

Michał Graczyk¹ , Wojciech Leppert^{2,3}

¹Department of Palliative Care, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Faculty of Health Sciences Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland

²Department of Palliative Medicine, Collegium Medicum University of Zielona Góra, Poland

³Department of Palliative Medicine, Poznań University of Medical Sciences, Poland

The role of cannabinoids in the management of symptoms in palliative care patients

Abstract

The endocannabinoid system (ECS) regulates body's homeostasis and performs vital physiological functions. The thorough understanding of the role of endocannabinoids and the composition of cannabis containing phytocannabinoids and terpenoids play an important role in symptom management. Clinical effects of medical cannabis depend among others on the activity of the ECS in a given patient, the proportion of phytocannabinoids, and the doses used. Cannabinoids are used to treat symptoms in patients with cancer and chronic non-malignant diseases. Cannabinoids are usually not drugs of first choice and can be added to basic pharmacotherapy, which often improves the effectiveness of symptom treatment. Due to limited scientific evidence, experimental studies on the role of the ECS and clinical trials on the use of cannabinoids in the treatment of symptoms are recommended. In this article the role of the ECS and the use of cannabinoids in palliative care patients has been discussed.

Palliat Med Pract 2021; 15, 2: 182–191

Key words: cannabinoids, palliative care, symptom management

Introduction

Palliative medicine involves therapeutic management based on scientific evidence of the highest quality possible, derived primarily from controlled clinical studies. Marijuana (the name derives from Mexican settlers in the United States of America) is increasingly often used in the treatment of symptoms in cancer patients and patients with other chronic diseases. Cannabidiol (CBD) was isolated from cannabis in 1940, and at the beginning of the 1960 s Raphael Mechoulam et al. isolated CBD and tetrahy-

drocannabinol (THC) again. At the beginning of the 1990s, researchers discovered cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2) and the first endocannabinoid — anandamide, the name of which derives from an old Indian word, *ananda*, meaning bliss or delight [1]. This paper constitutes a narrative review of English articles in the Pubmed database as well articles in Polish published in the years 2000–2020, which included the following keywords: cannabinoids, palliative care, symptom management.

Address for correspondence:

Michał Graczyk

Department of Palliative Care, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Faculty of Health Sciences Collegium Medicum in Bydgoszcz
ul. Jagiellońska 13–15, 85–067 Bydgoszcz

email: michal.graczyk@interia.pl



Palliative Medicine in Practice 2021; 15, 2, 182–191

Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425, e-ISSN: 2545–1359

DOI: 10.5603/PMPI.2021.0016

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

The endocannabinoid system — tetrahydrocannabinol and cannabidiol

The endocannabinoid system (ECS) regulates body homeostasis: gastrointestinal peristalsis, immunological, vascular system and neuroplastic functions, affects motivation, learning processes and emotions, regulates appetite and participates in the process of nociception. An important role is played by the CB1 receptor, the activation of which inhibits the release of excitatory amino acids and GABA (gamma-Aminobutyric acid), which regulate the release of acetylcholine, dopamine, histamine, serotonin, noradrenaline, prostanoids and opioid peptides [2–4]. Distribution of CB receptors in the organ is presented in Table 1. Since in the respiratory centre of the medulla oblongata there are no CB receptors, high doses of cannabinoids — unlike opioids — do not increase the risk of respiratory failure [5–7].

Through the activation of CB receptors, **tetrahydrocannabinol (THC)** can cause euphoria, cognitive impairment as well as increased anxiety. CBD reduces the activation and is a negative allosteric modulator (NAM) of the CB1 receptor, and binds with it at a different site than THC [8]. Tetrahydrocannabinolic acid (THCA) is not psychoactive; as a result of carboxylic acid removal under high temperatures (over 160°C in a vaporizer), inactive THCA is transformed into tetrahydrocannabinol (THC).

Cannabidiol (CBD) changes the shape of the CB1 receptor, making it more difficult for THC to access it, which results in increased activation of the CB1 receptor. Cannabinoids are released by postsynaptic neurons into the synaptic gaps and act in a retrograde way on the presynaptic neuron, causing temporary, or more permanent, inhibition of the activity of transmitters in the activating or inhibitory synapse [9]. The main endocannabinoids are anandamide and

2-arachidonoylglycerol (AG). Anandamide is synthesized in the membrane of the stimulated cell. Since the ECS is stimulated as a result of harmful external factors (increased stress, an acute or chronic disease), the concentration of anandamide in blood plasma significantly increases during a septic or haemorrhagic shock, myocardial infarction or cirrhosis [10, 11].

THC is considered to be a psychoactive compound, however, both THC and CBD modify the mental state by affecting the central nervous system (CNS). THC is a partial agonist of the CB1 and CB2 receptors, while CBD is an inverse agonist (it binds to the same part of the receptor as the agonist, but produces the opposite effect), more rarely an antagonist with low affinity for CB receptors [12–15]. THC causes euphoria, relaxes the striated muscles and increases appetite. CBD exhibits antieuphoric, antioxidant, antianxiety, antiepileptic and antipsychotic properties, both substances show analgesic, inflammatory and antiemetic effects [16–18]. CBD inhibits the conversion of THC into the more psychoactive 11-hydroxy-THC, potentially increasing its effectiveness and reducing the risk of adverse effects (Fig. 1) [12, 15, 16]. The choice between THC and CBD, or combined administration of both compounds, remains a matter of debate due to their different mechanisms of action, the occurring symptoms, diagnosis and comorbidities.

The impact of cannabinoids on the course of cancer

Although it has not been yet unequivocally confirmed that cannabinoids inhibit the development of malignant tumours, experimental studies on animal models have shown that cannabinoids may inhibit neoplasm growth by suppressing signals sent by tumour cells, blocking the growth of blood vessels (angiogenesis) and migration of cancer cells (development of metastases) as well as activation of programmed death of cells (apoptosis). Depending on the type of cannabinoid and neoplasm, such activity may depend on the CB1 and/or CB2 receptors. It has been observed that the response to the treatment differs depending on the administered dose; high doses of THC may inhibit the development of some cancers, while low doses may foster their development and spread [19–21]. Some cannabinoids cause tumour growth through their angiogenic and proliferative activity.

The CB1 and CB2 receptors are involved in the anti-cancer activity of cannabinoids, while cancer cell proliferation depends mainly on the CB2 receptors [22]. Cells of, among others, pulmonary adenocarcinoma, cerebral glioblastoma multiforme, malignant melanoma, thyroid, breast, prostate, colon, pancre-

Table 1. Location of cannabinoid receptors [5–7]

Location of cannabinoid receptors	
CB1 receptors	CB2 receptors
Central nervous system: cerebral cortex, hippocampus, amygdala, cerebellum, basal ganglia, black matter, medulla, medullary interneurons, peripheral nerve endings. Peripherally: spleen, heart, lungs, gastrointestinal tract, kidneys, urinary bladder and reproductive organs	Immune cells, hematopoietic system, white blood cells, spleen, glial (microglia, macroglia), bones (osteoblasts, osteoclasts)

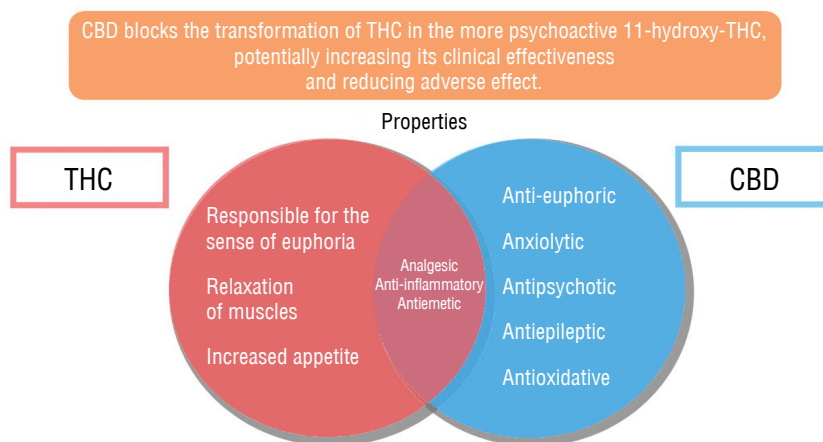


Figure 1. Clinical effects of cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC) [12–16, 18]

as cancer as well as mantle lymphoma have been demonstrated to be sensitive to cannabinoids. CBD may inhibit the growth of some prostate cancer cells [24]. Cannabinoids inhibit the development of some colon cancer cells, while endocannabinoids cause the death of cells of some gastrointestinal cancers [25]. Cannabinoids do not cause adverse effects typical of cytostatics, and act selectively — their antiproliferative activity concerns mainly transformed cells, affecting normal cells to a small extent [26]. Cannabinoids may reduce the risk of head and neck as well as lung cancer [27, 28].

The impact of smoking marijuana on lung tissue remains uncertain. Rare or moderate smoking of marijuana does not increase the risk of bronchitis, while frequent smoking may cause it. Cannabis smoke is similar to tobacco smoke, which likely increases the risk of chronic lung diseases. Studies involving marijuana smokers confirm its negative impact on airway mucosa and epithelium which may cause inflammation [29]; moreover, smoked or vaporized marijuana and THC dilate the bronchi [30]. The conducted meta-analysis did not reveal any evidence of adverse effects of smoking marijuana on the function of the lungs [31]. It is important to distinguish between smoking and vaporization. Smoking marijuana resembles smoking tobacco, while vaporization constitutes a process of vaporizing the active ingredients of dried cannabis under high temperatures.

Although the CB2 receptors are not found in the brain, their number in microglia and macroglia (astrocytes) increases in pathological states. Microglia are activated upon brain injury, which results in the occurrence of repair and protective effects, but also secondary damage to neurons (central sensitization) [32]. Microglia activation and an increase in the number of NMDA receptors are responsible for neu-

ropathic pain. Activation of the CB2 receptors in the brain slows down degenerative processes, especially the negative impact of glia on neuron homeostasis [33]. The number of the CB2 receptors is significantly increased in some brain tumours: 5 times in astrocytoma, 8 times in glioblastoma multiforme [34]. CB2 receptor agonists without euphoric psychoactive effects might be beneficial in degenerative states of the CNS [33, 35].

Clinical studies concerning the anti-cancer effect of cannabinoids face significant problems of ethical nature. Since patients who may benefit from conventional methods of oncological treatment cannot be enrolled in studies, most participants are volunteers who do not have other treatment options. There are limited possibilities of conducting clinical trials involving patients receiving palliative care are limited. It is difficult to assemble an adequate group of patients, and it is ethically questionable to establish a control group.

Cannabinoids in the treatment of selected symptoms

Cannabinoids are used in the management of symptoms in cancer and non-cancer patients receiving palliative care. Clinical studies involving small groups of patients and case reports indicate that the use of medical cannabis is beneficial. However, clinical studies involving larger groups of patients treated for nausea, vomiting, pain and cachexia did not unambiguously demonstrate improvement in comparison with other available methods of treatment [36]. There are many unresolved issues concerning medical applications of cannabis, such as the evaluation of the risk-benefit ratio as well as uncertain or divergent results of clinical studies. The fact that patients treated with cannabinoids suffer from multiple comorbidities

and that cannabis contains many components are also important; it is emphasized that controlled clinical trials of CBD and THC are needed [22, 36, 37]. The most common indications for the use of cannabis in palliative care include [38]:

- nausea and vomiting,
- loss of appetite and cachexia,
- chronic and neuropathic pain,
- anxiety and depression.

Nausea and vomiting

Endocannabinoids affect normal gastrointestinal function, regulate intestinal function and food consumption and are also found in breast milk, increasing the appetite and regulating the child's metabolism. Endocannabinoids cause the phenomenon of *munchies*, which consists in the desire to consume fatty foods [39].

Since the CB1 and CB2 receptors are found in the intestinal neurons, cannabinoids can be used in the treatment of gastrointestinal problems, for example nausea or vomiting, visceral (colicky) pain and inflammation of the intestines. Cannabinoids have been proven to be effective in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting, especially persistent nausea and vomiting, which do not respond to standard pharmacological treatment. The effectiveness of cannabinoids, mainly those containing THC, in the treatment chemotherapy-induced nausea and vomiting is four times higher than that of placebo [19, 40–42]. When administered in low doses, cannabinoids show low toxicity and rarely interact with anti-cancer drugs, therefore they can be used to treat cytostatic-induced nausea and vomiting in cancer patients [38]. The psychoactive effects of cannabinoids enhance the antiemetic effect and inhibit nausea. Young cancer patients frequently use cannabinoids, emphasizing their effectiveness and natural origin. Compared to cannabinoids, traditional antiemetic drugs inhibit nausea and vomiting, but do not increase appetite.

