem trzech głównych strategii: substytucji agonistycznej, stosowania antagonisty i modulacji innych układów neuroprzebieżnikowych. Stosowanie środków substytucyjnych,

oddziaływujących agonistycznie na receptory kannabinoidowe, ma na celu złagodzenie objawów abstynencyjnych i głodu kannabinoidów. W tej strategii terapeutycznej w randomizowanych badaniach klinicznych stosowano doustnie dronabinol (10–50 mg dziennie) z obiecującym efektem pod kątem łagodzenia zespołu abstynencyjnego i ograniczenia używania kannabinoidów, jednak środek ten nie okazał się skuteczny w utrzymaniu abstynencji [19]. W innej strategii wykorzystuje się oddziaływanie na inne układy neuroprzekaźnikowe, aby osłabić nagradzający wpływ pochodnych konopi i głód kannabinoidów. Stosuje się leki zatwierdzone w odmiennych wskazaniach, w tym np. entakapon, który jest inhibitorem COMT [20], N-acetylocysteinę, regulującą funkcję układu glutaminianergicznego [21], atomoksetynę – selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny [22], buspiron, będący agonistą receptora 5-HT_{1A} i antagonistą receptora D₂ [23]. Ponadto stosowano w próbach klinicznych ze zmiennymi efektami pochodne kwasu walproinowego, nefazodon i bupropion [24].

W leczeniu uzależnienia od kannabinoidów znajduje zastosowanie przede wszystkim psychoterapia. Wśród rozmaitych podejść psychoterapeutycznych należy przede wszystkim wymienić terapię wzmacniania motywacji (MET, ang. *motivational enhancement therapy*), terapię poznawczo-behawioralną (CBT), zarządzanie zachętami (ang. *contingency management*) oraz interwencje rodzinne i środowiskowe. Skuteczność terapii MET potwierdzono pod względem ograniczenia używania pochodnych konopi u osób uzależnionych od kannabinoidów, które samodzielnie zgłosiły się w poszukiwaniu pomocy [25], oraz osób ze współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi [26]. Podobnie skuteczna okazała się terapia poznawczo-behawioralna, szczególnie w połączeniu z innymi technikami terapeutycznymi [27, 28]. W Europie w ostatnich dekadach stał się popularny program terapeutyczny o udowodnionej skuteczności, CANDIS, który jest przeznaczony dla osób doświadczających problemów związanych z używaniem konopi [29]. CANDIS łączy elementy różnych form terapii szkodliwego używania kannabinoidów, z wykorzystaniem w szczególności tych, które skutecznie pomagają osobom uzależnionym.

Najbardziej istotnym problemem w leczeniu uzależnienia od kannabinoidów jest jego mała dostępność i wykorzystanie. Terapię podejmuje jedynie niewielki odsetek osób uzależnionych. Niezależnie od podejścia psychoterapeutycznego czy stosowanych środków farmakologicznych, długotrwałą abstynencją jest w stanie utrzymać mniej niż 20% leczonych [30]. Alternatywą dla wielu osób nieakceptujących całkowitego zaprzestania palenia staje się ograniczenie używania pochodnych konopi, które może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka konsekwencji wieloletniej ekspozycji na kannabinoidy.

Piśmiennictwo

1. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2021. Sales No. E.21.XI.8. Vienna: United Nations Publication; 2021.
2. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: summary of national findings, NSDUH Series H-41, HHS Publication No. (SMA) 11-4658. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2011.
3. Degenhardt L, Chiu WT, Sampson N, et al. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med* 2008;5: e141.
4. Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM et al. Prevalence and correlates of DSM-5 Cannabis use disorder, 2012–2013: findings from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions-III. *Am J Psychiatry* 2016; 173(6):588–599.
5. Rubin-Kahana DS, Hassan AN, Sanches M, Le Foll B. Medical Cannabis and Past-Year Cannabis Use Disorder Among Adult Recreational Users in the United States: Results From a Nationally Representative Sample. *Front Psychiatry*. 2022;13:836908.
6. Dennis M, Babor TF, Rebeck MC, et al. Changing the focus: the case for recognizing and treating cannabis use disorders. *Addiction* 2002;97(Suppl 1):4 –15.
7. McGlothlin WH, West LJ. The marihuana problem: an overview. *Am J Psychiatry* 1968;125:126–34.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd edition (DSM-III). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
9. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.). 2020; <https://icd.who.int/>
10. Agrawal A, Lynskey MT (2006) The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence. *Addiction* 101(6):801–812.
11. Mulligan MK. Genetic Factors in Cannabinoid Use and Dependence. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1162:129-150.
12. Thorpe HHA, Talhat MA, Khokhar JY. High genes: Genetic underpinnings of cannabis use phenotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110164.
13. Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD. Cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):16.
14. Cooper ZD, Haney M. Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor. *Addict Biol* 2008;13:188–95.
15. Maldonado R, Rodriguez de Fonseca F. Cannabinoid Addiction: Behavioral Models and Neural Correlates. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22(9):3326–3331.

16. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, et al. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 2004;161:1967–77.
17. Tanda G, Loddo P, Di Chiara G. Dependence of mesolimbic dopamine transmission on delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol* 1999;376:23–6.
18. Nielsen, S., Gowing, L., Sabioni, P. & Le Foll, B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD008940 (2019).
19. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, et al. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011;116:142–50.
20. Shafa R. COMT-inhibitors may be a promising tool in treatment of marijuana addiction. *Am J Addict* 2009;18(AAAP 19th Annual Meeting Poster Abstracts):322.
21. Gray KM, Watson NL, Carpenter MJ, et al. N-acetylcysteine (NAC) in young marijuana users: an open-label pilot study. *Am J Addict* 2010;19:187–9.
22. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, et al. A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Addict* 2010;19:481–9.
23. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, et al. A placebo-controlled trial of buspirone for the treatment of marijuana dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009;105:132–8.
24. Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, et al. A preliminary trial: double-blind comparison of nefazodone, bupropion-SR, and placebo in the treatment of cannabis dependence. *Am J Addict* 2009; 18:53–64.
25. Babor TF. Brief treatments for cannabis dependence: findings from a randomized multisite trial. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72:455–66.
26. Baker A, Turner A, Kay-Lambkin FJ, et al. The long and the short of treatments for alcohol or cannabis misuse among people with severe mental disorders. *Addict Behav* 2009; 34:852–8.
27. Stephens RS, Roffman RA, Copeland J, et al. Cognitive-behavioral and motivational enhancement treatments for cannabis dependence. In: Roffman R, Stephens R, editors. *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p. 131–53.
28. Budney AJ, Higgins ST, Radonovich KJ, et al. Adding voucher-based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcomes during treatment for marijuana dependence. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68:1051–61.
29. Hoch E, Bühringer G, Pixa A, Dittmer K, Henker J, Seifert A, Wittchen HU. CANDIS treatment program for cannabis use disorders: findings from a randomized multi-site translational trial. *Drug Alcohol Depend.* 2014; 134:185–193.
30. Stephens R, Roffman A. The nature, consequences and treatment of cannabis dependence: implications for future research and policy. In: Roffman A, Stephens R, editors.

Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p. 343–56.

14. **Receptura apteczna medycznej marihuany –**

*Małgorzata Sznitowska, Katedra i Zakład Farmacji
Stosowanej, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Dopuszczenie medycznej marihuany jako surowca do receptury aptecznej

Medyczna marihuana została w Polsce dopuszczona do obrotu na podstawie Ustawy z dn. 7 lipca 2017 r. o zmianie dwóch ustaw: Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii [1] oraz Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2]. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje zawarte w odpowiednich paragrafach tej pierwszej ustawy.

Art. 33a.

1. 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, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (...).
3. Pozwolenie (...) wydaje się na okres 5 lat.

Art. 33b.

1. Wniosek o wydanie (...) pozwolenia (...) podmiot odpowiedzialny składa do Prezesa Urzędu Rejestracji (...).
4. Leki recepturowe (...) otrzymują kategorię dostępności RPw. Recepta na lek recepturowy (...) nie może być wystawiona przez lekarza weterynarii.

Art. 33c.

3. Minister właściwy do spraw zdrowia określi, w drodze rozporządzenia, wzór wniosku oraz szczegółowy zakres danych i wykaz dokumentów objętych wnioskiem o dopuszczenie do obrotu surowca farmaceutycznego do sporządzania leków recepturowych (...), mając na względzie specjalne wymagania dotyczące właściwego stosowania, bezpieczeństwa pacjenta oraz konieczność zapewnienia ochrony zdrowia publicznego.

Art. 33d.

1. Wytwarzanie substancji czynnej przeznaczonej do wytwarzania surowca farmaceutycznego w postaci ziela konopi innych niż włókniste oraz wyciągów, nalewek farmaceutycznych, a także wszystkich innych wyciągów z konopi (...) obejmuje rozdrabnianie wysuszonych części roślin oraz wykonywanie operacji fizykochemicznych prowadzących do powstania tej substancji, w tym ekstrakcji, oraz pakowanie w opakowania zbiorcze i podlega wymaganiom Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych.
3. Wytwarzanie surowca farmaceutycznego, o którym mowa w ust. 1, obejmuje przepakowanie substancji czynnej z opakowań zbiorczych w opakowania, w których surowiec będzie dostarczany do aptek, i podlega wymaganiom Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych.

Chociaż powszechna jest wiedza, że można na podstawie tych zapisów stosować w lecznictwie preparaty dotychczas niedostępne dla pacjentów, to jednak najczęściej błędne jest rozumienie powyższych zapisów.

Dopuszczona do obrotu może być tylko substancja (kwiatostan konopi – Cannabis flos lub jego przetwory), która stanowi surowiec do sporządzania leku recepturowego. Oznacza to, że farmaceuta musi taki surowiec przetworzyć i może go wydać na podstawie recepty na lek recepturowy, wypisanej dla indywidualnego pacjenta.

Sednem zapisu w ustawie było wskazanie dla podmiotów z przemysłu farmaceutycznego możliwości składania wniosków na dopuszczenie części rośliny lub jej przetworów jako surowca do receptury aptecznej. Faktycznie ustawa dotyczyła przede wszystkim działań w Urzędzie Rejestracji (URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych). Zostały w efekcie przygotowane specjalne wnioski o „rejestrację” i wskazano zakres dokumentacji obowiązującej do składania z wnioskiem. Po pozytywnej ewaluacji

dokumentacji podmiot odpowiedzialny otrzymuje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i może wprowadzać do aptek zarejestrowany surowiec. Farmaceuta może wykonać z użyciem tego surowca lek recepturowy na podstawie recepty przepisanej przez lekarza.

Według ustawy surowcem do receptury aptecznej może być ziele konopi (innych niż włókniste) oraz przetwory – wyciągi, nalewki farmaceutyczne, inne wyciągi oraz żywica. Niestety już to zdanie stwarza niejasności. W farmacji rozróżnia się jako różne części ziele i kwiatostan. Tymczasem w ustawie jest mowa tylko o ziele, a faktycznie w przypadku konopi surowcem stosowanym w celach leczniczych są kwiatostany (kwiaty osobników żeńskich) i szczyty pędów. Nie jest też jasne, jaka jest różnica pomiędzy wyciągiem a innym wyciągiem albo dlaczego nalewka nazwana jest „farmaceutyczną”. Na podstawie tego zapisu zostały dopuszczone do receptury aptecznej wysuszone kwiatostany różnych odmian konopi (tzw. susz) o różnej zawartości kannabinoidów [3]. Surowce aktualnie dopuszczone do obrotu są przedstawione w Tabeli 1. Podmioty odpowiedzialne uzyskały stosowne pozwolenie na 5 lat, co oznacza, że już w 2023 lub 2024 r. niektóre pozwolenia muszą być odnowione.

Dopiero w 2022 r. wydane zostały pierwsze pozwolenia na wprowadzenie do aptek surowca w postaci wyciągów (ekstraktów) (Tabela 1.). W przeciwieństwie do „suzu” dają one o wiele większe możliwości wykonania różnych postaci leków recepturowych. Wysuszony kwiatostan stosowany jest w Polsce niemal wyłącznie do waporyzacji, a więc podanie będzie inhalacyjne. Wyciągi mogą być składnikami płynów doustnych, kropli doustnych i do stosowania zewnętrznego (w tym do oka), kapsułek doustnych, maści oraz czopków lub globulek. Farmaceuci wykonują takie postaci leku jako preparaty recepturowe.

Wykonanie leku w aptece odbywa się według zasad opisanych w Farmakopei Polskiej [4], a farmaceuta musi zagwarantować powtarzalnie wysoką jakość preparatu, tak by był bezpieczny i skuteczny. Jest to jakość fizyczna, chemiczna i mikrobiologiczna. Jednocześnie farmaceuta zobowiązany jest do wskazania terminu przydatności leku do użycia przez pacjenta i warunków przechowywania. Ważne jest, by opakowanie wydawanego leku było do tych celów odpowiednie. Wymaga się również, by farmaceuta przeprowadził analizę ryzyka – obejmującą zarówno jakość preparatu oraz warunki jego sporządzania, jak i również uwzględniającą celowość sporządzania leku jako leku recepturowego.

Osoba odbierająca lek recepturowy, np. pacjent, opiekun pacjenta lub pielęgniarka, powinna być poinformowana o prawidłowym użyciu, warunkach przechowywania leku i sposobie rozpoznawania niewłaściwych zmian podczas stosowania. Niestety w przypadku recept na preparaty z konopi farmaceuci bardzo często nie

posiadają odpowiedniej wiedzy na temat zamierzonego sposobu aplikacji, dawkowania i działań niepożądanych, a jedynie dysponują informacją zawartą na receptce, często zbyt skąpą i niejasną.

Niewątpliwie dużą nieprawidłowością w polskich aptekach jest wydawanie pacjentom opakowania z suszem, bez jakiegokolwiek przetwarzania (np. przepakowania, rozdozowania, rozdrabniania) i bez dodatkowych informacji. Nie można takiego postępowania traktować jako wykonywania leku recepturowego.

W dalszej części rozdziału będą przedstawione farmaceutyczne aspekty stosowania leków z kannabinoidami na świecie oraz problemy związane z użyciem tego surowca farmaceutycznego w Polsce.

Tabela 1. Medyczna marihuana i ekstrakty – dopuszczone w Polsce jako surowce do receptury aptecznej (według rejestru URPL na dzień 15.11.2022) oraz dostępne w leczeniu w Holandii (przykładowe ekstrakty – na podstawie oferty Transvaal Apotheek) [3, 5, 6].

POLSKA		HOLANDIA	
Podmiot odpowiedzialny	Zawartość THC i CBD	Nazwa	Zawartość THC i CBD
Cannabis Flos (wysuszony kwiatostan) 5 g, 10 g lub 15 g			
Aurora Deutschland	THC 1%, CBD 12%	Bedrolite® (granulowany)	THC < 1%, CBD 9%
	THC 8%, CBD 8%	Bediol® (granulowany)	THC 6,3%, CBD 8%
	THC 20%, CBD 1%	Bedrobinol®	THC 13,5%, CBD < 1%
Canopy Growth	THC 22%, CBD 1%		
	THC 8%, CBD 7%	Bedica® (granulowany)	THC 14%, CBD < 1%
	THC 10%, CBD 7%	Bedrocan®	THC 22%, CBD < 1%
	THC 20%, CBD ≤ 0,5 %		
	<i>Cannabis sativa L. Red No 2</i> THC 19%, CBD ≤ 1%		
S-LAB	THC 18%, CBD ≤ 1%		
Tilray	THC 18%, CBD 1%		
Polfarmex	THC 18%, CBD ≤ 1%		

***Cannabis (floris) extractum normatum* (standaryzowany ekstrakt w oleju) –
5 g, 10 g**

Panaxia Malta	THC 2,5%		THC 1,3%, CBD 2%
PharmaCann	THC 10%, CBD < 1%	Bediol®	THC 2,8%, CBD 4%
	THC 5%, CBD < 1%		THC 0,65%, CBD 1%
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Okoniewscy „Vetos-Farma”	THC 10%, CBD < 1%	Bedica®	THC 2% THC 5%, THC 10%,
CanPoland	THC 2%, CBD ≤1%	Bedrocan®	THC 2%, THC 5%, THC 10% THC 10%, CBD 5%

Substancja roślinna – konopie inne niż włókniste

Znaczenie lecznicze mają dwie odmiany konopi: *Cannabis sativa* (konopie siewne) i *Cannabis indica* (konopie indyjskie). We wszystkich aktualnych źródłach podkreśla się, że *Cannabis sativa* i *Cannabis indica* to nie są odrębne odmiany, ale tzw. morfotypy, a obecnie dostępne surowce to faktycznie hybrydy – mieszanki obu odmian [7, 8]. Konopie wykorzystywane jako surowiec leczniczy muszą być wytwarzane zgodnie z zasadami nie tylko dobrej praktyki rolniczej (ang. Good Agricultural Practices), ale także zgodnie z zasadami GMP (ang. Good Manufacturing Practice – Dobra Praktyka Wytwarzania) obowiązującymi w całym przemyśle farmaceutycznym [9], co zostało podkreślone w ustawodawstwie polskim (Art. 33d. powyżej). Stanowi to duże ograniczenie w pozyskiwaniu tego surowca, gdyż tylko

kilku producentów w Europie ma odpowiednie certyfikaty GMP w odniesieniu do wytwarzania medycznej marihuany.

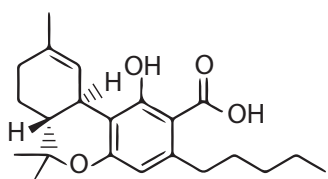
Surowcem farmaceutycznym są wysuszone kwiatostany żeńskie konopi, pozbawione liści i pędów. Są częścią rośliny najbogatszą w substancje biologicznie czynne. Wykryto w nich ponad 100 różnych kannabinoidów, ponad 120 terpenów i różne flawonoidy [5, 7, 8, 10]. Kannabinoidy i terpeny zlokalizowane są przede wszystkim w trichomach – włoskach gruczołowych obecnych w kwiatach. Oleożywica występująca w kwiatostanach żeńskich i kwitnących szczytach roślin nazywa się haszyszem.

Najważniejsze kannabinoidy to delta-9-tetrahydrokanabinol (Δ -9-THC, często zapisywany jako THC), kannabidiol (CBD), kwas kannabidiolowy (CBDA), kannabinol (CBN) oraz kannabigerol (CBG). Strukturę THC i CBD przedstawia Ryc. 1.

Aktywność biologiczna terpenów jest różnokierunkowa. Działają one synergistycznie z kannabinoidami, dlatego ich obecność w produkcie leczniczym jest ważna. Synergistyczne działanie wielu związków sprawia, że surowiec roślinny lub wyciągi są w wielu schorzeniach skuteczniejsze od wyizolowanych pojedynczych kannabinoidów. Pojedyncze kannabinoidy (syntetyczne) znajdują się w produktach takich jak Dronabinol (Marinol), które według klasyfikacji farmaceutycznej nie należą do grupy roślinnych produktów leczniczych.

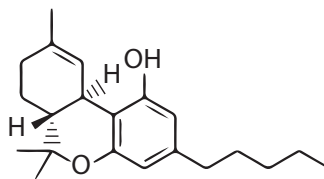
Ryc. 1

KWASY

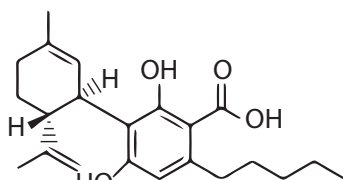


THCA

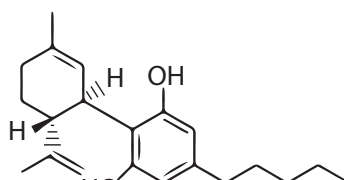
PO DEKARBOKSYLACJI



THC



CBDA



CBD

Ryc. 1. Struktura chemiczna fitokannabinoidów w formie kwasów (THCA i CBDA) oraz formie alkoholi (THC i CBD).

Najważniejsze fitokannabinoidy, naturalnie występujące w konopiach, należą do kwasów organicznych z powodu obecności grupy karboksylowej (Ryc. 1). W leczeniu stosuje się je w formie zredukowanej – po dekarboksylacji, którą prowadzi się w podwyższonej temperaturze, np. podczas waporyzacji. Spalanie surowca w formie papierosów odbywa się w zbyt wysokiej temperaturze i prowadzi do całkowitego rozkładu większości kannabinoidów oraz wytworzenia różnych kanцерогенных substancji. Dlatego nie jest to w leczeniu dopuszczalna metoda użycia surowca [5, 7].

Kwiatostany konopi są stosowane do inhalacji po waporyzacji lub mogą być przyjmowane doustnie, po rozdrobnieniu i umieszczeniu w kapsułkach. Ponadto służą do przetwarzania – przede wszystkim do otrzymywania wyciągów, które następnie wchodzi w skład różnych produktów leczniczych. Między innymi takie wyciągi są składnikiem aerozolu Sativex® do stosowania w jamie ustnej.

Różne odmiany konopi charakteryzowane są przede wszystkim stosunkiem THC/CBD i na podstawie tej wartości dobiera się odpowiednią odmianę do określonego medycznego zastosowania. W Tabeli 1. przedstawiono przykładowe surowce dopuszczone do obrotu w Polsce i w Europie. W Holandii surowiec jest również dostępny w postaci zgranulowanej (poprzedzonej proszkowaniem), co ułatwia dozowanie.

Medyczna marihuana musi być odpowiedniej jakości, którą udowadnia producent na podstawie analizy serii produkcyjnej. Przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ocenia się specyfikację, w której podane są metody analizy i ustalone limity substancji aktywnych oraz zanieczyszczeń, w tym mikrobiologicznych. W odniesieniu do konopi nie ma jeszcze odpowiedniej monografii w Farmakopei Europejskiej, która ustalałaby jakość surowca stosowanego w całej Unii Europejskiej. Taka monografia istnieje w Farmakopei Niemieckiej i najprawdopodobniej zostanie również wprowadzona do Farmakopei Europejskiej w roku 2023. Aktualnie jednak każdy kraj ma odrębne przepisy określające jakość surowca. W Polsce jest to zagwarantowane procedurą rejestracyjną.

Aby osiągnąć niski poziom zanieczyszczenia mikrobiologicznego, szczególnie ważnego przy stosowaniu inhalacyjnym, producenci poddają surowiec sterylizacji promieniowaniem radiacyjnym gamma. Surowiec w postaci „suszu” musi być odpowiednio przechowywany, by nie dopuścić do rozkładu i ulatniania się substancji czynnych. Chroni się go w szczelnych opakowaniach przed światłem, powietrzem i wilgocią [8, 9].

Pacjenci muszą być ostrzegani, że surowiec obecny w obrocie pozaaptecznym nie jest standaryzowany i często jest zanieczyszczony metalami ciężkimi, pestycydami oraz mikroorganizmami [9, 11].

Dekarboksylacja i waporyzacja

Przy inhalacyjnej aplikacji medycznej marihuany oraz przy sporządzaniu przetworów bardzo ważne jest stosowanie podwyższonej temperatury, która prowadzi do transformacji fitokannabinoidów do aktywnych kannabinoli [10, 12].

Jak wspomniano powyżej, w świeżym surowcu roślinnym kannabinoidy występują w formie kwasów – grupa karboksylowa jest przyłączona do pierścienia fenolowego (Ryc. 1). Pod wpływem ogrzewania lub długiego składowania te kwasy ulegają dekarboksylacji – ugrupowanie COOH zostaje usunięte i kwas Δ -9-tetrahydrokannabinolowy (THC-A) jest przekształcany do Δ -9-tetrahydrokannabinolu (THC), a kwas kannabidiolowy (CBD-A) do kannabidiolu (CBD). W suszu występują obok siebie formy kwasowe i alkoholowe.

Wraz ze wzrostem temperatury rośnie wydajność procesu dekarboksylacji, a jego czas ulega skróceniu [12]. W temperaturze ok. 100°C w ciągu ekstrakcji przez kilkadziesiąt minut tylko ok. 10–30% związków ulega dekarboksylacji. Potrzebne są więc wyższe temperatury, by w krótszym czasie uzyskać bardziej wydajną dekarboksylację. Na przykład podczas ogrzewania wyciągów etanolowych z olejem wystarczy 30 minut w temperaturze ok. 145°C (Ryc. 2). A w czasie waporyzacji, gdy temperatura w komorze z suszem wynosi ok. 200°C, proces ten odbywa się niemal natychmiast.

Waporyzatory (parowniki) to urządzenia podgrzewające powietrze do temperatury ok. 185–225°C (czasami podaje się węższy zakres 190–210°C). Takie gorące powietrze przepływa przez komorę, w której umieszczony jest surowiec – odpowiednio rozdrobniony kwiatostan konopi. W tej temperaturze nie tylko dochodzi do szybkiej dekarboksylacji kwasów THCA i CBDA do aktywnych kannabinoli (THC, CBD), ale także do odparowania tych ostatnich, ponieważ temperatura wrzenia THC to 157°C, a CBD – 160–180°C [13]. Powstała mieszanina powietrza z parami wyekstrahowanych związków jest wdychana, lecz wcześniej musi być ochłodzona – w balonie o dużej powierzchni kontaktu z otoczeniem (np. waporyzator Volcano®) lub w module chłodzącym (waporyzatory przenośne, np. Mighty Medic®).

