

Zastosowanie konopi w praktyce klinicznej. Nowe trendy i zagrożenia

The use of cannabis in clinical practice. New trends and risks

Maria Komorowska, Jan Kaczmarski, Mikołaj Janicki, Jagna Jarzębowicz,
Maciej Kołodziejczak, Maja Orlikowska, Aleksandra Śmiejkowska,
Agnieszka Neumann-Podczaska

Pracownia Geriatrii, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

Streszczenie

Artykuł przedstawia problem wykorzystywania kannabinoidów w terapii pacjentów onkologicznych oraz geriatrycznych cierpiących na chorobę alzheimera, demencję, stwardnienie rozsiane, oraz ból przewlekły występujący w przebiegu różnych schorzeń. Zawarto również informacje na temat leczenia pacjentów preparatami z *Cannabis sativa L.* w Polsce uwzględniając przy tym aspekty wielolekowości oraz działań niepożądanych. W celu skompletowania informacji podsumowanych zostało wiele badań naukowych. (Gerontol Pol 2024; 32; 283-290) doi: 10.53139/GP.20243227

Słowa kluczowe: Konopie, leczenie, THC, CBD, schorzenie, kannabinoidy

Abstract

The article presents the problem of using cannabinoids in the treatment of oncological and geriatric patients suffering from alzheimer's disease, dementia, multiple sclerosis, and chronic pain occurring in the course of various diseases. Also included is information on the treatment of patients with preparations from *Cannabis sativa L.* in Poland, taking into account aspects of multidrug use and side effects. A number of scientific studies have been summarized to complete the information. (Gerontol Pol 2024; 32; 283-290) doi: 10.53139/GP.20243227

Keywords: Cannabis, treatment, THC, CBD, disease, cannabinoids

Wstęp

Konopie to rodzaj jednorocznej rośliny kwitnącej, której wysuszone pąki kwiatów znane są jako marihuana. Składają się z około 550 substancji, w tym ponad 400 niekannabinoidów i 150 kannabinoidów. Kojarzone są głównie jako narkotyk rekreacyjny, ale znajduje się dla nich zastosowanie również w przemyśle włókienniczym, budowlanym oraz gastronomicznym. Poza tym wykorzystywane są również jako środek terapeutyczny. Początki uprawy konopi przez człowieka datuje się na około 10000 lat p.n.e., a historia ich stosowania jako środka przeciwbólowego sięga już starożytnych Chin, w których doceniono ich potencjał leczniczy. Obecnie w Europie możliwe jest wykorzystywanie suszu i leków na

bazie konopi do celów medycznych. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie pacjentów konopiami. Równocześnie zmieniła się sytuacja prawna dotycząca legalizacji marihuany w wielu europejskich krajach. Sprowokowało to naukowców do zintensyfikowania badań na konopiach, których wyniki nadal nie są jednoznaczne.

Konopie medyczne

Terminem “konopie medyczne” określa się rośliny z gatunku *Cannabis sativa L.*, a dokładniej *Cannabis Sativa L. subsp. sativa* (konopie siewne, inaczej włókniste) oraz *Cannabis sativa L. subsp. indica* (konopie indyjskie). Podgatunki te różnią się od siebie miejscem występowania oraz morfologią, a co najważniejsze –

zawartością substancji aktywnych farmakologicznie, takich jak THC oraz CBD, które należą do fitokannabinoidów. W *Cannabis indica* stosunek stężenia CBD do THC jest wyższy w porównaniu do *Cannabis sativa* i z tego względu wykazują odmienny wpływ na organizm człowieka. THC zawiera składnik psychoaktywny, który działa uspokajająco w dawkach małych, pobudzająco w umiarkowanych, a psychotycznie w większych [1], przez co może wywoływać euforię, lęk lub odurzenie. Działa przeciwbólowo i przeciwskurczowo, wzmacnia apetyt, zmniejsza motorykę jelit oraz hamuje indukowane chemioterapią nudności i wymioty. CBD z kolei nie ma składnika psychoaktywnego i działa przeciwpsochotycznie, zmniejszając negatywne psychoaktywizujące działanie THC. Kannabidiol działa również przeciwbólowo, przeciwzapalnie, przeciwdrgawkowo oraz przeciwwymiotnie [2].