Inappetence and cachexia

Many patients with cancer and patients receiving palliative care suffer from inappetency, weight loss and cachexia. Inappetence frequently leads to cachexia and loss of muscle mass (sarcopenia). Cachexia is caused by the organism's chronic inflammatory response to the presence of cancer [43]. Cannabinoids act on the receptors responsible for regulating appetite, which are located in the hypothalamus and cerebellum (THC). Phytocannabinoids affect the activity of the

cytokines responsible for signaling and modulating the activity of the immune system (CBD).

The ideal medication should inhibit the process of muscle loss. Dronabinol and THC increased appetite in AIDS patients [44], but dronabinol was less effective compared to megestrol acetate. Moreover, the addition of dronabinol to megestrol acetate did not result in an increase in appetite and body weight [45]. A study conducted in Israel among cancer patients receiving palliative care who smoked marijuana showed that weight loss was reduced within an 8-week period and that the treatment had a positive impact on other symptoms [46]. At a dose of 2.5 mg, dronabinol can be poorly tolerated due to its psychoactive effects. The medication is administered orally, resulting in differences in absorption, difficulties with regard to titration and establishment of a proper dose. In a randomized, double-blinded, placebo-controlled study, cancer patients treated with THC reported improvement and improved chemosensory perception (improved taste of food). Appetite before meals and the percentage of protein increased compared to patients receiving placebo [47]. Results of clinical studies do not indicate clearly whether it is more effective to use a combination of THC and CBD, or THC alone. The desire to consume food occurs approximately 90 minutes („munchies”) after the inhalation of vaporized THC. Increased appetite was the first effect of cannabinoids confirmed by the American Food and Drug Association (FDA).

Chronic and neuropathic pain. Cannabinoids and opioid analgesics

Chronic pain is one of the main reasons for the use of cannabinoids, especially in patients in whom other methods of pharmacological treatment have failed. The CB1 and CB2 receptors are involved in the pathomechanism of pain, although their role is different. Cannabinoids act on TRPV1 (vanilloid) receptors. Some patients experience significant relief and improvement during the use of cannabinoids, while in others there are no effects, or the pain paradoxically increases, similarly to post-opioid hyperalgesia. The lack of efficacy of opioids does not mean that cannabinoids are not effective. THC may increase the secretion of endogenous opioids (dynorphins). Cannabinoids may be effective in various types of pain - muscle-facial, bone and joint pain, fibromyalgia, visceral and neuropathic (peripheral and central) pain as well as migraines [48]. Cannabinoids can support pain management and make it possible to lower opioid doses, restore their effectiveness, delay the development of tolerance to analgesia, reduce symptoms related to dose reduction,

rotation or opioid withdrawal [49]. A combination of THC and CBD is effective.

Cannabinoids reduce pain intensity through their direct analgesic and anti-inflammatory activity as well as their impact on the process of neurotransmitter and endogenous opioid release. Their analgesic effect stems from their peripheral, spinal and supraspinal activity. In addition, cannabinoids exhibit anti-inflammatory activity [50]. ECS modulates pain signaling in the nervous system, and releases endocannabinoids in response to unpleasant sensory and emotional sensations, reducing sensitivity to pain stimuli. Endocannabinoids also suppress the phenomena of sensitization and allodynia, inhibit the transmission of pain signals centripetally and affect centrifugal signaling. Endocannabinoid deficiency may be the cause of pain in fibromyalgia and migraines.

Cannabinoids exhibit a moderate analgesic effect in patients with neuropathic pain, weaker than that of tricyclic antidepressants (TCA), but stronger than that of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and gabapentin [51, 52]. The combination of standardized extract of CBD and THC in the form of aerosol was effective in patients with multiple sclerosis (MS) as well as in neuropathies resistant to other analgesics. A randomized controlled trial showed that smoking small amounts of marijuana (containing 9% of THC in a dose of up to 2 mg, below the threshold of psychoactivity) provided effective analgesia [53]. According to the Canadian Pain Society, cannabinoids constitute the third-line treatment in neuropathic pain management, after gabapentinoids, selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI), TCA (first line) and opioid analgesics except methadone (second line). Predicted adverse effects included drowsiness, dizziness, dry mouth, nausea, euphoria and fatigue [54]. According to the recommendations concerning pharmacotherapy of pain in cancer patients developed by Polish experts, cannabinoids constitute the fourth-line treatment, as a complementary therapy, next to NMDA antagonists and corticosteroids [55].

Beneficial effects of cannabinoids with regard to pain, spasticity, depression, fatigue and urinary incontinence were observed in patients diagnosed with MS. Compared to placebo, administration of cannabinoids by inhalation reduced pain intensity and spasticity. The results of the treatment, that is reduced intensity of pain, mainly that of spastic nature, and improvement in the quality of sleep, were slightly better than in the case of standard drugs. In a study involving 167 MS patients it was demonstrated that nabiximols in the form of spray (an extract containing 2.7 mg of THC and 2.5 mg of CBD) reduced the intensity of pain,

spasticity and improved patients' ability to control the bladder for 434 days, without the necessity to increase the dose of the medication [56]. When applied onto the oral mucosa in cancer patients suffering from opioid-resistant pain, the medication was effective and safe, and the best results were observed at low and moderate doses [57]. However, the results of the systematic review and meta-analysis suggest that the addition of opioids to the treatment of chronic pain in cancer patients does not result in reduced pain intensity [58]. In summary, cannabinoids provide the following effects in the treatment of pain:

- CBD prolongs the effects of THC and mitigates some of its side effects;
- vaporization provides a quick, dose-dependent effect and precise dosing [59];
- THC and CBD-rich products can cause itching, inflammation and skin irritation;
- the analgesic potency of 10 mg of THC is equal to the potency of 60 mg of codeine [22, 60];
- in experimental studies on animals, CBD prevents chemotherapy-induced neuropathic pain [61];
- cannabinoids enhance the analgesic activity of some opioids [62].

During simultaneous administration of cannabinoids and opioids, there is a possibility of synergism in the analgesic effect (the use of two or more medications provides a stronger effect than would result from a simple summation of the analgesic effect of both medications), which has been demonstrated for the combination of morphine and oxycodone [63]. THC provides 2–4 and 4 times greater analgesic effect than morphine and methadone, respectively [64–67]. Combining cannabinoids with opioids makes it possible to reduce the opioid dose which secondarily reduces adverse effects. Sometimes it is possible to discontinue the opioid. Synergism of cannabinoids with NSAIDs with regard to analgesia due to other mechanisms of analgesic activity has also been observed.

Cannabinoids can also effectively support opioid addiction treatment. Observation of 91 patients addicted to opioids undergoing substitution therapy with methadone was conducted within the framework of a study conducted in the United States. Patients who were using cannabinoids before the commencement of the treatment were also using less opioids. In addition, they exhibited less severe withdrawal symptoms evaluated in accordance with the Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). The use of cannabinoids during the initial phase of substitution treatment, when the symptoms of withdrawal were more severe, was greater than in the following phases, during which the symptoms were less severe [68].

Anxiety and depression

ECS plays an important role in the regulation of mood, stress and mental disorders [69–71]. Cannabinoids are mainly used in the treatment of anxiety disorders, panic attacks, post-traumatic stress disorders and obsessive-compulsive disorders. All aforementioned disorders are characterized by pondering over worries, tormenting fears as well as accompanying muscle tension. Anxiety disorders can occur as part of other mental disorders, such as depression, bipolar disorder, schizophrenia. Cannabinoids can be used in supportive therapy of anxiety. Depending on the activity of ECS in a given patient, the type of marijuana, proportions of phytocannabinoids, composition of terpenoids, chemical composition, the dose as well as the mental condition of the patient, cannabinoids can increase or reduce the intensity of anxiety. Cannabinoids are characterized by biphasic and bidirectional activity, which means that they can cause relaxation of the striated muscles, provide an anxiolytic effect as well as cause or increase anxiety [72–74]. Although some individuals may prefer cannabinoids as they do not interfere with the thought process, many patients report that cannabinoids cause confusion. Although there is a sense of relaxation after cannabis administra-

tion, anxiety and panic attacks may also increase [74]. THC and CBD effectively relieve symptoms of anxiety, but it has not been determined whether it is more effective to use THC and CBD together or separately.

The significant number of the CB1 receptors in the amygdala, hippocampus and anterior cingulate cortex indicates that ECS regulates the level of anxiety. ECS plays an important role in the regulation of mood and anxiety disorders, and experimental studies conducted on animals indicate that low doses of the CB1 receptor agonists reduce anxiety similarly to antidepressants [75, 76]. Depression is often developed secondary to a diagnosis of a severe chronic disease, and cannabinoids can be an alternative method of treatment of anxiety or depression secondary to a diagnosis of a chronic disease (e.g. cancer, MS, HIV), or symptoms, such as chronic and neuropathic symptoms. Cannabinoids containing THC may reduce anxiety and/or depression [12], however, it is still emphasized that further clinical studies concerning the use of cannabinoids in the treatment of mental disorders are needed [77].

Possible interactions of cannabinoids with other medications through cytochrome P450 are presented in Table 2. Limitations and contraindications for cannabinoid use are presented in Table 3.

Table 2. Interactions of cannabinoids with other drugs through cytochrome P-450 [2, 78]

Product containing cannabinoids	Cytochrome P-450 isoenzyme involved in metabolism	Cytochrome P-450 isoenzyme inhibited by cannabinoids	Cytochrome P-450 isoenzyme induced by cannabinoids
Dried cannabis for smoking	2C9, 2C19, 3A4	3A4, 2B6, 2C9, 2D6	1A2
Tetrahydrocannabinol	2C9, 3A4	3A4	
Cannabidiol	2C19, 3A4	2B6, 2C9, 2D6, 3A4	
Nabilon	2C9		
Dronabinol	2C9, 3A4	3A4	

Table 3. Contraindications and limitations of cannabinoid use [2, 78]

Contraindications to cannabinoid use	Limitations of cannabinoid use
Age under 25	Driving — adverse effects on psychophysical performance
Pregnancy and breastfeeding	Occupation which requires undisturbed mental and physical fitness.
Psychosis Bipolar affective disorder Psychotic disorders induced by recreational use of marijuana.	Heavy tobacco smoking
Arrhythmias	Hypotonia and hypotension Current use of drugs that can induce hypotonia
Alcohol addiction	Current use of benzodiazepines and Z-drugs
Addiction to drugs and/or other psychoactive substances Severe hepatic failure Severe renal failure Cardiovascular failure Men planning to have children	Use of potent inhibitors of cytochrome P-450 isoenzyme 3A4

Rules of dosage for tetrahydrocannabinol and cannabidiol

Tetrahydrocannabinol dosage:

- in divided doses, usually 2–3 times a day, vaporization, every 4–6 hours;
- single dose — 0.2–20 mg;
- does not cause significant drug interactions and serious adverse effects;
- most frequent adverse effects: euphoria, tolerance, drowsiness;
- in patient with chemotherapy-induced polyneuropathy — 10–20 mg per day, administered on its own or in combination with CBD to ensure effective analgesia and minimal side effects;
- a minimum interval of 48 hours during treatment may be used to improve response (*medication holiday*).

Cannabidiol dosage:

- administration before bedtime should be avoided, evening dose by 6 pm;
- usually administered in two divided doses;
- can be combined with THC in one product, or administered separately;
- after a meal containing fats the „food effect“ of CBD is stronger;
- At doses of 400 and 800 mg per day, CBD is effective and well-tolerated in the treatment of disorders associated with cannabis use [79].