W komorze waporyzatora zazwyczaj umieszcza się 50–100 mg kwiatostanu. Ponieważ lekarz przepisuje odpowiednią dawkę, należy tę ilość wcześniej odmierzyć, a nie kierować się tylko pojemnością specjalnej komory-kapsułki, w której umieszcza się „susz”.

Im bardziej będzie rozdrobniony surowiec, tym skuteczniejsza i szybsza będzie „ekstrakcja”, dlatego jako akcesoria do waporyzatorów oferowane są specjalne młynki. Nie zaleca się jednak bardzo silnego proszkowania, ponieważ w czasie takiej operacji dochodzi też do przedwczesnego ulatniania się lotnych związków. Prawdą jest jednak, że nawet pył odsiewany w młynkach może być użyty do waporyzacji.

Po jednokrotnej waporyzacji nie zawsze trzeba usuwać surowiec z komory, ponieważ nie wszystkie związki są z niego odparowane. Waporyzację można prowadzić jeszcze nawet kilkakrotnie, ale nie będzie to już inhalacja powtarzalna [5]. Wskazówką, czy można jeszcze wykorzystać surowiec, jest jego kolor – nie powinien być brunatny.

Do waporyzacji można również użyć wyciągów – olejowych, etanolowych lub nawet wodnych, ale wyłącznie, gdy dopuszcza się taką możliwość w instrukcji przygotowanej przez producenta urządzenia. Do dozowania płynnego produktu służą podkładki absorpcyjne wykonane z włókna stalowego – po aplikacji 2–10 kropli wyciągu umieszczone są w komorze.

Dekarboksylacja zachodzi nie tylko w czasie waporyzacji, ale również prowadzi się ją, przygotowując surowiec do ekstrakcji lub po ekstrakcji. Sposób dekarboksylacji po ekstrakcji opisano w punkcie „Standaryzowane wyciągi w olejach”. Przed ekstrakcją wodą lub przed sporządzaniem nalewki można ogrzewać kwiatostany przez 15–20 minut w temp. 130–140°C lub przez 1–2 h w temp. 100–110°C. Wyższa temperatura (powyżej 150°C), przekraczająca temperaturę wrzenia kannabinoidów, spowoduje ich ulatnianie. Taki surowiec po obróbce cieplnej zaleca się nawet podawać doustnie, bez ekstrakcji – umieszcza się go po sproszkowaniu w kapsułkach żelatynowych (np. po 50 mg).

Jak wiadomo, dla efektu leczniczego ważne są również terpeny, ale są to związki lotne i w trakcie ogrzewania surowca łatwo się ulatniają. Na przykład 50% terpenów ulega utracie podczas ogrzewania kwiatostanów z wodą we wrzeniu przez pięć minut. Jednak przy waporyzacji terpeny są wdychane i nie są tracone.

Wyciągi

Jak już wcześniej zaznaczono, wysuszony kwiatostan służy do waporyzacji, a wyciągi mogą być stosowane w różnych postaciach leku, służących do podawania różnymi drogami.

Wyciągi sporządza się na wiele sposobów. Do ekstrakcji stosuje się wysuszony kwiatostan odpowiednio rozdrobniony. Zasadą jest, że nie proszkuje się surowca przed ekstrakcją, ponieważ wytrawianie jest wtedy nieselektywne (za dużo komórek roślinnych zostaje uszkodzonych, a do ekstraktu przechodzą substancje balastowe).

Wyciągi wodne (odwary)

Zalewając suchy surowiec gorącą wodą (tak jak parzenie herbaty), uzyska się bardzo małą moc wyciągu, ponieważ substancje czynne w konopiach są nierozpuszczalne

w wodzie, więc ich stężenie będzie małe. Poza tym będą to w dużym stopniu formy kwasów, a nie kannabinoli. Zwiększamy stopień wytrawienia i dekarboksylacji poprzez utrzymanie zalanego surowca prawie we wrzeniu, pod przykryciem, przez 15–30 minut. Co ważne, dawka wysuszonego surowca jest w tym sposobie ekstrakcji dużo mniejsza niż w typowych herbatkach z innych ziół – ma to być 100 mg w 100 ml wody (tzn. 1:1000, gdy dla innych ziół taka proporcja może wynosić nawet 1:10). Dopuszcza się też stosunek 1:100 [14, 15]. Mimo tak małego stosunku surowca i wody ekstrakcja substancji czynnych (podobnie jak i dekarboksylacja) jest niekompletna – ustalono, że w ten sposób ekstrahuje się tylko około 18% THC i 14% THC-A. Aby uzyskać większe rozpuszczenie kannabinoidów w ekstrakcie, poleca się dodawanie do ogrzewanej mieszaniny niewielkiej ilości masła, oleju, śmietany lub mleka. Tak sporządzony wyciąg po ochłodzeniu służy do podania doustnego.

Uzyskanego wyciągu wodnego nie powinno się przechowywać lub należy ograniczyć czas przechowywania do 24 godzin (w lodówce) – już po 3 dniach zawartość THC spada poniżej 65% w stosunku do oznaczanej w świeżym odwarze [14, 16].

Nalewki

Nalewki są wymienione w znowelizowanej Ustawie o przeciwdziałaniu narkomanii jako forma przetworu z konopi. Są to niezagęszczone etanolowe wyciągi. Zawartość kannabinoidów w nalewce będzie większa niż w odwarze wodnym, ponieważ związki te lepiej rozpuszczają się w etanolu. Mimo tego będą to nadal preparaty znacznie rozcieńczone i wymagające podawania w większej dawce niż roztwory olejowe zagęszczonych wyciągów, omówione poniżej. Nalewki się nie ogrzewa, dlatego zapewnia się w niej maksymalną obecność THC i CBD poprzez ekstrakcję surowca poddanego dekarboksylacji przez ogrzewanie. Nalewki pacjent przyjmuje doustnie; może to być też podanie podjęzykowe. Handlowe preparaty w postaci nalewek nie są dostępne.

Wyciągi gęste

Kannabinoidy to związki lipofilowe, co oznacza, że dobrze rozpuszczają się w etanolu i w olejach. Jako ekstrahent stosowany jest przede wszystkim etanol, ale może być to też heptan, ciekły butan lub propan; rośnie też użycie do ekstrakcji dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym [8, 17]. Ta ostatnia metoda prowadzi zawsze do uzyskania suchego ekstraktu – ekstrakcję prowadzi się pod wysokim ciśnieniem, ponieważ wtedy dwutlenek węgla staje się cieczą, ale po doprowadzeniu ekstraktu do ciśnienia atmosferycznego dwutlenek węgla natychmiast się ulatnia.

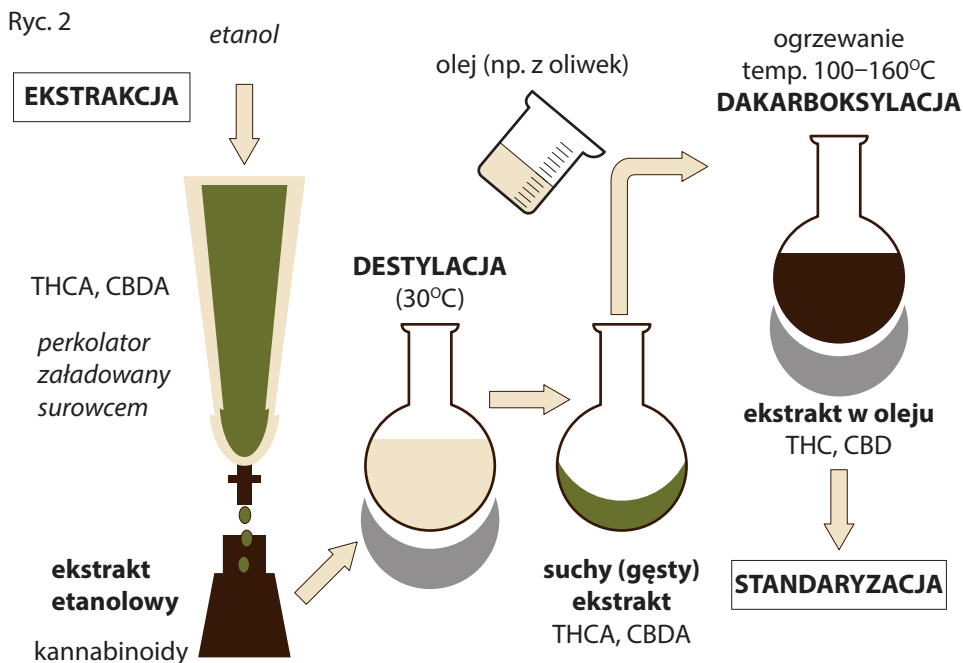
Inne rozpuszczalniki muszą być odparowane przez destylację – zazwyczaj w temperaturze około 30°C. Nie poleca się użycia nafty (lub eteru naftowego), której ciężkie frakcje są trudne do usunięcia podczas destylacji, a pozostałości mogą być toksyczne [17].

Ponieważ ekstrakt po odparowaniu ekstrahentów ma konsystencję oleistą lub woskową, może być błędnie nazywany olejem lub woskiem. W fachowej terminologii najczęściej używa się nazwy „wyciąg gęsty”, ale faktycznie jest to „wyciąg suchy”, gdyż nie zawiera już pozostałości rozpuszczalnika. Wyciągi suche mają postać proszku, więc ze względu na konsystencję powstałą przyjmuje się w odniesieniu do ekstraktu z konopi nazwę „wyciąg gęsty” jako bardziej adekwatną, nawet jeśli nie jest to do końca prawidłowe.

Wyciąg z kwiatostanu konopi otrzymany powyższymi metodami można poddawać oczyszczeniu poprzez usuwanie substancji balastowych – po rozpuszczeniu w etanolu na gorąco cały ekstrakt się rozpuszcza, a po ochłodzeniu wytrącają się substancje lipidowe – lipidy i woski. Po przesączeniu czysty roztwór etanolowy ponownie poddaje się destylacji i uzyskuje się ekstrakt (nadal o konsystencji oleistej) pozbawiony nieaktywnych substancji balastowych.

W ekstraktach wytworzonych w opisanych powyżej procesach kannabinoidy nadal występują przede wszystkim w formie kwasów. W celu otrzymania produktu zawierającego aktywne kannabinoły należy przeprowadzić reakcję dekarboksylacji (Ryc. 2).

Ponadto ekstrakt gęsty nie jest w lecznictwie stosowany bez wcześniejszego rozcieńczenia i standaryzacji, polegającej na doprowadzeniu do odpowiedniego stężenia THC i CBD.



Ryc. 2. Przykładowy proces otrzymywania ekstraktu z marihuany leczniczej w postaci olejowego preparatu poddawanego standaryzacji jako *Cannabis extractum normatum*.

Standaryzowane wyciągi w olejach – *Cannabis extracta normata*

Takie wyciągi są aktualnie dopuszczone do stosowania w leczeniu, obok surowca jako „susu”. Monografia *Cannabis extractum normatum* została zamieszczona w Farmakopei Niemieckiej [18]. W Tabeli 1. przedstawiono przykłady produktów tego typu. Charakteryzują się różnym stosunkiem THC/CBD i służą do stosowania doustnego, rzadziej do waporyzacji lub do sporządzania innych postaci leku.

Na Ryc. 2 przedstawiono przykładowy proces ich otrzymywania – po etapie ekstrakcji i po usunięciu ekstrahentu powstały ekstrakt suchy (gęsty) rozpuszcza się w oleju, a roztwór poddaje się ogrzewaniu (temperatura powyżej do 160 °C) w celu dekarboksylacji kannabinoidów. Dalsze rozcieńczenie olejem lub mieszanie różnych partii produktu prowadzi do otrzymania standaryzowanego ekstraktu (łac. *extractum normatum*, ang. standardized extract) o deklarowanym stężeniu THC i CBD.

Olej z oliwek to olej najczęściej używany w tym celu. Niestety istnieją doniesienia o pacjentach uczulonych na rozpuszczone w nim ekstrakty i dlatego stosowane są też inne oleje (w Farmakopei Niemieckiej wymienione są przykładowo: olej z pestek winogron i olej półsyntetyczny MCT), szczególnie wtedy, gdy ekstrakcję opisaną powyżej prowadzi się w aptece, a nie przemysłowo.

Można zadać pytanie, dlaczego by nie przygotować ekstraktu olejowego w jednym etapie, ogrzewając surowiec w oleju w wysokiej temperaturze. Chociaż kannabinoidy będą w ten sposób szybko wyekstrahowane (jako rozpuszczalne w tłuszczach), a także ulegną dekarboksylacji, to nie odbędzie się etap zagęszczania – i ostatecznie stężenie kannabinoidów będzie niskie, co wymaga przyjmowania przez pacjenta kilkakrotnie większych objętości olejowego ekstraktu. Dlatego łączy się z olejem ekstrakt gęsty – skoncentrowany przez odparowanie etanolu. Można również na tym etapie dobierać odpowiednią ilość oleju i w ten sposób standaryzować, tzn. regulować, całkowitą zawartość kannabinoidów w produkcie.

Wyciągi gęste mieszane z olejami dostępne są w różnym stosunku THC/CBD, lecz ilość oleju nie wpływa na ten stosunek, który wynika tylko z różnej zawartości tych frakcji w surowcu użytym do ekstrakcji. Warunkiem uzyskania powtarzalnej zawartości kannabinoidów jest powtarzalny materiał i procedura. Według Farmakopei Niemieckiej standaryzowane wyciągi powinny być przechowywane w lodówce.

Oleje z konopi

Nomenklatura przetworów z konopi jest zawiła, co w szczególności wynika z używania nazwy „olej” w odniesieniu do różnych produktów. Na Ryc. 3 zostały przedstawione różne przetwory, które mogą być nazywane żargonowo olejami lub olejkami. Jako surowiec do receptury aptecznej może być stosowany tylko opisany powyżej olejowy standaryzowany roztwór wyciągu z konopi (extractum normatum). W aptekach, korzystając z surowca („suszu”) dopuszczonego do przetwarzania, można sporządzić ekstrakt olejowy, który, jak wyjaśniono powyżej, będzie miał niższe stężenie kannabinoidów.

W tym celu można zastosować następującą procedurę: rozdrobniony i rozłożony w cienkiej warstwie kwiatostan ogrzewać w suchym gorącym powietrzu (np. z użyciem sterylizatora powietrznego) w 140°C przez 30 minut; zalać olejem (np. z oliwek) w stosunku 1:10 i ogrzewać w temperaturze 100°C przez ok. 120 minut. W ten sposób uzyskiwano wyższą wydajność ekstrakcji niż przy zastosowaniu wody: ekstrahowano z surowca około 62% THC i 62% THC-A [14, 19].

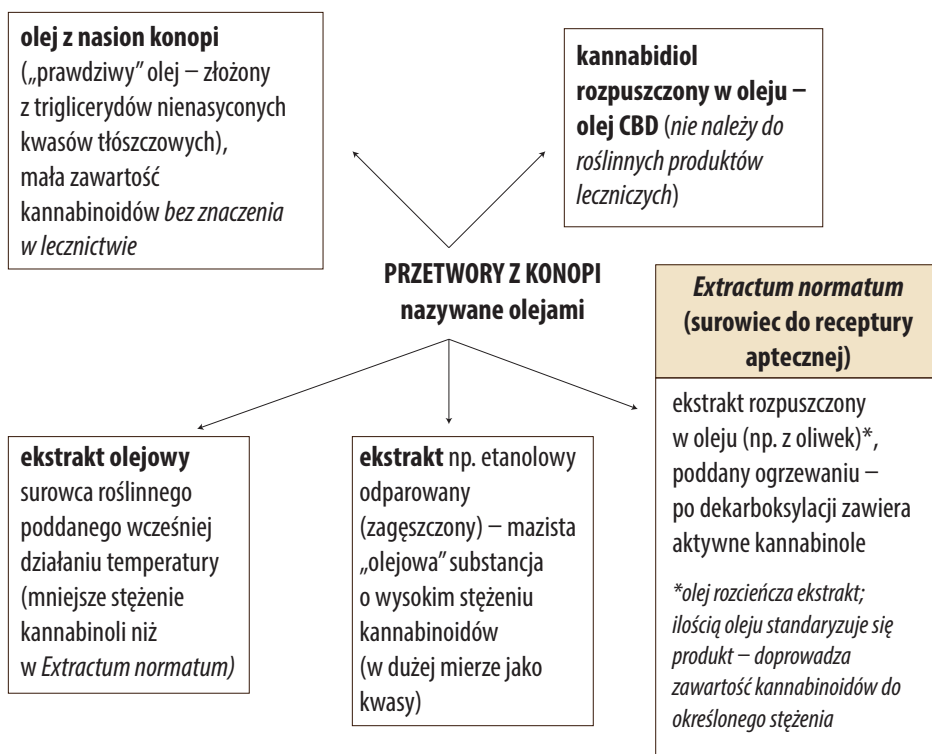
Obok olejowych produktów zawierających THC, przeznaczonych do zastosowań medycznych, dostępny jest jako suplement diety, a więc bez ograniczeń, olej

kannabidiolowy (olej CBD) o zawartości THC poniżej 0,2%. Pozyskuje się go poprzez ekstrakcję kwiatów konopi bogatych w kanabidiol i rozpuszczanie ekstraktu w oleju, tak jak opisano powyżej. Z kolei ekstrakt zagęszczony, niepoddawany rozcieńczeniu i standaryzacji, o bardzo wysokim stężeniu THC jest nazywany olejem haszyszowym (woskowata lub półstała konsystencja) i jest produktem nielegalnym.

Sprawę terminologii komplikuje fakt, że „prawdziwy” olej z konopi można uzyskać przez tłoczenie nasion konopi. Taki olej ma zastosowanie przede wszystkim w kosmetykach. Poprzez destylację z parą wodną kwiatostanów lub liści konopi przemysłowych można uzyskać również aromatyczny olejek eteryczny, który wykazuje silne działanie przeciwbakteryjne.

Z powodu licznych niejasności stanowisko w sprawie terminologii opublikowała w roku 2021 Europejska Agencja Leków (EMA) [20].

Ryc. 3



Ryc. 3. Różne przetwory z konopi nazywane olejami.

Postacie leków z kannabinoidami

Podstawowe drogi podania kannabinoidów to inhalacja i droga doustna.

Wysuszone i praktycznie nieprzetworzone (tylko rozdrobnione) kwiatostany konopi mogą być stosowane do:

- waporyzacji,
- sporządzania odwarów do picia,
- sporządzania nalewki do podania doustnego,
- rozdozowania do kapsułek żelatynowych – do połykania.

W przypadku podania doustnego zalecane powinno być użycie surowca poddane dekarboksylacji kannabinoidów przez ogrzewanie. Dotyczy to szczególnie dozowania do kapsułek żelatynowych do podania doustnego lub sporządzania nalewki, którą wykonuje się zawsze na zimno.

Surowiec w postaci „suszu” może być poddany przez farmaceutę ekstrakcji olejem, jak opisano powyżej. Również w tym wypadku lepiej, by był to surowiec wcześniej ogrzewany w celu dekarboksylacji. Taki olej może służyć do stosowania zewnętrznego, np. na skórę, jeżeli lekarz zaleci taką drogę podania na zmiany miejscowe. Podanie doustne tego oleju będzie nieprzyjemne smakowo, dlatego w publikacjach proponuje się sporządzanie emulsji [21]. Niestety ekstrakt olejowy musi być wtedy dodatkowo rozcieńczony, co powoduje, że stężenie kannabinoidów jest bardzo małe i pacjent musi przyjmować stosunkowo dużą ilość preparatu, by uzyskać dawkę terapeutyczną.

Farmaceuta może wykonać samodzielnie w warunkach aptecznych ekstrakt zagęszczony (poprzez odparowanie rozpuszczalnika – etanolu) i rozcieńczać go olejem. Na etapie przed ekstrakcją lub po rozcieńczeniu olejem preparat należy poddać ogrzewaniu w celu dekarboksylacji kwasów kannabinoidowych. Otrzymywanie takiego ekstraktu musi obejmować również standaryzację – należy wykonać analizę zawartości kannabinoidów. W ramach receptury aptecznej jest to działanie akceptowalne tylko wtedy, gdy nie ma odpowiedniego ekstraktu dopuszczonego do obrotu, produkowanego w warunkach przemysłowych.

Standaryzowany zagęszczony ekstrakt w oleju (*Extractum cannabis normalium*) – będący przetworem dopuszczonym do obrotu lub wykonywany w aptece – może być podawany [19]:

- doustnie – w postaci kropli (pod język lub doustnych),
- inhalacyjnie w trakcie waporyzacji – rzadsza forma,

albo jest wykorzystany do sporządzania leku recepturowego:

- doustnych kapsułek,
- aerozoli do stosowania w jamie ustnej,
- płynów, maści, kremów lub żeli do stosowania zewnętrznego,
- czopków lub globulek,

a także (rzadko):

- kropli lub maści do oczu,
- pastylek do ssania,
- emulsji doustnych,
- maści transdermalnych (na specjalnych podłożach ułatwiających przenikanie przez skórę).

Przy dalszym rozcieńczaniu olejowego preparatu należy użyć olejów lub parafiny płynnej albo dodać emulgatorów, gdyż ekstrakt gęsty, sam lub w nośniku olejowym, nie będzie mieszał się z wodą. W celu uzyskania preparatu do aplikacji w postaci aerozolu należy zastosować rozcieńczanie w etanolu, gdyż nierozcieńczony preparat będzie się trudno dozować z pojemnika z pompką rozpylającą.

Wyciąg w postaci olejowego preparatu trudno jest umieszczać w twardych (dwuczęściowych) kapsułkach żelatynowych, ponieważ może z nich wyciekać ze względu na zbyt małą lepkość. Opracowano sposób „żelowania” oleju przez dodatek krzemionki koloidalnej (5–20 mg na 100–400 µl olejowego ekstraktu w kapsułce) [22]. Przy preparatach podawanych doustnie lub do jamy ustnej wskazane jest użycie substancji smakowych i aromatyzujących.

Suszone kwiatostany konopi muszą być przechowywane w szczelnych, bardzo dobrze zamkniętych opakowaniach, by nie były tracone lotne terpeny i nie dochodziło do kontaktu ze światłem, powietrzem i wilgocią. Płynne preparaty również powinny być przechowywane w szczelnych opakowaniach. Najlepsze są opakowania szklane, ponieważ lipofilowe kannabinoidy łatwo ulegają absorpcji do tworzyw sztucznych – może to prowadzić do zmniejszenia ich stężenia albo też do zmiany właściwości tworzywa.

Termin przydatności leku recepturowego w formie bezwodnej nie powinien być dłuższy niż 30 dni, chyba że przeprowadzono dodatkowe badania – ale również w takim wypadku zaleca się termin ważności nie dłuższy niż 3 miesiące. O małej trwałości wyciągów wodnych (z reguły do 24 godzin) wspomniano już wcześniej.

Różne drogi podania i rodzaj preparatu determinują różną skuteczność wchłaniania kannabinoidów [23–25]. Podaje się, że droga inhalacyjna skutkuje dostępnością biologiczną na poziomie 10–35%, co oznacza, że tylko tak niski procent kannabinoidów obecnych we wdychanej parze wchłania się do krwiobiegu. Niestety po podaniu doustnym dostępność biologiczna jest jeszcze mniejsza (10–20%), co przede wszystkim wiąże się faktem, że kannabinoidy podlegają efektowi pierwszego przejścia w wątrobie. Ponieważ po podaniu doodbytniczym efekt metabolizmu wątrobowego jest znacznie ograniczony, to poziomy leku we krwi mogą być wyższe niż po podaniu doustnym. Preferowane jest też podanie ekstraktów podjęzykowo lub w postaci pastylek – wchłanianie przez błonę śluzową jamy ustnej zachodzi również z ominięciem efektu pierwszego przejścia, a wchłanianie po aplikacji podjęzykowej jest bardzo szybkie.

Po inhalacji z waporyzatora kannabinoidy wykazują aktywność farmakologiczną w CUN już po kilku minutach; działanie utrzymuje się przez 2–4 godz. Po podaniu doustnym działanie jest odczuwalne po 0,5–1 godz., a czasami nawet dopiero po 2 godz., natomiast jest bardziej długotrwałe, bo do 8 godz. Czasami wyrażany jest pogląd, że zaletą podania doustnego jest większa powtarzalność farmakokinetyki, ale nie zostało to potwierdzone i raczej należy tylko wskazać na dłuższe działanie i bardziej stabilny poziom substancji czynnych we krwi.

Wysoka lipofilność kannabinoidów sprzyja przenikaniu przez skórę, stąd też pojawiają się próby podawania kannabinoidów nawet w postaci plastrów transdermalnych [23, 24, 26].

Medyczna marihuana – przetwarzanie w aptekach na świecie

Wydano na świecie bardzo dużo pozycji książkowych i powstało wiele filmów instruktażowych poświęconych przetwarzaniu marihuany. Są one zwykle skierowane nie do profesjonalistów farmaceutów, ale do osób wykonujących te ekstrakty w celach handlowych lub w warunkach domowych. Jednak nie ulega wątpliwości, że dla profesjonalisty krytycznie oceniającego zasób podawanej wiedzy są one często cennym źródłem informacji o ekstrakcji. Mimo tego przede wszystkim należy opierać się na doświadczeniach innych farmaceutów i przemysłu farmaceutycznego oraz na źródłach naukowych.