Biochemiczne działanie CBD i THC

CBD oraz THC oddziałują na metabotropowe receptory kannabinoidowe CB1 i CB2. Receptory CB1 dominują w ośrodkowym układzie nerwowym, CB2 natomiast w komórkach układu immunologicznego. THC jest agonistą receptorów CB1, a aktywacja tych receptorów odpowiada za efekty takie, jak euforia, niewielka amnezja oraz zmiana percepcji zmysłowej. CBD natomiast słabo wiąże się z receptorami kannabinoidowymi. Mimo to może przeciwdziałać efektom THC, nawet gdy występuje w niewielkich stężeniach, ponieważ zakłóca oddziaływanie Δ^9 -tetrahydrokannabinolu na receptory CB1. Jednocześnie kannabidiol jest agonistą receptorów serotoninowych i odpowiada za przywracanie równowagi systemu endokannabinoidowego, co dodatkowo może nasilać jego efekt antypsychotyczny. Obecne w konopiach terpeny i flawonoidy, działają synergistycznie z kannabinoidami, powodując ich większą skuteczność. Jednocześnie zmniejszają liczbę działań niepożądanych i zwiększają tolerancję. Wzajemne oddziaływanie wymienionych wcześniej związków powoduje efekt otoczenia – *entourage effect*, który stanowi właściwy efekt farmakologiczny.

Konopie w terapii bólu

Ból przewlekły w fibromialgii

Do głównych objawów fibromialgii oprócz przewlekłego bólu należą zaburzenia snu, funkcji poznawczych i zmęczenie. Pacjenci używający kannabinoidów suwennie, uczestniczący w badaniu retrospektywnym, deklarowali, iż po użyciu preparatów odczuwali mniejszy

ból, większą swobodę ruchu i rozluźnienie [3]. W badaniu z 2008 roku brało udział 40 pacjentów, na których testowano skuteczność nabilonu (czysty, syntetyczny kannabinoid, o strukturze zbliżonej do THC) podawanego w dawkach od 0,5 mg na dzień do 2 mg na dzień. W porównaniu do grupy placebo, intensywność bólu zmalała po dwóch i czterech tygodniach przyjmowania leku [4]. Dronabinol (czysty związek kannabinoidowy, syntetyczny izomer THC) również wykazywał działanie zmniejszające ból u pacjentów z fibromialgią, jednak wiele chorych, uczestniczących w badaniu wycofało się z badania z powodu niezadowolających postępów lub skutków ubocznych [5]. Wyniki badań przeprowadzonych w tym zakresie, nie są jednoznaczne, gdyż uczestnicy w nich mała liczba chorych, różnią się oni między sobą objawami i dawkami leków.

Ból ortopedyczny

Obecne metody leczenia chorób reumatoidalnych takich jak reumatoidalne zapalenie stawów są niewystarczające. Badanie przeprowadzone przez Notcutt i wsp. Porównało trzy farmaceutyki zawierające THC, CBD lub oba w grupie 34 pacjentów. Badanie wykazało, że ekstrakty z THC stosowane jako spray podjęzykowy były najbardziej efektywne w neutralizowaniu bólu [6]. Inne badanie zastosowało nabiximol (Sativex® – częściowo oczyszczony ekstrakt z konopi leczniczych, którego główne składniki aktywne to THC i CBD. Podawany w postaci spray'u, którego jedna dawka zawiera 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD), stosując go przez 5 tygodni na 58 pacjentach. Badanie to wykazało, że stosowanie tego leku u pacjentów poprawiło ból spoczynkowy, ruchowy i jakość snu. Objawy odstawienia i negatywne działania uboczne nie zostały odnotowane [7]. W ankiecie przeprowadzonej na 428 osobach z zapaleniami stawów, stosujących CBD, ponad 80% ankietowanych podało, że intensywność bólu zmniejszyła się, a 2/3 zgłosiło poprawę jakości snu. Prawie 18% zadeklarowało, że całkowicie zrezygnowało z leków przeciwbólowych, a 60,5% badanych zmniejszyło ilość przyjmowanych leków usmierniających ból [8]. Jednak analiza czterech randomizowanych badań kontrolnych przeprowadzona przez Madden i wsp., wykazała, że doustny nabilon nie sprawdził się w łagodzeniu bólu u pacjentów z dolegliwościami ortopedycznymi, a w porównaniu z innymi opcjonalnymi lekami przeciwbólowymi np. Ketoprofenem, charakteryzował się również gorszymi efektami ubocznymi [9]. Większość badań przeprowadzonych w celu potwierdzenia efektywności działań przeciwbólowych konopi i kannabinoidów, skupiała się na porównaniu konopi z placebo, a nie z innymi drogami usmierniania bólu.