Cannabinoid dosage in the treatment of anxiety:

- an effective dose of THC is usually 1–3 mg;
- an effective dose of CBD is usually 2.5–10 mg, usually no more than 50 mg;
- cognitive symptoms, described as mental drowsiness, have been observed at very high doses of CBD, up to 600 mg, administered in the treatment of panic and phobias;
- vaporization enables quick determination of the demand; treatment begins with very low doses, e.g. 100 mg of dried cannabis with THC;
- Due to the fact that early and rapid dose increases may exacerbate anxiety, slow titration is recommended when THC is administered orally;
- In some patients, CBD with THC shows a slight synergistic effect, while other patients experience anxiety; therefore, the dose of both cannabinoids should be reduced when they are administered in combination;
- it is recommended that THC be used cautiously in patients with anxiety and mood disorders;
- linalool and terpene in lavender and several species of hemp are effective in treating anxiety.

During the treatment, it is worth checking how patients feel and function on a daily basis (assessment

of the quality of life). Significant limitations in the use of cannabinoids in palliative care occur at the end of patient's life, mainly due to the lack of various routes of administration. At this stage, vaporization and oral administration is difficult or not possible, and cannabinoid products for parenteral administration are not available [36].

Legal aspects in Poland

Both the use and marketing of cannabinoids (containing THC) are regulated by law. The Act of 7 July 2017 amending the Act on Counteracting Drug Addiction entered into force on 1 November 2017. Journal of Laws of 2017 item 1458 (Journal of Laws of 2018 item 1490). The Act lists the conditions for the use of cannabis as a pharmaceutical raw material (Art. 33a), non-fibrous cannabis may constitute a pharmaceutical raw material for the preparation of compounded drugs after obtaining a marketing authorization issued by the relevant body [80].

Polish law prohibits driving under the influence of intoxicants, for example cannabis or opioids. Although the physician should inform the patient of this fact, the responsibility lies with the patient. The offence of driving under the influence of an intoxicant under Art. 178 a § 1 of the Criminal Code is punishable by a fine, restriction of liberty or imprisonment for up to 2 years as well as driving ban for a period of 3 to 15 years. For committing the offence of driving intoxicated under Art. 87 § 1 the Criminal Code the court may punish the driver with a detention or fine as well as driving ban for a period of 6 months to 3 years.

The patient is not obliged to hold a certificate issued by a physician confirming the need for the use of prescription cannabinoids (containing THC). On the other hand, such document can be useful in the absence of the physician administering cannabis treatment and the need for the continuation thereof (issuance of a prescription). The rules of issuing prescriptions for cannabinoids containing THC are subject to the same regulations of the Minister of Health on narcotics and psychotropic substances as, for example, strong opioids used in Poland. It should be remembered that dried cannabis is registered as a pharmaceutical raw material, which means that the prescription must be the same as for a compound drug. Currently, ready-to-use medications and compound medications made from cannabis are not reimbursable. In Poland, preparations containing CBD (without THC) are available without prescription.

Moreover, anyone in possession of dried cannabis can be suspected of acquiring it from an illegal source - the current law in Poland is not adjusted to the changing situation and the needs of patients.

Summary

The endocannabinoid system plays an important role in body homeostasis. The CB receptors are located in many organs, and they are frequently represented by two receptors (CB1 and CB2). There was no correlation between blood concentration and the clinical outcomes or adverse effects of cannabinoids. The effect of pleasure should be avoided during the treatment, which is why an abuse risk assessment is needed. In the treatment of neuropathic pain, cannabinoids can be used as an augmentation to the therapy, more rarely - as an alternative to opioids. A combination of THC and CBD frequently provides best effects, and CBD can be introduced as the first medication to increase the anti-inflammatory effect. Excessively high doses cause drowsiness, but the risk of death associated with respiratory failure is not increased due to the absence of CB receptors in the medulla oblongata. So far, the optimal dosage of cannabinoids in the treatment of symptoms has not been established. Therefore, clinical studies are needed, including studies investigating the effectiveness of tolerance of cannabinoids used in the treatment of symptoms.

Declaration of conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

None declared.

References

1. Moreira FA, Lutz B. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addict Biol.* 2008; 13(2): 196–212, doi: [10.1111/j.1369-1600.2008.00104.x](https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00104.x), indexed in Pubmed: [18422832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422832/).
2. Woroń J, Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Kannabinoidy w leczeniu bólu w 2019 roku, co wiemy, a czego jeszcze powinniśmy się dowiedzieć. *Terapia.* 2019; 278: 41–46.
3. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry.* 2002; 35(2): 57–61, doi: [10.1055/s-2002-25028](https://doi.org/10.1055/s-2002-25028), indexed in Pubmed: [11951146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11951146/).
4. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014; 82(17): 1556–1563, doi: [10.1212/WNL.0000000000000363](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363), indexed in Pubmed: [24778283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24778283/).
5. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3(9): 771–784, doi: [10.1038/nrd1495](https://doi.org/10.1038/nrd1495), indexed in Pubmed: [15340387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15340387/).
6. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(3): 389–462, doi: [10.1124/pr.58.3.2](https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2), indexed in Pubmed: [16968947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16968947/).
7. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol.* 2005(168): 299–325, doi: [10.1007/3-540-26573-2_10](https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_10), indexed in Pubmed: [16596779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16596779/).
8. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.* 2015; 172(20): 4790–4805, doi: [10.1111/bph.13250](https://doi.org/10.1111/bph.13250), indexed in Pubmed: [26218440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218440/).
9. Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, et al. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron.* 2012; 76(1): 70–81, doi: [10.1016/j.neuron.2012.09.020](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020), indexed in Pubmed: [23040807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040807/).
10. Riebe CJ, Wotjak CT. Endocannabinoids and stress. *Stress.* 2011; 14(4): 384–397, doi: [10.3109/10253890.2011.586753](https://doi.org/10.3109/10253890.2011.586753), indexed in Pubmed: [21663537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21663537/).
11. Kwolek G, Zakrzewska A, Kozłowska H, et al. Wpływ anandamidu, endogennego agonisty receptorów kannabinoidowych na układ krążenia. *Post Hig Med Dosw.* 2005; 59: 208–218.
12. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html>.
13. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(2): 199–215, doi: [10.1038/sj.bjp.0707442](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442), indexed in Pubmed: [17828291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17828291/).
14. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol.* 2017; 80: 437–475, doi: [10.1016/bs.apha.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.05.003), indexed in Pubmed: [28826543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826543/).
15. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* 2017; 175: 133–150, doi: [10.1016/j.pharmthera.2017.02.041](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.041), indexed in Pubmed: [28232276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232276/).
16. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006; 66(2): 234–246, doi: [10.1016/j.mehy.2005.08.026](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.08.026), indexed in Pubmed: [16209908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16209908/).
17. Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res.* 2015; 162(1-3): 153–161, doi: [10.1016/j.schres.2015.01.033](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.033), indexed in Pubmed: [25667194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667194/).
18. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, et al. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30(10): 515–527, doi: [10.1016/j.tips.2009.07.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.07.006), indexed in Pubmed: [19729208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19729208/).
19. Alexander A, Smith PF, Rosengren RJ. Cannabinoids in the treatment of cancer. *Cancer Lett.* 2009; 285(1): 6–12, doi: [10.1016/j.canlet.2009.04.005](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.04.005), indexed in Pubmed: [19442435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19442435/).
20. Fraguas-Sánchez AI, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI. Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. *Br J Pharmacol.* 2018; 175(13): 2566–2580, doi: [10.1111/bph.14331](https://doi.org/10.1111/bph.14331), indexed in Pubmed: [29663308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663308/).
21. Hermanson DJ, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30(3-4): 599–612, doi: [10.1007/s10555-011-9318-8](https://doi.org/10.1007/s10555-011-9318-8), indexed in Pubmed: [22038019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22038019/).

22. Dzierżanowski T. Prospects for the Use of Cannabinoids in Oncology and Palliative Care Practice: A Review of the Evidence. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(2), doi: [10.3390/cancers11020129](https://doi.org/10.3390/cancers11020129), indexed in Pubmed: [30678303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30678303/).
23. Pokrywka M, Górska J, Solnica B. Kannabinoidy – nowy oręż do walki z nowotworami? *Post Hig Med Dosw*. 2016; 70: 1309–1320.
24. De Petrocellis L, Ligresti A, Schiano Moriello A, et al. Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2013; 168(1): 79–102, doi: [10.1111/j.1476-5381.2012.02027.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02027.x), indexed in Pubmed: [22594963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22594963/).
25. Ligresti A, Bisogno T, Matias I, et al. Possible endocannabinoid control of colorectal cancer growth. *Gastroenterology*. 2003; 125(3): 677–687, doi: [10.1016/s0016-5085\(03\)00881-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00881-3), indexed in Pubmed: [12949714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12949714/).
26. Velasco G, Sánchez G, Guzmán M. Towards the use of immunobiotics as antitumour agents. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(6): 436–444, doi: [10.1038/nrc3247](https://doi.org/10.1038/nrc3247), indexed in Pubmed: [22555283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555283/).
27. Liang C, McClean MD, Marsit C, et al. A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009; 2(8): 759–768, doi: [10.1158/1940-6207.CAPR-09-0048](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0048), indexed in Pubmed: [19638490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638490/).
28. Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thorac Soc*. 2013; 10(3): 239–247.
29. Tashkin DP, Baldwin GC, Sarafian T, et al. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(S1): 715–815, doi: [10.1002/j.1552-4604.2002.tb06006.x](https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.2002.tb06006.x), indexed in Pubmed: [12412839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12412839/).
30. Calignano A, Kátona I, Désarnaud F, et al. Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. *Nature*. 2000; 408(6808): 96–101, doi: [10.1038/35040576](https://doi.org/10.1038/35040576), indexed in Pubmed: [11081515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11081515/).
31. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, et al. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007; 167(3): 221–228, doi: [10.1001/archinte.167.3.221](https://doi.org/10.1001/archinte.167.3.221), indexed in Pubmed: [17296876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296876/).
32. Ramírez BG, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, et al. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci*. 2005; 25(8): 1904–1913, doi: [10.1523/JNEUROSCI.4540-04.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4540-04.2005), indexed in Pubmed: [15728830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728830/).
33. Fernández-Ruiz J, Pazos MR, García-Arencibia M, et al. Role of CB2 receptors in neuroprotective effects of cannabinoids. *Mol Cell Endocrinol*. 2008; 286(1-2 Suppl 1): S91–S96, doi: [10.1016/j.mce.2008.01.001](https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.01.001), indexed in Pubmed: [18291574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18291574/).
34. Petersen G, Moesgaard B, Schmid PC, et al. Endocannabinoid metabolism in human glioblastomas and meningiomas compared to human non-tumour brain tissue. *J Neurochem*. 2005; 93(2): 299–309, doi: [10.1111/j.1471-4159.2005.03013.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03013.x), indexed in Pubmed: [15816853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15816853/).
35. Campos AC, Fogaça MV, Scarante FF, et al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res*. 2016; 112: 119–127, doi: [10.1016/j.phrs.2016.01.033](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.033), indexed in Pubmed: [26845349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845349/).
36. Agar M. Medicinal cannabinoids in palliative care. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(11): 2491–2494, doi: [10.1111/bcp.13671](https://doi.org/10.1111/bcp.13671), indexed in Pubmed: [29923616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29923616/).
37. Martin JH, Cranswick N. Care and concern with cannabinoids used therapeutically. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(11): 2455–2457, doi: [10.1111/bcp.13724](https://doi.org/10.1111/bcp.13724), indexed in Pubmed: [30136416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30136416/).
38. Abrams DI, Guzman M. *Cannabinoids and Cancer*. In: Abrams DI, Weil AT. ed. *Integrative Oncology*. Oxford University Press, Oxford 2008: 147–170.
39. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, et al. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiety: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol*. 2002; 136(4): 550–557, doi: [10.1038/sj.bjp.0704767](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704767), indexed in Pubmed: [12055133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12055133/).
40. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001; 323(7303): 16–21, doi: [10.1136/bmj.323.7303.16](https://doi.org/10.1136/bmj.323.7303.16), indexed in Pubmed: [11440936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11440936/).
41. Rock E, Sticht M, Limebeer C, et al. Cannabinoid Regulation of Acute and Anticipatory Nausea. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2016; 1(1): 113–121, doi: [10.1089/can.2016.0006](https://doi.org/10.1089/can.2016.0006).
42. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(24): 2456–2473, doi: [10.1001/jama.2015.6358](https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358), indexed in Pubmed: [26103030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103030/).
43. Antoun S, Morel H, Souquet PJ, et al. Euro-Impact. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011; 12(5): 489–495, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7), indexed in Pubmed: [21296615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296615/).
44. Beal J, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1995; 10(2): 89–97, doi: [10.1016/0885-3924\(94\)00117-4](https://doi.org/10.1016/0885-3924(94)00117-4).
45. Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. *Division of AIDS Treatment Research Initiative. AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997; 13(4): 305–315, doi: [10.1089/aid.1997.13.305](https://doi.org/10.1089/aid.1997.13.305), indexed in Pubmed: [9071430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9071430/).
46. Bar-Sela G, Vorobeichik M, Drawsheh S, et al. The medical necessity for medicinal cannabis: prospective, observational study evaluating the treatment in cancer patients on supportive or palliative care. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013: 510392, doi: [10.1155/2013/510392](https://doi.org/10.1155/2013/510392), indexed in Pubmed: [23956774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956774/).
47. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011; 22(9): 2086–2093, doi: [10.1093/annonc/mdq727](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq727), indexed in Pubmed: [21343383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343383/).
48. Aggarwal SK. Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. *Clin J Pain*. 2013; 29(2): 162–171, doi: [10.1097/AJP.0b013e-31824c5e4c](https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e-31824c5e4c), indexed in Pubmed: [22367503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22367503/).
49. Russo EB, Hohmann AG. Role of Cannabinoids in Pain Management. In: Deer RT. ed. *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*. Springer, New York 2013: 181–197.
50. Kendall D, Alexander S. *Cannabinoid Pharmacology*. Academic Press, Cambridge 2017.
51. Grant I. Medicinal cannabis and painful sensory neuropathy. *Virtual Mentor*. 2013; 15(5): 466–469, doi: [10.1001/virtualmentor.2013.15.5.oped1-1305](https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2013.15.5.oped1-1305), indexed in Pubmed: [23680571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23680571/).
52. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007; 68(7): 515–521, doi: [10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c), indexed in Pubmed: [17296917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296917/).

