

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

**Wydział Farmaceutyczny z O. Analityki
Medycznej
Studium Kształcenia Podyplomowego**

mgr farm. Paweł Kozaczuk

**„Medyczna marihuana” –
wprowadzenie do zastosowania w
medycynie**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej.
Kierownik specjalizacji: mgr farm. Monika Krzysztoń

Wrocław 2021

„Medyczna marihuana” – wprowadzenie do zastosowania w medycynie

Legalny dostęp do leczniczych produktów z marihuany medycznej jest obecnie coraz szerszy. Wiele krajów łagodzi ograniczenia dotyczące konopi, w obliczu rosnącego zainteresowania, komercjalizacji produktów i silnego zapotrzebowania pacjentów na dostęp do nich. Zainteresowane to jest często stymulowane przez historie medialne pacjentów z trudnymi do opanowania schorzeniami, których życie zmieniło się dzięki lekom na bazie konopi. [1]

Jeżeli chodzi o Polskę to 1 listopada 2017 r. weszła w życie nowelizacja ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii, która poza nielicznymi gotowymi postaciami leków umożliwia lekarzowi możliwość legalnego stosowania surowców z konopi u pacjentów, których brak jest odpowiedzi na farmakoterapię konwencjonalną. Wyżej wymieniona ustawa dopuściła cztery postacie surowca: ziele, wyciąg, nalewkę oraz żywicę z konopi innych niż włókniste (konopi przemysłowych), które służą do sporządzania w aptece leków recepturowych. [2]

Medyczna marihuana

Termin „medyczna marihuana” odnosi się do stosowanych w celach terapeutycznych szerokiej gamy produktów pochodzenia roślinnego lub syntetycznego (rys. 1), które mogą zawierać różne składniki aktywne (głównie kannabinoidy) i wykorzystywać różne drogi podawania.

Rysunek 1. Konopie i kannabinoidy stosowane do celów medycznych

Przykłady produktów leczniczych, substancji czynnych i wskazań			
Produkty lecznicze z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu	Cesamet i Canemes <u>skład:</u> nabilon syntetyczny kannabinoid podobny do THC <u>wskazania:</u> nudności i wymioty związane z chemioterapią raka u pacjentów, którzy nie zareagowali odpowiednio na konwencjonalne leczenie przeciwwymiotne.	Marinol i Syndros <u>skład:</u> dronabinol syntetyczny THC <u>wskazania</u> - anoreksja związana z utratą masy ciała u pacjentów z AIDS - nudności i wymioty związane z chemioterapią u pacjentów którzy nie zareagowali odpowiednio na leczenie konwencjonalne przeciw-wymiotne	Sativex <u>skład:</u> tetrahydrokannabinol kannabidiol kannabinoidy pochodzenia roślinnego. <u>wskazania</u> łagodzenie objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym u których brak jest odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność, a którzy wykazują klinicznie znaczącą poprawę objawów związanych ze spastycznością we wstępnym etapie terapii.
	Epidolex <u>skład:</u> kannabidiol kannabinoid pochodzenia roślinnego. <u>wskazania</u> leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.		
Preparaty konopii bez pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako produkt leczniczy	Surowce do receptury aptecznej (standaryzowany na zawartość THC i CBD) - ziele konopii - wyciągi - nalewki - żywica		Leki recepturowe Przykłady: kapsułki, czopki, globulki, żele, maści, ekstrakty olejowe, krople do oczu, proszki do waporyzacji.
	Różna zawartość THC/CBD		

Istotną różnicą między w/w formami preparatów jest status rejestracji jako produktu leczniczego i surowca do receptury. Należy pamiętać, że produkt leczniczy w odróżnieniu od surowca farmaceutycznego wymaga uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Oznacza to, iż przeszedł on szeroko zakrojone badania kliniczne, w wyniku czego został przebadany m.in. pod kątem bezpieczeństwa, skuteczności, interakcji i działań niepożądanych. [3]

Z drugiej strony, wszystkie gotowe leki składają się z izolowanych pojedynczych fitokannabinoidów, podczas gdy zastosowanie suszonego żeńskiego kwiatostanu konopi pozwala na wykorzystanie właściwości terapeutycznych całego złożonego fitokompleksu rośliny - efektu synergii poszczególnych składników aktywnych obecnych w roślinie (tzw. „efekt entourage”). [4]

Do tej pory zidentyfikowano ponad 750 różnych składników w konopiach indyjskich. Różnorodność składników obejmuje wiele klas fitochemicznych, w szczególności kannabinoidy oraz wiele innych metabolitów wtórnych. Te inne klasy związków obejmują terpenoidy, fenole niebędące kannabinoidami, związki azotowe, a także inne bardziej powszechne związki roślinne, z których wszystkie nie mają działania psychotropowego. Kannabinoidy są najlepiej zbadanymi i najlepiej poznanymi składnikami chemicznymi konopi. [5]

Kannabinoidy

Zainteresowanie współczesnej farmakologii kannabinoidami rozpoczęło się od odkrycia, że Δ^9 -tetrahydrokannabinol (THC) jest aktywnym składnikiem konopi. Następnie zainteresowanie rozwinęło się wraz z identyfikacją w organizmie człowieka: receptorów kannabinoidowych nazywanych receptorami CB, endogennych związków zdolnych do swoistego wiązania się z receptorem CB (endokannabinoidów) oraz mechanizmów ich syntezy i eliminacji.

