

Konopie jako źródło kannabidiolu (CBD) oraz Δ^9 -tetrahydrokannabidiolu (Δ^9 -THC) - kannabinoidów o synergistycznym działaniu, na przykładzie możliwości ich wykorzystania do uzupełnienia farmakoterapii chorób o przebiegu ciężkim i przewlekłym.

Karolina Wielgus^{1,2}, Joanna Bartkowiak-Wieczorek³, Jakub Winkler-Galicki³, Marlena Szalata⁴, Ryszard Słomski^{1,5}

1. Zakład Biotechnologii, Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich, ul. Wojska Polskiego 71B, 63-630 Poznań
2. Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
3. Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Świątecznego 6, 61-781 Poznań
4. Katedra Biochemii i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, ul. Dojazd 11, 60-632 Poznań
5. Instytut Genetyki Człowieka PAN, ul. Strzeszyńska ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań

Wprowadzenie

Niewiele roślin uprawnych wzbudza tak wielkie zainteresowanie i kontrowersje jak konopie. Wywodzą się z Azji, gdzie uprawiano je w Chinach i Indiach. Następnie rozprzestrzeniły się na Daleki Wschód i tereny dzisiejszej Rosji a stamtąd do Europy (Merlin, 2003). Liczne źródła literaturowe wskazują, że rozprzestrzenianie się konopi zawsze pozostawało w korelacji ze szlakami morskimi i handlowymi, głównie ze względu na szeroki wachlarz zastosowań konopi (Burney 1997). Ostrożne szacunki dotyczące początków używania konopi przez ludzi mogą mieć miejsce około dwunastu tysięcy lat temu (McPartland 2018). Początkowo uprawiano je celem pozyskania włókna, następnie na pasze, do celów spożywczych (olej) a także do produkcji leków i środków odurzających. Po raz pierwszy medyczne zastosowanie konopi miało miejsce prawdopodobnie w Chinach za czasów Cesarza Shen-Nung, ojca medycyny chińskiej, który zalecał stosowanie konopi w procesie leczenia różnorodnych chorób (Childers i Breivogel 1998; Pertwee 2006). Z upływem czasu rosła wiedza lekarzy chińskich w zakresie możliwości medycznego wykorzystania konopi, głównie jako środka znieczulającego, co umożliwiło przeprowadzanie bezbolesnych, skomplikowanych operacji chirurgicznych (Brill 1981). Na terenie Europy *Cannabis* stosowano do celów medycznych od XII wieku. W Polsce, Rosji i na Litwie cierpiący na ból zębów wdychali opary

tlących się nasion konopi. Medycyna ludowa wykorzystywała ponadto konopie, aby obniżać ból podczas porodu oraz do leczenia żółtaczki i reumatyzmu. Wiele z tradycyjnych zastosowań trafiło później do farmakopei współczesnej medycyny europejskiej w XIX wieku (Brill 1981). Jednak coraz większa dostępność syntetycznych leków oraz nadużycie rekreacyjnego wykorzystania konopi na Zachodzie spowodowało stopniowe ograniczanie ich wykorzystania w medycynie. Do końca XX wieku zabroniono używania konopi na cele medyczne w większości krajów na całym świecie.

Właściwości farmakologiczne konopi pod kątem zawartości wybranych związków aktywnych

Pomimo zakazu stosowania konopi w medycynie badania naukowe dotyczące tej rośliny trwały nadal. Stwierdzono, że konopie zawierają ponad 400 różnych substancji aktywnych takich jak flawonoidy, terpenoidy i kannabinoidy. Najlepiej poznanymi związkami są kannabinoidy, które od wielu lat pozostają obiektem intensywnych badań naukowych i obserwacji klinicznych. Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 100 kannabinoidów, jednak część z nich powstaje w wyniku degradacji kannabinoidu wyjściowego. Kannabinoidy posiadają 21 atomów węgla (22 atomy węgla w przypadku form kwasowych). To tricykliczne związki terpenoidowe zawierające benzopiren, posiadają grupę aryłową albo alkilową. Rozpuszczają się w tłuszczach i rozpuszczalnikach niepolarnych, przy czym stopień rozpuszczalności zależy od rodzaju kannabinoidu. Pokonują barierę krew – mózg i są szybko dystrybuowane między komórkami nerwowymi.

Za najważniejsze farmakologicznie i jednocześnie najintensywniej badane związki neuroaktywne uważane są kannabidiol (CBD) oraz Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC), wyizolowany przez Raphael Mechoulam'a, który opisał strukturę tego związku w 1964 roku (Gaoni i Mechoulam 1964). Kannabinoidy wpływają na funkcjonowanie endogennego układu endokannabinoidowego obecnego w organizmie człowieka. Oddziaływanie następuje przez dwa typy receptorów: CB1 i CB2. Receptory CB1 są zlokalizowane przede wszystkim w centralnym układzie nerwowym, ale znajdują się także w układzie odpornościowym, trawiennym, rozrodczym, w sercu, płucach nadnerczach i pęcherzu (Andre, Hausman, i Guerriero 2016). Receptory CB2 występują w obrębie obwodowego układu nerwowego oraz układu immunologicznego, co wiąże się z ich przeciwbólowym i przeciwzapalnym działaniem (Burstein 2015). Odkrycie endogennego układu kannabinoidowego u zwierząt i ludzi stanowiło przełom w zrozumieniu mechanizmu działania roślinnych kannabinoidów oraz uświadomiło jaki potencjał mogą mieć leki oddziałujące za jego pośrednictwem. Wraz z endogennym układem opioidowym układ endokannabinoidowy stanowi bowiem ważny element obrony