W wielu krajach zostały powołane oficjalnie instytuty lub agencje zajmujące się standardami leczenia i jakością produktów z konopi, działające pod auspicjami ministerstwa zdrowia lub ściśle współpracujące z nim. Wydaje się, że światowymi liderami w zakresie odpowiednio przygotowanych wytycznych są Kanada, Holandia, Izrael, Niemcy oraz Włochy. Niestety w Polsce nie ma takiej rządowej inicjatywy.

Holandia

Jeżeli chodzi o praktykę wykorzystania substancji roślinnej lub jej przetworów, chyba najwięcej informacji dostarczają źródła holenderskie. W holenderskim ministerstwie zdrowia (Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport) została powołana sekcja ds. medycznych konopi (OMC, ang. Office of Medicinal Cannabis). Prowadzona strona internetowa (english.cannabisbureau.nl) zawiera informacje dla lekarzy, farmaceutów i dla pacjentów [5].

W Tabeli 1. podano produkty dostępne w Holandii. Lekarze mają do dyspozycji pięć preparatów w postaci suszonych kwiatostanów, w tym trzy są w postaci granulowanej. Cena ustalona jest na ok. 28 euro/5 g. OMC nadzoruje produkcję tych produktów i zajmuje się dystrybucją do aptek. Opracowana została monografia zawierająca wymagania jakościowe i metody analizy. Na stronie OMC udostępnione są certyfikaty analityczne wszystkich serii dopuszczonych produktów w postaci suszonych kwiatostanów i są one dostępne do trzech miesięcy po upływie terminu ważności danej serii.

Z tych surowców wytwarzane są przez farmaceutów ekstrakty standaryzowane o różnym stosunku THC/CBD. Przetwarzaniem medycznej marihuany zajmuje się kilka wyspecjalizowanych aptek (m.in. Transvaal Apotheek oraz Clinical Cannabis Care).

Farmaceuta wydaje pacjentowi odpowiedni „susz” lub ekstrakt standaryzowany na podstawie recepty lekarskiej. Receptę mogą przepisywać również lekarze weterynarii. Z użyciem ekstraktów mogą być sporządzane różne postacie leku, jak opisano powyżej, lecz rzadko jest to praktykowane i niemal całkowicie suchy surowiec przeznaczony jest do waporyzacji lub do sporządzania odwaru, a olejowe ekstrakty standaryzowane – do podania doustnego kroplami (zwykle podjęzykowo). Żadnych preparatów nie wolno eksportować, ale pojawiły się pewne oferty oficjalnego dostarczania ekstraktów dla pacjentów z Wielkiej Brytanii i Irlandii (np. z pozwoleniem irlandzkiego ministerstwa zdrowia) [6].

Na stronie internetowej OMC podawane są wskazówki pomocne dla pacjenta, z których może skorzystać również farmaceuta i lekarz. Na przykład radzi się, że odwar (wyciąg wodny) zachowa lepiej stężenie wyekstrahowanych kannabinoidów, jeżeli do jeszcze gorącego odwaru doda się śmietankę w proszku (łyżeczka/litr), co zapobiega wytrącaniu i adhezji substancji czynnych do ścianek naczynia (np. termosu), w którym przez dwa–trzy dni można przechowywać odwar. Smak odwaru można poprawić, dodając cukier, syrop smakowy lub miód.

Niemcy

W Farmakopei Europejskiej dopiero ukaże się monografia kwiatu konopi, która ma obowiązywać w całej Europie jako standard jakości surowca; trudno powiedzieć, kiedy zostanie opracowana taka monografia dla ekstraktów. Tymczasem w Farmakopei Niemieckiej (DAB, niem. Deutsches Arzneibuch) wprowadzono już takie monografie – w 2018 r. *Cannabis flos* [18], a w 2020 r. *Cannabis extractum normatum* i tylko produkty odpowiadające opisanej jakości mogą być stosowane w celach medycznych.

W niemieckiej agencji ds. rejestracji leków (BfArM, niem. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) powstała sekcja Cannabis Agency. Dopuszczono trzy firmy (Aphria RX, Aurora Produktions, Demecan), które mogą produkować medyczną marihuanę, stosując oczywiście zasady GMP i zasady dobrej praktyki dystrybucji (GDP). Określono również wielkość produkcji na 2600 kg rocznie, a cena 1 g wysuszonego kwiatostanu ma wynosić 4,30 euro za 1 gram [27]. Wypisywane recepty podlegają regulacjom stosowanym wobec narkotyków (BtMG).

W DAC/NRF (German Drug Codex / National Drug Formulary) wymienione są cztery rodzaje produktów – kwiatostanów konopi – do użycia w aptekach [28]: kwiatów do waporyzacji (*Cannabis flowers for inhalation after vaporization*), kwiatów do waporyzacji dozowanych po 10–100 mg (*Cannabis flowers in single doses for inhalation after vaporization*), kwiatów do sporządzania odwaru (*Cannabis flowers for tea preparation*) oraz kwiatów do odwarów dozowanych po 250, 500, 750 i 1000 mg (*Cannabis flowers in single doses for tea preparation*). Dodatkowo wskazany jest ekstrakt standaryzowany (*Oily cannabis oil resin solution 25 mg/mL Dronabinol*).

W aptece ekstrakt jest przetwarzany w standardową farmaceutyczną postać dawkowania, taką jak kapsułki lub roztwór w kroplach [29].

Warto również dodać, że w Niemczech powstała instytucja badawczo-edukacyjna Deutsches Institut für Medizinalcannabis (DIFMC), której celem jest ułatwienie dostępu do wyników badań naukowych w dziedzinie konopi medycznych i ich praktycznego zastosowania. Oprócz oceny badań DIFMC inicjuje własne projekty badawcze, a także prowadzi szkolenia zawodowe na temat konopi medycznych zarówno dla lekarzy i farmaceutów, jak i pacjentów. Co ciekawe, informacja na temat tej działalności jest również podana w języku polskim.

Włochy

Włoskie ministerstwo zdrowia wydało rekomendacje dla lekarzy wystawiających recepty na medyczną marihuanę [22].

We Włoszech dopuszczona jest uprawa medycznych konopi jako odmiany FM2 o zawartości THC 5–8% a CBD 7,5–12% oraz odmiany FM1 zawierającej THC 13–20% a CBD poniżej 1% (producent Military Chemical Pharmacological Facility we Florencji). Jednak większość surowca jest importowana z Holandii – w skali roku ponad 700 kg [21, 30].

Podanie doustne zalecane jest jako podstawowy sposób aplikacji, a dopiero w drugiej kolejności inhalacja z waporyzatora. Preferowane są wyciągi wodne – odwary o łagodniejszym działaniu jako bezpieczniejsza forma terapii [22].

Na rynku nie ma dostępnych olejów z ekstraktami; ekstrakty wykonywane są w aptekach przez farmaceutów [30]. Lekarz wskazuje na receptę odpowiedni surowiec, rozpuszczalnik i stężenie kannabinoidów. Recepty mogą być też wystawiane przez lekarzy dentyistów i weterynarzy.

Istnieją apteki we Włoszech, które sporządzają ekstrakty standaryzowane: Bedrocan oil oraz Bediol oil, z odpowiednich gatunków wysuszonych kwiatostanów pochodzących z Holandii (Tabela 1.). Używane oleje to olej z oliwek, z orzeszków ziemnych oraz półsyntetyczny farmakopelny olej MCT (ang. Medium Chain Triglycerides). Wykonywane są też nalewki w stosunku 1:10 (zawartość THC 0,4% i CBD 0,8%). Farmaceuci zajmują się również rozdrabnianiem suchego surowca – do waporyzatorów lub do odwarów. Tę czynność, jako obarczoną ryzykiem pylenia, należy wykonywać pod wyciągiem, w przeznaczonym do tego celu miejscu w aptece [30].

W leczeniu jaskry (ang. glaucoma) stosuje się medyczną marihuanę w postaci preparatów doustnych oraz miejscowo – jako recepturowe krople do oczu [23, 31]. Ponieważ ekstrakt nie rozpuszcza się w wodzie, farmaceuta stosuje jako rozpuszczalnik parafinę, ale podejmowane są także próby zwiększania rozpuszczalności kannabinoidów w wodzie dzięki dodatkowi cyklodekstryn.

Prawo wymaga, by sporządzony w aptece ekstrakt był standaryzowany, a więc musi być dokonana analiza chemiczna zawartości kannabinoidów (apтека posiada aparat HPLC lub zleca analizę we współpracującym laboratorium, np. uniwersyteckim). Zawartość kannabinoidów musi mieścić się w granicach $\pm 10\%$ deklarowanej zawartości.

Powstało kilka publikacji naukowych na temat procedur ekstrakcji, łącznie z badaniami trwałości – ekstrakty w oleju z oliwek były trwałe przez 180 dni. Jako regułę przyjmuje się jednak, że termin ważności preparatów recepturowych nie powinien być dłuższy niż 90 dni [21].

Ponieważ olejowe ekstrakty są nieprzyjemne w smaku, opublikowano również sposób sporządzania kapsułek wypełnionych olejowym ekstraktem, którego lepkość zwiększono poprzez dodanie krzemionki koloidalnej (składnik

występujący w wielu innych lekach), a także podjęto próbę opracowania recepturowej formy emulsji o/w stabilizowanej poloksamerem [21, 22].

Australia

W aptekach australijskich farmaceuci na podstawie recepty lekarskiej wydają z aptek „susz” lub ekstrakty wytwarzane przemysłowo i dopuszczone do obrotu [32, 33]. Pharmacy Board of Australia zaznacza, że sporządzanie leków recepturowych z THC powinno odbywać się tylko wyjątkowo – gdy nie ma odpowiedniego produktu na rynku, np. o specyficznym stosunku THC/CBD, lub gdy pacjent jest uczulony na olej użyty w produktach gotowych. Preparaty muszą być wykonywane na indywidualną receptę dla pacjenta, nigdy na zapas. Istnieją producenci różnych olejowych ekstraktów, którzy szczególnie poddają krytyce próby wytwarzania ekstraktów w aptekach, w ramach receptury aptecznej [34]. Argumentem jest m.in. brak odpowiedniej analizy ilościowej takiego leku.

Wśród postaci leku sporządzanych w aptece wymienia się maści lub kremy, a także pastylki do ssania dla dzieci (ang. lozenges). Na rynku dostępne są czopki i globulki zawierające 10 mg THC [35, 36]. W tej formie występują również ekstrakty z THC na rynku kanadyjskim, ale nie są traktowane jako produkty lecznicze i nie mogą zawierać deklaracji zdrowotnych [37].

Receptura apteczna marihuany leczniczej w Polsce

Zarejestrowane w Polsce gotowe leki zawierające kannabinoidy to Epidyolex® – roztwór doustny – i Sativex® – aerozol do stosowania w jamie ustnej [38]. Ten pierwszy to olejowy roztwór wyizolowanego związku – kannabidiolu, a Sativex® to roztwór etanolowy wyciągu gęstszego z kwiatu i liści *Cannabis sativa* o stosunku THC/CBD ok. 1:1. O wiele większe możliwości terapeutyczne dają preparaty recepturowe.

Według ustawy Prawo farmaceutyczne (Art. 95) pacjent musi otrzymać lek recepturowy w każdej aptece: „Jeżeli w aptece ogólnodostępnej brak poszukiwanego produktu leczniczego, w tym również leku recepturowego, farmaceuta powinien zapewnić jego nabycie w tej aptece w terminie uzgodnionym z pacjentem”. Oznacza to, że każda apteka musi wydać pacjentowi również medyczną marihuanę. W praktyce oczywiście jest inaczej, co jest niezgodne z aktualnym prawem. Tylko niektóre apteki mają w ofercie *Cannabis flos*, a jeszcze mniej zapewni pacjentowi ekstrakt. Niestety prawdopodobnie nie więcej niż kilka aptek będzie w stanie wykonać lek recepturowy (np. kapsułki lub krople do

oczu), korzystając z ekstraktu, ale też prawdą jest, że lekarze raczej nie przepisują pacjentom innych form podania niż surowiec do waporyzacji lub ekstrakt jako krople doustne.

Aktualnie prawdopodobnie tylko jedna apteka wykonuje z surowca ekstrakt na podstawie standardowej procedury i analizuje każdą partię metodą HPLC. Oczywiście sytuacja zmienia się dynamicznie i wprowadzenie w 2022 r. ekstraktów wytwarzanych w warunkach przemysłowych uniezależnia recepturę apteczną od takich działań, chociaż może zaistnieć konieczność uzyskania ekstraktu w innym stosunku THC/CBD niż dostępny w formie surowca do receptury aptecznej (Tabela 1.).

Należy zaznaczyć, że nie dopuszcza się wykonywania leków z marihuaną medyczną „na zapas” – byłby to lek apteczny, a w Ustawie [1] mowa tylko o leku recepturowym – nie tylko wydawanym, ale też sporządzanym na podstawie indywidualnej recepty lekarskiej.

Według monografii Farmakopei Polskiej („Leki sporządzane w aptecę”) następujące czynności uznaje się za sporządzanie preparatów farmaceutycznych [4]:

- a. sporządzanie leków z użyciem substancji do celów farmaceutycznych;
- b. odtwarzanie lub przetwarzanie leków gotowych, co może wymagać dodania jednego lub kilku składników;
- c. rozdozowywanie lub przepakowanie leków gotowych, produktów pośrednich lub substancji, a także oznakowanie / zmiana oznakowania pojemników leków;
- d. sporządzanie leków z przeznaczeniem do badań naukowych oraz do eksperymentów medycznych, jeżeli dopuszczone jest ich sporządzanie w aptecę;
- e. przygotowywanie do użycia wyrobów umożliwiających stosowanie leków (np. zakraplacze, aplikatory, dozowniki).

Sporządzanie preparatu farmaceutycznego obejmuje przede wszystkim następujące etapy: przygotowanie materiałów, mieszanie i łączenie składników, pakowanie i oznakowanie, a także związane z tym czynności kontrolne oraz dokumentowanie [4].

Z powyższego wynika, że wydawanie pojemnika z „suszem”, zakupionym przez aptekę jako surowiec do receptury aptecznej, nie stanowi czynności kwalifikowanej jako sporządzanie leku recepturowego. Powinno przynajmniej nastąpić przepakowanie lub rozdozowanie, chociaż w odniesieniu do wyłącznie przepakowania inspekcja farmaceutyczna wyrażała już wątpliwości [38].

Farmaceuta, wydając suszony kwiatostan, musi też potwierdzić jego jakość poprzez ocenę wizualną i na podstawie zapachu. Należy ocenić, czy produkt nie wykazuje cech sfałszowania, a to wymaga otwierania wydawanego opakowania.

Wysuszony kwiatostan, rozdrabniany lub nie, musi być wydawany w opakowaniach niedopuszczających wilgoci, światła i ulatniania się olejków. Nie są więc odpowiednie torebki papierowe. Aktualnie dostępne są w hurtowniach słoiczki z tworzywa sztucznego z nakrętką z zabezpieczającą aluminiową membraną (minimalna pojemność to nawet 1–2 g) albo, do surowca dozowanego – saszetki aluminiowe do grzewania [38]. Oczywiście bardzo ważne jest właściwe oznakowanie preparatu po przepakowaniu. Przed wydaniem go pacjentowi należy sprawdzić poprawność informacji na dołączonej etykiecie.

Etykieta powinna być czytelna; zalecana jest etykieta drukowana. Należy podać skład preparatu, a w przypadku przepakowanego lub rozdozowanego kwiatostanu – pełną nazwę surowca do receptury aptecznej, ze wskazaniem zawartość THC i CBD. Ponadto, zgodnie z zapisami Farmakopei Polskiej, etykieta powinna zawierać:

- a. nazwę i adres apteki;
- b. imię i nazwisko osoby, dla której lek jest przeznaczony;
- c. imię i nazwisko osoby wystawiającej receptę;
- d. sposób dawkowania oraz sposób stosowania;
- e. datę wykonania leku (przepakowania);
- f. numer kontrolny leku;
- g. datę przydatności do użycia;
- h. dane o warunkach przechowywania leku.

W aptece musi pozostać protokół z wykonania leku (również przepakowania) ze wskazaniem pełnych danych dotyczących użytego surowca, w tym numeru serii.

W Farmakopei Polskiej [4] podane są zasady określania okresu przydatności do użycia leków sporządzanych w aptece. Przydatny jest zapis: „W przypadku, gdy sporządzanie preparatów polega na przepakowaniu leku gotowego, należy zastosować jako maksymalny okres przydatności czas stanowiący 25% okresu pozostającego do upływu terminu ważności leku gotowego lub okres ważności po otwarciu pojemnika, jeżeli taki jest podany przez producenta”. Jednocześnie nie należy jednak przekraczać okresu przewidywanej terapii z użyciem wydawanej ilości preparatu.

Nie jest właściwe odsyłanie pacjenta do internetu, by wybrał jakiś waporyzator z bogatej oferty takich urządzeń w dystrybucji pozaaptecznej. Obecnie waporyzatory są już dostępne w niektórych aptekach, ale zarówno pacjentom, jak i farmaceutom lub lekarzom nie jest łatwo zorientować się, które są dopuszczone do obrotu jako wyroby medyczne. Producenci powinni wyraźnie zaznaczać ten fakt, najlepiej podając klasę wyrobu medycznego. Sam znak CE lub stosowane terminy

(np. „waporyzator medyczny” lub „urządzenie medyczne”) nie oznaczają, że jest to produkt zarejestrowany jako wyrób medyczny.

Aby farmaceuci byli bardziej zaangażowani w recepturę medycznej marihuany i edukację pacjenta, konieczna jest ścisła współpraca z lekarzami i opracowanie receptariusza oraz standardów dla farmaceutów. Dużo wątpliwości powstaje przy niewystandaryzowanym zapisie na receptę. Nie jest właściwe zapisywanie w receptę tylko ilości suszonego surowca i wskazania dawkowania, np. 0,2 g 3 razy dziennie. Należy wskazać koniecznie drogę i sposób aplikacji.

Nie jest jasne, czy farmaceuta powinien przygotować kwiatostan w formie rozdrobnionej i w jakiego typu kapsułkach może wydawać surowiec do waporyzacji. Jeżeli lekarz zaleci sporządzanie z wysuszonego kwiatostanu herbatki (odwaru), farmaceuta mógłby przygotowywać porcje do zaparzania, umieszczając je w saszetkach z perforowanego materiału. Filtry do parzenia odmierzonej dozy są aktualnie oferowane przez jednego z dostawców opakowań farmaceutycznych do aptek.

Ponieważ wprowadzono już do obrotu standaryzowane ekstrakty z marihuany leczniczej (Tabela 1.), łatwiej będzie można wykonywać czopki, globulki i maści. Niestety farmaceuci potrzebują odpowiednich procedur i wytycznych odnoszących się do kontroli jakości.

Zdecydowanie brakuje więc w Polsce nie tylko standardów klinicznych terapii marihuaną leczniczą, ale również receptariusza z przykładami prawidłowo wypisanych recept, a dla farmaceutów – z procedurami wykonania leków recepturowych z tym surowcem. Pozostaje szereg wątpliwości, m.in.:

- W jakiej formie ma być wydawany z apteki surowiec do receptury aptecznej, jeżeli nie został przetworzony?
- Jak farmaceuta może przetwarzać surowiec w celu sporządzania leku recepturowego?
- Jakie warunki muszą być spełnione w celu właściwego wykorzystania surowca farmaceutycznego?

Piśmiennictwo

(strony internetowe – dostęp: 20.08.2022)

1. Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii.
2. Ustawa o refundacji leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
3. Rejestry medyczne. Lista surowców farmaceutycznych. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/lsf>
4. Farmakopea Polska wyd. XII, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2020.
5. Office of Medicinal Cannabis, Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. <https://english.cannabisbureau.nl/>
6. Transvaalapotheek Bereidingsapotheek. <https://www.transvaalapotheek.nl/>
7. Kaczmarczyk-Sedlak I. Lecznicze właściwości konopi i możliwości ich zastosowania w medycynie. *Apothecarius* 47, 29-37 (2017).
8. Lazarjani MP, Young O, Kebede L, Seyfoddin A: Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review. *J. Cannabis Res.* 3, nr 1 (2021), doi: 10.1186/s42238-021-00087-9.
9. Veit M. Quality requirements for medicinal cannabis and respective products in the European Union – Status quo. *Planta Med.* (2022), doi: 10.1055/a-1808-9708.
10. Reason DA, Grainger MN, Lane JR. Optimization of the decarboxylation of cannabis for commercial applications. *Ind. Eng. Chem. Res.* 61, 23, 7823–7832 (2022).
11. Eichler M, Spinedi L, Unfer-Grauwiler S, Bodmer M, Surber C, Luedi M, Drewe J. Heat exposure of cannabis sativa extracts affects the pharmacokinetic and metabolic profile in healthy male subjects. *Planta Med.* 78, 7, 686 – 691 (2012).
12. Casiraghi A. et al. Extraction method and analysis of cannabinoids in cannabis olive oil preparations. *Planta Med.* 84, 4, 242–249 (2018).
13. Technical Data on Cannabinoids. 710Spirits. https://www.nwsci.com/customer/docs/SKUDocs/RMR/Technical%20Data_Extractions_03.28.18.pdf
14. Brunetti P, Pichini S, Pacifici R, Busardò FP, del Rio A. Herbal preparations of medical cannabis: A vademecum for prescribing doctors. *Medicina (Lithuania)* 56, 5. (2020).
15. Baratta F, Simiele M, Pignata I, Ravetto Enri L, Torta R, De Luca A, Collino M, D'Avolio A, Brusa P. Development of standard operating protocols for the optimization of cannabis-based formulations for medical purposes. *Front. Pharmacol.* 10, 701 (2019).
16. Pacifici R, Marchei E, Salvatore F, Guandalini L, Busardo FP, Pichini S. Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis

- tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin. Chem. Lab. Med.* 55, 10, 1555 – 1563 (2017).
17. Romano LL, Hazekamp A. Cannabis oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. *Cannabinoids* 1 (1), 1-11 (2013).
 18. Bekanntmachung zum Deutschen Arzneibuch 2018; Cannabisblüten; 24.04.2018; BAnz AT 24. Apr.2018B5; S1–9 <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/6POHRTfUESwGvNh3Uh6/content/6POHRTfUESwGvNh3Uh6/BAnz%20at%2024.04.2018%20B5.pdf?inline>
 19. Stella B, Baratta F, Della Pepa C, Arpicco S, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid formulations and delivery systems: Current and future options to treat pain. *Drugs* 81, 1513–1557 (2021), <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01579-x>
 20. European Medicines Agency. Compilation of terms and definitions for Cannabis-derived medicinal products. (2021) EMA/HMPC/161753/2020.
 21. Baratta F, Peira E, Maza C, Gallarate M, Brusa P. Cannabis-based oral emulsion for medical purposes to meet the needs of patients: Formulation, quality and stability. *Pharmaceutics*, 14, 3 (2022).
 22. Baratta F et al.: Cannabis-based oral formulations for medical purposes: Preparation, quality and stability. *Pharmaceutics*, 14, 2, 1–16 (2021), doi: 10.3390/ph14020171.
 23. Grotenhermen F.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin. Pharmacokinet.* 42, 4, 327-60 (2003).
 24. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84, 2477–2482 (2018).
 25. Busardò FP, Pérez-Acevedo AP, Pacifici R, Mannocchi G, Gottardi M, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Poyatos L, Pichini S, et al.: Disposition of phytocannabinoids, their acidic precursors and their metabolites in biological matrices of healthy individuals treated with vaporized medical cannabis. *Pharmaceutics*, 14, 59 (2021).
 26. Mahmoudinoodezh H, Telukutla SR, Bhangu SK, Bachari A, Cavalieri F, Mantri N. The transdermal delivery of therapeutic cannabinoids. *Pharmaceutics*, 14, 2 (2022).
 27. ECA Academy. <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/bfarm-starts-sale-of-medical-cannabis-made-in-germany>
 28. Avoxa – Media Group of German Pharmacists. German Drug Codex (DAC)/Neues Rezeptur Formularium (NRF). 2nd ed. Eschborn: Avoxa – Media Group of German Pharmacists.
 29. Ziegler AS, ed. Cannabis. Ein Handbuch für Wissenschaft und Praxis. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag (2022).
 30. Gonzales M, di Francesco F. Medical cannabis made in Italy. *Manufact. Chemist* (2019) https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Medical_cannabis_made_in_Italy/159779

31. Passani A. et al. Cannabinoids in glaucoma patients: The never-ending story, *J. Clin. Med.*, 9, 12 (2020).
32. Medicines and Poisons Act 2019 https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0025/1158208/fs-unregistered-medicines.pdf
33. Policy Cannabis cannabis. The Pharmacy Guild of Australia https://www.guild.org.au/__data/assets/pdf_file/0013/115114/Medicinal-Cannabis.pdf
34. A guide to medical cannabis in Australia. Honahlee. <https://honahlee.com.au/medical-cannabis-guide-australia/>
35. Praire Grass Pods <https://prairiegrass.com/pods>
36. CANNect Academy. <https://cannectgroup.com/wp-content/uploads/2021/02/CANNect-Group-RACGP-Education-Guide-to-Prescribing-Medicinal-Cannabis.pdf>
37. ACRE – The Australian Center for Cannabinoid Clinical and Research Excellence <https://www.australiancannabinoidresearch.com.au/resources>
38. Rejestry medyczne. Rejestr produktów leczniczych. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
39. Pismo MZ w sprawie leku recepturowego. *Przeg. Farm.* nr 261, 44-45 (2019).
40. Amapack <https://amapack.pl/>

15. Edukacja i pomoc techniczna dla chorych leczonych preparatami konopi – Małgorzata

Czaplińska, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego, EWDOMED Ewa Szulecka Konstancin-Jeziorna; *Agnieszka Leonhard*, EWDOMED Ewa Szulecka Konstancin-Jeziorna

Leczenie preparatami kannabinoidów w znacznym stopniu różni się od konwencjonalnej farmakoterapii. Z uwagi na formy leków, ich zróżnicowanie, dawkowanie oraz drogi podawania konieczna jest zorganizowana pomoc edukacyjna i techniczna dla pacjentów rozpoczynających takie leczenie. Pomoc powinna być dostępna nie tylko podczas wizyty u lekarza, ale również w trakcie dalszej terapii. Wsparcie takie mogą świadczyć lekarze, jednak optymalnym i wypróbowanym rozwiązaniem jest poradnictwo prowadzone przez doświadczone pielęgniarki.