W uproszczeniu wymienione powyżej składowe wraz z białkami transportującymi i uwalniającymi kannabinoidy tworzą razem tzw. układ endokannabinoidowy (ang. *Endocannabinoid system* – ESC). [6]

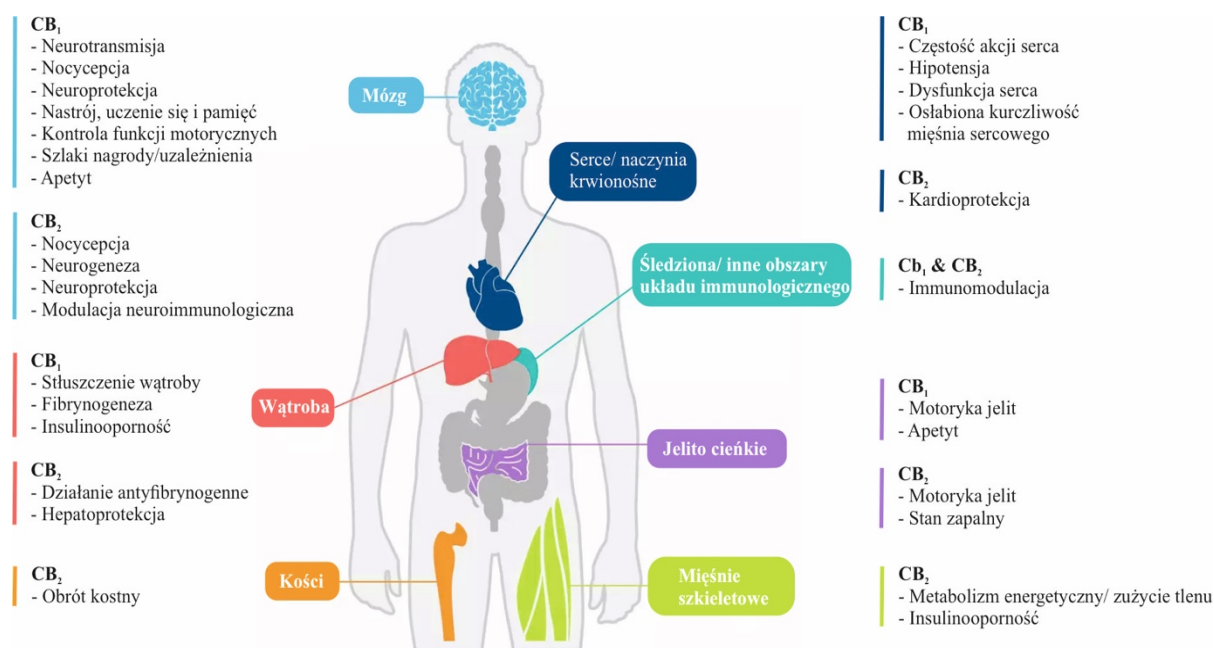
ESC jest odpowiedzialny za regulację wielu funkcji życiowych, w tym uczenia się, pamięci, nastroju, lęku, uzależnienia od narkotyków, zachowań żywieniowych, percepcji bólu, modulacji i funkcji układu sercowo-naczyniowego. [7]

Za tak zróżnicowane oddziaływanie systemu ESC odpowiadają liczne związki aktywne wchodzące w interakcje z receptorami CB oraz rozległa sieć receptorów kannabinoidowych, które biorą udział w transdukcji sygnału wywołanego przez kannabinoidy.

Receptory kannabinoidowe (CB) znajdują się w całym organizmie, ale wydaje się, że najbardziej rozpowszechnione są w następujących obszarach:

- Receptory CB₁ - silnie skoncentrowane w regionach mózgu związanych z funkcjami wykonawczymi, pamięcią, uczeniem się, nastrojem, percepcją bólu i ruchem. Znajdują się one również w sercu, jelitach i pęcherzu moczowym. Receptory CB₁ odgrywają kluczową rolę w psychoaktywnych efektach działania konopi.
- Receptory CB₂ - znajdują się w śledzionie, migdałkach, grasicy, kościach, skórze i krwi (monocyty, makrofagi, limfocyty B i limfocyty T [8])

Rysunek 2. Rozmieszczenie receptorów CB₁ i CB₂ oraz ich funkcje. [9], [10]