przed bólem (Woodhams i in. 2015). Właściwości psychoaktywne THC są znane od dawna i dobrze udokumentowane (Matsuda i in. 1990). Większość behawioralnych, poznawczych i psychotropowych efektów konopi wynika z wpływu Δ 9-THC na receptory CB1 w mózgu (Huestis i in. 2001). Δ 9-THC reguluje nastrój, procesy uczenia się i pamięć, pobudliwość neuronów i równowagę energetyczną. Wykazuje działanie przeciwzapalne na mikroglej ochraniający komórki nerwowe i uczestniczący w procesach ich regeneracji (Mechoulam, Panikashvili, i Shohami 2002). Niepożądanymi skutkami jego oddziaływania są niepokój, psychoza, deficyt cholinergiczny i immunosupresja (Russo 2011). Ostatnie badania wskazują na ryzyko uzależnienia od konopi oraz rozwoju zaburzeń poznawczych określanych jako tzw. zespół CUD (ang. *Cannabis Use Disorders*), zwłaszcza u osób młodych, przewlekle zażywających marihuanę i jej przetwory (Han i in. 2017; Kosty i in. 2017). Stwierdzono, że osoby z zespołem CUD, w porównaniu z grupą kontrolną, wykazują braki w umiejętnościach matematycznych jak i w ekspresji werbalnej, cechuje je niska selektywność uwagi, upośledzenie w procesach przetwarzania i zapamiętywania informacji. Natomiast CBD, szczególnie w połączeniu z niskimi dawkami Δ 9-THC, wykazuje działanie przeciwdrgawkowe, przeciwlękowe, przeciwpyschotyczne, przeciwzapalne, przeciwdepresyjne i neuroprotektoryjne (ochronne na układ nerwowy) oraz łagodzące występowanie bólu towarzyszącego stanom zapalnym i chorobom nowotworowym (Vickery i Finch 2020). CBD przypomina strukturalnie Δ 9-THC, ale różni się od niego znacząco farmakologią i funkcją. CBD ma bardzo niskie powinowactwo do receptorów CB1 i CB2, w przeciwieństwie do Δ 9-THC, dlatego zasadnym wydaje się ich wzajemne połączenie, które wpływa na biodostępność obu substancji (Thomas i in. 1998). Poza tym CBD i Δ 9-THC, zmniejszają neuronalne uwalnianie czynników zapalenia, takich jak czynnik martwicy nowotworów- α , NO, interleukiny (IL)-1 i IL-6 oraz zwiększają uwalnianie cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-4, IL-10, i antagonistę receptora IL-1 (Benito i in. 2008). Kannabichromen (CBC) i kannabiniol (CBN) należą do mniej poznanych kannabinoidów, lecz także posiadają obiecujące terapeutyczne właściwości. CBC hamuje wychwyty zwrotny anandamidu – endogennego ligandu receptorów CB (de Petrocellis i in. 2011). CBN z kolei, wykazuje zmniejszone powinowactwo do receptorów CB1 i zwiększone powinowactwo do receptorów CB2 (trzykrotnie), co sugeruje jego wpływ na układ immunologiczny (Andre i in. 2016).

Poznanie aktywności biologicznej i farmakologicznej oraz mechanizmów działania kannabinoidów spowodowało ponowny wzrost zainteresowania potencjałem medycznym konopi. Biorąc pod uwagę synergistyczny związek między licznymi chorobami o przebiegu ciężkim i przewlekłym oraz współtowarzyszącym im stanom zapalnym (Vezzani i in. 2011),

zastosowanie kannabinoidów, w tym CBC i $\Delta 9$ -THC, jako środków przeciwzapalnych stanowi obiecujące podejście terapeutyczne. Przeciwna aktywność związków zawartych w konopiach, psychoaktywnego $\Delta 9$ -THC i kannabinoidów pozbawionych działania psychoaktywnego, takich jak CBD, stwarza szereg korzystnych możliwości farmakologicznych, wynikających z ich relacji, synergii i dawko-zależnej aktywności biologicznej.

Drugą licznie reprezentowaną grupą związków aktywnych w konopiach są terpeny. W konopiach występuje ponad 150 różnych terpenów. Większość z nich występuje także w wielu różnych gatunkach roślin. Średnia zawartość terpenów w konopiach waha się od 0,5 do 3,5%. W konopiach występują dziesięciowęglowe monoterpeny, piętnastowęglowe seskwiterpeny i trzydziestowęglowe triterpeny. Niektóre terpeny, ze względu na lotny charakter, znajdują się tylko w świeżym materiale roślinnym (α -pinen i limonen). Zawartość innych stwierdzono w dymie i oparach powstających podczas palenia lub waporyzacji (Stasiłowicz i in. 2021). Niektóre terpeny, w szczególności seskwiterpeny, pozostają trudne do zidentyfikowania, stąd doniesienia o profilach terpenowych w konopiach mogą przedstawiać niekompletne profile wybranych związków. Wydaje się, że istnieje ścisły związek między zawartością kannabinoidów w roślinie a zawartością terpenów. Terpeny mają wpływ na zapach i smak konopi. Obecnie trwa dyskusja naukowa dotycząca wpływu obecności terpenów na skuteczność farmakologiczną kannabinoidów. Zdania wśród naukowców są podzielone, jednak zwraca się uwagę na to, że terpeny mogą wpływać na ich powinowactwo do receptorów CB1 (LaVigne i in. 2021). Ponadto zwiększają przepuszczalności bariery krew-mózg przez co mogą zmieniać ich farmakokinetykę.

Oprócz kannabinoidów i terpenów konopie są również bogate w związki fenolowe: flawonoidy, lignany i stylbeny. Wśród wielu wyizolowanych związków zidentyfikowano unikatowe kannaflawiny, kannabisyny, kannabistylbeny. Potwierdzono, że związki fenolowe mogą wpływać na farmakokinetykę $\Delta 9$ -tetrahydrokannabinolu (Stasiłowicz et al., 2021).

Należy podkreślić, że współdziałanie substancji chemicznych zawartych w konopiach przekłada się na ich potencjał leczniczy, jako środków wspierających terapię nowotworów, łagodzących ból neuropatyczny i zapalny, pobudzających apetyt, przeciwwymiotnych i przeciwskurczowych, łagodzących objawy epilepsji, jaskry, astmy i szeregu innych chorób czy objawów im towarzyszących (Levinsohn i Hill 2020).

Skuteczność terapii farmakologicznych i nefarmakologicznych w chorobach ciężkich i przewlekłych

Opioidy i leki oparte na opioidach są powszechnie stosowane w leczeniu bólu przewlekłego, w tym również bólu neuropatycznego. W praktyce klinicznej zaleca się jednak opóźnione ich włączanie do terapii i minimalizację dawek, a także skrócenie czasu leczenia, z uwagi na możliwość występowania działań niepożądanych i rozwój silnego uzależnienia. W związku z tym, wśród klinicystów, lekarzy i pacjentów istnieje duże zainteresowanie potencjałem włączania ekstraktów konopnych zawierających CBD i $\Delta 9$ -THC do terapii przeciwbólowej i minimalizowania dawki opioidów. Jednoczesne podawanie kannabinoidów może umożliwić zmniejszenie dawek opioidów w celu zniesienia bólu, co potwierdzają wyniki badań przedklinicznych i obserwacyjnych (Nielsen i in. 2022).