Wykorzystanie konopi w jednostkach klinicznych

Nowotwory

Pierwsze badania dotyczące używania kannabinoidów w terapii nowotworowej rozpoczęto już w latach 70. Kannabinoidy stosowane są głównie w celu redukcji skutków ubocznych terapii nowotworów, ale także objawów choroby. Skutkami ubocznymi, które są uznawane za najbardziej uciążliwe dla pacjentów są nudności, wymioty, a także znaczna utrata masy ciała.

Leczenie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (CINV) preparatami zawierającymi kannabinoidy, jest skuteczne i przydatne w przypadku słabej reakcji pacjenta na powszechnie stosowane leki przeciwwymiotne [10]. Dronabinol i nabiximol zostały zatwierdzone przez FDA do leczenia CINV, jednakże uważa się, że lek ten nie jest skuteczny w terapii nudności i wymiotów wywoływanych innymi czynnikami [11].

Dyskusja trwa również nad stosowaniem kannabinoidów w celu łagodzenia bólu u pacjentów onkologicznych. Preparaty takie jak dronabinol stosowane są jako alternatywa w zwalczaniu bólu uzależniającymi opioidami. Pomimo potwierdzenia przez Narodową Akademię Nauk skuteczności konopi indyjskich w redukowaniu bólu, nie ma wystarczających dowodów, aby potwierdzić jej skuteczność w terapii chronicznego bólu u pacjentów onkologicznych.

Badania pokazują, że kannabinoidy wykazują również zdolność do hamowania proliferacji i rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych. Skuteczność kannabinoidów jako leków przeciwnowotworowych różni się w zależności od rodzaju nowotworu. Przykładem jest nowotwór jelita grubego, gdzie kannabinoidy mogą wywoływać działanie antyproliferacyjne działając wspólnie z chemioterapeutykami, prowadząc do ograniczenia rozwoju choroby. Według badań szczególny wpływ kannabinoidy mają na nowotwory GBM, poprzez indukowanie śmierci komórek nowotworowych, hamowanie ich proliferacji i działanie antyangiogenne. Badania kliniczne wskazują także, że połączenie CBD, THC i tradycyjnych metod terapii, pozytywnie wpływa na rokowania pacjentów chorych na glejaka wielopostaciowego [12]. Także w przypadku raka piersi wykazują one działanie hamujące rozrost nowotworu i zapobiegające przerzutom.

Użycie konopi w leczeniu nowotworów pozostaje tematem debaty. Poza wspomnianymi powyżej korzyściami jakie mogą przynieść kannabinoidy, należy wspomnieć zagrożenia wiążące się z tym typem terapii. Wyniki niektórych badań sugerują karcynogenne działanie konopi. Podwyższone stężenie kannabinoidów

jest też obserwowane w niektórych nowotworach [13]. Również potencjalne interakcje konopi z tradycyjnymi agentami przeciwnowotworowymi pozostają w dużej mierze niezbadane. Z badań wynika, że w niektórych przypadkach mogą działać immunomodulująco i obniżać skuteczność immunoterapii, a także zmieniać cytotoksyczność leków [14]. Podczas badań klinicznych badani zgłaszali również wiele skutków ubocznych związanych z samopoczuciem, takich jak senność, zawroty głowy czy nudności.

Analizując literaturę nt. użycia konopi w leczeniu nowotworów, konieczność dalszych badań staje się ewidentna. Konieczna jest dokładna analiza zarówno pozytywnych, jak i negatywnych skutków terapii, również w zależności od typu nowotworu.

Demencja, Alzheimer

Obecnie dostępne leki, zatwierdzone przez FDA, stosowane w chorobie Alzheimera skupiają się na łagodzeniu objawów w mechanizmie inhibitorów acetylocholinoesterazy oraz jako agonista receptorów NMDA. Takie działanie umożliwi poprawę deficytu poznawczego, nie skupiając się jednak na przyczynie neurodegeneracji jaką jest stres oksydacyjny oraz przewlekłe zapalenie w obrębie układu nerwowego [15]. Kannabinoidy okazują się być nadzieją w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych poprzez swoje specyficzne działanie oparte na układzie ednokannabinowym (ECS), który stanowi główny system neuroprzekaznictwa w mózgu, odpowiedzialny między innymi za pamięć. Początkowo badaniom poddano THC, który wykazuje duże powinowactwo do receptora CB1, natomiast obecnie, ze względu na niskie działanie psychoaktywne, to CBD stało się preferowanym wyborem spośród fitokannabinoidów. CBD charakteryzuje się niskim powinowactwem do CB1R, jednak poprzez hamujące działanie na FAAH pośrednio związany jest z aktywacją receptora CB1. Pobudzenie CB1R zapobiega neurotoksyczności wywołanej przez glutaminian. CBD działa jako odwrotny agonista receptora CB2, co wiąże się z jego rolą antyoksydacyjną oraz przeciwzapalną spowodowaną hamowaniem aktywacji mikrogleju w szlaku związanym z receptorem CB2. CBD wykazuje również działanie neuroprotektoryjne poprzez receptor A2A, znajdujący się na komórkach immunologicznych. Skutkiem połączenia się CBD z A2A jest zmniejszenie aktywacji mikrogleju w szlaku zależnym od ATP, co wiąże się z poprawą funkcji poznawczych i motorycznych poprzez ograniczenie stanu zapalnego. Wykazano także, że CBD może cofnąć dysfunkcję mitochondrialną, będącą wynikiem akumulacji żelaza oraz produkcji ROS, które również odpowiedzial-

