

Marek TKACZYK¹
Ewa FLOREK²
Wojciech PIEKOSZEWSKI^{3,4}

Marihuana i kanabinoidy jako leki

Marihuana and cannabinoids as medicaments

¹Krakowska Wyższa Szkoła Promocji Zdrowia,
Kraków
Rektor: Prof. dr hab. *Wiesława Tracz*

²Laboratorium Badań Środowiskowych,
Katedra i Zakład Toksykologii,
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego, Poznań
Kierownik Laboratorium:
Prof. dr hab. *Ewa Florek*

³Pracownia Wysokorozdzielczej Spektrometrii
Mas, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński,
Kraków
Kierownik Pracowni:
Prof. dr hab. *Wojciech Piekoszewski*

⁴Zakład Chemii Analitycznej, Wydział Chemii,
Uniwersytet Jagielloński, Kraków
Kierownik:
Prof. dr hab. *Paweł Kościelniak*

Dodatkowe słowa kluczowe:

marihuana
kannabinoidy
terapia

Additional key words:

marihuana
cannabinoids
therapy

Działanie biologiczne kanabinole wykazują poprzez wpływ na receptory CB₁ oraz CB₂. Działanie biologiczne wykazuje nie tylko tetrahydrokannabinol (THC), ale również kannabidiol, kannabigerol i kannabichromen. Do niedawna uważano, że kanabinole mogą być stosowane do tymczasowego łagodzenia symptomów niektórych dolegliwości, jak nudności czy wymioty. Obecnie wiadomo że, preparaty na bazie konopi łagodzą zaburzenia autoimmunologiczne, takie jak: stwardnienie rozsiane (SM), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) czy nieswoiste zapalenie jelit. Kolejne badania wskazują, iż kanabinole mogą odgrywać rolę w leczeniu zaburzeń neurologicznych jak choroba Alzheimera czy stwardnienie zanikowe boczne (SLA) oraz zmniejszać rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych. Kanabinole wyróżniają się dużym bezpieczeństwem biorąc pod uwagę toksyczność związków, praktycznie nie ma możliwości śmiertelnego przedawkowania, a skutki niepożądane mieszczą się w zakresie przyjętych norm. Maribonol oraz nabilon, w niektórych państwach stosowane są w celu łagodzenia wymiotów oraz nudności. Pierwszy w historii lek na bazie substancji występujących w roślinie to Sativex, stosowany w formie aerozolu w celu łagodzenia objawów spastycznych w SM, bólu w chorobach nowotworowych oraz bólów neuropatycznych rozmaitego pochodzenia.

Pomimo małej toksyczności ostrej kanabinoli nie zaleca się ich stosowania u osób mających predyspozycje do zaburzeń psychiatrycznych, przez kobiety w ciąży oraz karmiące piersią. Konopie zmniejszają czas reakcji oraz zdolność koncentracji, dlatego prowadzenie pojazdów pod wpływem preparatu jest zabronione. Efekty niepożądane użycia cannabis mogą się zmieniać i zależą między innymi od: dawki, drogi podania oraz indywidualnych predyspozycji. Po nagłym przerwaniu długiego stosowania kannabinoidów mogą wystąpić symptomy odstawienia, aczkolwiek ustępują całkowicie w ciągu jednego lub dwóch tygodni.