Analiza ponad 100 badań klinicznych randomizowanych dotycząca skuteczności opioidów i nieopiodów, w tym benzodiazepin i gabapentynoidów w leczeniu bólu, również bólu neuropatycznego, pokazała jedynie niewielką skuteczność tych leków, a efekty ich działania były słabsze przy dłuższym stosowaniu. Opioidy wiązały się ze zwiększonym ryzykiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, senności, zawrotów głowy i uczucia świądu. Poza tym, powodowały one zwiększone ryzyko uzależnienia, przedawkowania, a nawet śmierci (Ghorbanpour i in. 2020).

Jedna trzecia pacjentów pozostaje oporna na farmakoterapię i narażona na zwiększone prawdopodobieństwo nagłej, nieoczekiwanej śmierci w przebiegu różnych chorób przewlekłych i ciężkich, w tym również padaczki i innych związanych z padaczką postaci zgonów, a także upośledzenia funkcji psychospołecznych, behawioralnych i poznawczych (Nilsson i in. 1999). Dostępne leki nie zawsze spełniają wymagania kliniczne zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa, co wskazuje na pilną potrzebę nowych terapii, wśród których ogromną nadzieję pokłada się w konopiach.

Skuteczność terapeutyczna połączenia CBD z $\Delta 9$ -THC w wybranych jednostkach chorobowych

Należy podkreślić, że z uwagi na zawartość w roślinach konopi mieszaniny zarówno kannabinoidów, jak i terpenów zastosowanie jedynie całych roślin i ich ekstraktów stwarza możliwość ich pełnego, leczniczego działania. Zostało to potwierdzone licznymi badaniami nad złożonym mechanizmem interakcji farmakologicznych tych substancji (Russo 2011). Początkowo potencjał działania konopi definiowano poprzez określenie zawartości THC, obecnie uważa się, że proporcja THC/CBD jest kluczowa dla określenia potencjału medycznego wykorzystania konopi. Wykorzystanie produktów zawierających wysokie stężenie THC a małe stężenie CBD prowadzi do wystąpienia skutków ubocznych (psychoza)

(di Forti i in. 2019). Wzajemną interakcję CBD i Δ 9-THC potwierdza fakt, iż CBD może nasilać korzystne efekty związane z aktywnością Δ 9-THC (zniesienie bólu, działanie przeciwwymiotne i przeciwzapalne) oraz zmniejszać negatywne efekty psychoaktywne Δ 9-THC (upośledzona pamięć robocza, uspokojenie, tachykardia i paranoja) (Schubart i in. 2011). Dodatkowe doniesienia wskazują na potencjalne synergiczne interakcje fitokannabinoidów i fitoterpenoidów, które mogą obejmować działanie terapeutyczne na ból, stany zapalne, depresję, lęki, uzależnienia, epilepsję, raka, infekcje grzybicze i bakteryjne (Russo 2011). Efekty lecznicze konopi są w związku z tym wynikiem aktywności licznych kannabinoidów, przede wszystkim dwóch podstawowych Δ 9-THC i CBD, zależą od ich interakcji farmakologicznych oraz są powiązane z ich stężeniami i proporcjami.

Efekty farmakologiczne Δ 9-THC i CBD są odmienne. CBD przyczynia się do poprawy terapeutycznej w zespołach padaczkowych u dzieci i może mieć wskazania przeciwzapalne, przeciwłękowe i przeciwpsychotyczne (Devinsky i in. 2016; Iseger i Bossong 2015; Leweke i in. 2012; Machado Bergamaschi i in. 2011; Zuardi i in. 1993). Z kolei działanie Δ 9-THC powiązane jest z aktywnościami psychotycznymi, takimi jak paranoja, upośledzenie pamięci, zwiększone ryzyko chorób psychotycznych i uzależnienie od konopi indyjskich oraz rozwój zaburzeń związanych z używaniem konopi indyjskich (CUD) (Freeman i in. 2014). Warto jednak zauważyć, że Δ 9-THC wykazuje obiecującą skuteczność przeciwbólową, szczególnie w terapii bólu neuropatycznego, a także aktywność przeciwnowotworową, potwierdzoną licznymi badaniami, tak przedklinicznymi jak i klinicznymi (Abrams i in. 2007; van de Donk i in. 2019; Ellis i in. 2009; Ware i in. 2010; Wilsey i in. 2013, 2016). Tymczasem do tej pory nie przedstawiono istotnych klinicznie dowodów na to, że CBD jako izolowana substancja aktywna posiada skuteczność przeciwbólową u ludzi (Boehnke i in. 2020).

Istnieją pewne kontrowersje związane z oddziaływaniem CBD i Δ 9-THC na organizm człowieka. Wynikają one jednak z rozdzielnego ich stosowania jako substancji syntetycznych lub ekstrahowanych z surowca konopnego oraz z niedostatku badań w zakresie korzystnej interakcji CBD i Δ 9-THC. Paradoksalnie, przeciwstawnie działające względem siebie związki CBD i Δ 9-THC wydają się współdziałać synergistycznie, kiedy występują w swojej obecności, co ma miejsce w przypadku preparatów pochodzenia naturalnego. Szeroko obecnie dyskutowany przeciwbólowy i przeciwnowotworowy efekt połączonych związków CBD i Δ 9-THC, szczególnie występujących w takiej konfiguracji w roślinie, stanowi płaszczyznę intensywnych dociekań naukowych i badań klinicznych (Boehnke and Clauw 2019).

W wielu krajach produkty zawierające CBD uzyskały licencję medyczną dla kilkunastu wskazań, przykładem może być produkt o nazwie Epidiolex® (GW Pharmaceuticals), który

został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia rzadkich zaburzeń napadowych u dzieci. Z kolei niezwykle efektywnym w łagodzeniu bólu neuropatycznego, spastyczności i objawów stwardnienia rozsianego jest Nabiximols (USAN, nazwa handlowa Sativex), którego głównymi aktywnymi składnikami kannabinoidowymi są Δ 9-THC i CBD (Urits i in. 2019). Istnieje duże zainteresowanie wśród konsumentów, a także środowisk medycznych i naukowych, potencjałem terapeutycznym CBD i Δ 9-THC, w tym we wskazaniach, które nie zostały jeszcze zatwierdzone przez FDA.