53. Ware MA, Wang T, Shapiro S, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010; 182(14): E694–E701, doi: [10.1503/cmaj.091414](https://doi.org/10.1503/cmaj.091414), indexed in Pubmed: [20805210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20805210/).
54. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014; 19(6): 328–335, doi: [10.1155/2014/754693](https://doi.org/10.1155/2014/754693), indexed in Pubmed: [25479151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479151/).
55. Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W, et al. Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań u, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii. *Ból*. 2017; 18(3): 11–53.
56. Wade DT, Makela P, Robson P, et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004; 10(4): 434–441, doi: [10.1191/1352458504ms1082oa](https://doi.org/10.1191/1352458504ms1082oa), indexed in Pubmed: [15327042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15327042/).
57. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012; 13(5): 438–449, doi: [10.1016/j.jpain.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003), indexed in Pubmed: [22483680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483680/).
58. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, et al. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2020; 10(1): 14–24, doi: [10.1136/bmjspcare-2019-002032](https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002032), indexed in Pubmed: [31959586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31959586/).
59. Wallace M, Schulteis G, Atkinson JH, et al. Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2007; 107(5): 785–796, doi: [10.1097/01.anes.0000286986.92475.b7](https://doi.org/10.1097/01.anes.0000286986.92475.b7), indexed in Pubmed: [18073554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073554/).
60. Noyes R, Brunk SF, Baram DA, et al. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol*. 1975; 15(2-3): 139–143, doi: [10.1002/j.1552-4604.1975.tb02348.x](https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1975.tb02348.x), indexed in Pubmed: [1091664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1091664/).
61. Ward SJ, Ramirez MD, Neelakantan H, et al. Cannabidiol prevents the development of cold and mechanical allodynia in paclitaxel-treated female C57Bl6 mice. *Anesth Analg*. 2011; 113(4): 947–950, doi: [10.1213/ANE.0b013e3182283486](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182283486), indexed in Pubmed: [21737705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21737705/).
62. Abrams DI, Couey P, Shade SB, et al. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90(6): 844–851, doi: [10.1038/clpt.2011.188](https://doi.org/10.1038/clpt.2011.188), indexed in Pubmed: [22048225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22048225/).
63. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, et al. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropharmacology*. 2017; 42(9): 1752–1765, doi: [10.1038/npp.2017.51](https://doi.org/10.1038/npp.2017.51), indexed in Pubmed: [28327548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28327548/).
64. Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, et al. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 289(2): 859–867, indexed in Pubmed: [10215664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10215664/).
65. Cichewicz DL, McCarthy EA. Antinociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 304(3): 1010–1015, doi: [10.1124/jpet.102.045575](https://doi.org/10.1124/jpet.102.045575), indexed in Pubmed: [12604676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12604676/).
66. Cichewicz DL. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci*. 2004; 74(11): 1317–1324, doi: [10.1016/j.lfs.2003.09.038](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.038), indexed in Pubmed: [14706563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14706563/).
67. Cichewicz DL, Welch SP, Smith FL. Enhancement of transdermal fentanyl and buprenorphine antinociception by transdermal delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol*. 2005; 525(1-3): 74–82, doi: [10.1016/j.ejphar.2005.09.039](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.09.039), indexed in Pubmed: [16288738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16288738/).
68. Scavone JL, Sterling RC, Weinstein SP, et al. Impact of cannabis use during stabilization on methadone maintenance treatment. *Am J Addict*. 2013; 22(4): 344–351, doi: [10.1111/j.1521-0391.2013.12044.x](https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12044.x), indexed in Pubmed: [23795873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795873/).
69. Morena M, Patel S, Bains JS, et al. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropharmacology*. 2016; 41(1): 80–102, doi: [10.1038/npp.2015.166](https://doi.org/10.1038/npp.2015.166), indexed in Pubmed: [26068727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26068727/).
70. Hillard CJ. Stress regulates endocannabinoid-CB1 receptor signaling. *Semin Immunol*. 2014; 26(5): 380–388, doi: [10.1016/j.smim.2014.04.001](https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.04.001), indexed in Pubmed: [24882055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882055/).
71. Hill MN, Patel S. Translational evidence for the involvement of the endocannabinoid system in stress-related psychiatric illnesses. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2013; 3(1): 19, doi: [10.1186/2045-5380-3-19](https://doi.org/10.1186/2045-5380-3-19), indexed in Pubmed: [24286185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286185/).
72. Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol*. 2008; 13(2): 264–275, doi: [10.1111/j.1369-1600.2008.00106.x](https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00106.x), indexed in Pubmed: [18482435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18482435/).
73. Rey AA, Purrio M, Viveros MP, et al. Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA(B) receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropharmacology*. 2012; 37(12): 2624–2634, doi: [10.1038/npp.2012.123](https://doi.org/10.1038/npp.2012.123), indexed in Pubmed: [22850737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22850737/).
74. Gieringer D, Rosenthal E, Carter G. (ed.). *Marijuana Medical Handbook: Practical Guide to Therapeutic Uses of Marijuana*. Quick Trading Co., Oakland, California 2008.
75. Witkin JM, Tzavara ET, Nomikos GG. A role for cannabinoid CB1 receptors in mood and anxiety disorders. *Behav Pharmacol*. 2005; 16(5-6): 315–331, doi: [10.1097/00008877-200509000-00005](https://doi.org/10.1097/00008877-200509000-00005), indexed in Pubmed: [16148437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148437/).
76. Moreira FA, Wotjak CT. Cannabinoids and anxiety. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010; 2: 429–450, doi: [10.1007/7854_2009_16](https://doi.org/10.1007/7854_2009_16), indexed in Pubmed: [21309120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309120/).
77. Graczyk M, Łukowicz M, Dzierzanowski T. Prospects for the Use of Cannabinoids in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 620073, doi: [10.3389/fpsy.2021.620073](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.620073), indexed in Pubmed: [33776815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33776815/).
78. Woron J, Dobrogowski J. Rola kannabinoidow w leczeniu bólu. *Med Paliat Prakt*. 2017; 11(3): 96–101.
79. Freeman T, Hindocha C, Baio G, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7(10): 865–874, doi: [10.1016/s2215-0366\(20\)30290-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30290-x).
80. Act on counteracting drug addiction. (*Journal of Laws of 2019 item 852*).

Michał Graczyk¹, Wojciech Leppert^{2,3}

¹Katedra Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Nauk o Zdrowiu *Collegium Medicum* w Bydgoszczy

²Katedra Medycyny Paliatywnej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Zielonogórski

³Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rola kannabinoidów w leczeniu objawów u pacjentów objętych opieką paliatywną

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Graczyk M., Leppert W., The role of cannabinoids in the management of symptoms in palliative care patients. *Palliat. Med. Pract.* 2021, tom 15, nr 2: 182–191.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Układ endokannabinoidowy (ECS, endocannabinoid system) reguluje homeostazę organizmu i pełni istotne funkcje fizjologiczne. Dokładne poznanie funkcji endokannabinoidów i składu konopi zawierających fitokannabinoidy i terpenoidy odgrywa istotną rolę w leczeniu objawów. Efekty kliniczne kannabinoidów zależą między innymi od aktywności ECS, proporcji fitokannabinoidów i stosowanych dawek. Kannabinoidy stosuje się w leczeniu objawów u chorych na nowotwory i u pacjentów z przewlekłymi chorobami nienowotworowymi, jednak najczęściej nie są lekami pierwszego wyboru i mogą być dodawane do podstawowej farmakoterapii, co zazwyczaj poprawia skuteczność terapii. Ze względu na ograniczone dowody naukowe wskazane są badania eksperymentalne dotyczące ECS i próby kliniczne kannabinoidów w leczeniu objawów. W artykule omówiono rolę ECS i możliwości stosowania kannabinoidów w leczeniu objawów u pacjentów objętych opieką paliatywną.

Palliat Med Pract 2021; 15, 2: 192–202

Słowa kluczowe: kannabinoidy, opieka paliatywna, leczenie objawów

Wstęp

Medycyna paliatywna wymaga postępowania terapeutycznego opartego na możliwie najwyższej jakości dowodach naukowych pochodzących głównie z kontrolowanych badań klinicznych. Marihuana (nazwa wywodzi się od meksykańskich osadników na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej) jest coraz

częściej stosowana w leczeniu objawów u chorych na nowotwory i u pacjentów z innymi schorzeniami przewlekłymi. W 1940 roku z konopi wyizolowano kanabidiol (CBD), a na początku lat 60. Raphael Mechoulam i wsp. wyizolowali ponownie CBD i tetrahydrokannabinol (THC). Na początku lat 90. wykryto receptory kannabinoidowe 1 i 2 (CB1 i CB2) i pierwszy endokannabinoid — anandamid, którego nazwa pochodzi od

Adres do korespondencji:

Michał Graczyk

Katedra Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Nauk o Zdrowiu *Collegium Medicum* w Bydgoszczy
ul. Jagiellońska 13–15, 85–067 Bydgoszcz

e-mail: michal.graczyk@interia.pl



Palliative Medicine in Practice 2021; 15, 2, 192–202

Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425, e-ISSN: 2545–1359

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

staroindyjskiego słowa ananda — rozkosz, błogość [1]. Artykuł stanowi przegląd narracyjny publikacji anglojęzycznych w bazie Pubmed i w języku polskim, które ukazały się w latach 2000–2020, w zakresie słów kluczowych: kannabinoidy, opieka paliatywna, leczenie objawów.

Układ endokannabinoidowy — tetrahydrokannabinol i kanabidiol

Układ endokannabinoidowy (ECS, *endocannabinoid system*) reguluje homeostazę organizmu: perystaltykę przewodu pokarmowego, funkcje immunologiczne, układu naczyniowego, neuroplastyczne, wpływa na motywację, procesy nauczania i emocje, reguluje apetyt i bierze udział w procesie nocycemii. Istotną rolę odgrywa receptor CB1, którego aktywacja hamuje uwalnianie aminokwasów pobudzających i GABA (kwas gammaaminomasłowy), które regulują uwalnianie acetylocholino, dopaminy, histaminy, serotoniny, noradrenaliny, prostanoidów i peptydów opioidowych [2–4]. Rozmieszczenie receptorów CB w organizmie przedstawiono w tabeli 1. Brak receptorów CB w rdzeniu przedłużonym w obszarze ośrodkowego oddechowego powoduje, że duże dawki kannabinoidów w przeciwieństwie do opioidów nie zwiększają ryzyka wystąpienia niewydolności oddechowej [5–7].