Biological activity of cannabinoids is caused by binding to two cannabinoid receptors CB₁ and CB₂. Psychoactive is not only tetrahydrocannabinol (THC) but also: cannabidiol, cannabigerol or cannabichromen. Formerly, the usefulness of hemp was assessed in the relation to temporary appeasement of the symptoms of some ailments as nausea or vomiting. Present discoveries indicates that cannabis-based drugs has shown ability to alleviate of autoimmune disorders such as: Multiple sclerosis (MS), Rheumatoid arthritis (RA) or inflammatory bowel disease. Another studies indicates that cannabinoids play role in treatment of neurological disorders like Alzheimer disease or Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or even can reduce spreading of tumor cells. Cannabinoids stand out high safety profile considering acute toxicity, it is low possibility of deadly overdosing and side-effects are comprise in range of tolerated side-effects of other medications. In some countries marinol and nabilone are used as anti vomiting and nausea drug. First cannabis-based drug containing naturally occurring cannabinoids is Sativex. Sativex is delivered in an mucosal spray for patients suffering from spasticity in MS, pain relevant with cancer and neuropathic pain of various origin. Despite the relatively low acute toxicity of cannabinoids they should be avoid in patients with psychotic disorders, pregnant or breast-feeding woman. Cannabinoids prolong a time of reaction and decrease power of concentration that's why driving any vehicles is forbidden. Cannabis side-effects varies and depend from several factors like administrated dose, rout of administration and present state of mind. After sudden break from long-lasting use, withdrawal symptoms can appear, although they entirely disappear after a week or two.

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. *Wojciech Piekoszewski*
Zakład Chemii Analitycznej
Uniwersytet Jagielloński
30-060 Kraków, ul. Ingardena 3
Tel.: 12 663 56 00; Faks: 12 663 56 01
e-mail: wojciech.piekoszewski@uj.edu.pl

Palenie przetworów konopi indyjskich (*Cannabis sativa* L.) jest niemal tak popu-

larne, jak palenie tytoniu, zwłaszcza wśród młodych ludzi. Od dawna marihuana towa-

rzyszy zabawie, jest obecna w medycynie ludowej czy obrzędach religijnych. Obecnie pomimo małej toksyczności ostrej tetrahydrokanabinole są wykrywane jako związki współtowarzyszące w moczu pacjentów zatrutych innymi substancjami psychoaktywnymi [15].

Badania na temat terapeutycznego wykorzystania kannabinoidów są bardziej powszechne niż kiedykolwiek w historii. Rośnie liczba badań wskazujących, iż roślina cannabis bądź pojedyncze kannabinoidy mogą mieć właściwości lecznicze dla niektórych chorób w określonych warunkach.

Charakterystyka roślin z rodzaju Cannabis sativa L.

Konopie najprawdopodobniej pochodzą z dolin rzecznych Azji Środkowej. Pojawiły się w historii około dwanaście tysięcy lat temu. Hodowano je dla wytrzymałych włókien, nasiona stosowano jako pokarm, a z rośliny wyrabiano leki na różne dolegliwości. Klasyfikacja botaniczna rośliny stanowiła przedmiot wielu sporów, ostatecznie zakwalifikowano je do oddzielnej rodziny konopiowatych [19]. Jest to roślina jednoroczna, dwupienna.

Substancje aktywne w roślinach rodzaju Cannabis

Mimo braku całkowitej identyfikacji substancji występujących w konopiach, ich medyczne zastosowanie było szeroko znane. W 1964 r. po raz pierwszy udało się wyizolować oraz opisać strukturę delta-9-tetrahydrokanabinolu (Δ -9-THC). Obecnie znanych jest ponad czterysta związków, z czego około siedemdziesiąt to kanabinole. Konopie jako jedyne wytwarzają te unikatowe substancje [10,11,30].

Wiedza na temat biologicznej aktywności kanabinoli uległa znacznemu poszerzeniu w 1990 r. kiedy udało się zidentyfikować i sklonować receptor kanabinolowy (CB₁). Następnie w 1993 r. zidentyfikowano oraz sklonowano drugiego typu receptory, CB₂.

Oba typy receptorów są sprzężone z białkami G. Receptory CB₁ głównie znajdują się na zakończeniach nerwowych, gdzie pośredniczą w hamowaniu uwalniania przekazywanych [26]. Występują również w adipocytach, leukocytach, śledzionie, sercu, płucach, wątrobie, trzustce, nerkach, narządach rozrodczych, mięśniach oraz skórze [20, 24]. Natomiast receptory CB₂ w największej ilości występują w komórkach układu immunologicznego, gdzie jedną z ról jaką odgrywają jest modulowanie uwalniania cytokin [26].