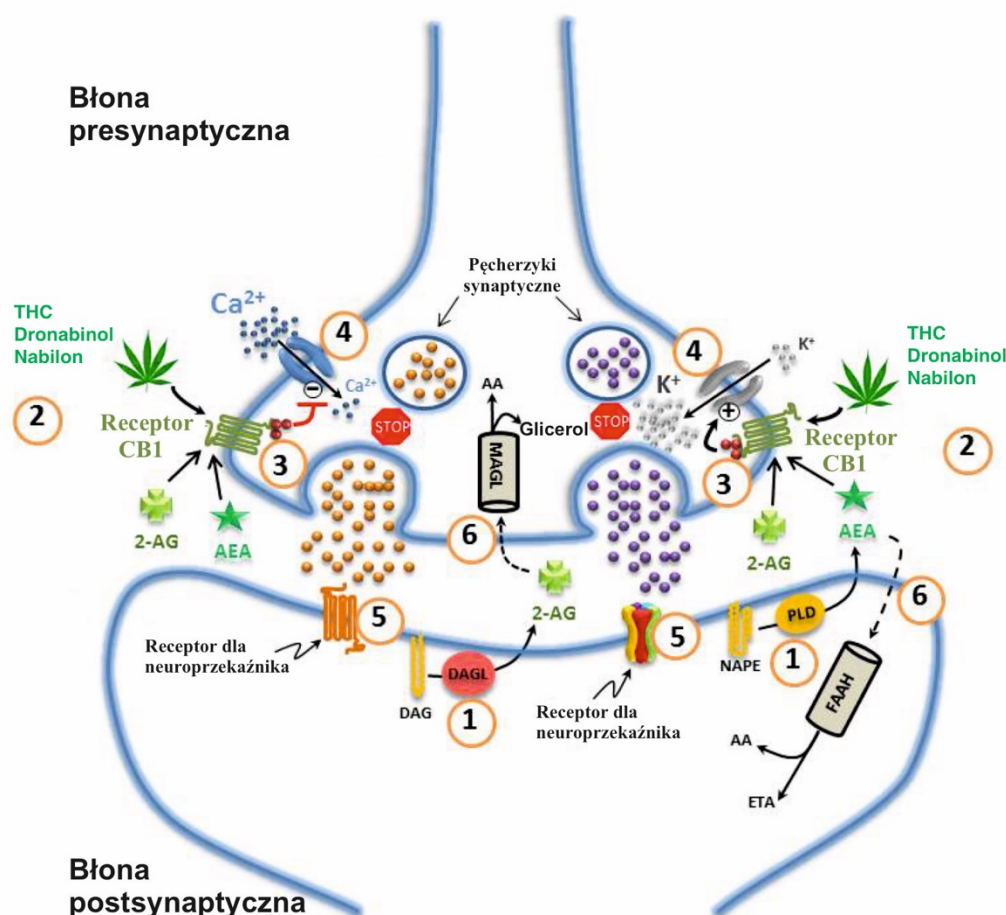


Kannabinoidy oddziałują na organizm głównie za pośrednictwem receptorów kannabinoidowych CB₁ i CB₂, sprzężonych z białkiem G_{i/o}. Aktywacja receptorów CB prowadzi do zahamowania aktywności cykazy adenylowej, zmniejszenia powstawania cAMP i spadku aktywności kinazy białkowej typu A, hamuje napływ jonów Ca²⁺. Dochodzi również do aktywacji kanałów potasowych IRK (*ang. inwardly rectifying potassium channels*) oraz kaskady kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAP).

W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) ogólnym efektem aktywacji receptorów CB₁ jest hamowanie uwalniania neuroprzekaźników (5-hydrokсыtryptaminy (5-HT), glutaminianu, acetylocholiny, GABA, noradrenaliny, dopaminy, D-asparaginianu, cholecystokininy) w synapsach pobudzających i hamujących, z efektem zarówno krótko- jak i długoterminowym. Hamowanie uwalniania neuroprzekaźników odbywa się poprzez mechanizm sygnalizacji wstecznej. Oznacza to, że endokannabinoidy są syntetyzowane i uwalniane z błony postsynaptycznej i dyfundują wstecznie przez szczelinę synaptyczną do receptorów CB₁ zlokalizowanych w błonie presynaptycznej.

W komórkach układu odpornościowego aktywacja receptorów CB₂ hamuje uwalnianie cytokin/chemokin oraz migrację neutrofilów i makrofagów, dając początek złożonym efektom modulacyjnym funkcji układu odpornościowego.

Rysunek 3. Układ endokannabinoidowy w ośrodkowym systemie nerwowym (OUN) [11]



- (1) Endokannabinoidy są wytwarzane "na żądanie" w zakończeniach postsynaptycznych: anandamid (AEA) powstaje w wyniku hydrolizy lipidu błonowego N-arachidonoylfosfatydyloetanolaminy (NAPE) przy pomocy enzymu fosfolipazy-D (PLD); 2-AG powstaje w wyniku hydrolizy lipidu błonowego diacyloglicerolu (DAG), w której pośredniczy enzym lipaza diacyloglicerolowa (DAGL);
- (2) Uwolnione z błony postsynaptycznej endokannabinoidy (AEA i 2-AG) dyfundują wstecznie w kierunku błony presynaptycznej gdzie wiążą się z receptorami CB_1 sprzężonymi z białkiem G i aktywują je. W przypadku egzogennych kannabinoidów (THC, dronabinol i nabilon) proces aktywacji receptorów podlega tym samym zasadą.
- (3) Wiązanie agonistów fito- i endokannabinoidowych z receptorami CB_1 wywołuje sygnalizację białkową $G_{i/o}$, która hamując aktywność cykazy adenylowej obniża poziom cAMP i aktywność kinazy białkowej A;
- (4) Aktywacja receptora CB_1 hamuje uwalnianie zmagazynowanych neuroprzeźkaźników przez zmniejszenie napływu wapnia Ca^{2+} (oznaczonych na rys. za pomocą "-") i hiperpolaryzacje zakończeń presynaptycznych poprzez otwarcie kanałów K^+ (oznaczonych na rys. za pomocą "+").
- (5) Neuroprzeźkaźniki po uwolnieniu dyfundują i wiążą się z receptorami postsynaptycznymi;
- (6) Anandamid i 2-AG ponownie dostają się do post- lub presynaptycznych zakończeń nerwowych (prawdopodobnie poprzez działanie wyspecjalizowanego transportera przedstawionego linią przerywaną), gdzie ulegają rozkładowi przez hydrolazę amidów kwasów tłuszczowych (FAAH) lub lipazę monoacyloglicerolową (MAGL), dając kwas arachidonowy (AA) i etanolaminę (ETA) lub kwas arachidonowy (AA) i glicerol. [11], [12]