Tetrahydrokannabinol (THC) poprzez aktywację receptora CB może wywołać euforię, zaburzenia funkcji poznawczych i nasilenie niepokoju. Kanabidiol zmniejsza aktywację i jest negatywnym modulatorem allosterycznym receptora CB1 (*NAM, negative allosteric modulator*) i wiąże się z nim w innym miejscu niż THC [8]. Kwas tetrahydrokannabinolowy (THCA) nie wykazuje właściwości psychoaktywnych, usunięcie kwasu karboksylowego pod wpływem wysokiej temperatury

(powyżej 160°C w waporyzatorze) przekształca nieaktywny THCA w tetrahydrokannabinol (THC).

Kanabidiol (CBD) zmienia kształt receptora CB1 w taki sposób, że THC ma utrudniony dostęp do niego, co skutkuje zmniejszoną aktywacją receptora CB1. Kannabinoidy są uwalniane przez postsynaptyczne neurony do szczeliny synaptycznej i działają wstecznie na neuron presynaptyczny, co powoduje przejściowe lub bardziej trwałe zahamowanie działania przekaźników w synapsie pobudzającej lub hamującej [9]. Główne endokannabinoidy to anandamid i 2-arachidonyloglicerol (2-AG). Anandamid syntetyzowany jest w błonie stymulowanej komórki. Układ endokannabinoidowy ulega pobudzeniu przy szkodliwych czynnikach zewnętrznych (nasilony stres, choroba ostra lub przewlekła), stąd stężenie anandamidu w osoczu krwi znacznie wzrasta we wstrząsie septycznym, krwotocznym, zawale serca i marskości wątroby [10, 11].

Tetrahydrokannabinol uznawany jest za związek psychoaktywny, jednak zarówno THC, jak i CBD modyfikują stan psychiczny poprzez wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Tetrahydrokannabinol jest częściowym agonistą receptorów CB1 i CB2, natomiast CBD odwrotnym agonistą (łączy się z tą samą częścią receptora, co agonista, jednak wywołuje efekt odwrotny), rzadziej antagonistą z niskim powinowactwem do receptorów CB [12–15]. Ponadto powoduje euforię, rozluźnia mięśnie poprzeczne prądkowane i zwiększa apetyt. Kanabidiol wykazuje własności przeciweuforyczne, antyoksydacyjne, działa przeciwlękowo, przeciwpadaczkowo i przeciwpsychotycznie, obydwie substancje wykazują działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwwymiotne [16–18]. Kanabidiol hamuje przekształcenie THC do bardziej psychoaktywnego 11-hydroksy-THC, potencjalnie zwiększając jego skuteczność i zmniejszając ryzyko działań niepożądanych (ryc. 1) [12, 15, 16]. Przedmiotem dyskusji pozostaje wybór THC lub CBD, bądź łącznego podawania obydwu związków, ze względu na różne mechanizmy działania, występujące objawy, rozpoznanie i choroby współistniejące.

Tabela 1. Lokalizacja receptorów kannabinoidowych [5–7]

Lokalizacja receptorów kannabinoidowych	
Receptory CB1	Receptory CB2
Ośrodkowy układ nerwowy: kora mózgowa, hipokamp, ciało migdałowate, mózdzek, zwoje podstawne, istota czarna, rdzeń, interneurony rdzenia, zakończenia nerwów obwodowych Obwodowo: śledziona, serce, płuca, przewód pokarmowy, nerki, pęcherz moczowy i narządy rozrodcze	Komórki układu odpornościowego, układ hematopoetyczny krwinki białe, śledziona, glej (mikroglej, makroglej), kości (osteoblasty, osteoklasty)

Wpływ kannabinoidów na przebieg choroby nowotworowej

Chociaż do tej pory nie potwierdzono jednoznacznie, że kannabinoidy hamują rozwój nowotworów złośliwych, to badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych wykazały, że kannabinoidy mogą hamować wzrost nowotworu poprzez tłumienie sygnałów wysyłanych przez komórki nowotworowe, blokowanie wzrostu naczyń krwionośnych (angiogenezy) i migracji komórek nowotworowych (rozwój przerzutów) oraz



Rycina 1. Efekty kliniczne kanabidiolu (CBD) i tetrahydrokanabinolu (THC) [12–16, 18]

aktywację programowanej śmierci komórek (apoptozy). W zależności od rodzaju kannabinoidu i nowotworu, aktywność taka może być zależna od receptorów CB1 i/lub CB2. Stwierdzono różnice w odpowiedzi na leczenie zależne od stosowanych dawek; duże dawki THC mogą hamować rozwój niektórych nowotworów, natomiast małe dawki mogą sprzyjać ich wzrostowi i wystąpieniu rozsiewu [19–21]. Niektóre kannabinoidy powodują wzrost guza poprzez działanie proangiogenne i proliferacyjne.

Receptory CB1 i CB2 są włączone w przeciwnowotworową aktywność kannabinoidów, natomiast proliferacja komórek nowotworowych zależy głównie od receptorów CB2 [22]. Wykazano wrażliwość na kannabinoidy, między innymi komórek gruczolakoraka płuc, glejaka wielopostaciowego mózgu, czerniaka złośliwego, raka tarczycy, piersi, prostaty, okrężnicy, trzustki i chłoniaka z komórek płaszczka [23]. Kanabidiol może hamować wzrost niektórych komórek raka gruczołu krokowego [24]. Kannabinoidy hamują rozwój niektórych komórek raka jelita grubego, endokannabinoidy powodują obumieranie komórek niektórych nowotworów przewodu pokarmowego [25]. Kannabinoidy są pozbawione działań niepożądanych typowych dla cytostatyków, ponadto działają wybiórczo, ich aktywność antyproliferacyjna dotyczy głównie komórek transformowanych, w nieznanym stopniu komórek prawidłowych [26]. Kannabinoidy mogą zmniejszać ryzyko rozwoju nowotworów głowy i szyi oraz płuc [27, 28].

Wpływ palenia marihuany na tkankę płucną pozostaje niejednoznaczny. Rzadkie lub umiarkowane palenie marihuany nie wpływa, natomiast częste palenie marihuany powoduje wzrost częstości występowania zapalenia oskrzeli. Dym z konopi jest podobny do dymu tytoniowego, co prawdopodobnie zwiększa ryzyko wystąpienia przewlekłych chorób płuc. Badania

palaczy marihuany potwierdzają jej negatywny wpływ na błonę śluzową i nabłonek dróg oddechowych, co może wywołać stany zapalne [29], ponadto palona lub odparowana marihuana i THC rozszerzają oskrzela [30]. W przeprowadzonej metaanalizie nie znaleziono dowodów na niekorzystny wpływ palenia marihuany na czynność płuc [31]. Należy rozróżnić palenie i waporyzację, palenie marihuany przypomina palenie tytoniu, dym zawiera składniki potencjalnie szkodliwe dla zdrowia, natomiast waporyzacja stanowi proces odparowania pod wpływem wysokiej temperatury aktywnych składników suszu konopi.

Receptory CB2 nie występują w mózgu, jednak w stanach patologicznych wzrasta ich liczba w mikrogleju i makrogleju (astrocyty). Mikrogleja ulega aktywacji przy uszkodzeniu mózgu, co powoduje działanie naprawcze i ochronne, ale również wtórne uszkodzenie neuronów (sensytyzacja ośrodkowa) [32]. Aktywacja mikrogleju i wzrost liczby receptorów NMDA odpowiadają za wystąpienie bólu neuropatycznego. Aktywacja receptorów CB2 w mózgu powoduje spowolnienie procesów degeneracyjnych, zwłaszcza negatywnego wpływu gleju na homeostazę neuronów [33]. Liczba receptorów CB2 znacznie wzrasta w niektórych guzach mózgu: w gwiaździaku 5-krotnie, w glejaku wielopostaciowym 8-krotnie [34]. Agoniści receptorów CB2 bez euforyzujących efektów psychoaktywnych mogą działać korzystnie w stanach degeneracyjnych OUN [33, 35].

Badania kliniczne dotyczące efektu przeciwnowotworowego kannabinoidów napotykać istotne problemy natury etycznej. Trudno kwalifikować do badania chorych, którzy mogą korzystać z konwencjonalnych metod leczenia onkologicznego, najczęściej są to ochotnicy bez innych możliwości terapeutycznych. Prowadzenie badań klinicznych u pacjentów objętych opieką paliatywną jest ograniczone. Zebranie

odpowiedniej grupy chorych nastęcza trudności, a wyznaczenie grupy kontrolnej budzi zastrzeżenia natury etycznej.

Zastosowanie kannabinoidów w leczeniu wybranych objawów

Kannabinoidy są stosowane w leczeniu objawów u chorych objętych opieką paliatywną z rozpoznaniem nowotworu i u pacjentów z chorobami nienowotworowymi. Badania kliniczne z udziałem niewielkich grup pacjentów i opisy przypadków wskazują na korzyści stosowania konopi medycznych, natomiast w badaniach klinicznych z udziałem większych grup pacjentów dotyczących terapii nudności i wymiotów, bólu i kacheksji nie wykazano jednoznacznie poprawy, w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia [36]. W zakresie zastosowania klinicznego kannabinoidów pozostaje wiele nierozwiązanych kwestii, takich jak ocena ryzyka w stosunku do korzyści terapeutycznych, niepewne bądź rozbieżne wyniki badań klinicznych. Istotne jest współwystępowanie wielu chorób u pacjentów leczonych kannabinoidami i wiele składników konopi, podkreślana jest potrzeba przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych CBD i THC [22, 36, 37]. Najczęstsze wskazania do stosowania konopi w opiece paliatywnej obejmują [38]:

- nudności i wymioty,
- utratę apetytu i kacheksję,
- ból przewlekły i ból neuropatyczny,
- lęk i depresję.

Nudności i wymioty

Endokannabinoidy wpływają na prawidłową czynność przewodu pokarmowego, regulują funkcje jelit i odżywianie, występują także w mleku matki, dzięki czemu zwiększają apetyt i regulują metabolizm u dziecka. Endokannabinoidy powodują zjawisko gastrofazy (munchies), które polega na chęci spożycia pokarmu bogatego w tłuszcze [39].

Receptory CB1 i CB2 występują w neuronach jelitowych, stąd kannabinoidy znajdują zastosowanie w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych, na przykład nudności i wymiotów, bólu trzewnego (kolkowego) i stanów zapalnych jelit. Skuteczność kannabinoidów potwierdzono w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią, zwłaszcza uporczywych, nieodpowiadających na standardową farmakoterapię. Kannabinoidy, głównie zawierające THC, wykazują 4-krotnie większą skuteczność w profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią w porównaniu z placebo [19, 40–42]. Kannabinoidy podawane w niewielkich dawkach wykazują niską

toksyczność i rzadko powodują interakcje z lekami przeciwnowotworowymi, dlatego mogą być stosowane w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych cytostatykami u chorych na nowotwory [38]. Działanie psychoaktywne kannabinoidów nasila działanie przeciwwymiotne i hamuje nudności. Młodzi chorzy na nowotwory często stosują kannabinoidy, podkreślając ich skuteczność i naturalne pochodzenie. W porównaniu z kannabinoidami tradycyjne leki przeciwwymiotne hamują nudności i wymioty, jednak nie zwiększają apetytu.

Utrata apetytu i kacheksja

Zaburzenia apetytu, utrata masy ciała i kacheksja dotyczą wielu chorych na nowotwory i objętych opieką paliatywną. Utrata apetytu często prowadzi do kacheksji i utraty masy mięśniowej (sarkopenii). Kacheksja jest wynikiem przewlekłej reakcji zapalanej będącej odpowiedzią organizmu na obecność nowotworu [43]. Kannabinoidy wpływają na receptory zlokalizowane w podwzgórzu i w mózdku odpowiedzialne za regulację apetytu (THC). Fitokannabinoidy wpływają na aktywność cytokin odpowiadających za sygnalizację i modulację aktywności układu odpornościowego (CBD).