Zastosowanie konopi w terapii epilepsji (padaczki)

Wyniki badań klinicznych potwierdzają skuteczność konopi jako substancji wspomagającej leczenie napadów padaczkowych związanych z różnymi zaburzeniami o podłożu neurologicznym. Dane eksperymentalne potwierdzają skuteczność zarówno CBD, jak i Δ 9-THC jako pojedynczych oraz skojarzonych środków w różnych zwierzęcych modelach padaczki (Nazıroglu 2015). W ostatnich dziesięcioleciach przeprowadzono kilka badań klinicznych w celu zbadania potencjalnych skutków skuteczności tej rośliny i substancji aktywnych w niej zawartych w leczeniu padaczki. Zarówno Δ 9-THC, jak i CBD mogą zapobiegać napadom i zmniejszać śmiertelność w zwierzęcych modelach napadów przy niskiej toksyczności i wysokiej tolerancji (Devinsky i in. 2014). Na podstawie obserwacji klinicznych osób z padaczką lekooporną, którym podawano konopie, zaproponowano stosowanie preparatów skoncentrowanych na Δ 9-THC jako dodatku do preparatów z czystym CBD może być korzystne i należy je rozważyć u pacjentów z ciężką padaczką, u których leczenie nie powiodło się przy początkowej próbie terapii z zastosowaniem wyłącznie CBD (do 20 mg/kg/dzień CBD) (Nowicki i in. 2022).

Terapia przewlekłego bólu i bólu neuropatycznego

Produkty o niskiej zawartości Δ 9-THC w obecności wysokiej ilości CBD, które obecnie uważane są za odpowiednie do celów medycznych, mogą w rzeczywistości nie mieć znaczącej wartości przeciwbólowej, co potwierdzono w badaniach klinicznych.

Przeprowadzono metaanalizę 16 badań klinicznych, w których łącznie wzięło udział 1750 uczestników. Celem było porównanie efektu działania sprayu do stosowania w jamie ustnej z roślinną kombinacją Δ 9-THC i CBD (10 badań), syntetycznym kannabinoidem naśladującym Δ 9-THC (nabilon) (2 badania), wziewną marihuaną (2 badania) i Δ 9-THC pochodzenia roślinnego (dronabinol) (2 badania) w porównaniu do placebo (15 badań) i leków przeciwbólowych (dihydrokodeina) (1 badanie). Wyniki tej analizy pokazują, że leki na bazie

konopi indyjskich mogą zmniejszyć odczuwanie bólu o połowę w porównaniu z placebo i lekami przeciwbólowymi (Mücke i in. 2018).

Skuteczność połączenia Δ 9-THC i CBD w postaci aerozolu do jamy ustnej została zbadana w 15-tygodniowym randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu 303 pacjentów z allodynią. Zaobserwowano statystycznie istotne różnice w leczeniu bólu oraz jakości snu na korzyść sprayu Δ 9-THC/CBD. Wyniki te pokazują, że u znacznej części pacjentów opornych na klasyczne leczenie istotną poprawę kliniczną w zakresie zmniejszenia odczuwania bólu i jakości snu można uzyskać za pomocą sprayu Δ 9-THC/CBD, który był dobrze tolerowany przez pacjentów (Serpell i in. 2014).

W innym badaniu klinicznym stosowano konopie o różnych zawartościach Δ 9-THC (0,5 mg i 1 mg), i wykazano istotne zmniejszenie natężenia bólu w porównaniu z wartością wyjściową o co najmniej 2 punkty w wizualnej skali analogowej. Zdarzenia niepożądane były w większości łagodne i nie było dowodów na stałe upośledzenie funkcji poznawczych (Almog i in. 2020).

Ból neuropatyczny i ostry ból zapalny towarzyszą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej i często wymagają stosowania dużych dawek opioidów przez dłuższy czas. W randomizowanym badaniu klinicznym osób z niedokrwistością sierpowatokrwinkową i z przewlekłym bólem oceniano skuteczność wdychanej lub waporyzowanej marihuany (4,4% Δ 9-THC do 4,9% CBD) trzy razy dziennie. Oceniono, że inhalacje z konopi indyjskich były bezpieczne i dobrze tolerowane (Abrams i in. 2020).

Kolejnym przykładem mogą być obserwacje pochodzące z randomizowanego, kontrolowanego placebo, badania aktywności przeciwbólowej wziewnej farmaceutycznej marihuany u 20 pacjentów z przewlekłym bólem z fibromialgią. W porównaniu do wskaźników odpowiedzi na placebo, znacznie więcej pacjentów stosujących wysokie dawki Δ 9-THC i CBD odnotowało spadek spontanicznego bólu o 30%; z kolei odmiana konopi o wysokiej zawartości CBD, nieposiadająca Δ 9-THC, była pozbawiona działania przeciwbólowego (van de Donk i in. 2019).

Inne badanie obserwacyjne miało na celu ocenę poprawy funkcji i łagodzenie dolegliwości u pacjentów z bólem krzyża związanym z fibromialgią, stosujących standaryzowaną terapię przeciwbólową: 4,5 mg oksykodonu i 2,5 mg chlorowodorku naloksonu dwa razy dziennie oraz duloksetyny 30 mg raz dziennie. Podczas gdy leczenie opioidowe doprowadziło do niewielkiej poprawy w porównaniu ze stanem wyjściowym, dodanie konopi pozwoliło na znacznie większą poprawę po trzech miesiącach od rozpoczęcia

stosowania konopi, a poprawa utrzymywała się nawet po sześciu miesiącach (Yassin, Oron, i Robinson 2019).

Terapia glejaka wielopostaciowego

Glejak wielopostaciowy jest najbardziej agresywnym rodzajem guza mózgu, ze względu na jego słabą odpowiedź na terapie przeciwnowotworowe. Zauważono, że $\Delta 9$ -THC i inne kannabinoidy, w tym CBD, wywierają działanie przeciwnowotworowe w kilku zwierzęcych modelach raka, w tym glejakach (López-Valero i in. 2018). Odkryto również, że podawanie $\Delta 9$ -THC (lub $\Delta 9$ -THC + CBD w stosunku 1:1) w połączeniu z temozolomidem, synergistycznie zmniejsza wzrost ksenoprzeszczepów glejaka (Nieder i in. 2006). Ponadto, wykazano, że kombinacje temozolomidu z $\Delta 9$ -THC:CBD zawierające wyższą proporcję CBD (ale nie same TMZ+CBD) dają podobny efekt przeciwnowotworowy jak podawanie TMZ razem z $\Delta 9$ -THC i CBD w stosunku 1:1. Ponadto stwierdzono również, że podawanie temozolomidu z $\Delta 9$ -THC: CBD w stosunku 1: 1 zmniejszyło wzrost ksenoprzeszczepów raka pochodzących od pacjentów z glejakiem i zwiększyło przeżywalność (López-Valero i in. 2018).