Przez wiele lat zakładano, że w korzystnym działaniu kannabinoidów pośredniczą jedynie receptory kannabinoidowe CB₁ i CB₂. Dziś wiemy jednak, że mechanizm jest znacznie bardziej złożony, a ten sam kannabinoid może oddziaływać jednocześnie na inne cele molekularne nie będące receptorami kannabinoidowymi (tabela 1) do których należą:

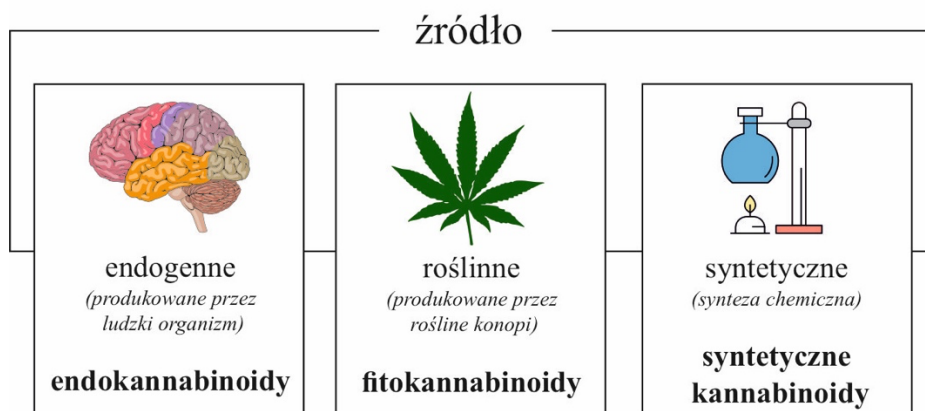
- receptory sieroce sprzężone z białkami G - GPR55, GPR18, GPR119
- receptory przejściowego potencjału TRPV1, TRPV2, TRPA1, TRPM8 o działaniu podobnym do kapsaicyny
- Receptory PPAR ("receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów", receptory jądrowe)
- receptory glicynowe (GlyR), serotoninowe (5-HT), opioidowe (OR) [13], [7]

Tabela 1. Kannabinoidowe i niekannabinoidowe cele molekularne THC i CBD [14]

CB	Działanie na receptorach CB		Działanie na receptorach NIE CB			
	Cel	Funkcja	Cel		Funkcja	
Δ ⁹ -THC	CB ₁	Częściowy agonista	GPR55		Agonista	
					Inhibitor LPI	
			GPR18		Agonista	
			5HT _{3A}		Antagonista	
	CB ₂	Częściowy agonista	μ- i δ-OR		modulator allosteryczny	
			PPARγ		Agonista	
			GLyR	α ₁	Pozytywny allosteryczny modulator	
				α ₂	Brak odpowiedzi	
				α ₃	Pozytywny allosteryczny modulator	
			Kanały TRP			TRPV1 brak odpowiedzi
						Agonista TRPV2, 3, 4
						Antagonista TRPM8
		Agonista TRPA1				
CBD	CB ₁	Antagonista	GRP55		Antagonista	
		Negatywny modulator allosteryczny	GPR18		Antagonista	
			5-HT _{1A}		Agonista	
			5-HT _{2A}		Częściowy agonista*	
			5-HT _{3A}		Antagonista	
			A _{1A}		Agonista	
	CB ₂	Antagonista	μ- i δ-OR		modulator allosteryczny	
			PPARγ		Agonista	
	Wychwyt zwrotny anandamidu	Inhibitor	GLyR	α ₁	Pozytywny allosteryczny modulator	
				α ₂	Nie określono	
				α ₃	Pozytywny allosteryczny modulator	
			GABA _A		Pozytywny allosteryczny modulator	
			Kanały TRP			Agonista TRPV1, 2, 3
						Agonista TRPA1

Kannabinoidy w zależności od pochodzenia możemy podzielić na trzy główne kategorie: enokannabinoidy, fitokannabinoidy, kannabinoidy syntetyczne.

Rysunek 4. Podział kannabinoidów ze względu na pochodzenie



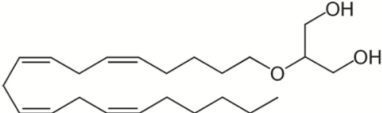
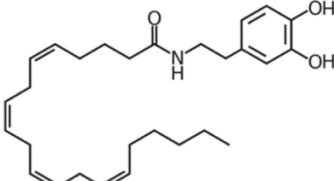
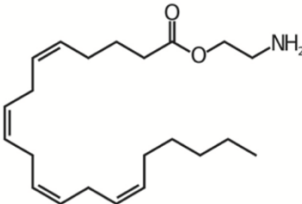
Endokannabinoidy

Endokannabinoidy pełnią funkcje neuroprzekaźników, ale w przeciwieństwie do ich klasycznych odpowiedników nie są syntetyzowane z wyprzedzeniem i magazynowane w pęcherzykach synaptycznych lecz powstają na żądanie. Aktywność endokannabinoidów jest ograniczona do miejsca syntezy, a działanie jest krótkie ze względu na szybką ich degradację. Cechą unikatową układu endokannabinoidowego, w porównaniu z innymi układami endogennymi (z wyjątkiem opioidowego), jest występowanie kilku endogennych agonistów. [15]