Chociaż status prawny dotyczący poradnictwa pielęgniarskiego w zakresie używania kannabinoidów nie jest szczegółowo sprecyzowany, to proponując poradnictwo pielęgniarskie, można powołać się na wykaz świadczeń zdrowotnych, do których jest uprawniona pielęgniarka po ukończeniu szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie pielęgniarstwa opieki paliatywnej. Obejmują one doraźne modyfikowanie dawki i drogi podawania leków analgetycznych w zależności od stanu pacjenta oraz natężenia bólu [1].

W punkcie konsultacyjnym „Medyczna Marihuana” oraz w Poradni Leczenia Bólu Hospicjum Onkologicznego, a obecnie Ewdomed Ewa Szulecka Konstancin ul. Piłsudskiego 3a chorzy w trakcie terapii preparatami kannabinoidowymi pozostają w kontakcie telefonicznym z pielęgniarką Poradni. Zgłaszane przez nich pytania i problemy dotyczą przede wszystkim sposobu aplikacji, dostępności preparatu w aptekach, działania i używania waporyzatorów. Pacjenci pytają o działania uboczne i wyrażają wątpliwości co do skutków prawnych związanych z jazdą samochodem i podróżowaniem za granicę.

Po 2018 r. (po legalizacji marihuany, a przed wybuchem epidemii COVID-19) praktyką naszej poradni było pierwsze podanie / pierwsza waporyzacja w poradni, w obecności pielęgniarki i lekarza. Podczas waporyzacji chorzy otrzymywali również instrukcje techniczne, jak przygotować surowiec do waporyzacji, oraz wyjaśnienia związane z dalszym dawkowaniem.

Pacjenci cenili sobie ten sposób współpracy i leczenia, chociaż wadą były emocje związane z otoczeniem i obecnością innych pacjentów. W opinii autorek bardziej komfortowym miejscem jest naturalne otoczenie domowe i świadomość możliwości uzyskania porady telefonicznej, która jednak nie zastąpi bezpośredniej instrukcji w czasie pierwszego podania.

W niniejszym rozdziale przedstawiono podstawowe informacje na temat stosowania różnych preparatów medycznej marihuany.

- Preparaty ziołowe – kwiaty *Cannabis sativa* do waporyzacji.
- Leki kannabinoidowe dostępne w Polsce.
- Produkty dostępne na wolnym rynku zawierające kannabinoidy – tzw. olejki CBD.
- Sposoby podawania preparatów.

Preparaty ziołowe

Konopie są sprowadzane do Polski pod warunkiem uzyskania rejestracji w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Trafiają do aptek jako surowiec farmaceutyczny, a następnie mogą być wydawane przez farmaceutów na podstawie recepty wystawionej przez lekarza jako lek recepturowy / produkt leczniczy. W przypadku konopi obowiązuje specjalna recepta Rp_w, analogicznie jak dla innych leków odurzających.

W Polsce najczęściej stosowaną postacią są wysuszone kwiaty konopi *Cannabis sativa* (tzw. zioło, susz). Obecnie dla pacjentów dostępnych jest sześć preparatów ziołowych różnych firm. Dopuszczone są też do obrotu pierwsze ekstrakty jako preparaty olejowe (omówione odrębnie w rozdziale „Receptura apteczna medycznej marihuany”).

Obecnie dostępny jest susz o wystandaryzowanej zawartości podstawowych kannabinoidów THC i CBD w różnych proporcjach. Można je podzielić na dwie grupy:

- z przewagą THC i poniżej 1% CBD: 19% THC, 20% THC, 22% THC,
- o zrównoważonej proporcji THC do CBD: 8% THC / 8% CBD, 8% THC / 7% CBD

Inną postacią zrównoważoną są nabiximole (Sativex®).

Preparaty z przewagą CBD certyfikowane do zastosowań medycznych w Polsce można uzyskać jedynie w postaci kapsułkowanego oleju pod nazwą Epidyolex®, zarejestrowanego jako lek ze wskazaniem w lekoopornej padaczce u dzieci. Niedostępny jak dotąd w Polsce jest certyfikowany susz z CBD. Tzw. olejki CBD i zioła CBD szeroko dostępne na polskim rynku bez recepty nie są certyfikowane jako produkty medyczne i nie są przepisywane przez lekarzy.

Preparaty różnych firm, chociaż mogą być identyczne lub podobne pod względem proporcji THC do CBD, różnią się zawartością innych kannabinoidów oraz terpenów lub flawonoidów, które składają się na tzw. efekt synergii (ang. entourage). Te różnice również mają swoje pewne znaczenie kliniczne.

Wybór odpowiedniego preparatu dla konkretnego pacjenta może wymagać zatem zmiany aktualnie stosowanego preparatu. Jako ogólną wskazówką przy wyborze pierwszego preparatu można kierować się historyczną zasadą, że preparaty pochodzące z odmiany Cannabis indica mają działanie uspokajające, rozluźniające, relaksujące i powinny być raczej stosowane na noc, zaś preparaty Cannabis sativa są pobudzające, aktywujące do działania i zwykle stosowane są na dzień. Można również zakładać, że niektórzy chorzy mogą stosować dwa preparaty: inny na dzień, inny na noc. W akceptacji konkretnego preparatu ziołowego może mieć również znaczenie smak i zapach, co jest czynnikiem bardzo indywidualnym.

Leki kannabinoidowe dostępne w Polsce

Epidyolex® – lek zawierający CBD w postaci roztworu doustnego w dawce 100 mg kannabidiolu w 1 ml. Zarejestrowany do leczenia padaczki w zespole Lennox-Gastauta (LGS) i zespole Dravet (DS).

Sativex® – aerozol do stosowania w jamie ustnej (roztwór), zarejestrowany w Polsce w 2012 r. ze wskazaniem: leczenie spastyczności w stwardnieniu rozsianym (SM). Był testowany, lecz nie został dotychczas zarejestrowany w innych wskazaniach, takich jak leczenie bólów neuropatycznych i nowotworowych. Sativex® jest często stosowany poza wskazaniem, np. w leczeniu bólów nowotworowych lub bólów innego pochodzenia oraz spastyczności spowodowanej innymi niż SM wskazaniami.

Aplikacja preparatu Sativex® polega na rozpylaniu dozy w jamie ustnej, co powoduje, że część leku jest połykana wraz ze śliną, ale część wchłania się przez błonę śluzową do krwiobiegu. Dawkowanie, tak jak w przypadku innych preparatów kannabinoidowych, odbywa się zawsze na zasadzie miareczkowania. Należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać, obserwując uzyskiwanie efekty oraz działania uboczne. Miareczkowanie wstrzymuje się w przypadku uzyskania zamierzonego efektu terapeutycznego lub w razie wystąpienia dokuczliwych

objawów ubocznych. Większość objawów niepożądanych ustępuje samoistnie i nie wymaga leczenia. Po ich ustąpieniu można kontynuować miareczkowanie, jeśli efekt terapeutyczny nie został osiągnięty. Producent nie zaleca przekraczania dobowej dawki 12 rozpyleń/dobę. W miareczkowaniu przyjmuje się, że jedną dawkę stanowi jedno rozpylenie, które zawiera 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD.

Początek pełnego działania występuje po około 15 minutach od rozpylenia. Stąd też oceny skuteczności dawki dokonuje się nie wcześniej niż 15 minut po podaniu. Można stosować miareczkowanie zalecane przez producenta lub inny sposób miareczkowania, np. rozpocząć od jednej dozy sprayu na dobę i zwiększać o jedną dozę każdego dnia, według schematu:

- 1 dzień – 1 dawka;
- 2 dzień – 2 dawki co 12 godzin;
- 3 dzień – 3 dawki co 8 godzin itd., dochodząc nawet do 10 lub 12 dawek/dobę.

Dawkowanie leku Sativex® i uzasadnienie stosowanych dawek opisane jest w badaniu Potenoya i wsp. [2]. Autorzy podają, że najlepsze efekty uzyskiwano, stosując niskie (1–4 rozpyleń/dobę) lub średnie dawki (6–10 rozpyleń) nabiximoli.

W badaniu Falon i wsp. średnia stosowana dawka wynosiła 3,7–6,4 rozpyleń dziennie i była utrzymana przez cztery tygodnie leczenia [3].

Trzeba tu wspomnieć, że w obydwóch badaniach Sativex® stosowany był jako lek w leczeniu bólów nowotworowych, tzn. jako lek uzupełniający – łącznie z opioidami. Tak też jest najczęściej stosowany we współczesnej praktyce leczenia przeciwbólowego. Samodzielny efekt przeciwbólowy THC oceniany jest jako umiarkowany, porównywalny z działaniem przeciwbólowym kodeiny [4].

Produkty dostępne na wolnym rynku zawierające kannabinoidy – tzw. olejki CBD

Olejki CBD dostępne na polskim rynku są intensywnie reklamowane. Są to preparaty produkowane przez indywidualnych producentów, nie posiadają licencji medycznych i są klasyfikowane na ogół jako produkty spożywcze. Niektóre z nich mogą mieć status suplementu diety.

Należy podkreślić, że w Polsce obecnie dostępne są tylko dwa preparaty zawierające CBD i posiadające status leku – Sativex®, spray przezśluzówkowy THC i CBD 1:1, i Epidyolex® (roztwór olejowy) zawierający tylko CBD oraz preparaty ziołowe o statusie produktu leczniczego zawierające THC i CBD 8/8, THC i CBD 8/7. Wszystkie te preparaty otrzymać można tylko na receptę wystawioną przez lekarza.

Preparaty nielicencjonowane medycznie zalecane są przez producentów do leczenia najróżniejszych chorób i dolegliwości, chociaż jedynym zaleceniem udowodnionym w stopniu pozwalającym na rejestrację jako leku jest leczenie ciężkiej lekoopornej padaczki u dzieci (w czerwcu 2018 r. pierwszy lek na bazie CBD – Epidyolex® – został zatwierdzony przez FDA).

CBD (kannabidiol) jest substancją, która nie ma działania psychoaktywnego, nie znajduje się na liście substancji kontrolowanych i w związku z tym może być legalnie i bez specjalnego nadzoru sprzedawana i reklamowana na wolnym rynku. Najczęściej występuje jako roztwór o różnym stężeniu kannabidiolu, z reguły 5–30%, z zaznaczeniem, że zawartość THC nie przekracza 0,3%. Pacjenci stosują te preparaty samodzielnie – na własną rękę.

Pojawiają się jednak zastrzeżenia co do bezpieczeństwa stosowania preparatów osiągalnych na wolnym rynku. Dotyczą braku państwowego nadzoru nad sposobem produkcji, certyfikowania zawartości, także pod względem zawartości substancji toksycznych. Problem ten zauważany jest na całym świecie. Wprawdzie w Polsce nie znamy przypadków niebezpiecznych zatruc, lecz w piśmiennictwie światowym pojawiają się doniesienia o nieprawidłowym oznakowaniu zawartości CBD i THC [4, 5]. Udokumentowano również przypadki zatrucia dzieci przyjmujących CBD, związane prawdopodobnie z zawyżoną ilością THC.

Lekarze powinni zachować ostrożność w zalecaniu tych nielicencjonowanych preparatów CBD, z uwagi na brak dowodów medycznych na wskazania inne niż leczenie padaczki oraz z powodu wątpliwości co do jakości sprzedawanych preparatów i nieustalonego dawkowania w różnych zastosowaniach. Nie bez wpływu na decyzję o rozpoczęciu leczenia pozostają wysokie ceny preparatów.

Lekarze często pytani są przez chorych stosujących olejki CBD na własną rękę o ich interakcje z innymi lekami. Szczególnie dotyczy to leczenia w onkologii. Interakcje takie są możliwe z uwagi na metabolizm CBD z udziałem enzymów wątrobowych i muszą być brane pod uwagę (szczegółowo problem ten został omówiony w rozdziale „Interakcje kannabinoidów”). Z tego względu należy zachęcać pacjentów, aby informowali swoich lekarzy, jeśli stosują takie preparaty.

Sposoby podawania preparatów

Droga wziewna

W odniesieniu do kannabinoidów istnieją różne metody podawania, które w dużym stopniu zależą od właściwości preparatu.

Kannabinoidy rozpuszczone w oleju nadają się do podawania doustnego. Z kolei kwiatostan konopi można przyjmować doustnie w postaci dodatku do wypieków, herbat lub w formie inhalacji (patrz rozdział „Receptura apteczna medycznej marihuany”).

Najbardziej znanym sposobem przyjmowania konopi jest metoda inhalacji, ponieważ w porównaniu z przyjmowaniem doustnym oferuje szybkie działanie. Jest to istotne w przypadku pacjentów cierpiących na ostre dolegliwości. Szybki efekt działania jest dla pacjentów ułatwieniem w ustaleniu dawki. Jeśli po pierwszych minutach (około 15 minut) nie odczuwa się działania leku, można wykonać następne wdechy z waporyzatora.

Istnieją dwie formy inhalowania konopi. Najbardziej rozpowszechnioną jest palenie; dla wielu osób to metoda najprostsza i tania, ponieważ nie wymaga żadnych dodatkowych urządzeń. Jednak palenie („skręty”, fajki, fiki) nie jest metodą akceptowaną i zalecaną przez lekarzy, ponieważ substancje smoliste powstające podczas spalania suszonych kwiatów konopi mogą poważnie szkodzić zdrowiu – dlatego w przypadku medycznego stosowania konopi metoda ta jest odradzana. Szczególnie niekorzystne jest palenie konopi zmieszanych z tytoniem.

Polecaną metodą podawania Cannabis flos drogą wziewną jest metoda waporyzacji. Unika się wtedy wdychania dymu spalonej substancji lub bibułki. Jest to również metoda oszczędna, gdyż jedną porcję kwiatu można wykorzystać do 3–4 razy.

Podczas waporyzacji kwiatostany konopi, ekstrakty konopi czy substancje w czystej postaci, takie jak THC i CBD, są podgrzewane w waporyzatorach. Substancje czynne zostają w tej metodzie przekształcone w aerozol łatwy do wdychania. Aerozol wchłaniany jest przez pęcherzyki płucne i w ten sposób szybko dostaje się do krwioobiegu, w wyniku czego działanie leku rozpoczyna się po 1–2 minutach i osiąga swój szczyt po 10–15 minutach.

Podczas waporyzacji produkt jest podgrzewany do 180–210°C. W tym zakresie temperatur kannabinoidy parują intensywnie, a także ulegają przekształceniu w formę czynną. Nie dochodzi wówczas do procesu spalania surowca lub substancji. Wadą metody jest konieczność użycia waporyzatora – urządzenia, które podgrzewa i umożliwia wdychanie par.

W przypadku inhalacji (waporyzacja i palenie) miareczkowanie powinno zaczynać się od preparatów o niskich stężeniach. EFIC [5] zaleca, by nigdy nie stosować preparatu o stężeniu wyższym niż 12% THC; należy zaczynać od jednej inhalacji dziennie, a następnie zwiększać do maksimum czterech inhalacji dziennie.

W Polsce, z uwagi na dostępność preparatów, stosowany jest susz o wyższych stężeniach, co tym bardziej wymaga przestrzegania zasad miareczkowania i rozpoczęcie pierwszego dnia od jednego wdechu. W przypadku prób z większą liczbą

wdechów podczas jednej sesji bezwzględnie zalecamy 15-minutowy odstęp między wdechami.

Pomimo świadomości, że wdechy nie są dokładnie jednakowe, dawki oblicza się na liczbę wdechów – podobnie jak w przypadku stosowania nabiximoli, gdzie dawką jest jedno rozpylenie.

Droga doustna

Produkty z konopi leczniczych stosowane drogą doustną są wolniej wchłaniane. Należą do nich: oleje THC, oleje CBD, kapsułki, odwary.

Jak wyżej wspomniano, oleje CBD są formą najbardziej znaną i dostępną na wolnym rynku. W niniejszej publikacji trudno jednak wypowiedzieć się szerzej na temat ich stosowania, ponieważ sprzedaż nie podlega kontroli, co pozostaje przedmiotem kontrowersji.

Oleje THC zostały dopuszczone w Polsce do obrotu jako surowiec, są sprzedawane jako leki recepturowe i od niedawna pojawiają się na rodzimym rynku. Mogą być podawane drogą doustną lub podjęzykową.

Ciasteczka, czekolada czy odwary (napary) to formy samodzielnie przygotowywane przez pacjentów. Poniżej przedstawiony jest przykładowy przepis na napar z kwiatostanu:

1. W 500 ml wody w garnku zagotować 500 mg konopi (2 łyżeczki).
2. Napar parzyć 15 minut pod przykryciem.
3. Przełać przez sitko.
4. Przechowywać w termosie, spożyć tego samego dnia*.

*W lodówce może być przechowywany przez 5 dni (bez zmiany składu).

Sugerowane początkowe dawkowanie powyższego naparu (każda modyfikacja dawki wymaga konsultacji z lekarzem) to 200 ml doustnie wieczorem przed snem. W przypadku niedostatecznego efektu można dodatkowo podać 200 ml naparu rano. Szacowany skład: THCA 0,043 mg/ml, THC 0,010 mg/ml.

Początek działania kannabinoidów przyjmowanych tą drogą jest znacznie opóźniony. Biodostępność i czas działania kannabinoidów zależnie od drogi ich podania zostały omówione szczegółowo w rozdziale „Układ endokannabinoidowy i kannabinoidy”.

Podczas stosowania tej drogi podania należy pamiętać o 3–4-godzinnych przerwach między kolejnymi dawkami, aby uniknąć przedawkowania. Biorąc pod uwagę wolniejszy początek działania i dłuższy czas oczekiwania na efekt, przyjmowanie

kannabinoidów tą drogą jest wskazane przede wszystkim w przypadku schorzeń czy objawów przewlekłych.

Ogólne zasady stosowania kannabinoidów [6, 7]:

- Podstawowa zasada leczenia medyczną marihuaną to *start low, go slow*. Oznacza to, że pacjent powinien przyjmować medyczną marihuanę, stopniowo zwiększając dawkę aż do znalezienia najniższej dawki skutecznej.
- Należy określić drogę podawania. W stanach przewlekłych odpowiednie są preparaty doustne o długotrwałym działaniu, jednak powinien być również dostępny preparat działający natychmiastowo w celu złagodzenia objawów.
- Należy określić, czy stan pacjenta wymaga produktu z przewagą CBD, THC, czy ich zrównoważonego stosunku.
- THC należy włączać powoli w dawce 1,5–2,5 mg THC/d. Pierwsze podania THC najlepiej stosować na noc przed snem.
- W przypadku inhalacji pacjenci powinni rozpocząć zażywanie od jednego wdechu, odczekać 10–15 minut, a następnie zwiększać o jeden wdech co 15–30 minut, aż do uzyskania złagodzenia objawów. Nie dotyczy to pierwszego użycia, kiedy zalecamy zastosowanie tylko jednego wdechu, zgodnie z wytycznymi EFIC.
- Jeśli nie uzyskano złagodzenia objawów, należy stopniowo modyfikować dawkę lub wypróbować inny produkt.
- W przypadku przyjmowania kannabinoidów w postaci produktów spożywczych najlepiej poczekać do następnego dnia ze zwiększeniem dawki, aby uniknąć przedawkowania.
- Dawki terapeutyczne konopi ustalane są indywidualnie dla każdego pacjenta.
- Jeśli rozwinię się tolerancja na THC, można zaproponować pacjentowi 48-godzinną przerwę w używaniu leku.
- Typowa dawka doustna może wynosić od 2 do 60 mg THC na dzień.
- Jeśli poprawa nie jest widoczna po 8–16 tygodniach, należy rozważyć przerwanie leczenia lub modyfikację dawkowania bądź drogi przyjmowania.
- Przykład schematu miareczkowania THC (preparaty doustne):
 - ♦ Dni 1–2: 1–2,5 mg raz dziennie przed snem (należy rozważyć mniejsze dawki u osób starszych lub szczególnie obciążonych somatycznie).
 - ♦ Dni 3–4: Jeśli poprzednia dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć o 1,25–2,5 mg przed snem.

- ♦ Dni 5–6: Zwiększenie dawki o kolejne 1,25–2,5 mg przed snem, a następnie rozpoczęcie przyjmowania dawek dziennych.
- ♦ Dalsze zwiększanie dawek – co 2 dni – aż do uzyskania ulgi lub wystąpienia działań niepożądanych, nie przekraczając jednak 15 mg THC/d.

Rodzaje i obsługa waporyzatorów

Do waporyzacji suszonych kwiatów konopi niezbędne są specjalne urządzenia, nazywane waporyzatorami. Na polskim rynku kilku różnych producentów oferuje taki sprzęt. Ważne przy wyborze odpowiedniego modelu jest upewnienie się, że posiada on atest medyczny i został wprowadzony na rynek jako wyrób medyczny. Takie urządzenia są znacznie droższe niż te bez atestu, jednak ich niekwestionowaną zaletą jest bezpieczeństwo, przez co są zalecane przez personel medyczny. Pacjenci mogą je kupić na przykład w aptekach.

W Polsce do użytku domowego dostępne są małe, przenośne waporyzatory, łatwe w obsłudze i wygodne do stosowania nawet poza domem. Innym wariantem są duże, stacjonarne modele przeznaczone do użytku szpitalnego. Zasada ich działania jest podobna i polega na podgrzaniu suszu do temperatury waporyzacji, dzięki czemu zostają uwolnione substancje aktywne w postaci aerozolu, który następnie jest wdychany przez pacjenta.

Przygotowanie suszu *Cannabis flos* do waporyzacji

Rozdrobniony w młynku susz (młynek dołączony jest do waporyzatora) należy umieścić w komorze grzewczej. Nie zaleca się napełniania komory zbyt dużą jego ilością. Susz jest stopniowo podgrzewany, aż do osiągnięcia wybranej temperatury – najczęściej do 180°C, co widać na wyświetlaczu cyfrowym urządzenia. Po osiągnięciu temperatury zadanej w dużym waporyzatorze z balonem, balon wypełnia się aerozolem powstałym w trakcie podgrzewania. Należy wówczas założyć ustnik i rozpocząć inhalację. W małych waporyzatorach przenośnych można od razu rozpocząć inhalację przez ustnik.

Susz z komory grzewczej można wykorzystać do 3–4 razy bez jego wymiany.

Piśmiennictwo

1. Wykaz świadczeń zdrowotnych, do których jest uprawniona pielęgniarka po ukończeniu szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie pielęgniarstwa opieki paliatywnej <https://ckppip.edu.pl/wp-content/uploads/2022/04/specjalizacja-w-dz.-piel.-opieki-paliatywnej-22.pdf> (dostęp: 05. 08.2022).
2. Portenoy RK, Ganai-Motan ED, Allende S et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012; 13: 438–449.
3. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R et al. Sativex® oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain* 2017; 11: 119–133.
4. Bonn-Miller MO i wsp. Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online. *JAMA*. 2017; 318: 1708–1709.
5. Crippa, J.A i wsp. Δ 9-THC intoxication by cannabidiol-enriched cannabis extract in two children with refractory epilepsy: full remission after switching to purified cannabidiol. *Front Pharmacol*. 2016; 7.
6. Noyes R, Brunk SF, Avery DA i wsp. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18(1):84-89.
7. Häuser W, Finn DP, Kalso E i wsp. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018;22:1547–1564.

Doświadczenie autorek:

1. Prowadzenie punktu konsultacyjnego „Medyczna marihuana” od 2015 roku.
2. Od 2017 – sesje z pacjentami stosującymi susz konopi drogą wziewną, edukacja pacjentów w Poradni Leczenia Bólu w charakterze instruktorek.
3. 2016 – organizacja konferencji „Medyczna marihuana: oczekiwania i fakty”.
4. 2018 – organizacja Międzynarodowej Konferencji „Wprowadzenie do medycznych zastosowań marihuany” – polsko-izraelska naukowo-szkoleniowa konferencja dla lekarzy.
5. 2019 – współorganizowanie naukowo-szkoleniowej konferencji dla lekarzy – „Etyczne psychologiczne i praktyczne aspekty medycznych zastosowań marihuany”.
6. Członkostwo w Polskim Towarzystwie Medycznej Marihuany i Leków Kannabinoidowych.