CBD w połączeniu z $\Delta 9$ -THC wykazuje obiecujące efekty w walce z glejakiem, a synergia CBD i $\Delta 9$ -THC dotyczy potencjalnego działania leczniczego. Choć CBD wydaje się na wiele sposobów hamować działanie $\Delta 9$ -THC, w zastosowaniach prozdrowotnych ich wzajemne połączenie wydaje się działać efektywniej niż każdy z kannabinoidów z osobna.

Doświadczenia własne

W latach 2014-2018 Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich - PIB uczestniczył w projekcie konsorcyjnym w ramach programu sektorowego INNOMED pt. „Opracowanie technologii pozyskiwania kannabinoidów z konopi o niskiej zawartości THC jako środków wspomagających leczenie pacjentów onkologicznych”, akronim: „ONKOKAN”. Projekt był realizowany przez: Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu – Katedra Biochemii i Biotechnologii (lider projektu); Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich - PIB; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk; PozLAB sp. z o.o i Laboratorium Genetyki Molekularnej. Całkowity koszt realizacji wynosił 8 590 000 zł. Celem projektu było opracowanie ekstraktu kannabinoidowego o zmniejszonej ilości składnika psychoaktywnego ($\Delta 9$ -THC), który ze względu na wysoką zawartość kannabidiolu (CBD) zapewni właściwości przeciwbólowe, a jednocześnie obniży ryzyko związane z uzależnieniem i przedawkowaniem. Efektem nowatorskiego podejścia było wytworzenie preparatu kannabinoidowego o niskiej zawartości

$\Delta 9$ -THC do leczenia bólu u pacjentów onkologicznych. Możliwość opracowania tej technologii oraz zastosowanie pozyskanych w wyniku prac ekstraktów do formułacji, które będzie można zastosować w produktach leczniczych jest znaczącym osiągnięciem nie tylko w ramach krajowych prac badawczo-rozwojowych, ale również w obszarze światowych badań.

Prowadzone prace dotyczyły wprowadzenia konopi o obniżonej zawartości $\Delta 9$ -THC, wynikającej z ówczesnych przepisów dopuszczających stosowanie konopi o zawartości $\Delta 9$ - $\Delta 9$ -THC poniżej 0,2%, ale realizacja poszczególnych zadań projektu ONKOKAN umożliwiła opracowanie schematu postępowania obejmującego pozyskanie wyselekcjonowanego i standaryzowanego surowca roślinnego, jak również wytworzenie ekstraktu zgodnie z procedurami farmaceutycznymi. Przeprowadzono również ocenę skuteczności i mechanizmów działania ekstraktów na modelu zwierzęcym i komórkowym oraz opracowano formułację preparatu mukoadhezyjnego do podawania pacjentom. Zrealizowanie wszystkich zakładanych etapów oraz wszelkie prace dodatkowe wykonane podczas realizacji poszczególnych etapów powodują, że projekt ma możliwość późniejszej komercjalizacji i duże szanse na znalezienie dodatkowych wskazań dla zastosowania surowca roślinnego jakim są konopie, w tym wykorzystania konopi innych niż włókniste. Uzyskany przez nas produkt w porównaniu z produktami dostępnymi na rynku jest lepiej scharakteryzowany i zawiera określoną zawartość CBD oraz THC.

Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich – PIB, jako ośrodek zaangażowany już w prace z konopiami i wdrożony w prace nad zastosowaniem produktów konopnych dla celów medycznych w ramach projektu ONKOKAN może wystąpić jako instytut badawczy (Dz. U. z 2022 r. poz. 498), nadzorowany przez ministra właściwego do spraw rolnictwa, o zezwolenie Głównego Inspektora Farmaceutycznego umożliwiające uprawę konopi innych niż włókniste i zbiór ziela lub żywicy konopi innych niż włókniste, w celu wytwarzania surowca farmaceutycznego. Będzie to związane również z m.in. z tworzeniem szerokiej kolekcji konopi oraz ich charakterystyką. Bardzo ważne będzie najszybsze uruchomienie badań poprzez utworzenie kolekcji odmian jak również zdobycie niezbędnych certyfikatów dotyczących zgody na prowadzenie badań. Zwiększenie limitu zawartości $\Delta 9$ -THC do 0,3% pozwoli na pozyskiwanie polskiego surowca farmaceutycznego, co umożliwi łatwiejsze wdrażanie leczenia medyczną marihuaną. Dodatkowym atutem Instytutu jest możliwość przygotowywania w pełni scharakteryzowanego materiału.

Od kilku lat w Polsce można legalnie kupić medyczną marihuanę na receptę, przy czym farmaceuci muszą sami przygotować je z produktów konopnych na podstawie recepty, co prowadzi do problemów związanych z dobraniem ilości substancji, dawkowania i postaci leku.

W aptece lek jest dostępny w postaci suszu, kropli, czopków czy oleju z kilkudziesięcioprocentową zawartością Δ 9-THC o stężeniu określonym przez lekarza. Problem stanowi standaryzacja zawartości substancji czynnych w tak sprzedawanych produktach, a w szczególności w przypadku suszu. Tutaj właśnie Instytut może oferować scharakteryzowany materiał farmaceutyczny. Dzięki dopuszczeniu upraw konopi innych niż włókniste i zwiększeniu dostępności polskiego surowca można będzie obniżyć koszty terapii medyczną marihuaną, zwiększając jej dostępność. Zaletą uzyskiwania materiału konopnego przez Instytut jest możliwość bardzo dobrej charakterystyki i określenia zawartości CBD i THC, które to wartości przy innych produktach dostępnych na rynku nie są podawane, albo zawartość może być nie w pełni zgodna z deklarowaną przez producenta.

Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich – PIB może zatem służyć wszelkim wsparciem związanym z doświadczeniem w realizacji projektu ONKOKAN. Uzyskany przez nas produkt w porównaniu z produktami dostępnymi na rynku jest lepiej scharakteryzowany i zawiera określoną zawartość kannabinoidów. O dużym potencjale komercyjnym projektu i dalszych zastosowań konopi świadczyć może olbrzymie zainteresowanie potencjalnych inwestorów oraz odbiorców uzyskanego produktu, jednak jeszcze do niedawna przepisy nie ułatwiały pełnego wykorzystania potencjału projektu.