Jak dotąd, zidentyfikowano pięć takich ligandów: anandamid (AEA), 2-arachidonoiloglicerol (2-AG), eter noladyny (AG), wiroadamina, N-arachidonoilodopamina (NADA) oraz najprawdopodobniej pochodna anadamidu — oleoylethanolamide (OEA). [16] Związki te różnią się między sobą stopniem powinowactwa do obu receptorów kannabinoidowych (Tabela 1), siłą działania agonistycznego oraz trwałością budowy. [12]

Tabela 2. Klasyczne i nieklasyczne miejsca wiązania dla endokannabinoidów [17]

Endokannabinoid	Struktura	Selektywność względem receptorów CB	Cele alternatywne
AEA Anandamid		CB ₁ > CB ₂ Częściowy agonista na obu receptorach	TRPV1 GPR55(?) PPARα PPARγ
2-AG 2-arachidonoiloglicerol		CB ₁ = CB ₂ Częściowy agonista na obu receptorach	PPARβ/δ PPARγ

AG Eter noladyny		$CB_1 > CB_2$ CB_1 – selektywny agonista	PPAR α PPAR γ
NADA N-arachidonoilodopamina		CB_1 Całkowity agonista CB_1	TRPV1
Wirodamina		$CB_1 < CB_2$ Częściowy agonista CB_1 Całkowity agonista CB_2	GPR55(?) PPAR α

Fitokannabinoidy

Fitokannabinoidy nazywane również egzekannabinoidami są naturalnymi składnikami rośliny *Cannabis sativa* i należą do grupy fenoli terpenowych. Syntetyzowane są przede wszystkim we włoskach wydzielniczych (trichomach) żeńskich kwiatów. Największą zawartość tych związków obserwuje się w niecałkowicie rozwiniętych i niezapłodnionych kwiatach. [5]

Rysunek 5. Trichomy gruczołowe *Cannabis sativa* z widocznymi włoskami zawierającymi THC w różnych fazach kwitnienia: a – 2 tygodnie po zakwitnięciu, b – 4 tygodnie, c – 6 tygodni, d – 8 tygodni.



Źródło: American Herbal Pharmacopoeia, Cannabis Inflorescence, 2014

Kannabinoidy występują w roślinie głównie jako kwasy karboksylowe i są przekształcane w neutralne analogi pod wpływem światła i ciepła podczas przechowywania lub podczas palenia. Do tej pory zidentyfikowano około 120 fitokannabinoidów z czego do najbardziej obficie występujących w roślinie należą Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC), Δ^8 -tetrahydrokannabinol (Δ^8 -THC), kannabinol (CBN), kannabinidiol (CBD), kannabinigerol (CBG) i kannabinchromen (CBC), Δ^9 -tetrahydrokannabinowaryna (THCV), kannabinowaryna (CBV), kannabinidiowaryna (CBDV). Kannabinoidy występujące w mniejszych stężeniach to m.in. kannabinodiol (CBND), kannabinelsion (CBE), kannabinicyklol (CBL) i kannabinitriol (CBT).

W wymienionych powyżej najbardziej rozpowszechnionych oraz poznanych kannabinoidami są THC i CBD. [14]

Δ^9 -tetrahydrokannabinol jest prawdopodobnie najbardziej znanym i najlepiej zbadanym kannabinoidem występującym w konopiach. THC uważa się za najważniejszy psychoaktywny kannabinoid, a jego farmakologiczne spektrum działania jest bardzo dobrze zbadane. THC naśladując działanie endokannabinoidów działa jako umiarkowany, częściowy agonista na receptory CB_1 i CB_2 (nieznacznie preferuje CB_1), co może modulować działanie neuroprzekaźników (np. zmniejszenie działania neuroprzekaźników pobudzających, takich jak kwas glutaminowy). [18]

Poza działaniem psychoaktywnym THC wykazuje szereg innych efektów, które można wykorzystać do celów terapeutycznych. THC działa m.in. p/bólowo, p/zapalnie, p/wymiotnie, p/drgawkowo, pobudza apetyt. Dodatkowo wykazuje działanie rozszerzające oskrzela, neuroprotektoryjne oraz przeciwświądowe w zastoju żółci. Wykazano również, iż THC ma 20-krotnie silniejsze działanie przeciwzapalne niż aspiryna oraz 2-krotnie silniejsze niż hydrokortyzon. [19]

Kannabinidiol (CBD) - dzięki obiecującym efektom terapeutycznym oraz braku działania odurzającego jest jednym z najczęściej badanych obecnie kannabinoidów. Popularności kannabinidiolu dodaje jego powszechna dostępność zarówno na rynku suplementów diety (oleje, kapsułki, susz) oraz leków dostępnych wyłącznie z przepisu lekarza.