16. Zasady wystawiania i realizacji recept na ziele konopi i jego przetwory – *Agata Jasińska*, Warszawski Uniwersytet Medyczny

W polskim systemie prawnym regulacje dotyczące kannabinoidów stosowanych w celach medycznych, w tym obejmujące zasady wystawiania i realizacji recept zawierających konopie, zawarte zostały w szeregu ustaw i wydanych na ich podstawie aktów wykonawczych. W szczególności kwestie te normują: Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii [1], Ustawa Prawo farmaceutyczne [2], Rozporządzenie w sprawie recept [3], a także Rozporządzenie w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii I i preparatów zawierających te środki lub substancje [4].

Ziele konopi innych niż włókniste oraz wyciągi, nalewki farmaceutyczne, a także wszystkie inne wyciągi z konopi innych niż włókniste stanowią środki odurzające przypisane do grupy I-N [5], która charakteryzuje substancje o najwyższym stopniu ryzyka powstania uzależnienia w przypadku używania ich w celach innych niż medyczne oraz w zależności od zakresu ich stosowania w celach medycznych. Klasyfikacja konopi przewiduje używanie ich wyłącznie w celach medycznych, przemysłowych lub prowadzenia badań [6].

Konopie i ich przetwory mogą stanowić surowiec farmaceutyczny przeznaczony do sporządzania leku recepturowego, czyli produktu leczniczego przygotowywanego w aptece na podstawie recepty lekarskiej [7]. Każdy produkt leczniczy dopuszczony do obrotu posiada określoną kategorię dostępności determinującą m.in. cechy i rodzaj recepty, na której przepisany jest lek. Preparaty zawierające substancje zaklasyfikowane jako środek odurzający zalicza się do kategorii dostępności: „wydawane z przepisu lekarza, zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe, określone w odrębnych przepisach – Rpw” [8]. Oznacza to, że leki na bazie konopi dostępne są dla pacjentów wyłącznie na podstawie recepty uzyskanej od lekarza (bez względu na posiadaną specjalizację) lub lekarza dentysty. Uprawnień do wypisywania recept na produkty lecznicze zawierające konopie

lub jej przetwory nie posiadają: lekarz weterynarii [9], felczer [10], pielęgniarka/położna [11], farmaceuta [12].

Brak wskazań rejestracyjnych do stosowania marihuany w celach medycznych wymaga od lekarza podejmującego decyzję o jej wdrożeniu kierowania się aktualną wiedzą medyczną opartą o najwyższej jakości dowody naukowe. Leczenie z wykorzystaniem ziele konopi lub jego przetworów może być stosowane u każdego pacjenta, który – w ocenie lekarza – może odnieść korzyść z tego typu terapii.

Zasady wystawiania i realizacji recepty zawierającej lek na bazie konopi i jej przetworów:

- Recepty na preparaty zawierające środki odurzające, substancje psychotropowe lub prekursory kategorii 1 są wystawiane zgodnie z odpowiednimi przepisami art. 95b-96b Ustawy Prawo farmaceutyczne [13].
- Na recepcie wystawianej na preparat zawierający środek odurzający lub substancję psychotropową podaje się, oprócz danych określonych w przepisach art. 96a ust. 1 Ustawy Prawo farmaceutyczne oraz art. 96a ust. 1d, 1e lub 8 tej ustawy – jeżeli mają zastosowanie, sumaryczną ilość środka odurzającego lub substancji psychotropowej albo ilość środka odurzającego lub substancji psychotropowej wyrażoną za pomocą ilości jednostek dawkowania oraz wielkości dawki, przy czym dla recepty w postaci papierowej ilość tę podaje się słownie [14].
- Na jednej recepcie można przepisać tylko jeden preparat zawierający środki odurzające; nie można na niej przepisywać innych produktów leczniczych [15].
- Recepta wystawiona na preparaty zawierające środki odurzające grupy I-N może dotyczyć ilości środka nieprzekraczającej zapotrzebowania pacjenta na maksymalnie 90 dni stosowania [16].
- Na preparaty zawierające środki odurzające grupy I-N można wystawić do trzech recept na następujące po sobie okresy stosowania nieprzekraczające łącznie 90 dni stosowania [17].
- Na recepcie lekarz podaje sposób dawkowania [18] obejmujący informację o liczbie jednostek dawkowania i częstotliwości ich stosowania w określonym czasie [19].
- Realizacja recept na kannabinoidy podlega ograniczeniom czasowym. Pacjent może wykupić lek w terminie 30 dni od dnia wystawienia recepty [20].
- Aktualnie leczenie kannabinoidami nie jest refundowane, zatem recepta na lek zawierający ziele konopi lub jego przetwory powinna być wystawiona z odpłatnością 100%.

- Preparaty zawierające środki odurzające nie mogą być przepisane na recepcie transgranicznej [21].
- Produkt leczniczy zawierający substancje odurzające może wydać tylko farmaceuta; uprawnień w tym zakresie nie ma natomiast technik farmaceutyczny [22]. Warto podkreślić, że farmaceuta może odmówić wydania leku m.in. w przypadku uzasadnionego podejrzenia dotyczącego autentyczności recepty lub jego zastosowania w celu pozamedycznym [23].

Poniżej przedstawiona została, krok po kroku, przykładowa procedura wystawienia elektronicznej recepty na ziele konopi w aplikacji gabinet.gov.pl.

Jest to jedna z wielu możliwości wystawienia takiej recepty. Wszystkie systemy służące do ich wypisywania i pozwalające na utworzenie recepty na lek recepturowy mogą być używane do przepisania ziela konopi lub jego przetworów.

Po zalogowaniu do aplikacji i przejściu do modułu wystawiania recept:


1. Wybieramy w menu: „Lek recepturowy”.
2. W polu leku recepturowego wpisujemy „Cannabis” – pojawiają się dostępne rodzaje Cannabis flos.
3. Wybieramy interesujący nas rodzaj suszu.

Lek 1

Gotowy

Recepturowy

Data realizacji od *

03-09-2022
✖ 

4. Wybieramy kategorię dostępności: „Rpw”.

gabinet.gov.pl
gabinet.gov.pl

receptarowy

Data realizacji od *

03-09-2022

Kategoria dostępności: *

Rpw

Składnik: *

Wpisz ręcznie

Skrót dotyczy ilości: ?

Ilość: *

Jednostka: *





g



Substancje odurzające i psychotropowe

5. Wybieramy składnik.



Pojawia się komunikat: Aktualnie system automatycznego wyboru leku generuje błąd. Po wyborze konkretnego preparatu system gubi zawartość THC i CBD.

6. Zaznaczamy box „Wpisz ręcznie” (poniżej podano przykładową zawartość kannabinoidów w suszu).


✕  gabinet.gov.pl
gabinet.gov.pl   

Rpw  

Składnik: *



Kwiat konopi siewnych. Cannabis flos.
Zawartość THC max 22% zawartość  
CBD max 1%

Wpisz ręcznie

Skrót dotyczy ilości: 


Ilość: *

Jednostka: *

g  

Substancje odurzające i psychotropowe

(!) przekroczona dawka substancji

Postać leku 

- Następnie wpisujemy ilość substancji, np. 10 g (należy wpisać ilość marihuany w miligramach, po wpisaniu np. 10 000 system generuje zapis słownie).
- Zaznaczamy box „Substancje odurzające i psychotropowe”.

Ilość: *

Jednostka: *

 ✖ ▼

Łączna dawka substancji czynnej (liczbowo)* ?

Jednostka: *

Łączna dawka substancji czynnej (słownie) *

Substancje odurzające i psychotropowe

(!) przekroczona dawka substancji





Postać leku




M.f.: *

 ▼



9. Wybieramy typ preparatu: „Spec.”


✕  gabinet.gov.pl
gabinet.gov.pl   


(!) przekroczona dawka substancji


Postać leku 

M.f.: *


Spec.  


Ilość opakowań: 


1 


Dawkowanie 


Wybierz ze schowka

Ilość ** 



Jak często ** 



Co ile godzin 

10. Wpisujemy dawkowanie, np.:

gabinet.gov.pl
gabinet.gov.pl

lub/i dodaj opis słowny dawkowania * ?

4 razy dziennie, waporyzacja po 0,25 grama

Poziom odpłatności *

100% (pełnopłatne) ▾

e-recepta do realizacji na 365 dni
 Cito

Informacje dodatkowe/uwagi dla osoby wydającej lek

+ dodaj kolejny lek

* - pole wymagane

** - jedna z sekcji: dawkowanie lub opis słowny dawkowania jest wymagany

Po uzupełnieniu wymaganych pól i autoryzacji receptę można zrealizować w dowolnej aptece.

Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz.U.2020 poz.2050 t.j., ze zm.).
2. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2021 poz.1977 t.j., ze zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie recept (Dz.U.2020 poz.2424, ze zm.).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2006 r. w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii 1 i preparatów zawierających te środki lub substancje (Dz.U.2021 poz.166 t.j.).
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (Dz.U.2022 poz.1665 t.j.).
6. Art. 33 ust. 1 Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii.
7. Art. 33a ust. 1 Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii.
8. §2 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczenia produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności (Dz.U.2016 poz.1769 t.j.).
9. Art. 33b ust. 4 Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii.
10. §3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 r. w sprawie szczegółowych uprawnień zawodowych felczera (Dz.U.2005 nr 45 poz.434).
11. Art. 15a ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 15 lipca 2011 r. o zawodach pielęgniarki i położnej (Dz.U.2022 poz. 551 t.j.).
12. Art. 96 ust. 4 pkt 2 Ustawy Prawo farmaceutyczne.
13. §5 ust. 1²⁾ rozporządzenia w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii 1 i preparatów zawierających te środki lub substancje.
14. §6 ust. 1³⁾ rozporządzenia w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii 1 i preparatów zawierających te środki lub substancje.
15. §6 ust. 2 rozporządzenia w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii 1 i preparatów zawierających te środki lub substancje.
16. §7 ust. 1 rozporządzenia w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii 1 i preparatów zawierających te środki lub substancje.
17. §7 ust. 2 rozporządzenia w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii 1 i preparatów zawierających te środki lub substancje.
18. §7 ust. 3 rozporządzenia w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii 1 i preparatów zawierających te środki lub substancje.
19. §2 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia w sprawie recept.
20. Art. 96a ust. 7 pkt 4 ustawy Prawo farmaceutyczne.
21. Art. 96a. ust. 1b Ustawy Prawo farmaceutyczne.
22. Art. 91 ust. 1 pkt 2 Ustawy Prawo farmaceutyczne.
23. Art. 96 ust. 5 pkt 2 lit. a Ustawy Prawo farmaceutyczne.

17. Regulacje prawne dotyczące medycznych zastosowań kannabinoidów – Krzysztof Krajewski, Katedra Kryminologii, Uniwersytet Jagielloński

Wprowadzenie

Substancje o charakterze psychoaktywnym inne niż alkohol czy tytoń, poczynając od pierwszych lat XX stulecia, objęte są systemem prohibicji, co oznacza zakaz ich wykorzystywania, stosowania i używania w celach rekreacyjnych ze względu na możliwe szkody indywidualne (przede wszystkim zdrowotne, ale nie tylko) i społeczne, do jakich takie ich używanie może prowadzić. Obowiązywanie podejścia prohibicyjnego nie oznacza jednak najczęściej całkowitego zakazu wykorzystywania, stosowania czy używania takich substancji. W wielu wypadkach dozwolone jest ich stosowanie w celach medycznych (terapeutycznych) oraz badawczych.

Zakres i formy dopuszczalnego ich wykorzystywania w celach leczniczych zależą oczywiście od aktualnego stanu wiedzy medycznej w tym zakresie. Na przykład niektóre substancje z grupy opiatów uważane są za substancje o wyjątkowo wysokim potencjale wywoływania uzależnienia i innych poważnych negatywnych konsekwencji indywidualnych oraz społecznych i poddane są bardzo restrykcyjnemu reżimowi kontrolnemu. Mają one jednak cały szereg absolutnie dopuszczalnych zastosowań medycznych, chociażby jako środki przeciwbólowe. Wymaga to oczywiście odpowiednich uregulowań prawnych dotyczących dopuszczalnego zakresu medycznego wykorzystania danego środka czy grupy środków. Dotyczy to także ewentualnych medycznych zastosowań kannabinoidów zawartych w konopiach i ich przetworach. W tym wypadku regulacje prawne, zarówno na poziomie prawa międzynarodowego, jak i prawa krajowego, uwarunkowane są z jednej strony wieloletnimi, niekiedy bardzo gorącymi sporami wśród lekarzy, farmakologów i toksykologów na temat szkodliwości produktów konopi, z drugiej zaś – sporami dotyczącymi ich ewentualnej przydatności w takich czy innych celach terapeutycznych. W każdym jednak wypadku regulacje prawne są tutaj w zasadzie kwestią

wtórny. Kwestią pierwotną i podstawą rozwiązań prawnych jest bowiem przyjęcie określonego stanowiska co do przydatności terapeutycznej tych substancji.

Regulacje konwencji ONZ

Na poziomie prawa międzynarodowego ramy prawne dotyczące kontroli substancji psychoaktywnych określają współcześnie trzy konwencje powstałe pod egidą Organizacji Narodów Zjednoczonych. Pierwsza z nich to Jednolita konwencja o środkach odurzających (ang. Single Convention on Narcotic Drugs) z 1961 r. wraz z protokołem dodatkowym z 1972 r. [1], druga to Konwencja o substancjach psychotropowych (ang. Convention on Psychotropic Substances) z 1971 r. [2], a trzecia to Konwencja Narodów Zjednoczonych o zwalczaniu nielegalnego obrotu środkami odurzającymi i substancjami psychotropowymi (ang. United Nations Convention Against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances) z 1988 r. [3]. Polska jest stroną wszystkich trzech powyższych konwencji.

Pierwsze dwie konwencje poświęcone są przede wszystkim stworzeniu kontroli legalnego obrotu środkami odurzającymi i substancjami psychotropowymi, zarówno na poziomie międzynarodowym, jak i krajowym. Trzecia konwencja, jak wynika z jej tytułu, poświęcona jest zwalczaniu obrotu nielegalnego. Z tych względów, z punktu widzenia poruszanych w niniejszym opracowaniu zagadnień, relewantne są jedynie dwie pierwsze konwencje, w których przedmiotem różnych regulacji są także konopie, ich przetwory i kannabinoidy. Ziele konopi, żywica konopi i inne ich przetwory są przedmiotem regulacji Konwencji z 1961 r., albowiem są one środkami odurzającymi w rozumieniu jej przepisów. Natomiast kannabinoidy, przede wszystkim delta-9-tetrahydrokannabinol (THC), ale także niektóre inne substancje z tej grupy, są przedmiotem regulacji Konwencji z 1971 r., albowiem w rozumieniu jej przepisów są one substancjami psychotropowymi.

Punktem wyjścia uregulowań dotyczących dopuszczalnego zakresu wykorzystania i używania pewnych substancji psychoaktywnych, w tym konopi oraz zawartych w nich kannabinoidów, są postanowienia Jednolitej konwencji o środkach odurzających z 1961 r. Zasada prohibicji sformułowana jest wyraźnie w jej art.4 ust.1 pkt c), który stanowi, iż „Strony podejmą takie kroki prawne i administracyjne, które uznają za konieczne: (...) aby, uwzględniając postanowienia niniejszej konwencji, ograniczyć zbiór, wyrób, wywóz, przywóz, rozprowadzanie, obrót, użycie i posiadanie środków odurzających wyłącznie do celów leczniczych i naukowych”. Wynika stąd, że wszelkie objęte kontrolą międzynarodową substancje psychoaktywne zaliczane do grupy środków odurzających, aczkolwiek zakazane dla celów rekreacyjnych, co do zasady mogą być jednak wykorzystywane właśnie w celach

lecniczych i badawczych. Kwestia prawnej dopuszczalności takich ich zastosowań nie wyczerpuje się jednak w postanowieniach tego tylko przepisu. O tym, jakie środki odurzające poddane są przewidzianej przez konwencję kontroli, oraz w jakim zakresie, decydują bowiem wykazy (ang. schedules) substancji poddanych kontroli, stanowiące załączniki do konwencji. Art.2 Jednolitej konwencji przewiduje istnienie czterech takich wykazów, a zakres wymaganej kontroli związany jest z tym, w którym wykazie dana substancja jest umieszczona. Podstawowy charakter ma wykaz I, najszerszy. Umieszczone są w nim wszystkie substancje poddane kontroli w ramach systemu Organizacji Narodów Zjednoczonych, w stosunku do których obowiązuje ogólna reguła art.4 ust.1 pkt c) konwencji, co znaczy, że mogą one być wykorzystywane w celach medycznych i badawczych. Zabronione jest jedynie ich wykorzystywanie w celach rekreacyjnych. Ziele konopi oraz ich żywica są umieszczone w wykazie I, co oznacza możliwość ich wykorzystywania w celach leczniczych.

Sytuację komplikuje jednak to, iż poza wykazem I konwencja przewiduje jeszcze wykazy II, III oraz IV. Wszystkie substancje umieszczone w tych wykazach są umieszczone także w wykazie I. Jeśli jednak pojawiają się także w wykazie II lub III, oznacza to, że są one poddane łagodniejszym restrykcjom niż te przewidziane generalnie w szczegółowych przepisach konwencji dla substancji z wykazu I. Natomiast umieszczenie substancji z wykazu I także w wykazie IV oznacza, że w jej przypadku mamy do czynienia z zastrzonym w stosunku do reguł generalnych reżimem kontrolnym. W wykazie IV umieszczane są najbardziej niebezpieczne i szkodliwe środki odurzające, które mogą być wykorzystywane tylko w celach badawczych, nie mogą być natomiast używane w celach leczniczych. Umieszczenie substancji w wykazie IV nie ma jednak dla Stron konwencji obligatoryjnych konsekwencji, co było zresztą w trakcie przygotowywania konwencji przedmiotem ostrych sporów. Inaczej mówiąc, Strony nie muszą stosować obostrzeń przewidzianych dla środków z wykazu IV konwencji, a jedynie mogą to zrobić, jeśli uznają za wskazane. Zgodnie bowiem z art.2 ust.5 Konwencji jej Strony mogą stosować do substancji z wykazu IV specjalne przepisy o kontroli, jeśli ich zdaniem jest to konieczne ze względu na szczególnie niebezpieczne właściwości danego środka odurzającego. W konsekwencji Strona konwencji może w stosunku do tych substancji całkowicie zabronić ich zbioru, wyrobu, wywozu i przywozu, obrotu nimi, posiadania lub używania tych środków odurzających, jeśli jej zdaniem warunki panujące w kraju wskazują na to, że jest to najbardziej odpowiedni sposób ochrony zdrowia i dobrobytu publicznego. Inaczej mówiąc, chodzi tutaj o całkowity zakaz jakiegokolwiek wykorzystywania tych substancji. W takiej sytuacji w grę może wchodzić ich wykorzystywanie tylko w takich ilościach, które mogą być potrzebne do badań lekarskich i naukowych, włączając w to doświadczenia kliniczne prowadzone z tymi środkami, dokonywane

pod bezpośrednim nadzorem i kontrolą danej Strony lub podlegające takiemu nadzorowi i takiej kontroli. Nawet więc dalej posunięte restrykcje wynikające z obecności substancji w wykazie IV nie wykluczają całkowicie ich zastosowań medycznych i badawczych, ale ograniczają je w zasadzie do badań laboratoryjnych i klinicznych.

Jak wspomniano wcześniej, w wykazie IV umieszczone są najgroźniejsze środki odurzające, niemające w zasadzie żadnych uznanych przez medycynę zastosowań terapeutycznych, a równocześnie bardzo często wykorzystywane w celach rekreacyjnych i będące przedmiotem nielegalnego obrotu, takie jak heroina czy kokaina. Umieszczenie ich w wykazie IV trudno kwestionować. Inaczej jest w przypadku umieszczenia w wykazie IV także ziela konopi i żywicy konopi. Można nawet abstrahować w tym wypadku od sporów dotyczących ich wykorzystania medycznego. Rzecz w tym, że zrównywanie sposobu prawnego traktowania, a tym samym szkodliwości, z jednej strony konopi, a z drugiej heroiny i kokainy było od lat przez wielu uznawane za dość absurdalne. Spory na ten temat trwały przez niemalże 60 lat od momentu przyjęcia Jednolitej konwencji. Zostały jednak w zasadzie zakończone w grudniu 2020 r. Na skutek decyzji 63/17 podjętej przez Komisję Środków Odurzających Rady Gospodarczej i Społecznej ONZ w czasie jej 64 posiedzenia w dniach 2–4 grudnia 2020 r. konopie i żywica konopi zostały usunięte z wykazu IV Jednolitej konwencji z 1961 r., a więc uchylone zostały w ich przypadku szczególne restrykcje [4]. Ziele i żywica konopi pozostają oczywiście w wykazie I, co oznacza, że są poddane standardowej kontroli, jednak w świetle prawa międzynarodowego dopuszczalne są obecnie ich zastosowania medyczne.

Jak wspomniano wcześniej, delta-9-tetrahydrokannabinol (THC), a także niektóre inne kannabinoidy są przedmiotem regulacji Konwencji o substancjach psychotropowych z 1971 r. Konwencja ta oparta jest na podobnych zasadach prohibicjonistycznych co Jednolita konwencja z 1961 r., a więc generalnie przewiduje ograniczenie wykorzystywania substancji psychotropowych wyłącznie do celów leczniczych. Dla celów tej kontroli konwencja ta posługuje się również czterema wykazami kontrolowanych substancji psychotropowych, przewidując dla umieszczonych na nich substancji zróżnicowany reżim kontrolny. Reżim podstawowy przewidziany jest dla substancji umieszczonych w wykazach II, III i IV. Zgodnie z treścią art.5 ust.2 Konwencji „każda Strona (...) powinna ograniczyć za pomocą środków, które uzna za odpowiednie, wyrób, wywóz, przywóz, rozprowadzanie, magazynowanie, handel oraz używanie i posiadanie substancji umieszczonych w wykazach II, III i IV do celów leczniczych i naukowych”. Natomiast zgodnie z art.5 ust.1 Konwencji substancje umieszczone w wykazie IV podlegają zaostrzonej kontroli, której szczegóły uregulowane są w jej art.7. Najważniejsze jest tutaj

ograniczenie przewidziane w pkt a) tego przepisu, stwierdzające, iż Strony powinny „zabronić wszelkiego używania tych substancji, z wyjątkiem używania ich do celów naukowych lub bardzo ograniczonych celów leczniczych”. Warto więc zauważyć, że Konwencja z 1971 r. nie zabrania całkowicie wykorzystywania delta-9-tetrahydrokannabinolu oraz innych kannabinoidów umieszczonych w wykazie I do celów leczniczych, ale dąży do ograniczenia takiego wykorzystania w większym zakresie i objęcia ich dalej posuniętymi restrykcjami, niż ma to miejsce w przypadku substancji umieszczonych w wykazach II, III i IV. Równocześnie jednak warto zaznaczyć, że określenie „bardzo ograniczone cele lecznicze” użyte w tekście przepisu nie jest sformułowaniem ostrym i precyzyjnym.

Regulacje Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z roku 2005

Konwencje ONZ dotyczące narkotyków i narkomanii ratyfikowane zostały przez przytłaczającą większość członków społeczności międzynarodowej, na skutek czego stanowią one globalne ramy ustawodawstwa narkotykowego i polityki narkotykowej na całym niemalże świecie [5]. Konwencje ONZ nie obowiązują jednak bezpośrednio w porządkach prawnych państw będących ich stronami i wymagają implementacji do prawa krajowego. W polskim porządku prawnym w chwili obecnej podstawowym aktem prawnym implementującym szereg zobowiązań wynikających z faktu, iż Polska ratyfikowała i jest stroną wszystkich trzech konwencji, jest ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii (dalej w skrócie: u.p.n.) z dnia 29 lipca 2005 r. z licznymi późniejszymi zmianami [6]. Jeśli chodzi o poddawanie poszczególnych substancji kontroli mającej na celu ograniczenia zakresu ich legalnego wykorzystywania ustawa ta przyjmuje podobną technikę legislacyjną co konwencje ONZ, tj. posługuje się wykazami środków odurzających i substancji psychotropowych (a od 2015 r. także nowych substancji psychoaktywnych), tworząc różne grupy tych substancji i poddając je zróżnicowanemu reżimowi kontrolnemu [7].