Idealny lek powinien hamować proces utraty masy mięśniowej. Dronabinol i THC zwiększały apetyt u chorych na AIDS [44], jednak dronabinol okazał się mniej skuteczny w porównaniu z octanem megestrolu, ponadto dodanie dronabinolu do octanu megestrolu nie zwiększyło apetytu i masy ciała [45]. Badanie przeprowadzone w Izraelu wśród chorych na nowotwory objętych opieką paliatywną, którzy palili marihuanę, wykazało zmniejszenie utraty masy ciała w okresie 8 tygodni i pozytywny wpływ leczenia na inne objawy [46]. Dronabinol w dawce 2,5 mg może być źle tolerowany z powodu efektu psychoaktywnego. Lek podawany jest drogą doustną, co powoduje różnice we wchłanianiu, trudności w miareczkowaniu i ustaleniu odpowiedniej dawki. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu chorzy na nowotwory leczeni THC zgłaszali poprawę i zwiększenie percepcji chemosensorycznej (poprawę smaku pokarmu). Apetyt przed posiłkiem i odsetek białka wzrosły w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo [47]. Wyniki badań klinicznych nie wskazują jednoznacznie, czy bardziej korzystne jest połączenie THC z CBD, czy wyłącznie THC. Chęć spożywania pokarmu pojawia się po około 90 minutach („gastrofaza”) po wziewnym podaniu THC w waporyzacji. Zwiększenie apetytu było pierwszym działaniem kannabinoidów potwierdzonym przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*).

Ból przewlekły i ból neuropatyczny — kannabinoidy i analgetyki opioidowe

Ból przewlekły jest jedną z głównych przyczyn stosowania kannabinoidów, zwłaszcza po wyczerpaniu innych możliwości leczenia farmakologicznego. W patomechanizmie bólu biorą udział receptory CB1 i CB2, chociaż ich rola jest odmienna. Kannabinoidy wpływają na receptory waniloidowe TRPV1. Część leczonych chorych odczuwa znaczącą ulgę i poprawę podczas stosowania kannabinoidów, u innych brak efektów lub paradoksalnie ból ulega nasileniu, podobnie do hiperalgezji poopioidowej. Brak skuteczności opioidów nie świadczy o braku efektywności kannabinoidów. Tetrahydrokannabinol może zwiększać wydzielanie endogennych opioidów (dynorfin). Kannabinoidy mogą być skuteczne w różnych rodzajach bólu: mięśniowo-powięziowym, kostnym i stawowym, fibromialgii, trzewnym, neuropatycznym (obwodowym i ośrodkowym) i migrenie [48]. Kannabinoidy mogą wspomagać leczenie bólu i umożliwiają zmniejszenie dawek opioidów, przywracając ich skuteczność, opóźniają rozwój tolerancji na działanie przeciwbólowe, zmniejszają objawy związane z redukcją dawki, rotacją lub odstawieniem opioidu [49]. Skuteczne jest połączenie THC i CBD.

Kannabinoidy zmniejszają natężenie bólu poprzez bezpośrednie działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne oraz wpływ na proces uwalniania neuroprzekazników i endogennych opioidów. Efekt analgetyczny wynika z działania obwodowego, rdzeniowego i nadrdzeniowego, ponadto kannabinoidy wykazują działanie przeciwzapalne [50]. Układ endokannabinoidowy moduluje sygnalizowanie bólu w układzie nerwowym, a w odpowiedzi na odczuwane nieprzyjemne doznania czuciowe i emocjonalne, uwalnia endokannabinoidy, zmniejszając wrażliwość na bodźce bólowe. Endokannabinoidy tłumią również zjawisko sensytyzacji i alłodynii, hamują przekazywanie sygnałów bólowych dośrodkowo i wpływają na sygnalizację odśrodkową. Niedobór endokannabinoidów może być przyczyną bólu w przebiegu fibromialgii i migreny.

Kannabinoidy wykazują umiarkowany efekt analgetyczny u chorych z bólem neuropatycznym, który jest słabszy od trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TCA), jednak silniejszy od selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor) i gabapentyny [51, 52]. Połączenie standaryzowanego ekstraktu CBD i THC w formie aerozolu było skuteczne u chorych na stwardnienie rozsiane (SM, sclerosis multiplex) i neuropatie oporne na inne analgetyki. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu palenie małych ilości marihuany (o zawartości 9%

THC w dawce do 2 mg, poniżej progu psychoaktywności) zapewniło skuteczną analgezję [53]. Według Canadian Pain Society kannabinoidy stanowią III linię leczenia przewlekłego bólu neuropatycznego, po gabapentynoidach, selektywnych inhibitorach wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), TCA (I linia) i analgetykach opioidowych oprócz metadonu (II linia). Jako przewidywalne objawy niepożądane wymieniono senność, zawroty głowy, suchość w ustach, nudności, euforię i zmęczenie [54]. Według zaleceń farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory opracowanych przez polskich ekspertów kannabinoidy stanowią IV linię leczenia, jako terapia uzupełniająca, obok antagonistów receptora NMDA i kortykosteroidów [55].

Korzystne efekty stosowania kannabinoidów stwierdzono u pacjentów z rozpoznaniem SM w zakresie bólu, spastyczności, depresji, zmęczenia i nietrzymania moczu. Podanie konopi drogą wziewną powodowało zmniejszenie natężenia bólu i spastyczności, w porównaniu z placebo. Efekty terapii były nieznacznie lepsze w porównaniu ze standardowo przepisywanymi lekami, w zakresie zmniejszenia natężenia bólu, głównie o charakterze spastycznym i poprawy jakości snu. W badaniu przeprowadzonym wśród 167 chorych na SM wykazano, że nabiksymole w formie aerozolu (ekstrakt zawierający 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD) zapewniły zmniejszenie natężenia bólu, spastyczności i poprawiły zdolność kontroli pęcherza moczowego przez okres 434 dni, bez konieczności zwiększania dawki leku [56]. Lek podawany na błonę śluzową jamy ustnej u chorych na nowotwory z bólem opornym na opioidy był skuteczny i bezpieczny, najlepsze efekty obserwowano przy małych i średnich dawkach [57]. Jednak wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy sugerują, że dodanie kannabinoidów do opioidów w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na nowotwory nie zmniejsza natężenia bólu [58]. Podsumowując, kannabinoidy w leczeniu bólu powodują następujące efekty:

- CBD przedłuża efekt działania THC i łagodzi jego niektóre działania niepożądane;
- waporyzacja zapewnia szybki efekt zależny od dawki i precyzyjne dawkowanie [59];
- produkty bogate w THC i CBD mogą powodować świąd, zapalenie i podrażnienie skóry;
- siła działania przeciwbólowego 10 mg THC jest równa efektowi 60 mg kodeiny [22, 60];
- CBD zapobiega występowaniu bólu neuropatycznego związanego z chemioterapią w badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach [61];
- kannabinoidy zwiększają efekty przeciwbólowe niektórych opioidów [62].

Podczas równoczesnego stosowania kannabinoidów i opioidów możliwy jest synergizm w zakresie efektu przeciwbólowego (zastosowanie dwóch lub więcej leków wykazuje silniejsze działanie, niż wynikałoby to z prostego sumowania efektów analgetycznych obydwu leków), co wykazano dla połączenia z morfiną i oksykodonem [63]. Tetrahydrokannabinol powoduje 2–3-krotnie i 4-krotnie silniejszy efekt przeciwbólowy, odpowiednio morfiny i metadonu [64–67]. Połączenie kannabinoidów z opioidami pozwala na zmniejszenie dawki opioidu, co wtórnie ogranicza objawy niepożądane, niekiedy możliwe jest odstawienie opioidu. Zaobserwowano również synergizm kannabinoidów z NLPZ w zakresie analgezji z powodu innych mechanizmów działania przeciwbólowego.

Kannabinoidy mogą być również skuteczne we wspomaganiu leczenia uzależnienia od opioidów. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych obserwowano 91 pacjentów uzależnionych od opioidów podczas terapii substytucyjnej z użyciem metadonu. Pacjenci, którzy przed rozpoczęciem terapii używali kannabinoidy stosowali także mniej opioidów, dodatkowo podczas leczenia mniej dokuczliwe były objawy odstawienia oceniane według Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). Zużycie kannabinoidów w początkowym okresie leczenia substytucyjnego, przy nasilonych objawach odstawienia, było większe niż w kolejnych fazach, kiedy objawy odstawienia były mniej nasilone [68].

Lęk i depresja

Układ endokannabinoidowy odgrywa istotną rolę w regulacji nastroju, stresu i zaburzeń psychicznych [69–71]. Kannabinoidy stosowane są głównie w zaburzeniach lękowych, napadach lęku, zespole stresu pourazowego, zaburzeniach obsesyjno-kompulsywnych. Cechy wspólne wymienionych zaburzeń to rozmyślanie o zmartwieniach, dręczące obawy i towarzyszące napięcie mięśni. Zaburzenia lękowe mogą być składową innych zaburzeń psychicznych, takich jak depresja, choroba afektywna dwubieguno-

wa, schizofrenia. Kannabinoidy mogą być stosowane w leczeniu wspomagającym lęku. W zależności od aktywności ECS u pacjenta, typu marihuany, proporcji fitokannabinoidów, składu terpenoidów, uwzględniając skład chemiczny, dawkę i stan psychiczny pacjenta, podanie kannabinoidów może zwiększać lub zmniejszać natężenie lęku. Kannabinoidy cechuje działanie dwufazowe i dwukierunkowe, co oznacza, że może nastąpić rozluźnienie mięśni poprzecznie prążkowanych, działanie anksjolityczne, jak również wywołanie bądź nasilenie lęku [72–74]. Niektórzy pacjenci mogą preferować kannabinoidy, ponieważ nie zaburzają procesów myślowych, jednak wielu pacjentów podaje, że kannabinoidy powodują splątanie. Po podaniu konopi występuje poczucie rozluźnienia, jednak może również nastąpić nasilenie lęku i napad paniki [74]. Tetrahydrokannabinol i CBD skutecznie łagodzą objawy lęku, jednak nie określono, czy bardziej skuteczne jest stosowanie THC i CBD łącznie czy oddzielnie.

Znaczna liczba receptorów CB1 w ciele migdałowatym, hipokampie, przedniej części kory zakrętu obręczy wskazuje, że ECS reguluje poziom niepokoju. Układ endokannabinoidowy odgrywa istotną rolę w regulacji nastroju i zaburzeniach lękowych, badania eksperymentalne przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że małe dawki agonistów receptora CB1 zmniejszają zachowania lękowe podobnie do leków przeciwdepresyjnych [75, 76]. Często depresja występuje wtórnie do rozpoznania poważnej choroby przewlekłej, kannabinoidy mogą stanowić alternatywę leczenia lęku lub depresji występujących wtórnie do rozpoznania chorób przewlekłych (np. nowotwory, SM, HIV) lub objawów, na przykład ból przewlekły i neuropatyczny. Kannabinoidy zawierające THC mogą łagodzić lęk i/lub depresję [12], jednak podkreślana jest potrzeba prowadzenia dalszych badań klinicznych w zakresie stosowania kannabinoidów w leczeniu zaburzeń psychicznych [77].