Podsumowanie

Konopie zawierają setki związków o aktywności farmakologicznej, wśród których wiodącą rolę pełnią dwa najważniejsze: Δ 9-THC i CBD. W wielu badaniach *in vitro* nad mechanizmem aktywności Δ 9-THC i CBD wykazano, że substancje aktywne zawarte w konopiach działają synergistycznie i odpowiadają za plejotropowy efekt leczniczy tych roślin. Według najnowszych badań naukowych zarówno CBD, jak i Δ 9-THC działają terapeutycznie, gdy są stosowane razem. CBD posiada modulujący wpływ na Δ 9-THC, wzmacniając niektóre korzystne efekty prozdrowotne Δ 9-THC, takie jak na przykład działanie przeciwbólowe, przeciwpadaczkowe i przeciwnowotworowe. Jednocześnie CBD wydaje się tłumić potencjalne negatywne skutki uboczne Δ 9-THC, które mogą obejmować niepokój, zawroty głowy i nudności. CBD wykazuje szeroki zakres potencjalnych korzyści, gdy jest stosowany samodzielnie, ale niektóre badania wykazały, że CBD może być jeszcze bardziej skuteczny, gdy jest przyjmowany z Δ 9-THC. Nawet śladowe ilości Δ 9-THC mogą poprawić skuteczność produktów zawierających CBD.

Za skutecznością kliniczną tych związków przemawia ich odpowiednia biodostępność w miejscu działania oraz powinowactwo do wielu receptorów w układzie

endokannabinoidowym i poza nim. Zatem uzasadnione jest poszukiwanie nowych wskazań do farmakologicznego zastosowania produktów z konopi. Należy pamiętać o efekcie współoddziaływania związków obecnych w surowcach konopnych i jego wpływie na skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Piśmiennictwo

- Abrams, D. I., C. A. Jay, S. B. Shade, H. Vizoso, H. Reda, S. Press, M. E. Kelly, M. C. Rowbotham, i K. L. Petersen. 2007. „Cannabis in Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy: A Randomized Placebo-Controlled Trial”. *Neurology* 68(7). doi: 10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c.
- Abrams, Donald I., Paul Couey, Niharika Dixit, Varun Sagi, Ward Hagar, Elliott Vichinsky, Mary Ellen Kelly, John E. Connett, i Kalpna Gupta. 2020. „Effect of Inhaled Cannabis for Pain in Adults with Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial”. *JAMA Network Open* 3(7). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10874.
- Almog, Shlomo, Judith Aharon-Peretz, Simon Vulfsons, Miri Ogintz, Hadas Abalia, Tal Lupo, Yael Hayon, i Elon Eisenberg. 2020. „The Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Novel Selective-Dose Cannabis Inhaler in Patients with Chronic Pain: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial”. *European Journal of Pain (United Kingdom)* 24(8). doi: 10.1002/ejp.1605.
- Andre, Christelle M., Jean-Francois Hausman, i Gea Guerriero. 2016. „Cannabis Sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules”. *Frontiers in Plant Science* 7. doi: 10.3389/fpls.2016.00019.
- Benito, C., R. M. Tolón, M. R. Pazos, E. Núñez, A. I. Castillo, i J. Romero. 2008. „Cannabinoid CB₂ Receptors in Human Brain Inflammation”. *British Journal of Pharmacology* 153(2):277–85. doi: 10.1038/sj.bjp.0707505.
- Boehnke, Kevin F., i Daniel J. Clauw. 2019. „Brief Commentary: Cannabinoid Dosing for Chronic Pain Management”. *Annals of Internal Medicine* 170(2):118. doi: 10.7326/M18-2972.
- Boehnke, Kevin F., J. Ryan Scott, Evangelos Litinas, Suzanne Sisley, David A. Williams, i Daniel J. Clauw. 2020. „High-Frequency Medical Cannabis Use Is Associated With Worse Pain Among Individuals With Chronic Pain”. *Journal of Pain* 21(5–6). doi: 10.1016/j.jpain.2019.09.006.
- Brill, Henry. 1981. „Marihuana: The First Twelve Thousand Years”. *Journal of Psychoactive Drugs* 13(4):397–98. doi: 10.1080/02791072.1981.10471902.
- Burney, David A. 1997. „Tropical Islands as Paleoecological Laboratories: Gauging the Consequences of Human Arrival”. *Human Ecology* 25(3). doi: 10.1023/A:1021823610090.
- Burstein, Sumner. 2015. „Cannabidiol (CBD) and Its Analogs: A Review of Their Effects on Inflammation”. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 23(7).
- Childers, Steven R., i Christopher S. Breivogel. 1998. „Cannabis and Endogenous Cannabinoid Systems”. *Drug and Alcohol Dependence* 51(1–2):173–87. doi: 10.1016/S0376-8716(98)00075-1.
- Devinsky, Orrin, Maria Roberta Cilio, Helen Cross, Javier Fernandez-Ruiz, Jacqueline French, Charlotte Hill, Russell Katz, Vincenzo di Marzo, Didier Jutras-Aswad, William George Notcutt, Jose Martinez-Orgado, Philip J. Robson, Brian G. Rohrback, Elizabeth Thiele, Benjamin Whalley, i Daniel Friedman. 2014. „Cannabidiol: Pharmacology and