ne są za zaburzenia neurologiczne. Kannabidiol poprzez modulację epigenetyczną mitochondrialnego DNA oraz działając na ferrytynę mitochondrialną, przywraca poprawne działanie mitochondriów [16]. Histopatologiczną cechą choroby Alzheimera jest również akumulacja beta-amyloidu. Jego wysokie stężenia powodują hiperfosforylację i aktywację białek tau, które ulegają agregacji i tworzą nierozpuszczalne TNF. Występowanie agregatów białek tau powoduje nagromadzenie się mikrogleju, co dodatkowo wzmacnia reakcję zapalną w obrębie komórek nerwowych oraz powoduje otępienie. Badania wykazują, że THC redukuje akumulację beta-amyloidu, poprzez bezpośrednie dopasowanie i połączenie z peptydem. Dodatkowo THC na zasadzie inhibicji kompetycyjnej wpływa na niższe stężenie acetylocholinoestery, co skutkuje wzrostem acetylcholiny i osłabioną agregacją beta-amyloidu. Ponadto CBD wywiera hamujący efekt na fosforylację białek odpowiedzialnych za fosforylację tau [17].

Przeprowadzone zostały badania przedkliniczne, które wykazały, iż CBD znacznie polepszył pamięć i procesy uczenia się u myszy, które wykazują rozwijające się wraz z wiekiem upośledzenie funkcji umysłowych. Mysiom od 11 miesiąca życia przez okres 60 dni podawano doustnie CBD w dawce 30mg/kg. Już po 30 dniach zauważono znaczną poprawę badanych parametrów w porównaniu do grupy kontrolnej myszy, którym nie podawano CBD. Ustalono, że wynik ten prawdopodobnie wynika z właściwości przeciwutleniających kannabinoidów [18].

Stwardnienie rozsiane

W związku z brakiem odpowiedzi na leczenie konwencjonalne stwardnienia rozsianego, zaczęto badać potencjalne korzystne działanie konopi w łagodzeniu objawów tego schorzenia.

W 2013 przeprowadzono badanie randomizowane przy użyciu nabiximolu. Podawany w postaci spray'u, którego jedna dawka zawiera 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD.) na grupie 339 osób cierpiących na ból neuropatyczny związany z przebiegiem stwardnienia rozsianego. Po 10 tygodniach wykazano zauważalną poprawę wśród grupy otrzymującej lek, w porównaniu do grupy placebo. Stwierdzono również, że osoby, u których ból trwa mniej niż 4 lata, są bardziej odporne na leczenie [19].

Zgodnie z przeprowadzoną w 2021 roku metaanalizą również przy użyciu nabiximolu na próbie 1289 osób dowiedziono, że ma on działanie uśmierzające ból, jednak w niewielkim stopniu. Zasugerowano przeprowadzenie dalszych badań nad działaniem nabiximolu [20].

Według metaanalizy przeprowadzonej na bazie 79 badań, stwierdzono, że stosowanie konopi przyczynia się do zmniejszenia bólu w przebiegu stwardnienia rozsianego. Zwrócono uwagę, na zwiększone ryzyko krótkotrwałych skutków niepożądanych, m. in. zawrotów głowy, suchości w jamie ustnej, nudności, zmęczenia czy euforii [21].

Spastyczność jest najważniejszym i najlepiej przebadanym wskazaniem do zastosowania terapii konopiami w przebiegu stwardnienia rozsianego [22]. W grupie badanej, która otrzymywała początkowo dawkę 15 mg THC zwiększonej z czasem do 30 mg na dobę, po zakończeniu badania zaobserwowano poprawę mobilności oraz zmniejszenie częstotliwości skurczów w porównaniu do grupy placebo. Należy jednak zwrócić uwagę na nieliczne łagodne działania niepożądane u osób otrzymujących lek [23]. Stosowanie preparatów z konopi jest skuteczne i korzystne dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których nie było możliwości stosowania leków pierwszego rzutu [24]. Pod uwagę w leczeniu spastyczności brano także stosowanie konopi w formie suszu do palenia.