Możliwe interakcje kannabinoidów z innymi lekami poprzez cytochrom P-450 przedstawiono w tabeli 2. Ograniczenia i przeciwwskazania stosowania kannabinoidów przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 2. Interakcje kannabinoidów z innymi lekami poprzez cytochrom P-450 [2, 78]

Produkt zawierający kannabinoidy	Izoenzym cytochromu P-450 biorący udział w metabolizmie	Izoenzym cytochromu P-450 hamowany przez kannabinoidy	Izoenzym cytochromu P-450 indukowany przez kannabinoidy
Susz do palenia	2C9, 2C19, 3A4	3A4, 2B6, 2C9, 2D6	1A2
Tetrahydrokannabinol	2C9, 3A4	3A4	
Kannabidiol	2C19, 3A4	2B6, 2C9, 2D6, 3A4	
Nabilon	2C9		
Dronabinol	2C9, 3A4	3A4	

Tabela 3. Przeciwwskazania i ograniczenia stosowania kannabinoidów [2, 78]

Przeciwwskazania do stosowania kannabinoidów	Ograniczenia stosowania kannabinoidów
Wiek poniżej 25. roku życia	Prowadzenie pojazdów — niekorzystny wpływ na sprawność psychofizyczną
Ciąża i okres karmienia piersią	Wykonywanie zawodu, w którym istotna jest niezaburzona sprawność psychofizyczna
Psychoza Choroba afektywna dwubiegunowa Zaburzenia psychotyczne indukowane przez rekreacyjne stosowanie marihuany	Nałogowe palenie tytoniu
Zaburzenia rytmu serca	Hipotonia i hipotensja Aktualnie stosowanie leków mogących indukować hipotonię
Uzależnienie od alkoholu	Aktualnie stosowanie leków z grupy benzodwuzepin i leków „Z”
Uzależnienie od leków i/lub innych substancji psychoaktywnych Ciężka niewydolność wątroby Ciężkaniewydolność nerek Ciężkaniewydolność krążenia Mężczyźni planujący potomstwo	Stosowanie silnych inhibitorów izoenzymu 3A4 cytochromu P-450

Zasady dawkowania tetrahydrokanabinolu i kanabidiolu

- Dawkowanie tetrahydrokanabinolu:
- w dawkach podzielonych zwykle 2–3 razy na dobę, waporyzacja co 4–6 godzin;
 - dawka jednorazowa wynosi 0,2–20 mg;
 - nie powoduje istotnych interakcji lekowych i poważnych działań niepożądanych;
 - najczęstsze objawy niepożądane: euforia, tolerancja, senność;
 - u chorych z polineuropatią wywołaną chemioterapią dawka 10–20 mg na dobę, podawany samodzielnie lub łącznie z CBD, celem zapewnienia skutecznej analgezji przy minimalnych działaniach niepożądanych;
 - podczas leczenia można stosować minimalnie 48 godzin przerwy, celem poprawy odpowiedzi (medication holiday).
- Dawkowanie kanabidiolu:
- należy unikać podawania przed snem, dawka wieczorna do godziny 18;
 - zwykle stosowany w dwóch dawkach podzielonych;
 - może być łączony z THC w jednym produkcie lub podawany oddzielnie;
 - po posiłku zawierającym tłuszcze (food effect) efekt CBD jest silniejszy;
 - CBD w dawkach 400 i 800 mg na dobę jest skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu zaburzeń związanych z używaniem konopi [79].
- Dawkowanie kannabinoidów w leczeniu lęku:

- skuteczna dawka THC wynosi zwykle 1–3 mg;
 - skuteczna dawka CBD wynosi najczęściej 2,5–10 mg, zwykle nie przekracza 50 mg;
 - przy stosowaniu bardzo dużych dawek CBD do 600 mg w leczeniu fobii i paniki obserwowano zaburzenia funkcji poznawczych określane jako mentalna senność;
 - waporyzacja pozwala na szybkie ustalenie zapotrzebowania, leczenie rozpoczyna się od bardzo małych dawek, na przykład 100 mg suszu konopi z THC;
 - podczas stosowania THC drogą doustną zalecane jest powolne miareczkowanie, ponieważ wczesne i szybkie zwiększenie dawki może nasilać uczucie lęku;
 - CBD z THC wykazuje u części pacjentów nieznaczne działanie synergistyczne, u innych powodują odczuwanie lęku, dlatego przy połączeniu należy zmniejszyć dawkę obydwu kannabinoidów;
 - zalecana jest ostrożność w zastosowaniu THC u pacjentów z lękiem i zaburzeniami nastroju;
 - linalol i terpen w lawendzie i kilku odmianach konopi są skuteczne w leczeniu lęku.
- Podczas leczenia warto zapytać chorych o samopoczucie i codzienne funkcjonowanie (ocena jakości życia). Istotne ograniczenia w zastosowaniu kannabinoidów w opiece paliatywnej występują w okresie umierania pacjenta, głównie z powodu braku dostępności różnych dróg podania. Waporyzacja i podawanie drogą doustną jest wówczas utrudnione lub niemożliwe, a produkty kannabinoidów do podawania drogą pozajelitową są niedostępne [36].

Aspekty prawne

Zarówno obrót, jak i stosowanie kannabinoidów (z zawartością THC) podlega normom prawnym. Ustawa z dnia 7 lipca 2017 roku o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii weszła w życie dnia 1 listopada 2017 r. Dz.U. 2017 poz. 1458 (Dz.U. z 2018 poz. 1490). W Ustawie wymieniono warunki stosowania konopi jako surowca farmaceutycznego (Art. 33a), ziele konopi inne niż włókniste może stanowić surowiec farmaceutyczny przeznaczony do sporządzania leków recepturowych po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydawanego przez odpowiedni organ [80].

W Polsce prawo zabrania prowadzenia pojazdów mechanicznych pod wpływem środków odurzających, na przykład konopi, opioidów. Lekarz powinien o tym fakcie poinformować chorego, jednak odpowiedzialność jest po stronie pacjenta. Przeprowadzenie samochodu pod wpływem środka odurzającego z art. 178 a § 1 k.k. jest zagrożone karą grzywny, ograniczenia wolności lub karą pozbawienia wolności do lat 2, a także zakazem prowadzenia pojazdów mechanicznych na okres od 3 do 15 lat. Za wykroczenie prowadzenia samochodu w stanie po użyciu środka odurzającego z art. 87 § 1 k.w. sąd może wymierzyć kierowcy karę aresztu albo grzywny oraz orzeka zakaz prowadzenia pojazdów mechanicznych na okres od 6 miesięcy do 3 lat.

Pacjent nie musi posiadać zaświadczenia wystawionego przez lekarza o konieczności stosowania kannabinoidów dostępnych na receptę (zawierających w składzie THC). Natomiast taki dokument może być przydatny w sytuacji nieobecności lekarza stosującego leczenie konopiami i konieczności kontynuacji terapii (wystawienia recepty). Zasady wystawiania recept na kannabinoidy z zawartością THC podlegają tym samym rozporządzeniom Ministra Zdrowia w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych co na przykład stosowane w Polsce silne opioidy. Należy przy tym pamiętać, że susz ma rejestrację surowca farmaceutycznego, co zobowiązuje do wystawienia recepty tak jak na lek recepturowy. Obecnie leki gotowe i recepturowe z konopi są wyłącznie pełnopłatne. Preparaty zawierające CBD (bez zawartości THC) są dostępne w Polsce bez recepty.

Ponadto każda osoba, która jest w posiadaniu suszu konopi, może być podejrzana o nabycie go z nielegalnego źródła — aktualnie prawo w Polsce nie jest dostosowane do zmieniającej się sytuacji i potrzeb pacjentów.

Podsumowanie

Układ endokannabinoidowy odgrywa istotną rolę w homeostazie organizmu, receptory CB zlokalizowane są w wielu narządach i często mają podwójną reprezentację (CB1 i CB2). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem we krwi, a efektami klinicznymi i działaniami niepożądanymi kannabinoidów. Podczas leczenia należy unikać efektu przyjemności, dlatego potrzebna jest ocena ryzyka nadużywania. W leczeniu bólu neuropatycznego kannabinoidy mogą stanowić uzupełnienie, rzadziej alternatywę dla opioidów, często najlepsze efekty przynosi połączenie CBD i THC, dla zwiększenia działania przeciwzapalnego CBD można wprowadzić jako pierwszy lek. Stosowanie zbyt dużych dawek powoduje senność, jednak ryzyko zgonu związanego z niewydolnością oddechową nie wzrasta z powodu braku receptorów CB w rdzeniu przedłużonym. Do chwili obecnej nie ustalono optymalnego dawkowania kannabinoidów w leczeniu objawów, stąd potrzebne są badania kliniczne, także w celu oceny skuteczności tolerancji kannabinoidów stosowanych w leczeniu objawów.

Deklaracja konfliktu interesów

Autorzy oświadczają, że nie występuje konflikt interesów.

Finansowanie

To badanie nie zostało sfinansowane.

Piśmiennictwo

1. Moreira FA, Lutz B. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addict Biol.* 2008; 13(2): 196–212, doi: [10.1111/j.1369-1600.2008.00104.x](https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00104.x), indexed in Pubmed: [18422832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422832/).
2. Woroń J, Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Kannabinoidy w leczeniu bólu w 2019 roku, co wiemy, a czego jeszcze powinniśmy się dowiedzieć. *Terapia.* 2019; 278: 41–46.
3. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry.* 2002; 35(2): 57–61, doi: [10.1055/s-2002-25028](https://doi.org/10.1055/s-2002-25028), indexed in Pubmed: [11951146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11951146/).
4. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014; 82(17): 1556–1563, doi: [10.1212/WNL.0000000000000363](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363), indexed in Pubmed: [24778283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24778283/).
5. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3(9): 771–784, doi: [10.1038/nrd1495](https://doi.org/10.1038/nrd1495), indexed in Pubmed: [15340387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15340387/).

6. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(3): 389–462, doi: [10.1124/pr.58.3.2](https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2), indexed in Pubmed: [16968947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16968947/).
7. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol.* 2005(168): 299–325, doi: [10.1007/3-540-26573-2_10](https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_10), indexed in Pubmed: [16596779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16596779/).
8. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.* 2015; 172(20): 4790–4805, doi: [10.1111/bph.13250](https://doi.org/10.1111/bph.13250), indexed in Pubmed: [26218440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218440/).
9. Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, et al. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron.* 2012; 76(1): 70–81, doi: [10.1016/j.neuron.2012.09.020](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020), indexed in Pubmed: [23040807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040807/).
10. Riebe CJ, Wotjak CT. Endocannabinoids and stress. *Stress.* 2011; 14(4): 384–397, doi: [10.3109/10253890.2011.586753](https://doi.org/10.3109/10253890.2011.586753), indexed in Pubmed: [21663537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21663537/).
11. Kwolek G, Zakrzewska A, Kozłowska H, et al. Wpływ anandamidu, endogennego agonisty receptorów kannabinoidowych na układ krążenia. *Post Hig Med Dosw.* 2005; 59: 208–218.
12. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html>.
13. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(2): 199–215, doi: [10.1038/sj.bjp.0707442](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442), indexed in Pubmed: [17828291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17828291/).
14. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol.* 2017; 80: 437–475, doi: [10.1016/bs.apha.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.05.003), indexed in Pubmed: [28826543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826543/).
15. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* 2017; 175: 133–150, doi: [10.1016/j.pharmthera.2017.02.041](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.041), indexed in Pubmed: [28232276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232276/).
16. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006; 66(2): 234–246, doi: [10.1016/j.mehy.2005.08.026](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.08.026), indexed in Pubmed: [16209908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16209908/).
17. Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res.* 2015; 162(1-3): 153–161, doi: [10.1016/j.schres.2015.01.033](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.033), indexed in Pubmed: [25667194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667194/).
18. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, et al. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30(10): 515–527, doi: [10.1016/j.tips.2009.07.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.07.006), indexed in Pubmed: [19729208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19729208/).
19. Alexander A, Smith PF, Rosengren RJ. Cannabinoids in the treatment of cancer. *Cancer Lett.* 2009; 285(1): 6–12, doi: [10.1016/j.canlet.2009.04.005](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.04.005), indexed in Pubmed: [19442435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19442435/).
20. Fraguas-Sánchez AI, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI. Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. *Br J Pharmacol.* 2018; 175(13): 2566–2580, doi: [10.1111/bph.14331](https://doi.org/10.1111/bph.14331), indexed in Pubmed: [29663308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663308/).
21. Hermanson DJ, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30(3-4): 599–612, doi: [10.1007/s10555-011-9318-8](https://doi.org/10.1007/s10555-011-9318-8), indexed in Pubmed: [22038019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22038019/).
22. Dzierżanowski T. Prospects for the Use of Cannabinoids in Oncology and Palliative Care Practice: A Review of the Evidence. *Cancers (Basel).* 2019; 11(2), doi: [10.3390/cancers11020129](https://doi.org/10.3390/cancers11020129), indexed in Pubmed: [30678303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30678303/).
23. Pokrywka M, Góralska J, Solnica B. Kannabinoidy – nowy oręż do walki z nowotworami? *Post Hig Med Dosw.* 2016; 70: 1309–1320.
24. De Petrocellis L, Ligresti A, Schiano Moriello A, et al. Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *Br J Pharmacol.* 2013; 168(1): 79–102, doi: [10.1111/j.1476-5381.2012.02027.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02027.x), indexed in Pubmed: [22594963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22594963/).
25. Ligresti A, Bisogno T, Matias I, et al. Possible endocannabinoid control of colorectal cancer growth. *Gastroenterology.* 2003; 125(3): 677–687, doi: [10.1016/s0016-5085\(03\)00881-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00881-3), indexed in Pubmed: [12949714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12949714/).
26. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(6): 436–444, doi: [10.1038/nrc3247](https://doi.org/10.1038/nrc3247), indexed in Pubmed: [22555283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555283/).
27. Liang C, McClean MD, Marsit C, et al. A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009; 2(8): 759–768, doi: [10.1158/1940-6207.CAPR-09-0048](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0048), indexed in Pubmed: [19638490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638490/).
28. Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10(3): 239–247.
29. Tashkin DP, Baldwin GC, Sarafian T, et al. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(S1): 715–815, doi: [10.1002/j.1552-4604.2002.tb06006.x](https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.2002.tb06006.x), indexed in Pubmed: [12412839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12412839/).
30. Calignano A, Kátóna I, Désarnaud F, et al. Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. *Nature.* 2000; 408(6808): 96–101, doi: [10.1038/35040576](https://doi.org/10.1038/35040576), indexed in Pubmed: [11081515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11081515/).
31. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, et al. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2007; 167(3): 221–228, doi: [10.1001/archinte.167.3.221](https://doi.org/10.1001/archinte.167.3.221), indexed in Pubmed: [17296876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296876/).
32. Ramírez BG, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, et al. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci.* 2005; 25(8): 1904–1913, doi: [10.1523/JNEUROSCI.4540-04.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4540-04.2005), indexed in Pubmed: [15728830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728830/).
33. Fernández-Ruiz J, Pazos MR, García-Arencibia M, et al. Role of CB2 receptors in neuroprotective effects of cannabinoids. *Mol Cell Endocrinol.* 2008; 286(1-2 Suppl 1): S91–S96, doi: [10.1016/j.mce.2008.01.001](https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.01.001), indexed in Pubmed: [18291574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18291574/).
34. Petersen G, Moesgaard B, Schmid PC, et al. Endocannabinoid metabolism in human glioblastomas and meningiomas compared to human non-tumour brain tissue. *J Neurochem.* 2005; 93(2): 299–309, doi: [10.1111/j.1471-4159.2005.03013.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03013.x), indexed in Pubmed: [15816853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15816853/).
35. Campos AC, Fogaça MV, Scarante FF, et al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res.* 2016; 112: 119–127, doi: [10.1016/j.phrs.2016.01.033](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.033), indexed in Pubmed: [26845349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845349/).
36. Agar M. Medicinal cannabinoids in palliative care. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(11): 2491–2494, doi: [10.1111/bcp.13671](https://doi.org/10.1111/bcp.13671), indexed in Pubmed: [29923616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29923616/).
37. Martin JH, Cranswick N. Care and concern with cannabinoids used therapeutically. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;