Zgodnie z treścią art.31 ust.1 u.p.n. środki odurzające dzieli się na grupy I-N, II-N, III-N i IV-N w zależności od stopnia ryzyka powstania uzależnienia w przypadku używania ich w celach innych niż medyczne oraz zakresu ich stosowania w celach medycznych. Natomiast art.32 ust.1 u.p.n. stwierdza odpowiednio, iż substancje psychotropowe dzieli się na grupy I-P, II-P, III-P i IV-P, także w zależności od stopnia ryzyka powstania uzależnienia w przypadku używania ich w celach innych niż medyczne oraz zakresu ich stosowania w celach medycznych. W tym kontekście kluczowe znaczenie ma postanowienie art.33 u.p.n. dotyczące bezpośrednio zakresu dozwolonego wykorzystania środków odurzających i substancji psychotropowych zaliczonych do poszczególnych grup. Przepis ten sformułowany

jest w zasadzie w sposób analogiczny do odpowiednich przepisów konwencji ONZ. Ust.1 tego przepisu przewiduje kontrolę standardową dla środków odurzających z grup I-N i II-N oraz dla substancji psychotropowych z grup II-P, III-P i IV-P, które mogą być używane wyłącznie w celach medycznych, przemysłowych lub prowadzenia badań. Natomiast zgodnie z ust.2 tego przepisu substancje psychotropowe z grupy I-P mogą być używane wyłącznie w celu prowadzenia badań, a środki odurzające z grupy IV-N wyłącznie w celu prowadzenia badań oraz w lecznictwie zwierząt.

Z punktu widzenia omawianej tutaj problematyki przez wiele lat, a konkretnie do lutego 2022 r. (o czym dokładniej dalej), istotne było to, że zarówno ziele konopi, jak i żywica konopi stanowiły w rozumieniu ustawy (a po 2018 r. w rozumieniu rozporządzenia Ministra Zdrowia) środki odurzające i zaliczone były zarówno do grupy I-N (tj. środków mogących być wykorzystywanymi do celów medycznych), jak i do środków z grupy IV-N (tj. poddanych zaostrzonemu reżimowi, bez możliwości zastosowań medycznych) [8]. Tak samo jak w przypadku relacji pomiędzy wykazami stanowiącymi załączniki do konwencji ONZ, umieszczenie na wykazie środków podlegających reżimowi obostrzonemu miało oczywiście pierwszeństwo. Delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) zaliczony był do grupy II-P [9], a więc do grupy substancji mogących mieć zastosowania medyczne i terapeutyczne, natomiast szereg innych kannabinoidów został zaliczony do grupy I-P [10].

Istotną zmianę w tym zakresie wprowadziło najświeższe Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 stycznia 2022 r. zmieniające Rozporządzenie w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych z 2018 r. [11]. Zgodnie z treścią §1 pkt 3, podpunkt b) tego rozporządzenia uchylone zostały bowiem liczby porządkowe 11 i 17 wykazu IV-N, czyli z wykazu tego usunięte zostały ziele konopi oraz żywica konopi. Przestały one tym samym być środkami odurzającymi mającymi jedynie zastosowania badawcze i w lecznictwie zwierząt. Od momentu wejścia w życie tego rozporządzenia, co nastąpiło 18 lutego 2022 r., ziele konopi oraz żywica konopi pozostają jedynie w wykazie I-N, a więc figurują wśród środków mogących mieć zastosowania medyczne. Oczywiście powyższa zmiana była konsekwencją wspomnianej wcześniej reklasyfikacji konopi przez Komisję Środków Odurzających Rady Gospodarczej i Społecznej ONZ dokonanej w grudniu 2020 r. Natomiast status prawny delta-9-tetrahydrokannabinolu i niektórych innych kannabinoidów w świetle u.p.n. i Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych pozostaje niezmienny i są one nadal substancjami psychotropowymi sklasyfikowanymi odpowiednio w ramach grup II-P oraz I-P.

Szczególne regulacje dotyczące medycznego wykorzystania kannabinoidów

W chwili obecnej kwestia legalnego dostępu do kannabinoidów w celach terapeutycznych bywa regulowana na świecie w dwojaki sposób. Pierwszy model polega na umożliwieniu dostępu do ziela konopi czy żywicy konopi, a także ewentualnie innych ich przetworów, na zasadzie rekomendacji lekarskiej udokumentowanej receptą lub w inny sposób, która to rekomendacja uprawnia pacjenta albo do zakupu tych substancji w określonych punktach sprzedaży, albo do uprawy roślin konopi (najczęściej w ograniczonej liczbie) na własny użytek. W tym wypadku można rzeczywiście mówić o „marihuanie medycznej”, albowiem tak uzyskiwane ziele czy żywica konopi najczęściej niczym nie różnią się od marihuany rekreacyjnej. Taki model przyjęty był np. w pierwszym tego typu rozwiązaniu wprowadzonym w 1996 r. w USA, w stanie California. Osoby posiadające stosowną rekomendację lekarską mogły zaopatrywać się w ziele konopi „do palenia” albo w ramach specjalnych upraw kolektywnych (ang. cooperatives), albo w specjalnych punktach dystrybucji (ang. dispensaries). W 2005 r. dodatkowo wprowadzona została możliwość indywidualnej uprawy roślin konopi na własne potrzeby. Model ten był następnie powielany – z różnymi odmiennościami szczegółowymi – w wielu innych stanach USA, które poszły w ślady Californii. W niektórych spośród nich przyjmowano dodatkowo regulacje ustanawiające np. maksymalną dopuszczalną zawartość THC w uprawianych roślinach i produktach przeznaczonych do celów terapeutycznych [12]. Taki model spotyka się często z zarzutem, iż prowadzi on w gruncie rzeczy do legalizacji rekreacyjnego używania marihuany wprowadzonej „tylnymi drzwiami”, albowiem ścisły nadzór medyczny nad wykorzystaniem konopi bywa w ramach takich rozwiązań iluzoryczny.

Drugi model polega na umożliwieniu wykorzystania w celach terapeutycznych różnych produktów medycznych będących przetworami konopi do ich doustnego podawania w celach terapeutycznych, oczywiście według wskazań lekarskich. Najczęściej chodzi tutaj np. o saszetki ziołowe do sporządzania odwaru czy kapsułki doustne z suszem. W takim wypadku chodzi nie o korzystanie z upraw własnych, kolektywnych itp., ale o dopuszczenie do obrotu różnego rodzaju produktów medycznych wytwarzanych przez odpowiednie podmioty, w tym firmy farmaceutyczne, po uzyskaniu stosownych zezwoleń i pod odpowiednią kontrolą. Taki model, pozwalający na kontrolę jakości produktów i zawartości substancji czynnych, jest przyjmowany w wielu krajach europejskich. Dlatego np. stosowne przepisy niemieckie przewidują w tym zakresie dopuszczalność krajowych upraw konopi dla celów medycznych, ale pod ścisłym nadzorem Federalnego Instytutu

Leków i Produktów Medycznych (niem. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). Wykluczona jest zatem uprawa indywidualna [13].

W Polsce prace nad regulacjami dotyczącymi medycznego wykorzystania kannabinoidów zapoczątkowane zostały przez poselski projekt ustawy o zmianie Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z 1 lutego 2016 r. [14]. Nowy, proponowany przez projekt poselski art.30b u.p.n. przewidywał, że prowadzone na podstawie przepisów nowelizacji „uprawy konopi oraz zbiór ziela i żywicy konopi, a także ich przetwarzanie, przerabianie i stosowanie pod nadzorem lekarza zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, w celu łagodzenia objawów działań niepożądanych stosowanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, lub jako alternatywa terapeutyczna dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, których skuteczność w indywidualnych wypadkach nie jest wystarczająca” nie stanowią obrotu produktami leczniczymi w rozumieniu Ustawy Prawo farmaceutyczne. Taki obrót przetworami konopi mógłby być realizowany przez grupy samopomocy osób uzależnionych, jednostki naukowe, fundacje, stowarzyszenia i inne podmioty i nadzorowany w ramach specjalnego systemu, określonego – dość dziwacznie – mianem Narodowego systemu monitorowania niedopuszczonych do obrotu produktów konopi stosowanych w celach medycznych. Prowadzenie terapii z zastosowaniem produktów konopi mogłoby być realizowane zgodnie z oceną lekarza w wypadku wystąpienia określonych przepisami wskazań, a placówki i lekarze realizujący terapię musieliby być zgłoszeni do odpowiedniego rejestru. Natomiast uprawa konopi oraz zbiór ich ziela czy żywicy na cele terapeutyczne byłyby dopuszczalne po uzyskaniu zezwolenia właściwego wojewódzkiego inspektora farmaceutycznego, przy spełnieniu określonych warunków, i oczywiście byłyby poddane nadzorowi i kontroli.

Prace parlamentarne nad tym projektem trwały bardzo długo, bo ponad rok, i zakończyły się przyjęciem przez Sejm w dniu 7 lipca 2017 r. stosownej ustawy nowelizującej Ustawę o przeciwdziałaniu narkomanii oraz Ustawę o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [15]. Ostateczny kształt przyjętych przepisów odbiegał znacznie od założeń projektu poselskiego. Uregulowana została kwestia dostępu do odpowiednich produktów leczniczych, ale bez dopuszczalności krajowej uprawy konopi innych niż włókniste. W tym celu zgodnie z wprowadzonym przez nowelizację nowym przepisem art.33a u.p.n. 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 w rozumieniu art.2 pkt 40 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (dalej: u.p.f.) [16]. Zgodnie z przepisami tej ustawy lekiem recepturowym jest produkt leczniczy sporządzony

w aptece na podstawie recepty lekarskiej (art.2 pkt 12 u.p.f.). Oznacza to, że obrót produktami leczniczymi zawierającymi kannabinoidy odbywać się może w Polsce za pośrednictwem aptek. Zgodnie z treścią nowego przepisu art.33b ust.4 u.p.n. do leków recepturowych uzyskanych z zastosowaniem ziela konopi innych niż włókniste stanowiących produkty lecznicze stosuje się art.23a ust.1 pkt 4 u.p.f. Oznacza to, że są one traktowane jako produkty lecznicze zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe wydawane z przepisu lekarza i mające kategorię dostępności Rpw. Przepis art.33b ust.4 zd. 2 u.p.n. dodatkowo stwierdza, iż recepta na lek recepturowy zawierający przetwory konopi nie może być wystawiona przez lekarza weterynarii.

Wykorzystanie ziela konopi innych niż włókniste oraz wyciągów, nalewek farmaceutycznych, a także wszystkich innych wyciągów z konopi innych niż włókniste oraz żywicy konopi innych niż włókniste jako surowca farmaceutycznego przeznaczonego do sporządzania leków recepturowych jest możliwe dopiero po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Uzyskanie takiego pozwolenia wymaga złożenia stosownego wniosku przez podmiot odpowiedzialny w rozumieniu art.2 pkt 24 u.p.f. Zgodnie z tym przepisem podmiotem odpowiedzialnym jest przedsiębiorca w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 6 marca 2018 r. – Prawo przedsiębiorców [17] lub podmiot prowadzący działalność gospodarczą w państwie członkowskim Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, który wnioskuje lub uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Pozwolenie takie wydawane jest na okres pięciu lat (art.33a ust.3 u.p.n.). Wymogi formalne, jakie powinny spełniać wskazane wyżej wnioski, procedurę ich składania i rozpatrywania, a także inne z tym związane zagadnienia formalnej natury regulują przepisy art.33b oraz 33c u.p.n. [18].

Przepis art.33d ust.1 u.p.n. stwierdza, iż wytwarzanie substancji czynnej przeznaczonej do wytwarzania surowca farmaceutycznego w postaci ziela konopi innych niż włókniste oraz wyciągów, nalewek farmaceutycznych, a także wszystkich innych wyciągów z konopi innych niż włókniste oraz żywicy konopi innych niż włókniste, obejmuje rozdrabnianie wysuszonych części roślin oraz wykonywanie operacji fizykochemicznych prowadzących do powstania tej substancji, w tym ekstrakcji, oraz pakowanie w opakowania zbiorcze, która to działalność podlega wymaganiom Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych. Sporządzanie i wydawanie produktów leczniczych – leków recepturowych, jest obwarowane wymogami określonymi w u.p.f. oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 października

2002 r. w sprawie podstawowych warunków prowadzenia apteki [19]. Leki recepturowe sporządzane w aptece są wykonywane w izbie recepturowej przez osoby uprawnione, z surowców farmaceutycznych o potwierdzonej jakości. Wydanie leku recepturowego wymaga sporządzenia m.in. etykiety aptecznej, o której mowa w §7 wspomnianego Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie podstawowych warunków prowadzenia apteki, która powinna określać m.in. sposób użycia leku lub produktu.

Jak wynika jednak z powoływanej wcześniej odpowiedzi Ministra Zdrowia z grudnia 2020 r. na interpelację posłów Jarosława Szachajko i Pawła Szramki na „dzień dzisiejszy konopie medyczne nie są przetwarzane w aptekach, nie sporządza się na ich podstawie innych postaci leków”, a „aptekarze najczęściej wydają nieprzetworzony susz konopny w oryginalnych opakowaniach producenta” [20]. Producentami tymi są podmioty zagraniczne, w związku z czym dodatkowe zastosowanie znajdują tutaj przepisy regulujące wytwarzanie, import i dystrybucję substancji czynnej zawarte w art.51b–51l u.p.f.

Istotny z tego punktu widzenia jest fakt, iż zgodnie z treścią art.45 ust.3 u.p.n. w postaci obowiązującej do dnia 7 maja 2022 r. w Polsce dozwolona była jedynie uprawa konopi włóknistych. Zgodnie natomiast z definicją zawartą w art.4 pkt 5 u.p.n. jako konopie włókniste traktowane były rośliny z gatunku konopi siewnych, w których suma zawartości delta-9-tetrahydrokannabinolu oraz kwasu tetrahydrokannabinolowego (kwasu delta-9-THC-2-karboksyłowego) w kwiatowych lub owocujących wierzchołkach roślin, z których nie usunięto żywicy, nie przekraczała 0,20% w przeliczeniu na suchą masę. Uprawa takich konopi mogła być prowadzona wyłącznie na potrzeby przemysłu włókienniczego, chemicznego, celulozowo-papierniczego, spożywczego, kosmetycznego, farmaceutycznego, materiałów budowlanych oraz nasiennictwa. Natomiast uprawa konopi innych niż włókniste była – i zresztą nadal jest – całkowicie zabroniona (art.45 ust.4 u.p.n.), co oznacza, że nawet na potrzeby przemysłu farmaceutycznego dopuszczalna jest tylko uprawa konopi włóknistych. Co więcej, zgodnie z treścią art.36 ust.1 u.p.n. zbiór ziela lub żywicy konopi innych niż włókniste był – i jest nadal – dozwolony wyłącznie w celu prowadzenia badań naukowych, po uzyskaniu zezwolenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Ponieważ przepis art.33a u.p.n. jako surowiec farmaceutyczny traktuje ziele konopi innych niż włókniste oraz wyciągi, nalewki farmaceutyczne, a także wszystkie inne wyciągi z konopi innych niż włókniste oraz żywicę konopi innych niż włókniste, ale równocześnie uprawa konopi innych niż włókniste była do dnia 7 maja 2022 r. w Polsce zabroniona, oznaczało to, że jedynym źródłem takiego surowca farmaceutycznego mógł być import.

Zgodnie z treścią art.49 ust.1 u.p.n. przepisów dotyczących dozwolonego zakresu upraw konopi włóknistych (art. 45–48 u.p.n.) nie stosuje się do upraw konopi prowadzonych po uzyskaniu zezwolenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego przez jednostkę naukową oraz Centralny Ośrodek Badania Odmian Roślin Uprawnych w ramach działalności statutowej (co wymaga jednak i tak uzyskania odpowiednich zezwoleń). Ponieważ przepis ten mówi o uprawie konopi, a nie jedynie konopi włóknistych, można było więc ewentualnie przyjmować, że jest to tzw. *lex specialis* w stosunku do przepisu art.45 ust.4 10 u.p.n. pozwalający jednak na zasadzie wyjątku uprawę konopi innych niż włókniste. Nie była to jednak interpretacja oczywista. Równocześnie przepis ten nic nie mówi o potrzebach przemysłu farmaceutycznego, a z kontekstu wynika, iż w jego uregulowaniu chodzi wyłącznie o kwestie dopuszczalności upraw w celach badawczych.

Powyższa sytuacja uległa zmianie z dniem wejścia w życie w dniu 7 maja 2022 r. kolejnej nowelizacji Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii dokonanej ustawą z dnia 24 marca 2022 r. o zmianie Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii [21]. Prace nad tą nowelizacją zainicjowane zostały poselskim projektem zmiany Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii wniesionym do łaski marszałkowskiej w dniu 21 lipca 2021 r. [22] zmierzającym do rozwiązania problemów wynikających – zdaniem projektodawców – z braku uregulowań dotyczących kwestii dotyczących upraw i zbioru konopi innych niż włókniste w celu uzyskania surowca farmaceutycznego, tj. braku możliwości korzystania z krajowego, a nie tylko importowanego surowca farmaceutycznego w postaci ziela konopi innych niż włókniste.

Podstawowe zmiany wprowadzone nowelizacją z 24 marca 2022 r. dotyczą przepisu art.36 ust.1 u.p.n. oraz dodania nowego przepisu art.49a u.p.n. Jak wspomniano, zgodnie z obowiązującą przed 7 maja 2022 r. redakcją art.36 ust.1 u.p.n. zbiór ziela i żywicy konopi innych niż włókniste był dopuszczalny tylko w celach badawczych, a równocześnie zgodnie z treścią art.45 ust.1 u.p.n. uprawa konopi innych niż włókniste była całkowicie zabroniona. Ostatnia nowelizacja dopuściła wyjątki od wyżej wspomnianych regulacji. Poczynając od 7 maja 2022 r., ograniczenie dopuszczalności zbioru ziela lub żywicy konopi innych niż włókniste wyłącznie do celów badawczych oraz całkowity zakaz upraw konopi innych niż włókniste nie dotyczą wyjątku określonego w nowym przepisie art.49a u.p.n., który stwierdza, iż uprawa konopi innych niż włókniste i zbiór ziela lub żywicy konopi innych niż włókniste w celu wytwarzania surowca farmaceutycznego, o którym mowa w art.33a ust.1 u.p.n., mogą być prowadzone po uzyskaniu zezwolenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego przez instytut badawczy w rozumieniu ustawy z dnia 30 kwietnia 2010 r. o instytutach badawczych [23], nadzorowany przez ministra właściwego do spraw rolnictwa. Pozostałe ustępy art.49a u.p.n. regulują w sposób szczegółowy wymogi formalne wniosku o uzyskanie

zezwolenia, o którym mowa w ust.1 tego przepisu, procedurę jego składania i rozpatrywania, a także cały szereg szczególnych wymogów bezpieczeństwa i zabezpieczenia upraw, jakie musi spełnić instytut badawczy prowadzący uprawy konopi innych niż włókniste przeznaczonych do wykorzystania jako surowiec farmaceutyczny. W tym ostatnim zakresie, poza rozlicznymi ograniczeniami dostępu do upraw i systemem monitoringu wizyjnego, wymagane jest dodatkowo zainstalowanie technologii zdalnego nadzoru roślin (RFID, ang. Radio-frequency identification), która wykorzystuje fale radiowe do odczytu i przesyłania danych zawartych na etykiecie naniesionej na każdą z uprawianych roślin, umożliwiając identyfikację każdej z roślin znajdujących się w polu odczytu (definicja z nowego przepisu art.4 pkt 23a u.p.n.). Szczegółowe warunki i sposób zabezpieczenia upraw i przechowywania zbiorów, o których mowa w art.49a ust.1 u.p.n., mają być dodatkowo określone w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw wewnętrznych, po zasięgnięciu opinii ministra właściwego do spraw zdrowia, wydanym w oparciu o delegację ustawową zawartą w art.49a ust.1 u.p.n. W ten sposób nowela z 24 marca 2022 r. stworzyła możliwość – po części wzorem wspomnianych wcześniej rozwiązań niemieckich – prowadzenia na zasadzie wąsko określonego wyjątku i pod ścisłym nadzorem państwa krajowych upraw konopi innych niż włókniste celem pozyskiwania surowca farmaceutycznego, o którym mowa w art.33a u.p.n.

Na marginesie rozważań na temat tej ostatniej nowelizacji warto wspomnieć, iż zmieniła ona także definicje konopi włóknistych, ziela konopi innych niż włókniste, a także żywicy konopi zawarte odpowiednio w art.4 pkt 5, 37 i 38 u.p.n. Jak wspomniano wcześniej, granicą rozróżnienia konopi włóknistych od innych niż włókniste (a także odpowiednio ich ziela), przed dniem 7 maja 2022 r. był próg 0,20% delta-9-tetrahydrokannabinolu oraz kwasu tetrahydrokannabinolowego (kwasu delta-9-THC-2-karboksyłowego) w suchej masie. Nowelizacja z 24 marca 2022 r. podniosła ten próg do 0,30%. Natomiast żywica konopi przed 7 maja 2022 r. oznaczała żywicę i inne produkty konopi zawierające delta-9-tetrahydrokannabinol lub inne aktywne biologicznie kannabinole. Po tej dacie pojęcie żywicy konopi zostało w gruncie rzeczy zawężone, oznacza bowiem nadal żywicę i inne produkty konopi zawierające delta-9-tetrahydrokannabinol, ale ponadto tylko kwas delta-9-tetrahydrokannabinolowy, a nie jak wcześniej inne aktywne biologicznie kannabinole. Jest kwestią interesującą, iż uzasadnienie wspomnianego wcześniej poselskiego projektu nowelizacji ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z lipca 2021 r. nie zawierało żadnego uzasadnienia takich zmian powyższych definicji, które zostały jednak następnie zaakceptowane przez Sejm.

Podkreślenia wymaga fakt, iż zgodnie z art.34 ust.1 u.p.n. środki odurzające, substancje psychotropowe, nowe substancje psychoaktywne lub ich preparaty może posiadać wyłącznie przedsiębiorca, jednostka organizacyjna lub osoba fizyczna uprawniona

do ich posiadania na podstawie przepisów ustawy. Posiadanie zatem środków odurzających (w tym ziela konopi czy żywicy konopi), substancji psychotropowych (w tym delta-9-tetrahydrokannabinolu) lub nowych substancji psychoaktywnych wbrew przepisom ustawy, a więc m.in. wbrew przepisowi art.34 ust.1 u.p.n. i innym omówionym wyżej przepisom u.p.n. stanowi występki z art.62 u.p.n. W swej formie podstawowej określonej w ust.1 tego przepisu czyn taki zagrożony jest karą pozbawienia wolności do lat trzech. W formie kwalifikowanej (ust.2) polegającej na posiadaniu tych substancji w znacznych ilościach za czyn taki grozi kara od roku do 10 lat pozbawienia wolności. Za czyn natomiast w formie uprzywilejowanej (tzw. przypadek mniejszej wagi z ust.3) grozi kara grzywny, ograniczenia wolności do roku lub pozbawienia wolności do roku. Jest rzeczą oczywistą, iż posiadanie ziela konopi jako surowca farmaceutycznego (np. znajdującego się w aptece albo w instytucie badawczym uprawnionym do uprawiania konopi innych niż włókniste) oraz w sposób spełniający wymogi art.33a–33d u.p.n. oraz art.49a u.p.n., a także przepisów prawa farmaceutycznego, nie realizuje znamion tych występków, albowiem jest właśnie posiadaniem zgodnym z przepisami ustawy. To samo dotyczy posiadania ziela konopi w postaci leku recepturowego otrzymanego przez pacjenta w oparciu o receptę lekarską: taki czyn nigdy nie realizuje znamion żadnego z typów występku z art.62 u.p.n.

W pewnych sytuacjach może jednak pojawiać się ewentualnie kwestia odpowiedzialności karnej lekarza lub farmaceuty za sprzeczne z przepisami ustawy udzielanie innej osobie środka odurzającego w postaci ziela konopi lub umożliwianie jej jego używania, zarówno w postaci zwykłej (art.58 u.p.n.), jak i w formie kwalifikowanej poprzez chęć osiągnięcia korzyści majątkowej (art.59 u.p.n.). W przypadku lekarza wchodzić w grę może w zasadzie tylko odpowiedzialność za umożliwianie używania takiego środka w drodze nieuzasadnionego, nieuprawnionego lub w inny sposób sprzecznego z przepisami prawa wystawienia recepty. W przypadku farmaceuty (lub technika farmaceutycznego) pracującego np. w aptece wchodzi natomiast w grę ewentualna odpowiedzialność za jego udzielenie. Za każdym razem odpowiedzialność taka będzie możliwa tylko wówczas, gdy działanie lekarza lub farmaceuty (technika farmaceutycznego) naruszać będzie przepisy ustawy, w danym wypadku przede wszystkim przepisy art.33a–33d u.p.n.

Warto jeszcze nadmienić, że w sytuacjach takich nigdy nie będzie miał zastosowania art.62a u.p.n. przewidujący pod pewnymi warunkami możliwość umorzenia wobec sprawcy postępowania. W odniesieniu do lekarza lub farmaceuty jest tak dlatego, że w ich przypadku w zasadzie nigdy nie będzie można mówić o posiadaniu na własny użytek. Natomiast w przypadku pacjenta, jeśli posiada on ziele konopi lub inne przetwory w oparciu o prawidłową receptę, nigdy nie będzie mowy o realizacji znamion występku z art.62 u.p.n.