Badanie z 2012 roku wykazało, że u pacjentów otrzymujących lek doszło do zmniejszenia wyników w skali Ashwortha średnio o 2.74 punktu więcej niż w grupie placebo. Autorzy zwracają uwagę, na możliwy wpływ tego leczenia na funkcje poznawcze. Brak jest do tej pory bezpośrednich analiz mówiących o tym jaka forma podania konopi jest najbardziej korzystna.

Leczenie za pomocą kannabinoidów w Polsce

Wraz z wejściem w życie ustawy z dnia 7.07.2017 roku, która zmieniła ustawę o przeciwdziałaniu narkomanii, znacznie ułatwił się dostęp do produktów na bazie konopi – również tych niezarejestrowanych jako produkty lecznicze.

W Polsce dostępne są dwa gotowe leki zawierające Cannabis Sativa L. Są to: Sativex®, aerozol do stosowania w jamie ustnej oraz Epidyolex®, 100 mg/ml roztwór doustny.

Epidyolex® jest preparatem z przewagą CBD i stosowany jest w leczeniu padaczki u osób powyżej 2 roku życia w zespole Lennox-Gastaut (LGS) i zespole Dravet (DS). Jest on dostępny w postaci kapsułek z olejem. Zalecana dawka początkowa kannabidiolu wynosi 2,5 mg/kg mc. przyjmowana dwa razy na dobę (5 mg/kg mc./dobę) przez jeden tydzień. Następnie dawkę należy zwiększyć do 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (10 mg/kg mc./dobę). Na podstawie indywidualnej oceny lekarza, dawkę można zwiększać co tydzień 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). Kannabidiol zwiększa jednak aktywność AspAT i AlAT i odnotowano kilka przypadków wymagających hospitalizacji z powodu stosowania CBD. Stosowanie tego leku u pacjentów z chorobami wątroby powinno być szczególnie monitorowane.

Sativex® dopuszczony został do obrotu w roku 2012 jako lek stosowany w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy nie reagują na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność. Każdy mililitr tego leku zawiera 27 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) oraz 25 mg kannabidiolu (CBD). Lek ten aplikuje się na śluzówkę jamy ustnej uprzednio wstrząsając pojemnik z aerozolem.

W celu ustalenia dawki optymalnej leku Sativex® rozpoczyna się aplikację leku od jednego rozpylenia po południu tj. po godzinie 16, stopniowo zwiększając liczbę rozpyleń zarówno rano jak i po południu do maksymalnie 12 rozpyleń na dobę. Należy przy tym uwzględnić również minimalnie piętnastominutowy odstęp pomiędzy rozpyleniami. Stosowanie tego preparatu może wiązać się z występowaniem efektów ubocznych takich jak zawroty głowy, omdlenia czy ogólne zmęczenie. Przy leczeniu pacjentów w podeszłym wieku, którzy mogą być bardziej narażeni na występowanie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy podejmować środki ostrożności w celu zapewnienia bezpieczeństwa osobistego przy wykonywaniu codziennych czynności.

Terapia suszonymi kwiatostanami

Inną formą terapii kannabinoidami są preparaty ziołowe, czyli wysuszone kwiaty Cannabis sativa (tzw. susz). Różnią się między sobą zawartością THC i CBD. Niektóre preparaty zawierają poniżej 1% CBD i powyżej 18% THC a w innych zawartość obu substancji jest zbliżona, oscylująca w okolicach 8%. Rekomendowaną formą zażywania suszu jest jego waporyzacja, do której powinno się wykorzystywać specjalne waporyzatory z atestem medycznym. Dzięki temu unika się wdychania substancji smolistych powstałych ze spalania bibułki czy samego produktu, jak ma to miejsce w przypadku palenia suszu pod postacią tzw. "skrętów" [25].

Ogólne zalecenie dotyczące dawkowania THC i CBD nie są jednoznacznie sprecyzowane, ale według większości badań, ustalając dawkę terapeutyczną THC, należy zacząć od 1-2,5mg dziennie i stopniowo ją zwiększać co dwa dni o kolejne 1-2,5mg, aż do osiągnięcia satysfakcjonującego efektu [26]. Nie powinno się przekra-

czać dawki 30mg dziennie, gdyż wykazano, iż powyżej tego pułapu, efekty uboczne substancji przeważają nad terapeutycznymi [27]. W przypadku CBD, dawki sugerowane oscylują w granicach od 30mg i mniej do nawet 1g na dobę. Te górne granice są jednak niepewne i podważane przez inne badania, które sugerują, że tak wysoka dzienna dawka CBD może zbyt obciążać wątrobę [28].