- Potential Therapeutic Role in Epilepsy and Other Neuropsychiatric Disorders”. *Epilepsia* 55(6):791–802. doi: 10.1111/epi.12631.
- Devinsky, Orrin, Eric Marsh, Daniel Friedman, Elizabeth Thiele, Linda Laux, Joseph Sullivan, Ian Miller, Robert Flamini, Angus Wilfong, Francis Filloux, Matthew Wong, Nicole Tilton, Patricia Bruno, Judith Bluvstein, Julie Hedlund, Rebecca Kamens, Jane Maclean, Srishti Nangia, Nilika Shah Singhal, Carey A. Wilson, Anup Patel, i Maria Roberta Cilio. 2016. „Cannabidiol in Patients with Treatment-Resistant Epilepsy: An Open-Label Interventional Trial”. *The Lancet Neurology* 15(3):270–78. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8.
- van de Donk, Tine, Marieke Niesters, Mikael A. Kowal, Erik Olofsen, Albert Dahan, i Monique van Velzen. 2019. „An Experimental Randomized Study on the Analgesic Effects of Pharmaceutical-Grade Cannabis in Chronic Pain Patients with Fibromyalgia”. *Pain* 160(4). doi: 10.1097/j.pain.0000000000001464.
- Ellis, Ronald J., Will Toperoff, Florin Vaida, Geoffrey van den Brande, James Gonzales, Ben Gouaux, Heather Bentley, i J. Hampton Atkinson. 2009. „Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial”. *Neuropsychopharmacology* 34(3). doi: 10.1038/npp.2008.120.
- di Forti, Marta, Diego Quattrone, Tom P. Freeman, Giada Tripoli, Charlotte Gayer-Anderson, Harriet Quigley, Victoria Rodriguez, Hannah E. Jongsma, Laura Ferraro, Caterina la Cascia, Daniele la Barbera, Iliaria Tarricone, Domenico Berardi, Andrei Szöke, Celso Arango, Andrea Tortelli, Eva Velthorst, Miguel Bernardo, Cristina Marta Del-Ben, Paulo Rossi Menezes, Jean-Paul Selten, Peter B. Jones, James B. Kirkbride, Bart PF Rutten, Lieuwe de Haan, Pak C. Sham, Jim van Os, Cathryn M. Lewis, Michael Lynskey, Craig Morgan, Robin M. Murray, Silvia Amoretti, Manuel Arrojo, Grégoire Baudin, Stephanie Beards, Miquel Bernardo, Julio Bobes, Chiara Bonetto, Bibiana Cabrera, Angel Carracedo, Thomas Charpeaud, Javier Costas, Doriana Cristofalo, Pedro Cuadrado, Covadonga M. Díaz-Caneja, Aziz Ferchiou, Nathalie Franke, Flora Frijda, Enrique García Bernardo, Paz Garcia-Portilla, Emiliano González, Kathryn Hubbard, Stéphane Jamain, Estela Jiménez-López, Marion Leboyer, Gonzalo López Montoya, Esther Lorente-Rovira, Camila Marcelino Loureiro, Giovanna Marrasso, Covadonga Martínez, Mario Matteis, Elles Messchaart, Ma Dolores Moltó, Juan Nacher, Ma Soledad Olmeda, Mara Parellada, Javier González Peñas, Baptiste Pignon, Marta Rapado, Jean-Romain Richard, José Juan Rodríguez Solano, Laura Roldán Díaz, Mirella Ruggeri, Pilar A. Sáiz, Emilio Sánchez, Julio Sanjuán, Crocettarachele Sartorio, Franck Schürhoff, Fabio Seminerio, Rosana Shuhama, Lucia Sideli, Simona A. Stilo, Fabian Termorshuizen, Sarah Tosato, Anne-Marie Tronche, Daniella van Dam, i Elsje van der Ven. 2019. „The Contribution of Cannabis Use to Variation in the Incidence of Psychotic Disorder across Europe (EU-GEI): A Multicentre Case-Control Study”. *The Lancet Psychiatry* 6(5):427–36. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30048-3.
- Freeman, Tom P., Celia J. A. Morgan, Chandni Hindocha, Gráinne Schafer, Ravi K. Das, i H. Valerie Curran. 2014. „Just Say «Know»: How Do Cannabinoid Concentrations Influence Users’ Estimates of Cannabis Potency and the Amount They Roll in Joints?”. *Addiction (Abingdon, England)* 109(10). doi: 10.1111/add.12634.
- Gaoni, Y., i R. Mechoulam. 1964. „Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish”. *Journal of the American Chemical Society* 86(8). doi: 10.1021/ja01062a046.
- Ghorbanpour, Mansour, Prachi Bhargava, Ajit Varma, i Devendra K. Choudhary. 2020. *Biogenic Nano-Particles and Their Use in Agro-Ecosystems*.

- Han, Beth, Wilson M. Compton, Carlos Blanco, i Robert L. DuPont. 2017. „National Trends in Substance Use and Use Disorders Among Youth”. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 56(9). doi: 10.1016/j.jaac.2017.06.011.
- Huestis, Marilyn A., David A. Gorelick, Stephen J. Heishman, Kenzie L. Preston, Richard A. Nelson, Eric T. Moolchan, Richard A. Frank, Deepak C. Dsouza, i Thomas R. Kosten. 2001. „Blockade of Effects of Smoked Marijuana by the CB1-Selective Cannabinoid Receptor Antagonist SR141716”. *Archives of General Psychiatry* 58(4). doi: 10.1001/archpsyc.58.4.322.
- Iseger, Tabitha A., i Matthijs G. Bossong. 2015. „A Systematic Review of the Antipsychotic Properties of Cannabidiol in Humans”. *Schizophrenia Research* 162(1–3).
- Kosty, Derek B., John R. Seeley, Richard F. Farmer, Joseph J. Stevens, i Peter M. Lewinsohn. 2017. „Trajectories of Cannabis Use Disorder: Risk Factors, Clinical Characteristics and Outcomes”. *Addiction* 112(2). doi: 10.1111/add.13557.
- LaVigne, Justin E., Ryan Hecksel, Attila Keresztes, i John M. Streicher. 2021. „Cannabis Sativa Terpenes Are Cannabimimetic and Selectively Enhance Cannabinoid Activity”. *Scientific Reports* 11(1):8232. doi: 10.1038/s41598-021-87740-8.
- Levinsohn, Erik A., i Kevin P. Hill. 2020. „Clinical Uses of Cannabis and Cannabinoids in the United States”. *Journal of the Neurological Sciences* 411.
- Leweke, F. M., D. Piomelli, F. Pahlisch, D. Muhl, C. W. Gerth, C. Hoyer, J. Klosterkötter, M. Hellmich, i D. Koethe. 2012. „Cannabidiol Enhances Anandamide Signaling and Alleviates Psychotic Symptoms of Schizophrenia”. *Translational Psychiatry* 2. doi: 10.1038/tp.2012.15.
- López-Valero, Israel, Cristina Saiz-Ladera, Sofia Torres, Sonia Hernández-Tiedra, Elena García-Taboada, Fátima Rodríguez-Fornés, Marina Barba, David Dávila, Nélica Salvador-Tormo, Manuel Guzmán, Juan M. Sepúlveda, Pilar Sánchez-Gómez, Mar Lorente, i Guillermo Velasco. 2018. „Targeting Glioma Initiating Cells with A Combined Therapy of Cannabinoids and Temozolomide”. *Biochemical Pharmacology* 157. doi: 10.1016/j.bcp.2018.09.007.
- Machado Bergamaschi, Mateus, Regina Helena Costa Queiroz, Antonio Waldo Zuardi, i Jose Alexandre S. Crippa. 2011. „Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis Sativa Constituent”. *Current Drug Safety* 6(4):237–49. doi: 10.2174/157488611798280924.
- Matsuda, Lisa A., Stephen J. Lolait, Michael J. Brownstein, Alice C. Young, i Tom I. Bonner. 1990. „Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA”. *Nature* 346(6284):561–64. doi: 10.1038/346561a0.
- McPartland, John M. 2018. „Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species”. *Cannabis and Cannabinoid Research* 3(1). doi: 10.1089/can.2018.0039.
- Mechoulam, Raphael, David Panikashvili, i Esther Shohami. 2002. „Cannabinoids and Brain Injury: Therapeutic Implications”. *Trends in Molecular Medicine* 8(2).
- Mücke, Martin, Tudor Phillips, Lukas Radbruch, Frank Petzke, i Winfried Häuser. 2018. „Cannabis-Based Medicines for Chronic Neuropathic Pain in Adults”. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(3).
- Naziroglu, Mustafa. 2015. „TRPV1 Channel: A Potential Drug Target for Treating Epilepsy”. *Current Neuropharmacology* 13(2). doi: 10.2174/1570159x13666150216222543.
- Nieder, Carsten, Markus Adam, Michael Molls, i Anca L. Grosu. 2006. „Therapeutic Options for Recurrent High-Grade Glioma in Adult Patients: Recent Advances”. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 60(3).
- Nielsen, Suzanne, Louisa Picco, Bridin Murnion, Bryony Winters, Justin Matheson, Myfanwy Graham, Gabrielle Campbell, Laila Parvaresh, Kok-Eng Khor, Brigid Betz-Stablein, Michael Farrell, Nicholas Lintzeris, i Bernard le Foll. 2022. „Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids for Analgesia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of