CBD ma znacznie niższe powinowactwo do receptorów CB_1 i CB_2 w porównaniu z THC i działa jako niekompetencyjny antagonist receptorów CB_1 i CB_2 . Mechanizm ten leży u podstaw jego neutralizujących działań na efekty uboczne THC takich jak lęk, tachykardia, sedacja, upośledzenie funkcji poznawczych i pamięci. Uważa się jednak, że działanie to może być zależne od zastosowanej dawki i stosunku CBD do THC. [20] [21]

Postulowane działanie farmakologiczne wybranych kannabinoidów niewykazujących działania psychoaktywnego zostało przedstawione na rys. 5

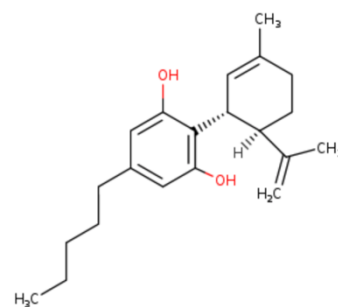
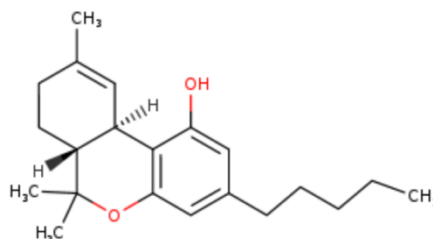


Tabela 3. Zarejestrowane w Polsce surowce farmaceutyczne *Cannabis sativa* L. [22]

Nazwa	Skład	Podmiot odpowiedzialny	Uwagi
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 1%, CBD 12%	THC: nie więcej niż 1% oraz CBD: 12% (nie mniej niż 10,8% i nie więcej niż 13,2%)	Aurora Deutschland GmbH	Niedostępny na rynku na dzień 12.04.2021
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 20%, CBD 1%	THC: 20% (nie mniej niż 18% i nie więcej niż 22%) oraz CBD: nie więcej niż 1%	Aurora Deutschland GmbH	
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 22%, CBD 1%	THC: 22% (nie mniej niż 19,8% i nie więcej niż 24,2%) oraz CBD: nie więcej niż 1%	Aurora Deutschland GmbH	
Cannabis flos AURORA DEUTSCHLAND GmbH THC 8%, CBD 8%	THC: 8% (nie mniej niż 7,2% i nie więcej niż 8,8%) oraz CBD: 8% (nie mniej niż 7,2% i nie więcej niż 8,8%)	Aurora Deutschland GmbH	Niedostępny na rynku na dzień 12.04.2021
Cannabis flos, Canopy Growth THC 10%, CBD 7%	THC: 10 % (nie mniej niż 9 % i nie więcej niż 11 %) oraz CBD: 7 % (nie mniej niż 6,3 % i nie więcej niż 7,7 %)	Canopy Growth Polska Sp. z o.o.	Niedostępny na rynku na dzień 12.04.2021
Cannabis sativa L., Red No 2	THC: 19% (nie mniej niż 17,1% i nie więcej niż 20,9%) oraz CBD: nie więcej niż 1%	Canopy Growth Polska Sp. z o.o.	

Kannabinoidy syntetyczne o statusie produktu leczniczego

Oprócz naturalnych kannabinoidów, istnieją także kannabinoidy syntetyczne, będące ich mniej lub bardziej zmodyfikowanymi analogami strukturalnymi.

Wśród syntetycznych kannabinoidów niektóre związki są zarejestrowane i dopuszczone do terapii, jako produkty lecznicze. W Europie mamy zarejestrowany leki zawierające syntetycznie izolowane kannabinoidy (CBD, THC) pochodzenia roślinnego Sativex i Epidolex. Klasycznymi przykładami leków z syntetycznie otrzymanych kannabinoidów są nabilon i dronabinol – obydwa naśladują działanie THC. Dronabinol ma identyczną strukturę jak THC, natomiast nabilon ma strukturę pokrewną i jest silniejszy od dronabinolu – umożliwia zastosowanie mniejszych dawek w celu osiągnięcia skuteczności klinicznej. [23] Charakterystyka oraz zastosowanie terapeutyczne zostało przedstawione w tabeli poniżej. Analizując poniższą tabelę warto zwrócić uwagę na proces ustalania dawki przy wymienionych niżej lekach. Optymalna dawka medycznej marihuany powinna poprawiać funkcjonowanie pacjenta przy jednoczesnym minimalnym wpływie na jego funkcje poznawcze oraz możliwość wywołania efektu euforycznego. Ze względu na powyższe powinna obowiązywać zasada „start low and go slow” – zaczynamy od małych dawek, stopniowo je zwiększając. [11]

Tabela 4. Kannabinoidy zarejestrowane jako leki

Lek	Zawartość	Ustalanie dawki	Wskazanie
Sativex [18] Postać: aerozol do stosowania w jamie ustnej	Każde 100 mililitrów aerozolu zawiera 2,7 mg THC oraz 2,5 mg CBD.	Okres ustalania dawki wymagany jest w celu osiągnięcia dawki optymalnej. Rozpoczynamy od pojedynczej dawki popołudniowej zwiększając dawkowanie stopniowo do maksymalnej dawki 12	<u>łagodzenie objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego</u> u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których brak jest odpowiedzi na inne