Olejki CBD

Kannabidiol (CBD) jest reklamowany i sprzedawany w postaci olejków przez producentów indywidualnych, nielicencjonowanych medycznie. Nie jest to substancja psychoaktywna, przez co jej sprzedaż nie jest kontrolowana. Można znaleźć olejki o stężeniu kannabidiolu od 5-30%, z założeniem, iż stężenie THC nie będzie przekraczało 0,2%. Bezpieczeństwo stosowania tych preparatów można poddać w wątpliwość, co potwierdzają przypadki zatrucia Δ9-THC po zastosowaniu olejków z zawyżoną wartością THC [29].

Interakcja kannabinoidów z lekami

Jednym z problemów stosowania kannabidiolu w leczeniu pacjenta z epilepsją, który stosuje równocześnie leki przeciwpadaczkowe jest interakcja z lekami: klobazamem, stiripentolem i walproinianem. Interakcja z klobazamem i stiripentolem ma podobne skutki zwiększając ekspozycję pacjenta na leki, dlatego w przypadku stosowania stiripolu lub klobazamu z CBD należy monitorować ekspozycję organizmu na lek i obserwować czy nie nasilają się efekty uboczne [30]. Stosowanie kannabidiolu z walproinianem nie wykazało zwiększonej ekspozycji na walproinian, ale w badaniach zauważono wzrost poziomu AST i ALT, dlatego przed rozpoczęciem terapii istotna jest ocena funkcjonowania wątroby oraz monitorowanie jej funkcji [31].

Kannabidiol jest inhibitorem wątrobowego enzymu CYP2D6, który bierze udział w metabolizmie trójpieniowych antydepresantów [32]. Powodować to może zwiększone oddziaływanie tych leków na pacjenta. W takich sytuacjach istotne jest obserwowanie czy efekty uboczne osób stosujących terapię łączącą CBD z lekami takimi jak Imipramina lub Trimipramina się nie nasilają. THC działa synergistycznie lub addytywnie z lekami o działaniu nasennym lub depresyjnym na OUN co może prowadzić do zespołu antycholinergicznego [33].

CBD w przypadku podawania z opioidami może mieć różne skutki. W przypadku interakcji z morfiną, metadonem, buprenorfiną, kannabidiol intensyfikuje ich efekt

na organizm co może mieć kliniczne znaczenie [34], [35]. CBD podawane razem z fentanylem nie wykazało działań niepożądanych [36].

Istotnymi enzymami biorącymi udział w metabolizmie THC i CBD są CYP3A4 i CYP2C9. Ketokonazol lek o działaniu antygrzybiczym i przeciwgrzybicznym inhibuje CYP3A4, co jak badania wykazały może powodować znaczące zwiększenie stężenia THC i CBD, a w efekcie zintensyfikowanie ich działania psychoaktywnego [37]. Podobnie działają inne leki inhibujące CYP3A4 np. makrolidy i werapamil. Przewiduje się również, że inhibitory CYP2C9 takie jak kotrimoksazol, fluoksetyna czy amiodaron także zwiększą stężenie THC i CBD [38]. Bardzo niepokojąca może być interakcja pomiędzy kannabinoidami, a lekiem przeciwkrzepliwym warfaryną. Opis czterech przypadków wskazuje na to, że interakcja pomiędzy tymi dwoma substancjami powoduje nadmierny wzrost INR i wzrost ryzyka wystąpienia samoistnych krwotoków. W tych przypadkach niezbędne było dostosowanie dawki warfaryny. Spowodowane to mogło być inhibicją CYP2C9 [39].

Podsumowanie

Medyczne preparaty z zawartością konopi i ich składowych są w Polsce wykorzystywane stosunkowo od niedawna i przez wielu lekarzy zupełnie ignorowane w praktyce. Warto jednak zapoznać się z jej terapeutycznymi możliwościami i sposobami przyjmowania w różnych schorzeniach.