- 84(11): 2455–2457, doi: [10.1111/bcp.13724](https://doi.org/10.1111/bcp.13724), indexed in Pubmed: [30136416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30136416/).
38. Abrams DI, Guzman M. Cannabinoids and Cancer. In: Abrams DI, Weil AT. ed. *Integrative Oncology*. Oxford University Press, Oxford 2008: 147–170.
 39. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, et al. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol*. 2002; 136(4): 550–557, doi: [10.1038/sj.bjp.0704767](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704767), indexed in Pubmed: [12055133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12055133/).
 40. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001; 323(7303): 16–21, doi: [10.1136/bmj.323.7303.16](https://doi.org/10.1136/bmj.323.7303.16), indexed in Pubmed: [11440936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11440936/).
 41. Rock E, Sticht D, Limebeer C, et al. Cannabinoid Regulation of Acute and Anticipatory Nausea. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2016; 1(1): 113–121, doi: [10.1089/can.2016.0006](https://doi.org/10.1089/can.2016.0006).
 42. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(24): 2456–2473, doi: [10.1001/jama.2015.6358](https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358), indexed in Pubmed: [26103030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103030/).
 43. Antoun S, Morel H, Souquet PJ, et al. Euro-Impact. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011; 12(5): 489–495, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7), indexed in Pubmed: [21296615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296615/).
 44. Beal J, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1995; 10(2): 89–97, doi: [10.1016/0885-3924\(94\)00117-4](https://doi.org/10.1016/0885-3924(94)00117-4).
 45. Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. *Division of AIDS Treatment Research Initiative. AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997; 13(4): 305–315, doi: [10.1089/aid.1997.13.305](https://doi.org/10.1089/aid.1997.13.305), indexed in Pubmed: [9071430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9071430/).
 46. Bar-Sela G, Vorobeichik M, Drawsheh S, et al. The medical necessity for medicinal cannabis: prospective, observational study evaluating the treatment in cancer patients on supportive or palliative care. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013: 510392, doi: [10.1155/2013/510392](https://doi.org/10.1155/2013/510392), indexed in Pubmed: [23956774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956774/).
 47. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011; 22(9): 2086–2093, doi: [10.1093/annonc/mdq727](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq727), indexed in Pubmed: [21343383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343383/).
 48. Aggarwal SK. Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. *Clin J Pain*. 2013; 29(2): 162–171, doi: [10.1097/AJP.0b013e31824c5e4c](https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31824c5e4c), indexed in Pubmed: [22367503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22367503/).
 49. Russo EB, Hohmann AG. Role of Cannabinoids in Pain Management. In: Deer RT. ed. *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*. Springer, New York 2013: 181–197.
 50. Kendall D, Alexander S. *Cannabinoid Pharmacology*. Academic Press, Cambridge 2017.
 51. Grant I. Medicinal cannabis and painful sensory neuropathy. *Virtual Mentor*. 2013; 15(5): 466–469, doi: [10.1001/virtualmentor.2013.15.5.oped1-1305](https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2013.15.5.oped1-1305), indexed in Pubmed: [23680571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23680571/).
 52. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007; 68(7): 515–521, doi: [10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c), indexed in Pubmed: [17296917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296917/).
 53. Ware MA, Wang T, Shapiro S, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010; 182(14): E694–E701, doi: [10.1503/cmaj.091414](https://doi.org/10.1503/cmaj.091414), indexed in Pubmed: [20805210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20805210/).
 54. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014; 19(6): 328–335, doi: [10.1155/2014/754693](https://doi.org/10.1155/2014/754693), indexed in Pubmed: [25479151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479151/).
 55. Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W, et al. Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania u, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii. *Ból*. 2017; 18(3): 11–53.
 56. Wade DT, Makela P, Robson P, et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004; 10(4): 434–441, doi: [10.1191/1352458504ms1082oa](https://doi.org/10.1191/1352458504ms1082oa), indexed in Pubmed: [15327042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15327042/).
 57. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012; 13(5): 438–449, doi: [10.1016/j.jpain.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003), indexed in Pubmed: [22483680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483680/).
 58. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, et al. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2020; 10(1): 14–24, doi: [10.1136/bmjspcare-2019-002032](https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002032), indexed in Pubmed: [31959586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31959586/).
 59. Wallace M, Schulteis G, Atkinson JH, et al. Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2007; 107(5): 785–796, doi: [10.1097/01.anes.0000286986.92475.b7](https://doi.org/10.1097/01.anes.0000286986.92475.b7), indexed in Pubmed: [18073554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073554/).
 60. Noyes R, Brunk SF, Baram DA, et al. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol*. 1975; 15(2-3): 139–143, doi: [10.1002/j.1552-4604.1975.tb02348.x](https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1975.tb02348.x), indexed in Pubmed: [1091664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1091664/).
 61. Ward SJ, Ramirez MD, Neelakantan H, et al. Cannabidiol prevents the development of cold and mechanical allodynia in paclitaxel-treated female C57Bl6 mice. *Anesth Analg*. 2011; 113(4): 947–950, doi: [10.1213/ANE.0b013e3182283486](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182283486), indexed in Pubmed: [21737705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21737705/).
 62. Abrams DI, Couey P, Shade SB, et al. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90(6): 844–851, doi: [10.1038/clpt.2011.188](https://doi.org/10.1038/clpt.2011.188), indexed in Pubmed: [22048225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22048225/).
 63. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, et al. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42(9): 1752–1765, doi: [10.1038/npp.2017.51](https://doi.org/10.1038/npp.2017.51), indexed in Pubmed: [28327548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28327548/).
 64. Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, et al. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 289(2): 859–867, indexed in Pubmed: [10215664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10215664/).
 65. Cichewicz DL, McCarthy EA. Antinociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 304(3): 1010–1015, doi: [10.1124/jpet.102.045575](https://doi.org/10.1124/jpet.102.045575), indexed in Pubmed: [12604676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12604676/).

66. Cichewicz DL. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci.* 2004; 74(11): 1317–1324, doi: [10.1016/j.lfs.2003.09.038](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.038), indexed in Pubmed: [14706563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14706563/).
67. Cichewicz DL, Welch SP, Smith FL. Enhancement of transdermal fentanyl and buprenorphine antinociception by transdermal delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol.* 2005; 525(1-3): 74–82, doi: [10.1016/j.ejphar.2005.09.039](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.09.039), indexed in Pubmed: [16288738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16288738/).
68. Scavone JL, Sterling RC, Weinstein SP, et al. Impact of cannabis use during stabilization on methadone maintenance treatment. *Am J Addict.* 2013; 22(4): 344–351, doi: [10.1111/j.1521-0391.2013.12044.x](https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12044.x), indexed in Pubmed: [23795873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795873/).
69. Morena M, Patel S, Bains JS, et al. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology.* 2016; 41(1): 80–102, doi: [10.1038/npp.2015.166](https://doi.org/10.1038/npp.2015.166), indexed in Pubmed: [26068727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26068727/).
70. Hillard CJ. Stress regulates endocannabinoid-CB1 receptor signaling. *Semin Immunol.* 2014; 26(5): 380–388, doi: [10.1016/j.smim.2014.04.001](https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.04.001), indexed in Pubmed: [24882055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882055/).
71. Hill MN, Patel S. Translational evidence for the involvement of the endocannabinoid system in stress-related psychiatric illnesses. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2013; 3(1): 19, doi: [10.1186/2045-5380-3-19](https://doi.org/10.1186/2045-5380-3-19), indexed in Pubmed: [24286185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286185/).
72. Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol.* 2008; 13(2): 264–275, doi: [10.1111/j.1369-1600.2008.00106.x](https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00106.x), indexed in Pubmed: [18482435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18482435/).
73. Rey AA, Purrio M, Viveros MP, et al. Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA(B) receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37(12): 2624–2634, doi: [10.1038/npp.2012.123](https://doi.org/10.1038/npp.2012.123), indexed in Pubmed: [22850737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22850737/).
74. Gieringer D, Rosenthal E, Carter G. (ed.). *Marijuana Medical Handbook: Practical Guide to Therapeutic Uses of Marijuana.* Quick Trading Co., Oakland, California 2008.
75. Witkin JM, Tzavara ET, Nomikos GG. A role for cannabinoid CB1 receptors in mood and anxiety disorders. *Behav Pharmacol.* 2005; 16(5-6): 315–331, doi: [10.1097/00008877-200509000-00005](https://doi.org/10.1097/00008877-200509000-00005), indexed in Pubmed: [16148437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148437/).
76. Moreira FA, Wotjak CT. Cannabinoids and anxiety. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010; 2: 429–450, doi: [10.1007/7854_2009_16](https://doi.org/10.1007/7854_2009_16), indexed in Pubmed: [21309120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309120/).
77. Graczyk M, Łukowicz M, Dzierzanowski T. Prospects for the Use of Cannabinoids in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 620073, doi: [10.3389/fpsy.2021.620073](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.620073), indexed in Pubmed: [33776815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33776815/).
78. Woroń J, Dobrogowski J. Rola kannabinoidow w leczeniu bólu. *Med Paliat Prakt.* 2017; 11(3): 96–101.
79. Freeman T, Hindocha C, Baio G, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *The Lancet Psychiatry.* 2020; 7(10): 865–874, doi: [10.1016/s2215-0366\(20\)30290-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30290-x).
80. Act on counteracting drug addiction. (*Journal of Laws of 2019 item 852*).