Syntetyczny wyciąg gęsty z liści i kwiatów <i>Cannabis sativa L.</i>		rozpyleń na dobę (5 rozpyleń rano, 7 rozpyleń wieczorem). Mediana dawki w badaniach klinicznych wynosiła 8 rozpyleń na dobę.	produkty lecznicze łagodzące spastyczność, a którzy wykazują klinicznie znamienne poprawę objawów związanych ze spastycznością we wstępnym etapie terapii.
Epidiolex [24] <u>Postać:</u> roztwór doustny Syntetyczny ekstrakt roślinny oczyszczonego kannabidiolu.	Każdy ml zawiera 100 mg CBD na bazie oleju sezamowego	Zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Po pierwszym tygodniu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę). Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, każdą dawkę można dodatkowo zwiększać w odstępach tygodniowych o 2,5 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę (20 mg/kg mc./dobę).	1.) Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych. Nowym zatwierdzonym wskazaniem przez EMA jest: leczenie napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych - jako terapia wspomagająca. [25]
Cesamet [26] <u>Postać:</u> kapsułki Syntetyczny kannabinoid – farmakologiczny profil podobny do THC	1 kapsułka zawiera 1mg nabilonu	Zazwyczaj stosowana dawka dla dorosłych to 1 lub 2 mg podawana 2 razy na dobę. Aby zminimalizować działania niepożądane, zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej i zwiększanie dawki w razie potrzeby. Pierwszą dawkę powinna być podana w nocy przed rozpoczęciem chemioterapii, a druga powinna być podana jedną do trzech godzin przed podaniem pierwszej dawki chemioterapii. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 6 mg podawana w dawkach podzielonych 3 razy na dobę.	Leczenie nudności i wymiotów związanych z chemioterapią nowotworów u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie przeciwwymiotne.

Marinol [27] <u>Postać:</u> kapsułki Syntetyczny kannabinoid – farmakologiczny profil podobny do THC	1 kapsułka może zawierać 2,5 mg, 5 mg, 10 mg dronabinolu	<u>Nudności i wymioty:</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg/m², podawana doustnie 1 do 3 godzin przed chemioterapią, a następnie co 2 do 4 godzin po chemioterapii, w sumie 4 do 6 dawek na dobę. Pierwszą dawkę należy podać na czczo, co najmniej 30 minut przed jedzeniem. Kolejne dawki mogą być przyjmowane bez względu na posiłki. Po ustaleniu dawki na podstawie procesu miareczkowania, należy zachować stały czas dawkowania w stosunku do pory posiłków w każdym cyklu chemioterapii. Maksymalna dawka wynosi 15 mg/m² na dawkę, w sumie 4 do 6 dawek na dobę. Działania niepożądane są zależne od dawki, a objawy psychiatryczne nasilają się znacząco po podaniu dawki maksymalnej <u>Anoreksja:</u> Dawka początkowa dla dorosłych wynosi 2,5 mg doustnie 2 razy na dobę, na godzinę przed obiadem i kolacją. Dawkę należy zwiększać stopniowo w celu zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych związanych z dawką Dawka maksymalna: 10 mg dwa razy na dobę.	1.) Nudności i wymioty związane z chemioterapią nowotworów u pacjentów, u których nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie przeciwwymiotne. 2.) Anoreksja związana z utratą masy ciała u pacjentów z AIDS
--	---	---	--

Marihuana lecznicza - zastosowanie

Istnieje coraz więcej dowodów dot. korzyści terapeutycznych konopi/kannabinoidów w wielu chorobach i objawach jednak wykorzystanie w lecnictwie wciąż wywołuje wiele kontrowersji. Problematiczne jest, póki co potwierdzenie jej skuteczności w poszczególnych wskazaniach z uwagi na ilość badań, ich jakość, moc dowodów oraz zmienny skład chemiczny całego fitokompleksu rośliny.

Warto podkreślić, że stosowanie medycznej marihuany zarówno w postaci surowca rośliny *Cannabis sativa L.* czy też syntetycznych kannabinoidów powinno stanowić uzupełnienie obecnej terapii farmakologicznej, a zwłaszcza w przypadkach gdy nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne. Nie zaleca się stosowanie jej jako monoterapii. Część wskazań w których postuluje się możliwe zastosowanie kannabinoidów została wymieniona poniżej. [11]

- | | |
|--|--|
| • Ból przewlekły | • Schizofrenia |
| • Ból ostry | • Choroba Alzheimera, otępienie |
| • Ból nowotworowy | • Epilepsja |
| • Ból głowy i migrena | • Autyzm |
| • Nudności i wymioty | • Anoreksja i kacheksja |
| • Stwardnienie rozsiane | • Jadłowstręt psychiczny |
| • Stwardnienie zanikowe boczne | • Świąd |
| • choroby rdzenia kręgowego | • Jaskra |
| • Choroba Leśniewskiego-Crona | • Choroba zwyrodnieniowa stawów |
| • Zespół jelita drażliwego | • Reumatoidalne zapalenie stawów |
| • Bóle mięśniowe | • nadciśnienie |
| • Fibromialgia | • Nadpobudliwość/ADHD |
| • Zaburzenia lękowe | • Dystonia |
| • Zespół stresu pourazowego (PTSD) | • choroba Huntingtona |
| • Depresja | • choroba Parkinsona |
| • Zaburzenia snu | • Zespół Tourettea |
| • Środek pomagający w walce z uzależnieniem od benzodiazepin, opiatów i alkoholu | • Astma |
| | • Schorzenie autoimmunologiczne, stany zapalne i alergie |
| | • Stany zapalne skóry (dermatozy, świąd, łuszczyca) |

Dane wskazujące na skuteczność kliniczną związków kannabinoidowych w tak szerokim wachlarzu jednostek chorobowych przemawiają za ich złożonym i wielocelowym działaniem. [7] „Medyczna marihuana” nie powinna być dłużej uważana jedynie za nośnik THC czy CBD, ale raczej za potencjalną mieszankę botanicznych substancji czynnych o dużej wartości terapeutycznej. W związku z powyższym, aby leczenie było bardziej precyzyjne bardzo potrzebne są badania kliniczne ukierunkowane na synergistyczne działanie składników konopi oraz oceny istotnych różnic między składem chemicznym w poszczególnych odmianach konopi.