Wykorzystanie kannabinoidów w terapii nowotworowej uważane jest za obiecujący kierunek badań jednak

obecnie brakuje wystarczającej ilości wysokiej jakości dowodów na ich skuteczność. Zalecane jest kontynuowanie badań w celu oceny ryzyka oraz korzyści wynikających z wykorzystania tych preparatów do celów terapii nowotworowej oraz łagodzenia jej skutków. Zastosowanie kannabinoidów może mieć pozytywne skutki w leczeniu objawów stwardnienia rozsianego w przypadku braku odpowiedzi pacjenta na leczenie pierwszego rzutu. Liczne badania wykazują pozytywny wpływ THC oraz CBD na układ endokannabinowy, odpowiedzialny w dużej mierze za procesy starzenia się. Z tego powodu kannabinoidy te brane są pod uwagę w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. W leczeniu przewlekłego bólu, tylko część badań opowiada się za terapeutycznym działaniem *Cannabis sativa L.*, a niektóre wręcz przeciwnie. Wyniki badań nie umożliwiają wyciągnięcia bezspornych wniosków dotyczących przeciwbólowych właściwości konopi, dlatego potrzebujemy nowych badań klinicznych, by uzyskać odpowiedzi na nurtujące nas pytania.

Interakcje leków z kannabinoidami nie są szeroko opisywane w literaturze naukowej, a mogą mieć znaczący wpływ na powodzenie terapii, dlatego trzeba szczególnie uważać, gdy rozpoczyna się terapię łączącą zastosowanie kannabinoidów z farmaceutykami. Należy uwzględnić możliwe wystąpienie niepożądanych skutków ubocznych i rozważyć ich ewentualne dominowanie nad korzyściami związanymi ze stosowaniem konopi.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Piśmiennictwo/References

1. Tomkiewicz M, Tomkiewicz J, Paluch M, et al. CBD and THC-influence on insomnia, sleep apnea and restless leg syndrome-review based on recent advances. *Journal of Education, Health and Sport*, 2023;13(3):320-30.
2. Piekus-Słomka, N. „Konopie medyczne” – kompendium wiedzy farmaceuty. *Farmacja Polska*, 2020;76(2):88-92.
3. 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;6(4):e18440. doi: 10.1371/journal.pone.0018440. PMID: 21533029; PMCID: PMC3080871.
4. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(2):164-73. doi: 10.1016/j.jpain.2007.09.002. Epub 2007 Nov 5. PMID: 17974490.
5. Weber J, Schley M, Casutt M, et al. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey. *Anesthesiol Res Pract*. 2009;2009:827290. doi: 10.1155/2009/827290. Epub 2009 Oct 25. PMID: 20798872; PMCID: PMC2925209.
6. Notcutt W, Price M, Miller R, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 ‘N of 1’ studies. *Anaesthesia*. 2004;59(5):440-52. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03674.x. PMID: 15096238.

7. Blake DR, Robson P, Ho M, et al. 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;45(1):50-2. doi: 10.1093/rheumatology/kei183. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16282192.
8. Frane N, Stapleton E, Iturriaga C, et al. Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: an exploratory cross-sectional study. *J Cannabis Res*. 2022;4(1):47. doi: 10.1186/s42238-022-00154-9. PMID: 35999581; PMCID: PMC9400326.
9. Madden K, George A, van der Hoek NJ, et al. Cannabis for pain in orthopedics: a systematic review focusing on study methodology. *Can J Surg*. 2019;62(6):369-80. doi: 10.1503/cjs.001018. PMID: 31782292; PMCID: PMC6877377.
10. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD009464. doi: 10.1002/14651858.CD009464.pub2. PMID: 26561338; PMCID: PMC6931414.
11. Pagano C, Navarra G, Coppola L, et al. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3344. doi: 10.3390/ijms23063344. PMID: 35328765; PMCID: PMC8952215.
12. Dumitru CA, Sandalcioglu IE, Karsak M. Cannabinoids in Glioblastoma Therapy: New Applications for Old Drugs. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:159. doi: 10.3389/fnmol.2018.00159. PMID: 29867351; PMCID: PMC5964193.
13. Śledziński P, Nowak-Terpiłowska A, Zeyland J. Cannabinoids in Medicine: Cancer, Immunity, and Microbial Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):263. doi: 10.3390/ijms22010263. PMID: 33383838; PMCID: PMC7795897.
14. Woerdenbag HJ, Olinga P, Kok EA, et al. Potential, Limitations and Risks of Cannabis-Derived Products in Cancer Treatment. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):2119. doi: 10.3390/cancers15072119. PMID: 37046779; PMCID: PMC10093248.
15. Costa AC, Joaquim HPG, Pedrazzi JFC, et al. Cannabinoids in Late Life Parkinson's Disease and Dementia: Biological Pathways and Clinical Challenges. *Brain Sci*. 2022;12(12):1596. doi: 10.3390/brainsci12121596. PMID: 36552056; PMCID: PMC9775654.
16. Bhunia S, Kolishetti N, Arias AY, et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review. *Front Pharmacol*. 2022;13:989717. doi: 10.3389/fphar.2022.989717. PMID: 36386183; PMCID: PMC9640911.
17. Li S, Huang Y, Yu L, et al. Impact of the Cannabinoid System in Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(3):715-26. doi: 10.2174/1570159X20666220201091006. PMID: 35105293; PMCID: PMC10207907.
18. Trojan V, Landa L, Šulcová A, et al. The Main Therapeutic Applications of Cannabidiol (CBD) and Its Potential Effects on Aging with Respect to Alzheimer's Disease. *Biomolecules*. 2023;13(10):1446. doi: 10.3390/biom13101446. PMID: 37892128; PMCID: PMC10604144.
19. Langford RM, Mares J, Novotna A, 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. doi: 10.1007/s00415-012-6739-4. Epub 2012 Nov 21. PMID: 23180178.
20. Dykukha I, Malessa R, Essner U, Überall MA. Nabiximols in Chronic Neuropathic Pain: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Pain Med*. 2021;22(4):861-74. doi: 10.1093/pm/pnab050. PMID: 33561282.
21. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358. Erratum in: *JAMA*. 2015;314(5):520. Erratum in: *JAMA*. 2015 Aug 25;314(8):837. Erratum in: *JAMA*. 2015;314(21):2308. Erratum in: *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1522. PMID: 26103030.
22. Konopie i medyczne zastosowanie kannabinoidów – praktyczne rekomendacje, redakcja naukowa Anna Klimkiewicz, Wydanie I, Warszawa 2022.
23. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, 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. doi: 10.1191/1352458504ms1048oa. PMID: 15327040.
24. Fragoso YD, Carra A, Macias MA. Cannabis and multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(8):849-54. doi: 10.1080/14737175.2020.1776610. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32515670.