Piśmiennictwo

1. Dz.U.1966.45.277 oraz Dz.U.1996.35.149. Konwencja weszła w życie w 1964 r. po ratyfikacji przez wymaganą liczbę państw. Polska ratyfikowała tę Konwencję w 1966 r., a protokół dodatkowy dopiero w 1996 r.
2. Dz.U.1976.31.180. Konwencja weszła w życie w 1976 r. po ratyfikacji przez wymaganą liczbę państw. Polska ratyfikowała tę Konwencję w 1976 r.
3. Dz.U.1995.15.69. Konwencja weszła w życie w 1990 r. po ratyfikacji przez wymaganą liczbę państw. Polska ratyfikowała tę Konwencję w 1995 r.
4. Zob. <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/V20/076/33/PDF/V2007633.pdf?OpenElement> Decyzja podjęta została stosunkiem głosów 27 do 25, przy 1 głosie wstrzymującym się. Warto zaznaczyć, że wśród krajów głosujących za reklasyfikacją, poza USA i Kanadą, znaleźli się wszyscy członkowie Rady z Europy Zachodniej, a także Polska. Przeciwko głosowała Federacja Rosyjska, Węgry, a także większość członków Rady spoza Europy i Ameryki Północnej. Od głosu wstrzymała się Ukraina.
5. Konwencja jednolita ratyfikowana została przez 186 państw, Konwencja z 1971 r. przez 184 państwa, a Konwencja z 1988 r. ratyfikowana została przez 191 państw. ONZ liczy 193 członków.
6. Ustawa z dnia 26 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii, t.j. Dz.U.2018.1030 z późniejszymi zmianami.
7. Pomijam w tym miejscu kwestię formalnego statusu tych wykazów. W latach 1997–2018 wykazy te były załącznikami do samej ustawy, co oznaczało, że ich uzupełnianie wymagało zmiany ustawy. Wykaz nowych substancji psychoaktywnych był natomiast w latach 2015–2018 załącznikiem do Rozporządzenia Ministra Zdrowia. Po nowelizacji dokonanej Ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. o zmianie Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz Ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej wszystkie trzy wykazy stały się załącznikami do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (Dz. U.2021.406 i oraz 518). Z punktu widzenia zagadnień poruszanych w niniejszym opracowaniu zmiana ta jest jednak bez znaczenia.
8. We wspomnianym rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych, ziele konopi oznaczone było liczbami porządkowymi 113 i 11 w grupie I-N i IV-N, a żywica konopi odpowiednio liczbami porządkowymi 188 i 17 w grupie I-N i IV-N.
9. Liczba porządkowa 37 w wykazie II-P wskazanego wyżej Rozporządzenia Ministra Zdrowia.

10. Liczba porządkowa 96 w wykazie I-P wskazanego wyżej Rozporządzenia Ministra Zdrowia.
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 stycznia 2022 r., zmieniające Rozporządzenie w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych, Dz.U.2022.274. W chwili obecnej taka legalizacja medyczna marihuany ma miejsce w 28 stanach USA, z czego w 12 stanach obowiązują ograniczenia dotyczące zawartości THC. W dalszych 17 stanach mamy do czynienia z legalizacją rekreacyjną, co oznacza oczywiście także legalizację medyczną.
12. Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 7. März 2017 (BGBl 2017 T.I Nr. 11).
13. Sejm VIII Kadencji, druk nr 812.
14. 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.2017.1458.
15. Dz.U.2001.126.1382 z późniejszymi zmianami.
16. Dz. U. z 2021.162.
17. Zgodnie z odpowiedzią udzieloną przez Ministra Zdrowia w dniu 28 grudnia 2020 r. na interpelację poselską posłów Jarosława Szachajko i Pawła Szramki na dzień 12 grudnia 2020 r. na liście surowców farmaceutycznych dopuszczonych do obrotu na terytorium RP na podstawie decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych znajdowały się następujące surowce farmaceutyczne medycznej marihuany: Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 1%, CBD 12%; Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 20%, CBD 1%; Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 22%, CBD 1%; Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 8%, CBD 8%; Cannabis flos, Canopy Growth THC 10%, CBD 7%; Cannabis sativa L., Red No 2 Canopy Growth THC 19%, CBD 1%. Por. <https://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/interpelacja.xsp?typ=INT&nr=16044>
18. Dz.U.2002.1565, z późniejszymi zmianami.
19. Por. <https://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/interpelacja.xsp?typ=INT&nr=16044>
20. Dz.U.2022.763.
21. Sejm IX Kadencji, druk 1699.
22. Dz.U.2022.498.

18. Zalecenia dotyczące działań edukacyjnych skierowanych do pracowników ochrony zdrowia z zakresu medycznych zastosowań kannabinoidów – *Martyna Hordowicz, Fundacja Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa w Warszawie; Samodzielny Wojewódzki Publiczny Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej im. dr Barbary Borzym w Radomiu*

Kannabinoidy są najbardziej rozpowszechnionym narkotykiem na świecie. Jednocześnie coraz większa dostępność do legalnej, „medycznej marihuany” oraz leków zawierających kannabinoidy sprawiła, że coraz istotniejszą grupą stają się stosujący ją pacjenci. Szacunki wykonane na podstawie badań przeprowadzonych w Europie pokazują jednak, iż jest to grupa bardzo liczna, choć marginalizowana przez środowisko medyczne [1]. W pierwszych dwóch latach od pojawienia się medycznej marihuany w Wielkiej Brytanii tamtejsi lekarze wystawili na nią jedynie 60 recept [2]. W badaniach obejmujących populację tego kraju wykazano jednak, że nawet 2% badanych twierdziło, iż używa marihuany w celach medycznych, co daje około 1,5 mln osób w tym kraju [3]. Większość z nich jednak chciałaby móc przyjmować preparaty konopi pod nadzorem lekarza. Podobnie w Holandii, gdzie w latach 2001–2016 programem leczenia medyczną marihuaną objęto jedynie 16 tys. osób, natomiast liczba osób, która deklaruje kupowanie suszu w coffee shopach ze względów medycznych, szacowana jest na wielokrotnie wyższą [1, 4]. Zbliżone wnioski płyną z badań przeprowadzonych w Niemczech [1]. Można zatem założyć, że zainteresowanie tematem kannabinoidów wśród pacjentów jest na tyle wysokie, że przewyższa możliwość uzyskania fachowej porady lekarskiej. Tworzy to ryzyko „samoleczenia” przez osoby, które nie powinny sięgać po te substancje z różnych względów (braku dowodów skuteczności, ryzyka rozwoju uzależnienia itd.). Mogą również nie otrzymać takiego leczenia ci, dla których byłoby ono korzystne [1, 3].

Być może głównym z powodów powstawania dysproporcji między potrzebami pacjentów w zakresie poradnictwa a małą jego dostępnością jest ograniczony dostęp do edukacji na temat kannabinoidów [1, 5]. Badania przeprowadzone wśród lekarzy oraz studentów kierunków medycznych w Polsce i pozostałych krajach potwierdzają, iż nie czują się oni przygotowani do udzielania porad pacjentom w zakresie stosowania konopi oraz innych leków zawierających kannabinoidy (CCMs, ang. cannabinoid containing medicines) [1]. W badaniu przeprowadzonym wśród dziekanów kanadyjskich uczelni medycznych tylko 9% z nich potwierdziło, że tematyka związana z układem endokannabinoidowym czy stosowaniem CCMs jest obecna w programie studiów. Około 2/3 dziekanów przyznawało też, że absolwenci ich uczelni są całkowicie nieprzygotowani do stosowania tego typu leków w praktyce klinicznej [6]. W innych badaniach lekarze również deklarowali, że nie czują się pewnie, dyskutując z pacjentem o medycznych zastosowaniach konopi. Znaczący odsetek potwierdza też, iż nie ma odpowiednich kompetencji, by stosować kannabinoidy w praktyce klinicznej [1, 5, 8, 9]. Kolejnym utrudnieniem jest brak klarownych rekomendacji lub wytycznych, które ułatwiłyby podejmowanie decyzji klinicznych dotyczących leczenia CCMs. W przeprowadzonym wśród polskich lekarzy badaniu ankietowym w 2020 r. ponad 93% uczestników potwierdzało, że istnieje potrzeba utworzenia rekomendacji dotyczących ich stosowania w praktyce klinicznej [7, 10].

Brak odpowiedniej edukacji czy wiedzy w badaniach dotyczących zagadnień zarówno humanistycznych, jak i z kręgu nauk ścisłych jest pozytywnie skorelowane z występowaniem błędnych przekonań oraz uprzedzeń. Istotny związek znaleziono w badaniach dotyczących postrzegania m.in. mniejszości kulturowych i etnicznych [11], seksualnych [12], zagrożonych gatunków [13], jak i szczepień [14, 15] oraz chorób zakaźnych – takich jak AIDS [16] czy COVID-19 [17]. W kontekście medycznej marihuany nierzadko już po tytułach publikacji w medycznych czasopismach widać, że temat ten wzbudza wiele emocji w środowisku naukowym [18–20]. Z tego powodu potrzebne są obiektywne, bezstronne i oparte na dowodach naukowych (a nie opiniach) źródła wiedzy dla lekarzy, farmaceutów czy pielęgniarek. W kontekście niedoboru działań edukacyjnych skierowanych do pracowników ochrony zdrowotnej niepokojący jest także fakt, iż w przeprowadzonych w Europie badaniach 40–95% lekarzy przyznawało, że swoją wiedzę na temat medycznych zastosowań kannabinoidów czerpie z mainstreamowych mediów – w tym internetu, radia czy telewizji [1, 5]. Zwykle nie można ich określać mianem „obiektywnych”. Wiele materiałów dotyczących medycznych właściwości kannabinoidów stanowią internetowe artykuły o charakterze reklamowym, rzadziej – popularnonaukowym. Głównym zadaniem tych ostatnich jest właśnie popularyzowanie wiedzy,

przybliżając ją w przystępny sposób osobom bez specjalistycznego wykształcenia. Niemniej w przypadku artykułów dotyczących tematyki konopi, podobnie jak w przypadku suplementów diety, często dopuszczają się one zniekształceń kluczowych konceptów, naukowy temat rozpatrując w kategoriach sensacji, co sprawia, że informacje są stroniczne i niekompletne. W wielu z nich mylnie też interpretowane i przedstawiane są podstawowe pojęcia medyczne [21]. Zawarte w nich treści mogą zatem być złym doradcą i prowadzić do podejmowania błędnych decyzji klinicznych. Nierzadko przeszacowują też one skuteczność i spektrum działania kannabinoidów [21, 22]. Informacje dotyczące licznych korzyści z ich stosowania nie są jednak zrównoważone opisami działań niepożądanych konopi (m.in. działań psychoaktywnych czy ich potencjału uzależniającego) [22]. Nierzadko więc opinia publiczna dostrzega kluczową różnicę między „narkotykami” a „lekiem” w tym, że medyczne konopie jakoby nie powodują „haju” i nie zawierają THC. W naszym kraju wiele stron www poświęconych właściwościom „medycznych konopi” pełni jednak rolę reklamową; bezpośrednio łączą się ze sklepem, w którym można nabyć produkty na bazie konopi. Ich merytoryczna wartość wzbudza zatem uzasadnione wątpliwości.

W Polsce jak dotąd nie powstał system kształcenia, który edukowałby lekarzy na temat klinicznych aspektów stosowania kannabinoidów, obejmujący korzyści oraz ryzyko związane z ich stosowaniem, dawkowanie, a także wskazania do stosowania. Dla zawodów medycznych brak jest także źródeł informujących o kluczowych różnicach między dostępnymi produktami, postaciami oraz drogami przyjmowania konopi [1, 7, 9]. W badaniu opinii polskich lekarzy z 2020 r. ponad 70% z nich określało swój zasób wiedzy jako niewystarczający, by odpowiadać na pytania pacjentów; jednocześnie 92% twierdziło, że chciałoby mieć kwalifikacje dające taką możliwość [7]. Sześciu na dziesięciu z nich nigdy nie otrzymało formalnej edukacji dotyczącej stosowania leków zawierających kannabinoidy. Siedemdziesiąt procent osób, które uczestniczyły w aktywnościach edukacyjnych, wskazywało, iż był to pojedynczy wykład w trakcie konferencji poświęconej innym zagadnieniom [7]. Z tego powodu lekarze, pomimo wyrażonego w badaniu wysokiego poparcia dla legalizacji medycznych konopi, ograniczają ich stosowanie w ramach praktyki klinicznej. Pomimo iż ponad połowa spotyka się z zapytaniami o medyczną marihuanę ze strony pacjentów, aż 88% uczestników badania potwierdziło, że nie przepisuje recept na leki zawierające kannabinoidy [7, 9]. Przyczyny tego są wieloczynnikowe i obejmują zarówno brak odpowiedniej wiedzy, jak i brak pewności dotyczącej stosowania ich w praktyce. Potrzeba zapewnienia lekarzom w Polsce szkoleń jest więc duża. Poniższe rekomendacje dotyczące kształcenia zostały przygotowane na podstawie przeprowadzonego w tym obszarze badania, a także doświadczeń

własnych autorki w zakresie szkoleń dla lekarzy o tematyce medycznych zastosowań konopi. Mogą one stanowić sugestię dla osób przygotowujących programy edukacyjne dla pracowników ochrony zdrowia.

Rekomendacje dotyczące elementów kształcenia, które należy uwzględnić w działaniach edukacyjnych kierowanych do lekarzy, pielęgniarek oraz innych pracowników ochrony zdrowia

Informacje dotyczące prawnych regulacji w zakresie stosowania i przepisywania konopi oraz leków zawierających kannabinoidy

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 stworzyła możliwość przepisywania i stosowania na terenie Polski leków przygotowywanych na bazie konopi innych niż włókniste. W myśl ustawy traktowane są one jako surowiec farmaceutyczny, na bazie którego w aptece przygotowywane są z nich leki recepturowe [9, 22]. Przykładowo mogą one mieć postać wyciągów, nalewek farmaceutycznych lub samego suszu. Obecnie konopie w formie suszu (zawierające w składzie THC z lub bez CBD w różnych proporcjach), jak i lek Sativex® (zawierający THC i CBD) nie znajdują się na liście leków refundowanych [23].

Dane z Polski wskazują, że minimalny odsetek lekarzy w przeszłości przepisał jakikolwiek lek zawierający kannabinoidy [9]. Powody tego mogą być związane nie tylko z wiedzą dotyczącą farmakologii kannabinoidów, ale też z niezajomością przepisów prawnych dotyczących ich stosowania w medycynie oraz zawiłościami, z jakimi wiąże się wypisywanie leków recepturowych. Recepty te dodatkowo muszą spełniać wymogi dotyczące leków opartych o substancje psychoaktywne, podobnie jak w przypadku np. morfiny [7, 9, 22]. Ze względu na powszechne stosowanie gotowych leków, recepty na leki robione w większości specjalizacji lekarskich wydawane są obecnie sporadycznie. Niektóre programy generujące recepty stosowane w poradniach nie są też dostosowane do ich tworzenia. Ponadto praktyka pokazuje, iż różne apteki mają odmienne oczekiwania co do ich treści. Uwzględnienie w programie szkoleń zarówno regulacji prawnych, jak i praktycznych wskazówek dotyczących tworzenia recept ułatwi lekarzom przepisywanie medycznych konopi w codziennej praktyce.

Popularyzacja rekomendacji dotyczących leczenia kannabinoidami

Pomimo iż w chwili pisania niniejszej publikacji od legalizacji medycznej marihuany w Polsce upływa pięć lat, dotąd nie sformułowano tu rekomendacji dotyczących wskazań do stosowania kannabinoidów na podstawie najnowszej wiedzy medycznej. Nie jest jednak wystarczające samo ich utworzenie. Równie (jeśli nie bardziej) istotne dla integracji kannabinoidów z rutynową praktyką kliniczną jest ich szerokie rozpowszechnienie. Pozwoli ono zmniejszyć ryzyko wystąpienia sytuacji, w których ich wykorzystywanie jest niewłaściwe lub będą one nadużywane [1]. W wielu krajach funkcjonują ograniczenia stosowania leków zawierających kannabinoidy, a w szczególności suszu konopnego, np. w postaci listy wskazań, w której zaleca się (lub warunkowo zaleca) stosowanie kannabinoidów. Taki system upowszechnił się w Wielkiej Brytanii (rekomendacje NICE [24]), Holandii (Biuro ds. Medycznej Marihuany [25]) czy w niektórych ze stanów w USA, w których stosowanie medycznej marihuany jest legalne (m.in. w Kalifornii [26]).

Polski system przypomina najbardziej system kanadyjski, w którym to na lekarzu spoczywa rola „strażnika” (ang. *gatekeeper*) oraz odpowiedzialność za wyrażenie zgody lub odmowę leczenia konopiami i ich przetworami, ustalenie właściwego dawkowania czy wybór produktu [26]. Nie istnieje zdefiniowana lista wskazań, a także brak ścisłych ograniczeń w kwestii wypisywanych ilości, nie ma też wskazówki dotyczącej doboru właściwych produktów czy dawkowania. Przy braku wytycznych klinicznych oraz ich znajomości istnieje więc realne ryzyko nadużyć lub – przeciwnie – ograniczenia dostępu pacjentów do tego rodzaju leczenia.

Informacje dotyczące dróg podania leków zawierających kannabinoidy oraz właściwości farmakologicznych kannabinoidów

Kannabinoidy są wymagającą klasą leków w praktyce klinicznej ze względu m.in. na różnorodność dróg przyjmowania i odmienne właściwości farmakokinetyczne charakteryzujące każdą z nich. Zrozumienie podstawowych danych dotyczących farmakokinetyki najważniejszych kannabinoidów w zależności od drogi podania (doustnej, wziewnej, miejscowej czy przezsłuzówkowej) ułatwia dobranie odpowiedniego produktu i jego postaci do objawów występujących u danego pacjenta. Z kolei wiadomości dotyczące farmakodynamiki kannabinoidów oparte na najnowszych danych pozwalają na zrozumienie zagrożeń oraz korzyści z ich stosowania w praktyce klinicznej w sposób wolny od przesądów i koncepcji niemających pokrycia w obecnych doniesieniach naukowych.

Profil bezpieczeństwa kannabinoidów i ryzyko związane z ich stosowaniem w leczeniu oraz charakterystyka zagrożeń związanych z rekreacyjnym stosowaniem kannabinoidów

Pomimo iż negatywne skutki zażywania marihuany w ubiegłych latach były szeroko nagłaśniane, często były one przedstawione w zafałszowany sposób, przede wszystkim w przekazach politycznych (patrz: Rozdział 2. Wprowadzenie do medycznych konopi). Wiele tych opinii, niekoniecznie mających pokrycie w rzeczywistości, przedostało się do publicznej świadomości. Pomimo iż „wojna z narkotykami”, w tym marihuaną, ma swoje początki w latach 60. XX w. [27], do dziś kluczowe przekazy o „narkotyku powodującym szaleństwo” i niebezpieczne psychozy znane z filmu *Reefer madness* (Narkotykowe szaleństwo) przyjmowane są nie tylko przez opinię publiczną, ale również pracowników ochrony zdrowia [28].

Często bezpieczeństwo stosowania medycznej marihuany jest postrzegane przez pryzmat rekreacyjnego palenia „zioła”, tj. intencjonalnego przedawkowywania psychoaktywnych kannabinoidów. W przypadku niektórych działań niepożądanych nowsze analizy dowodów naukowych obejmujące także niepublikowane w literaturze wyniki badań nierzadko podważają rozmiar ryzyka związanego z paleniem marihuany [29]. Palenie „zioła” jest o tyle odmienne od medycznych zastosowań, iż w przebiegu leczenia tolerancja na efekty psychoaktywne konopi, przy stosowaniu stałej dawki, jest zjawiskiem pożądanym. Rekreacyjni użytkownicy natomiast potrzebują jej ciągłego zwiększania, aby uzyskać upragniony efekt „haju”, czyli łagodnej euforii wprawiającej w nieco wesołkowaty nastrój [30, 31].

To, jak bardzo mało wiemy o działaniach niepożądanych psychoaktywnych kannabinoidów, ilustrują wyniki badania przeprowadzonego wśród polskich lekarzy [9]. Wskazywali oni, iż leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i paracetamol są bezpieczniejsze od THC, pomimo iż w przypadku THC nie jest możliwe przedawkowanie go ze skutkiem śmiertelnym, a jego działania niepożądane mają charakter łagodny i przemijający [9]. Tymczasem ok. czterech tysięcy zgonów rocznie w naszym kraju związanych jest z działaniami niepożądanymi NLPZ [32]. Przedawkowanie paracetamolu, leku dostępnego bez recepty i powszechnie uważanego za bezpieczny, odpowiada za 70% przypadków ostrej niewydolności wątroby w Europie. Siedem z dziesięciu przypadków ostrych zatruc paracetamolem jest podyktowanych chęcią odebrania sobie życia [33]. Jako bezpieczniejsze od THC polscy lekarze wskazywali także benzodiazepiny (BDZ) [9], pomimo iż w latach 2009–2011 przedawkowanie tej grupy leków, często

w połączeniu z innymi substancjami, stanowiło trzecią przyczynę hospitalizacji z powodu zatrucia w Polsce [34]. Z kolei potencjał uzależniający BDZ oraz objawy zespołu abstynencyjnego, który może przebiegać w postaci niebezpiecznych dla życia drgawek, są dobrze opisane w literaturze [35, 36]. Pomimo iż stosowanie kannabinoidów nie jest pozbawione ryzyka, działania edukacyjne skierowane do pracowników ochrony zdrowia powinny omawiać je w kontekście klinicznego, a nie jedynie rekreacyjnego stosowania.

Studia przypadków zastosowania kannabinoidów w leczeniu zgodne z obecną wiedzą medyczną

Opisy konkretnych pacjentów pochodzące z praktyki lekarskiej są wartościowym narzędziem edukacyjnym, które pozwala pokazać cały proces leczenia oraz podejmowania kolejnych decyzji klinicznych prowadzących do uzyskanych w jego wyniku efektów. Prezentacje przypadków pokazują zarówno przykłady właściwego zastosowania danej metody leczniczej, jak i te, w których wdrożone postępowanie nie było uzasadnione lub najbardziej właściwe dla danego pacjenta w kontekście dostępnych dowodów naukowych [37]. Studia przypadków umiejscawiają więc wiedzę teoretyczną w kontekście klinicznym. W przypadku nowej klasy leków umieszczenie w programie szkoleń opisów przypadków rzeczywistych pacjentów byłoby wartościową ilustracją zarówno pozytywnych, jak i negatywnych zastosowań CCMs stosowanych ze wskazań medycznych.

Piśmiennictwo

1. Hordowicz M, Klimkiewicz A, Jarosz J, Wysocka M, Jastrzębska M. Knowledge, attitudes, and prescribing patterns of cannabis and cannabinoid-containing medicines among European healthcare workers: a systematic literature review. *Drug Alcohol Depend.* 2021 Apr 1;221:108652. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108652. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33667785.
2. Schlag AK, Baldwin DS, Barnes M, Bazire S, Coathup R, Curran HV, McShane R, Phillips LD, Singh I, Nutt DJ. Medical cannabis in the UK: From principle to practice. *J. Psychopharmacol.* 2020, 34, 931–937.
3. Couch D. Left Behind: The Scale of Illegal Cannabis Use for Medicinal Intent in the UK. 2020. Available online: <https://thecmcuk.org/scale-of-illegal-cannabis-used-with-medical-intent> (dostęp 15 September 2020).
4. de Hoop B, Heerdink ER, Hazekamp A. Medicinal Cannabis on Prescription in The Netherlands: Statistics for 2003-2016. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018 Mar 1;3(1):54-55.
5. Gardiner KM, Singleton JA, Sheridan J, Kyle GJ, Nissen LM. Health professional beliefs, knowledge, and concerns surrounding medicinal cannabis—A systematic review. *PLoS ONE* 2019, 14, e0216556.
6. Evanoff AB, Quan T, Dufault C, Awad M, Bierut LJ. Physicians-in-training are not prepared to prescribe medical marijuana. *Drug Alcohol Depend.* 2017;180:151–155. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.010>. <https://bmcmededuc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12909-015-0335-0>
7. Hordowicz M, Jarosz J, Czaplińska M, Leonhard A, Klimkiewicz A. Polish Physicians' Perspectives on Medical Cannabis Policy and Educational Needs: Results of An Online Survey. *J Clin Med.* 2021 Sep 30;10(19):4545.
8. Cannabis education needs assessment among Canadian physicians-in-training. *Complement Ther Med.* 2020 Mar;49:102328. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102328. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32147035.
9. Ziemianski D, Capler R, Tekanoff R, Lacasse A, Luconi F, Ware MA. Cannabis in medicine: a national educational needs assessment among Canadian physicians. *BMC Med Educ.* 2015 Mar 19;15:52.
10. Hordowicz MJ, Jarosz J, Klimkiewicz A, Czaplińska M, Leonhard A, Wysocka M. To Treat or Not to Treat? Polish Physicians' Opinions about the Clinical Aspects of Cannabinoids-An Online Survey. *J Clin Med.* 2022 Jan 1;11(1):236.
11. Matusitz J. Relationship between knowledge, stereotyping, and prejudice in interethnic communication. *PASOS. Revista de Turismo y Patrimonio Cultural* 10.1 (2012): 89-98.
12. Baqtayan SM, Mahdzir AM, Yusof NAM, Saimy IS, Salleh SH. Public opinions and gender issue. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Aug;25(16):5215-5227.