Bibliografia

- [1] T. N. I. S. M. Jonathon C Arnold, "Prescribing medicinal cannabis," 1 October 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.052>.
- [2] "Ustawa o przeciwdziałaniu narkomani z dnia 29 lipca 2005 r., Dz.U.2020.2050 t.j.,".
- [3] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, "Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking," Publications Office of the European Union, Luxembourg, Luxembourg, 2018.
- [4] E. B Russo, "Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects," *British Journal of Pharmacology*, p. 1344–1364, 12 January 2011.
- [5] "Cannabis Inflorescence. Cannabis spp. Standards of Identity, Analysis, and Quality Control," in *American Herbal Pharmacopoeia*, 2014, pp. 1-56.
- [6] O. zbiorowe, "Kannabinoidy," in *Farmakologia Rang i Dale*, Wrocław, Edra Urban & Partner, 2014, pp. 226-232.
- [7] A. Tomal, I. Podolak and J. Cielecka-Piontek, "Cannabis sativa L. as a Natural Drug Meeting the Criteria of a Multitarget Approach to Treatment.," *International Journal of Molecular Sciences*, pp. 1-31, 14 January 2021.
- [8] The State of Queensland (Queensland Health) 1996-2021, "Clinical Guidance: for the use of medicinal cannabis products in Queensland," 2018.
- [9] "Cannabinoid Signaling: Insights to Future Pharmacotherapeutic Development," CAYMAN CHEMICAL, 03 September 2020. [Online]. Available: <https://www.caymanchem.com/news/cannabinoid-signaling-insights-to-future-pharmacotherapeutic-development>. [Accessed 11 04 2021].
- [10] "Targeting Cannabinoid Receptors: Current Status and Prospects of Natural Products," *International Journal of Molecular Sciences*, p. 3, 17 July 2020.
- [11] Health Canada, "Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids," 2018. [Online]. Available: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html>. [Accessed 11 04 2021].
- [12] T. Janusz, P. Łukaszczuk, K. Borowiak, M. Białecka and A. Machoy-Mokrzyńska, "Problemy Nauk Stosowanych," in *KORZYŚCI I NIEBEZPIECZEŃSTWA LECZNICZEGO STOSOWANIA KANNABINOIDÓW*, 2016, pp. Tom 4, s. 137 – 144.
- [13] A. Sulcova, "Pharmacodynamics of cannabinoids," *Archives of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, pp. 11-15, 08 05 2019.
- [14] P. Morales, D. P. Hurst and P. H. Reggio, "Molecular Targets of the Phytocannabinoids-A Complex Picture," 10 03 2017. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345356/#idm140538137617312aff-info>. [Accessed 11 04 2021].
- [15] P. Karbowicz, E. Grzęda, M. Baranowska-Kuczko and B. Malinowska, "Znaczenie endokannabinoidu 2-arachidonyloglicerolu w fizjologii i patofizjologii układu krążenia," 12 06 2014. [Online]. Available: <https://phmd.pl/api/files/view/29600.pdf>. [Accessed 11 04 2021].

- [16] M. Borowska, A. Czarnywojtek, N. Sawicka-Guta, K. Woliński, M. T. Płazińska, P. Ł. Mikołajczak and M. Ruchała, "Wpływ kanabinoidów na układ wydzielania wewnętrznego," *Endokrynologia Polska*, vol. 69, no. 6/2018, pp. 714-719, 2018.
- [17] Y. Lee, J. Jo, H. Y. Chung, C. Pothoulakis and E. Im, "Endocannabinoids in the gastrointestinal tract," 18 8 2016. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27538961/>. [Accessed 12 04 2021].
- [18] "Charakterystyka Produktu Leczniczego Sativex," [Online]. Available: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>. [Accessed 12 04 2021].
- [19] I. Kaczmarczyk-Sedlak, W. Wojnar, M. Zych and S. Dudek, "Lecznicze właściwości konopi i możliwości ich zastosowania w medycynie," [Online]. Available: <https://katowice.oia.pl/news/show/id/7341>. [Accessed 12 04 2021].
- [20] N. Solowij, S. Broyd, L. Greenwood and et al., "A randomised controlled trial of vaporised Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects," 19 01 2019. [Online]. Available: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-019-00978-2>. [Accessed 12 04 2021].
- [21] E. Baron, "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*, vol. 58, pp. 1139-1186, 2018.
- [22] "Lista Surowców Farmaceutycznych," 12 04 2021. [Online]. Available: <https://sf.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1>. [Accessed 12 04 2021].
- [23] T. P. Freeman, C. Hindocha, S. F. Green and M. A. P. Bloomfield, "Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids," *BMJ* 2019, 4 4 2019. [Online]. Available: <https://www.bmj.com/content/365/bmj.l1141>. [Accessed 12 4 2021].
- [24] "Charakterystyka Produktu Leczniczego Epidiolex," [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>. [Accessed 12 04 2021].
- [25] "Opinia Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dot. nowego wskazania produktu Epidiolex," 25 02 2021. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-epidyolex-ii-05_en.pdf. [Accessed 12 04 2021].
- [26] "Charakterystyka Produktu Leczniczego Xesamet," [Online]. Available: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=83c7ac15-ece9-47de-b83c-d575544fa449>. [Accessed 12 04 2021].
- [27] "Charakterystyka Produktu Leczniczego Marinol," [Online]. Available: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=628f9609-6583-49be-be77-b64cfbc46fd7>. [Accessed 12 04 2021].