- Preclinical and Clinical Studies". *Neuropsychopharmacology* 47(7):1315–30. doi: 10.1038/s41386-022-01322-4.
- Nilsson, Lena, B. Y. Farahmand, P. G. Persson, I. Thiblin, i T. Tomson. 1999. „Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Case-Control Study". *Lancet* 353(9156). doi: 10.1016/S0140-6736(98)05114-9.
- Nowicki, Magda, Sandrine Bourgeois-Tardif, Patrick L. Diaz, Francois Olivier Hebert, Nathalie T. Sanon, Pierre Olivier Champagne, Philippe Major, Erick Sell, Jonathan Bitton, Evan Lewis, i Alexander G. Weil. 2022. „Potential Benefit of Add-on Δ 9-Tetrahydrocannabinol in Pediatric Drug-Resistant Epilepsy: A Case Series". *Canadian Journal of Neurological Sciences* 49(4). doi: 10.1017/cjn.2021.151.
- Pertwee, Roger G. 2006. „Cannabinoid Pharmacology: The First 66 Years". *British Journal of Pharmacology* 147(S1):S163–71. doi: 10.1038/sj.bjp.0706406.
- de Petrocellis, Luciano, Alessia Ligresti, Aniello Schiano Moriello, Marco Allarà, Tiziana Bisogno, Stefania Petrosino, Colin G. Stott, i Vincenzo di Marzo. 2011. „Effects of Cannabinoids and Cannabinoid-Enriched Cannabis Extracts on TRP Channels and Endocannabinoid Metabolic Enzymes". *British Journal of Pharmacology* 163(7). doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x.
- Russo, Ethan B. 2011. „Taming THC: Potential Cannabis Synergy and Phytocannabinoid-Terpenoid Entourage Effects". *British Journal of Pharmacology* 163(7).
- Schubart, Christian D., Iris E. C. Sommer, Willemijn A. van Gastel, Rogier L. Goetgebuer, René S. Kahn, i Marco P. M. Boks. 2011. „Cannabis with High Cannabidiol Content Is Associated with Fewer Psychotic Experiences". *Schizophrenia Research* 130(1–3). doi: 10.1016/j.schres.2011.04.017.
- Serpell, Mick, S. Ratcliffe, J. Hovorka, M. Schofield, L. Taylor, H. Lauder, i E. Ehler. 2014. „A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of THC/CBD Spray in Peripheral Neuropathic Pain Treatment". *European Journal of Pain (United Kingdom)* 18(7). doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00445.x.
- Stasiłowicz, Anna, Anna Tomala, Irma Podolak, i Judyta Cielecka-Piontek. 2021. „Cannabis Sativa L. as a Natural Drug Meeting the Criteria of a Multitarget Approach to Treatment". *International Journal of Molecular Sciences* 22(2):778. doi: 10.3390/ijms22020778.
- Thomas, Brian F., Anne F. Gilliam, David F. Burch, Michael J. Roche, i Herbert H. Seltzman. 1998. „Comparative Receptor Binding Analyses of Cannabinoid Agonists and Antagonists". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 285(1).
- Urits, Ivan, Matthew Borchart, Morgan Hasegawa, Justin Kochanski, Vwaire Orhurhu, i Omar Viswanath. 2019. „An Update of Current Cannabis-Based Pharmaceuticals in Pain Medicine". *Pain and Therapy* 8(1):41–51. doi: 10.1007/s40122-019-0114-4.
- Vezzani, Annamaria, Jacqueline French, Tamas Bartfai, i Tallie Z. Baram. 2011. „The Role of Inflammation in Epilepsy". *Nature Reviews Neurology* 7(1).
- Vickery, Alistair W., i Phillip M. Finch. 2020. „Cannabis: Are There Any Benefits?" *Internal Medicine Journal* 50(11). doi: 10.1111/imj.15052.
- Ware, Mark A., Tongtong Wang, Stan Shapiro, Ann Robinson, Thierry Ducruet, Thao Huynh, Ann Gamsa, Gary J. Bennett, i Jean Paul Collet. 2010. „Smoked Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial". *CMAJ. Canadian Medical Association Journal* 182(14). doi: 10.1503/cmaj.091414.
- Wilsey, Barth, Thomas D. Marcotte, Reena Deutsch, Holly Zhao, Hannah Prasad, i Amy Phan. 2016. „An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease". *Journal of Pain* 17(9). doi: 10.1016/j.jpain.2016.05.010.

- Wilsey, Barth, Thomas Marcotte, Reena Deutsch, Ben Gouaux, Staci Sakai, i Haylee Donaghe. 2013. „Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain”. *Journal of Pain* 14(2). doi: 10.1016/j.jpain.2012.10.009.
- Woodhams, Stephen G., Devi Rani Sagar, James J. Burston, i Victoria Chapman. 2015. „The Role of the Endocannabinoid System in Pain”. S. 119–43 w.
- Yassin, Mustafa, Amir Oron, i Dror Robinson. 2019. „Effect of Adding Medical Cannabis to Analgesic Treatment in Patients with Low Back Pain Related to Fibromyalgia: An Observational Cross-over Single Centre Study”. *Clinical and Experimental Rheumatology* 37(1).
- Zuardi, A. W., R. A. Cosme, F. G. Graeff, i F. S. Guimaraes. 1993. „Effects of Ipsapirone and Cannabidiol on Human Experimental Anxiety”. *Journal of Psychopharmacology* 7(1). doi: 10.1177/026988119300700112.