13. Afonso A, Roque P, Fidelis L, Veras L et al. Does Lack of Knowledge Lead to Misperceptions? Disentangling the Factors Modulating Public Knowledge About and Perceptions Toward Sharks. *Frontiers in Marine Science*. 2020; 663. 7. 10.3389/fmars.2020.00663.
14. Cvjetkovic SJ, Jeremic VL, Tiosavljevic DV. Knowledge and attitudes toward vaccination: A survey of Serbian students. *J Infect Public Health*. 2017 Sep-Oct;10(5):649-656.
15. Pickles K, Copp T, Meyerowitz-Katz G, Dodd RH, Bonner C, Nickel B, Steffens MS, Seale H, Cvejic E, Taba M, Chau B, McCaffery KJ. COVID-19 Vaccine Misperceptions in a Community Sample of Adults Aged 18-49 Years in Australia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 4;19(11):6883.
16. Suantari D. Misconceptions and stigma against people living with HIV/AIDS: a cross-sectional study from the 2017 Indonesia Demographic and Health Survey. *Epidemiol Health*. 2021;43:e2021094.
17. Bhuiya T, Klares III R, Conte MA, et al Predictors of misperceptions, risk perceptions, and personal risk perceptions about COVID-19 by country, education and income *Journal of Investigative Medicine* 2021;69:1473-1478.
18. Witek TJ Jr. Please don't call it medical marijuana unless it is; but it probably isn't. *Can J Public Health*. 2021 Feb;112(1):74-77.
19. Pradère P, Ruppert AM, Peiffer G, Perriot J, Adler M, Underner M. Cannabis inhalé et poumon, une liaison dangereuse? (Inhaled marijuana and the lung, a toxic cocktail?). *Rev Mal Respir*. 2022 Sep 14:S0761-8425(22)00282-0. French.
20. Greydanus D, Holt M. Cannabis: a controversial 21st-century drug of antiquity. *Georgian Med News*. 2014 May;(230):24-30.
21. Montané E, Duran M, Capellà D, Figueras A. Scientific drug information in newspapers: sensationalism and low quality. The example of therapeutic use of cannabinoids. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;61(5-6):475-7.
22. Macedo AC, de Faria AOV, Bizzi I, Moreira FA, Colasanti A, Ghezzi P. 2020. Online Information on Medical Cannabis May Rise Unrealistic Expectations and Downplay Potential Side Effects. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2004/2004.02330.pdf> (dostęp: 09.2022).
23. 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. Dostępny online: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20170001458/O/D20171458.pdf> (dostęp: 09.2022).
24. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenia ministra zdrowia – lista leków refundowanych <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (dostęp: 09.2022).
25. NICE guideline (NG144). Cannabis-based medicinal products. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144> (dostęp: 09.2022).

26. Office of Medicinal Cannabis. Medicinal cannabis, information brochure for doctors and pharmacists. <https://english.cannabisbureau.nl/doctor-and-pharmacists/documents/leaflets/2019/05/20/doctor-information-leaflet> (dostęp: 09.2022).
27. Thompson JW Jr, Koenen MA. Physicians as gatekeepers in the use of medical marijuana. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2011;39(4):460-4.
28. Campbell G, Hall W, Nielsen S. What does the ecological and epidemiological evidence indicate about the potential for cannabinoids to reduce opioid use and harms? A comprehensive review. *Int Rev Psychiatry*. 2018 Oct;30(5):91-106.
29. Wikipedia, the free encyclopedia. Reefer Madness. https://en.wikipedia.org/wiki/Reefer_Madness (dostęp: 09.2022)
30. Sabe M, Zhao N, Kaiser S. Cannabis, nicotine and the negative symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Sep;116:415-425.
31. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP; COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*. 2015 Dec;16(12):1233-1242. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.014. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26385201.
32. Eadie L, Lo LA, Christiansen A, Brubacher JR, Barr AM, Panenka WJ, MacCallum CA. Duration of Neurocognitive Impairment With Medical Cannabis Use: A Scoping Review. *Front Psychiatry*. 2021 Mar 12;12:638962.
33. Medycyna Praktyczna. Boli więc przedawkowują leki OTC. <https://www.mp.pl/bol/aktualnosc/117195,boli-wiec-przedawkowuja-leki-otc> (dostęp: 09.2022).
34. Piotrowska N, Klukowska-Rötzler J, Lehmann B, Krummrey G, Haschke M, Exadaktylos AK, Liakoni E. Presentations Related to Acute Paracetamol Intoxication in an Urban Emergency Department in Switzerland. *Emerg Med Int*. 2019 Dec 6;2019:3130843.
35. Rybnicka I. Nadużywanie i uzależnienie od leków uspokajających i nasennych. *Medycyna Praktyczna*. <https://www.mp.pl/pacjent/psychiatria/uzaleznienia/277116,-naduzywanie-i-uzaleznienie-od-lekow-uspokajajacych-i-nasennych> (dostęp: 09.2022).
36. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr*. 2015 Oct;38(5):152-5.
37. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med*. 2017 Mar 23;376(12):1147-1157.
38. Fleit HB, Lu WH, Olvet DM, Chandran L. Case Studies for Recognizing Appropriate and Inappropriate Behaviors in the Clinical Learning Environment. *MedEdPORTAL*. 2017;13:10638. https://doi.org/10.15766/mep_2374-8265.10638

19. Streszczenie – *Martyna Hordowicz,*

Fundacja Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa
w Warszawie; Samodzielny Wojewódzki Publiczny
Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej
im. dr Barbary Borzym w Radomiu

Spośród około 120 zidentyfikowanych do tej pory kannabinoidów, na dziś w medycynie stosowany jest tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD). Możliwość ich stosowania także w formie suszu roślinnego i jego przetworów dopuszczono na podstawie Ustawy 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. Przepisywanie recept na kannabinoidy odbywa się na tych samych zasadach, co w przypadku innych środków zawierających substancje odurzające. W Polsce dostępnych jest kilka odmian konopi zawierających THC lub CBD w zmiennych proporcjach oraz Sativex® – wysokooczyszczony ekstrakt roślinny zawierający CBD i THC w zbliżonych proporcjach, zarejestrowany w leczeniu spastyczności o nasileniu umiarkowanym lub większym w przebiegu stwardnienia rozsianego (MS) u osób dorosłych. Żaden z leków zawierających kannabinoidy nie jest obecnie refundowany.

Literatura medyczna dotycząca interakcji lekowych z kannabinoidami jest ograniczona. Z dostępnych dowodów naukowych wynika, że prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych klinicznie interakcji jest niewielkie i dotyczy wybranych leków. Większość interakcji z THC ma charakter farmakodynamiczny (nasilenie działania sedatywnego i nasennego innych substancji i leków), z wyjątkiem interakcji z buprenorfiną (na drodze hamowania jej metabolizmu). Z kolei w przypadku CBD najważniejsze interakcje mają charakter farmakokinetyczny, poprzez hamowanie izoenzymów CYP2D6 oraz CYP2C19, a także innych szlaków metabolicznych.

Obecny stan wiedzy wskazuje, iż kannabinoidy znajdują lub potencjalnie mogą mieć zastosowanie w leczeniu szeregu objawów oraz chorób. Wyniki

przeprowadzonych już badań są jednak trudne w interpretacji. Nierzadko rozbieżności w ich metodologii (różnice w dawkowaniu, rodzaju produktów i komparatorów) nie pozwalają na syntetyczną analizę ich wyników i sformułowanie wniosków. Konieczna jest kontynuacja badań klinicznych na znacznie większą skalę, z udziałem większych grup pacjentów. W trakcie wdrażania terapii kannabinoidami, szczególnie THC, należy brać pod uwagę profil działań niepożądanych, który może być powodem rezygnacji z terapii.

Zastosowanie kannabinoidów w opiece paliatywnej oraz onkologii nie jest dostatecznie udokumentowane zarówno co do skuteczności w zwalczaniu poszczególnych objawów choroby, jak i poprawy jakości życia pacjentów. Włączenie do leczenia kannabinoidów musi być zatem uzgodnione indywidualnie, w porozumieniu lekarza z pacjentem. Decyzja musi być poprzedzona informacją dla chorego, że żaden z preparatów dostępnych w Polsce nie był dostatecznie zbadany co do jego skuteczności w leczeniu paliatywnym. Można jednak oczekiwać, że wielokierunkowe efekty działania kannabinoidów (przeciwwymiotne, oreksjogenne, przeciwbólowe, poprawiające nastrój) mogą poprawiać jakość życia chorych i z takim oczekiwaniem (wskazaniem) mogą być brane pod uwagę jako leczenie uzupełniające. Stosowanie kannabinoidów może być uzasadnione w leczeniu objawów związanych z chorobą nowotworową, takich jak nieustępliwe nudności, wymioty i leczenie wspomagające (adjuwantowe) w łagodzeniu bólów nowotworowych u chorych leczonych zoptymalizowanymi dawkami opioidów. Terapie multimodalne integrujące kannabinoidy z innymi strategiami leczenia mogą mieć większy potencjał. Oceniając efekty leczenia, poza oceną natężenia bólu należy uwzględnić także inne efekty, w tym jakość życia pacjenta, funkcjonowanie oraz satysfakcję z leczenia. Wykorzystanie kannabinoidów jako leków przeciwnowotworowych jest obecnie na wczesnym etapie badań klinicznych i tylko w takich warunkach może być stosowane. Należy brać też pod uwagę konsekwencje wynikające z immunosupresyjnego działania kannabinoidów. Pomimo zachęcających wyników badań na zwierzętach oraz *in vitro*, brak jest wystarczających dowodów przemawiających za zasadnością stosowania kannabinoidów u pacjentów z glejakami.

W leczeniu bólu przewlekłego kannabinoidy można rozważyć jako uzupełnienie leczenia w przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji standardowego postępowania farmakologicznego. Terapia przeciwbólowa powinna być prowadzona przez lekarza mającego odpowiednie doświadczenie. Prawdopodobieństwo odniesienia sukcesu przy użyciu kannabinoidów jest wyższe w przypadku bólu neuropatycznego niż w innych zespołach bólowych. Nie zaleca się natomiast stosowania kannabinoidów w leczeniu ostrego bólu, w tym pooperacyjnego, ze względu na brak potwierdzonej skuteczności, dużą częstość działań niepożądanych oraz obecność innych, skutecznych metod postępowania.

W neurologii kannabinoidy, zwłaszcza nabiximole (Sativex®) i doustne ekstrakty z „medycznej marihuany”, wykazały skuteczność w leczeniu spastyczności lub bólu w MS w przypadkach lekooporności na inne terapie. Nie ma przesłanek do stosowania CBM w leczeniu innych objawów w MS. Stosowanie CBD jest zalecane w politerapii w padaczkach lekoopornych w przebiegu zespołu Dravet, stwardnieniu guzowatym i zespole Lennox-Gastauta, u których dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe okazało się nieskuteczne. Sugerowaną dawką początkową jest 5 mg/kg/dobę, dawka maksymalna wynosi 20–25 mg/kg/dobę. Podczas leczenia wskazane jest dokładne monitorowanie interakcji lekowych, zwłaszcza z klobazamem. Zaleca się monitorowanie parametrów wątrobowych. W leczeniu zaburzeń pozapiramidowych najwięcej dowodów dotyczy leczenia tików w zespole Tourette’a, u pacjentów, u których standardowe postępowanie nie jest wystarczająco skuteczne, i przed leczeniem za pomocą głębokiej stymulacji mózgu (DBS). Nie zaleca się rutynowego stosowania kannabinoidów w leczeniu choroby Parkinsona.

Pomimo obiecujących wyników dla niektórych chorób i objawów publikowane dane nie upoważniają do sformułowania jednoznacznych rekomendacji obejmujących stosowanie leków kannabinoidowych w leczeniu zaburzeń psychicznych. Nie istnieją wystarczająco silne dowody w zakresie wspomagania leczenia uzależnień od opioidów, THC oraz stymulantów. Brak jest wystarczająco silnych dowodów mogących przemawiać za rekomendowaniem kannabinoidów w leczeniu zaburzenia stresowego pourazowego, jądłowstrętu psychicznego, ADHD, bezsenności czy zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i epizodów depresyjnych, a także w leczeniu zaburzeń psychicznych przebiegających z lękiem, acz w przypadku ostatniego wskazania wstępne dane dotyczące CBD wydają się obiecujące. Wyniki dotyczące stosowania CBD w zaburzeniach psychiatrycznych są niejednoznaczne. Konieczna jest kontynuacja tych badań na znacznie większą skalę.

U pacjentów z chorobami zapalnymi jelit stosowanie kannabinoidów może mieć charakter jedynie wspomagający, w celu zwalczania niektórych objawów przy regularnej ocenie aktywności choroby. Stosowanie konopi w chorobach zapalnych jelit nie może być rutynowo zalecane ze względu na brak wystarczających danych naukowych dotyczących ich bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu. Należy pamiętać, że zmniejszenie dolegliwości bólowych w wyniku stosowania kannabinoidów przy braku skutecznego działania przeciwzapalnego może skutkować maskowaniem niepowodzenia leczenia, a w ten sposób nieplanowanym pogorszeniem przebiegu choroby. Nie należy przy tym zapominać o regularnej obiektywnej ocenie aktywności choroby.

Of the approximately 120 cannabinoids identified to date, tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are used for therapeutic purposes. Prescribing cannabis in the form of dry flowers or cannabis-based medicines (CBM) was granted by the Law of July the 7th 2017, amending the Law on Counteracting Drug Addiction and the Law on Reimbursement of Medicines, Foodstuffs for Special Nutritional Purposes and Medical Devices. Cannabinoids may be prescribed under the same rules as other drugs containing psychoactive substances. Several cannabis strains containing THC and/or CBD in variable proportions are available in Poland, as well as a drug sold under the trade name Sativex®, which is a highly purified plant extract containing CBD and THC in similar proportions, registered for the treatment of spasticity of moderate or greater severity in the course of multiple sclerosis (MS) in adults. None of the drugs containing cannabinoids are currently reimbursed.

The medical literature on drug interactions with cannabinoids is limited. The available scientific evidence suggests that the likelihood of clinically significant interactions is low and applies to selected drugs. Most interactions with THC are pharmacodynamic (exacerbating the sedative and hypnotic effects of other substances and medications), except for interactions with buprenorphine (as THC inhibits its metabolism). Contrarily for CBD, the most important interactions are pharmacokinetic, through inhibition of different metabolic pathways, including CYP2D6 and CYP2C19 isoenzymes.

The current state of knowledge indicates that cannabinoids have applications or potential applications in treating various symptoms and diseases. However, the results of studies already conducted are difficult to interpret. Discrepancies in their methodology (differences in dosage, type of products used, and comparators) do not allow for conducting a synthetic analysis of their results and formulation of conclusions. It is necessary to continue clinical trials on a much larger scale involving larger groups of patients. When implementing cannabinoid therapy, primarily THC, it is essential to consider the side effect profile, which can be a reason for abandoning treatment.

The use of cannabinoids in palliative care and oncology is not sufficiently documented, both in terms of efficacy in controlling disease symptoms and improving quality of life. CBMs may be therefore used upon a mutual agreement made individually between the doctor and the patient. The decision must be preceded by information to the patient that none of the preparations available in Poland have been sufficiently studied as to their efficacy in palliative treatment.

However, it can be expected that the multidirectional effects of cannabinoids (antiemetic, orexigenic, analgesic, mood-enhancing) can improve the quality of life of patients and, as such, can be considered as a complementary treatment. The use of cannabinoids may be justified, especially in the treatment of cancer-related symptoms such as intractable nausea and vomiting, and as an adjuvant treatment for cancer pain in patients already being managed with optimized doses of opioids. Multimodal therapies, which integrate cannabinoids with other treatment strategies, may have greater potential. When evaluating treatment effects, other outcomes, including patient quality of life, daily functioning, and satisfaction with treatment, should be considered in addition to assessing pain intensity. The use of cannabinoids as anti-cancer drugs is currently in the early stages of clinical trials and can only be used in these settings. The immunosuppressive effects of cannabinoids must also be considered. Despite encouraging results from animal and in vitro studies, evidence is not sufficient to support the validity of using cannabinoids in patients with gliomas.

In the treatment of chronic pain, cannabinoids can be considered as an adjunct to treatment when standard pharmacological management is ineffective or intolerable. Pain therapy should be administered by a physician with relevant experience. The likelihood of success with cannabinoids is higher for neuropathic pain than for other pain syndromes. The use of cannabinoids is not recommended for the treatment of acute pain, including postoperative pain, due to the lack of proven efficacy, the high incidence of side effects, and the presence of other effective treatments.

In neurology, cannabinoids, especially nabiximole (Sativex®) and oral „medical marijuana” extracts have shown efficacy in treating spasticity or pain in MS in cases of drug resistance to other therapies. There is no indication for the use of CBM to treat other symptoms in MS. There is no rationale for using CBM to treat other symptoms in MS. The use of CBD is recommended for polytherapy in drug-resistant epilepsy in Dravet syndrome, tuberous sclerosis, and Lennox-Gastaut syndrome, in which previous antiepileptic treatment has proved ineffective. The suggested starting dose is 5 mg/kg/day, the maximum dose is 20–25 mg/kg/day. Monitoring for potential drug interactions, especially with clobazam, and liver enzymes, is strongly advised. In the treatment of extrapyramidal disorders, the strongest evidence exists for the treatment of tics in Tourette syndrome in patients for whom the standard management is not sufficiently effective. A trial of CBMs should be conducted before attempting deep brain stimulation (DBS). The routine use of cannabinoids for the treatment of Parkinson's disease is not recommended.

For the treatment of psychiatric disorders, despite promising results for some diseases and symptoms, published data do not allow to construct clear recommendations involving the use of cannabinoids. There is not enough strong evidence from the field to support the treatment of opioid, THC, and stimulant addiction. There is no strong evidence to support recommending cannabinoids for the treatment of post-traumatic stress disorder, anorexia nervosa, ADHD, insomnia, as well as bipolar affective disorder, depressive episodes, and for the treatment of psychiatric anxiety disorders, although for the last indication, preliminary data regarding CBD are promising. Results on the use of CBD in psychotic disorders are inconclusive. It is necessary to continue these studies on a much larger scale.

In patients with inflammatory bowel disease, the use of cannabinoids can only be considered an adjunct treatment for controlling selected symptoms, with regular evaluation of disease activity. The use of cannabis in inflammatory bowel disease cannot be routinely recommended due to the lack of sufficient scientific data on its long-term safety. It should be borne in mind that the reduction of pain due to the use of cannabinoids in the absence of an effective anti-inflammatory effect may result in the masking of treatment ineffectiveness and, thus, a worsening of the course of the disease. Therefore, it is recommended to routinely and regularly perform an objective clinical assessment of disease activity.

З приблизно 120 канабіноїдів, ідентифікованих до цього часу, сьогодні використовуються в медицині тетрагідроканабінол (ТГК) і канабідіол (КБД). Можливість їх використання також у вигляді висушених рослин і продуктів з них дозволено на підставі Закону від 7 липня 2017 року про внесення змін до Закону «Про протидію наркоманії» та Закону «Про відшкодування вартості лікарських засобів, харчових продуктів спеціального харчування та виробів медичного призначення». Виписування рецептів на канабіноїди здійснюється так само, як і на інші препарати, що містять одурманюючі речовини. У Польщі є кілька сортів канабісу, які містять ТГК або КБД у різних пропорціях, а також Sativex – високоочищений рослинний екстракт, що містить КБД і ТГК у подібних пропорціях, зареєстрований для лікування помірної або більшої спастичності під час розсіяного склерозу (РС) у дорослих. Жоден із канабіноїдних препаратів наразі не відшкодовується Національним фондом здоров'я.

Медична література про взаємодію лікарських засобів із канабіноїдами обмежена. Наявні наукові дані показують, що ймовірність клінічно значущої взаємодії низька і актуальна для обраних препаратів. Більшість взаємодій з ТГК є фармакодинамічними (посилення седативних і снодійних ефектів інших речовин і ліків), за винятком взаємодії з бупренорфіном (шляхом інгібування його метаболізму). При цьому у випадку КБД найважливішими взаємодіями є фармакокінетичні через інгібування ізоферментів CYP2D6 і CYP2C19 та інших метаболічних шляхів.

Сучасний рівень знань свідчить про те, що канабіноїди є або потенційно можуть використовуватися для лікування ряду симптомів і захворювань. Проте результати вже проведених досліджень важко інтерпретувати. Часто розбіжності в їхній методології (відмінності в дозуванні, типі препаратів і препаратах порівняння) не дозволяють провести синтетичний аналіз їх результатів і зробити висновки. Існує потреба продовжувати клінічні випробування у значно більших масштабах із залученням більших груп пацієнтів. При проведенні канабіноїдної терапії, особливо ТГК, слід враховувати профіль побічних ефектів, які можуть призвести до припинення терапії.

Застосування канабіноїдів у паліативному догляді та онкології недостатньо задокументовано як щодо ефективності боротьби з окремими симптомами захворювання, так і щодо покращення якості життя пацієнтів. Тому включення канабіноїдів у лікування має бути узгоджено індивідуально,

після консультації між лікарем і пацієнтом. Рішенню має передувати інформація для пацієнта про те, що жоден із доступних у Польщі препаратів не був достатньо перевірений на ефективність паліативного лікування. Проте можна очікувати, що різноспрямований ефект канабіноїдів (протиблювотний, орексіогенний, болезаспокійливий, покращуючий настрої) може покращити якість життя хворих і, за таких очікувань (показань), може розглядатися як додаткове лікування. Використання канабіноїдів може бути виправданим у лікуванні симптомів, пов'язаних із раком, таких як безперервна нудота, блювота та ад'ювантна терапія для полегшення болю при раку у пацієнтів, які отримують оптимізовані дози опіоїдів. Мультимодальна терапія, яка поєднує канабіноїди з іншими стратегіями лікування, може мати більший потенціал. При оцінці ефектів лікування, крім оцінки інтенсивності болю, слід також враховувати інші ефекти, включаючи якість життя пацієнта, його функціонування та задоволеність лікуванням. Застосування канабіноїдів як протиракових препаратів зараз знаходиться на ранній стадії клінічних випробувань і може використовуватися лише за таких умов. Слід також враховувати наслідки імуносупресивної дії канабіноїдів. Незважаючи на обнадійливі результати досліджень на тваринах і *in vitro*, недостатньо доказів на доцільність використання канабіноїдів у пацієнтів з гліобластомою.

При лікуванні хронічного болю канабіноїди можна розглядати як доповнення до лікування у разі неефективності або непереносимості стандартного фармакологічного лікування. Знеболюючу терапію повинен проводити лікар з відповідним досвідом. Є більше шансів досягти успіху з канабіноїдами при нейропатичному болю, ніж при інших больових синдромах. Однак використання канабіноїдів для лікування гострого болю, в тому числі післяопераційного, не рекомендується через відсутність доведеної ефективності, високу частоту побічних ефектів та наявність інших ефективних методів лікування.

У неврології було показано, що канабіноїди, особливо набіксімол (Sativex®) і пероральні екстракти медичної марихуани, ефективні в лікуванні спастичності або болю при РС у випадках резистентності до інших методів лікування. Немає показань для використання КБД для лікування інших симптомів розсіяного склерозу. Застосування КБД рекомендовано в політерапії при резистентній епілепсії при синдромі Драве, туберозному склерозі та синдромі Леннокса-Гасто, при яких сучасне протиепілептичне лікування виявилось неефективним. Рекомендована початкова доза становить 5 мг/кг/добу, максимальна доза – 20–25 мг/кг/

Під час лікування рекомендується ретельно контролювати взаємодію лікарських засобів, особливо з клобазамом. Рекомендується моніторинг печінкових параметрів. При лікуванні екстрапірамідних розладів більшість доказів стосується лікування тиків при синдромі Туретта у пацієнтів, у яких стандартна допомога недостатньо ефективна, а також перед лікуванням глибокою стимуляцією мозку (DBS). Не рекомендується звичайне використання канабіноїдів для лікування хвороби Паркінсона.

Незважаючи на обнадійливі результати щодо деяких захворювань і симптомів, опубліковані дані не дозволяють сформулювати однозначні рекомендації щодо застосування канабіноїдних препаратів у лікуванні психічних розладів. Немає достатніх доказів про підтримку в лікуванні залежності від опіоїдів, ТГК і стимуляторів. Немає достатньо переконливих доказів на підтримку рекомендації канабіноїдів у лікуванні посттравматичного стресового розладу, нервової анорексії, СДУГ, безсоння, а також біполярного розладу та депресивних епізодів, а також у лікуванні психічних розладів із тривогою, але для останнього показання попередні дані щодо КБД здаються обнадійливими. Результати щодо використання КБД при психотичних розладах непереконливі. Необхідно продовжувати ці дослідження в набагато більших масштабах.

У пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника використання канабіноїдів може використовуватися лише як допоміжний засіб для боротьби з певними симптомами з регулярною оцінкою активності захворювання. Застосування канабісу при запальних захворюваннях кишечника не можна регулярно рекомендувати через недостатню кількість наукових даних про його безпеку при тривалому застосуванні. Слід пам'ятати, що зменшення больового синдрому, спричиненого застосуванням канабіноїдів, за відсутності ефективного протизапального ефекту може маскувати неефективність лікування, а отже, незаплановане погіршення перебігу захворювання. Не можна забувати про регулярну об'єктивну оцінку активності захворювання.