25. Konopie i medyczne zastosowanie kannabinoidów – praktyczne rekomendacje, redakcja naukowa Anna Klimkiewicz, Wydanie I, Warszawa 2022.
26. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, et al, Moulin DE. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res.* 2021;3(1):22. doi: 10.1186/s42238-021-00073-1. PMID: 34215346; PMCID: PMC8252988.
27. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 2018;49:12-19. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29307505.
28. Sholler DJ, Schoene L, Spindle TR. Therapeutic Efficacy of Cannabidiol (CBD): A Review of the Evidence from Clinical Trials and Human Laboratory Studies. *Curr Addict Rep.* 2020;7(3):405-12. doi: 10.1007/s40429-020-00326-8. Epub 2020 Jul 25. PMID: 33585159; PMCID: PMC7880228.
29. Crippa JA, Crippa AC, Hallak JE, Martín-Santos R, Zuardi AW. 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;7:359. doi: 10.3389/fphar.2016.00359. PMID: 27746737; PMCID: PMC5043219.
30. Morrison G, Crockett J, Blakey G, et al. Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(8):1009-1031. doi: 10.1002/cpdd.665. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30791225; PMCID: PMC6899822.
31. Lopera V, Rodríguez A, Amariles P. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(5):1154. doi: 10.3390/jcm11051154. PMID: 35268245; PMCID: PMC8911401.
32. Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med.* 2021;36(7):2074-84. doi: 10.1007/s11606-020-06504-8. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33515191; PMCID: PMC8298645.
33. Klimkiewicz A.K. (red.). Konopie i medyczne zastosowanie kannabinoidów – praktyczne rekomendacje. Warszawa: Ewdomed, 2022.
34. Madden K, Tanco K, Bruera E. Clinically Significant Drug-Drug Interaction Between Methadone and Cannabidiol. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20193256. doi: 10.1542/peds.2019-3256. PMID: 32444381.
35. Vierke C, Marxen B, Boettcher M, et al. Buprenorphine-cannabis interaction in patients undergoing opioid maintenance therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(5):847-856. doi: 10.1007/s00406-019-01091-0. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907614; PMCID: PMC8236049.
36. Manini AF, Yiannoulos G, Bergamaschi MM, et al. Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans. *J Addict Med.* 2015;9(3):204-10. doi: 10.1097/ADM.0000000000000118. PMID: 25748562; PMCID: PMC4449284.
37. Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS. The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(5):462-71. doi: 10.1097/JCP.0000000000001089. PMID: 31433338
38. Antoniou T, Bodkin J, Ho JM. Drug interactions with cannabinoids. *CMAJ.* 2020;192(9):E206. doi: 10.1503/cmaj.191097. PMID: 32122975; PMCID: PMC7055953.
39. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, et al. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(1):28-31. doi: 10.1111/bcpt.13152. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30326170.