Wiele informacji na temat farmakodynamiki kanabinoli dotyczy efektów głównego psychoaktywnego składnika THC, który wykazuje aktywność z obydwoma receptorami, ale efekty psychoaktywne pośredniczą przez receptory CB₁ [12].

Dominujące efekty kanabinoli występują poprzez hamujące działanie białek G, a to hamowanie cyklu adenylowej oraz blokowanie kanałów wapniowych (typu N oraz Q).

Do tej pory zidentyfikowano trzy pochodne arachidonoylu, anandamid [8], ester 2-arachidonoyl-glicerol [23, 28] oraz eter 2-arachidonoyl-gliceryl jako endokannabinoidy. Substancje te aktywują receptory CB₁. Eksperyment z wykorzystaniem myszy

pozbawionej wybiórczo receptorów CB₁ lub CB₂ umocniło badania na temat systemu kanabinolowego. Badania wykazały, iż usunięcie enzymu degradującego anandamid poprzez inżynierię genetyczną w myszach w rezultacie dało wzrost poziomu anandamidu oraz zwiększoną odporność na ból [6].

Badania dotyczące wybiórczych agonistów oraz antagonistów receptorów CB₁ oraz CB₂ pozwoliły na stworzenie antagonistów nie mających właściwości odwrotnych agonistów [26].

Dwie najpopularniejsze drogi jakimi kanabinole dostają się do organizmu to inhalacja bądź spożycie doustne. Podczas inhalacji dym w płucach ma bezpośredni kontakt z krwioobiegiem poprzez bogatą sieć naczyń włosowatych. Krew obfita w kanabinole niemal natychmiastowo dostaje się do mózgu, to powoduje, że pierwsze objawy mogą wystąpić już po dziesięciu sekundach [18]. Po przyjęciu doustnym w trakcie trawienia substancje aktywne w związki muszą ulec wchłanianiu, a zatem objawy działania występują znacznie później [9]. Biotransformacja większości kanabinoli zachodzi w wątrobie [1,13]. THC jest utleniony przez cytochrom P450 do głównych metabolitów: 11-hydroksy-THC oraz 11-nor-9-karboksy-THC [13]. Końcowe produkty biotransformacji to koniugaty z kwasem glukuronowym. Eliminacja THC zachodzi szybko po zakończeniu palenia. Przeciętnie stężenie w osoczu obniża się do około 60% po 15 minutach oraz do 20% w porównaniu do maksymalnego stężenia po 30 minutach [14]. Niezależnie od metody przyjmowania kanabinoli wydalanie metabolitów może również zachodzić poprzez przewód pokarmowy [13].

Preparaty z konopi stosowane jako leki

Obecnie badania dotyczące terapeutycznego wykorzystania kanabinoli są bardziej powszechne niż kiedykolwiek w historii. Rośnie liczba badań wskazujących na ich właściwości lecznicze. W latach 70., 80., 90. oceniono przydatność konopi do tymczasowego łagodzenia symptomów związanych z chemioterapią, jak nudności i wymioty. Obecnie prowadzone badania wskazują na potencjalną rolę kanabinoli w modyfikowaniu przebiegu wielu chorób.

W porównaniu z innymi terapeutycznymi aktywnymi substancjami, kanabinole wyróżniają się dużym bezpieczeństwem biorąc pod uwagę toksyczność ostrą tych związków. Do tej pory nie ma potwierdzonych doniesień naukowych, że konsumpcja marihuany bez względu na ilość oraz siłę działania doprowadziła do śmiertelnego zatrucia. Zgodnie z danymi Instytutu Medycyny (The Institute of Medicine (IOM), USA) skutki niepożądane leków na bazie konopi mieszczą się w zakresie efektów akceptowanych dla innych leków.

Pierwszy preparat dostępny na receptę to Nabilone, syntetyczny analog THC, który wiąże się z receptormi CB₁. Drugim preparatem jest Marinol, również zawierający syntetyczne kanabinole. Zarówno Marinol, jak i Nabilone stosowane są w celu łagodzenia nudności oraz wymiotów.

Natomiast pierwszy lek na bazie sub-

stancji występujących w konopiach to Sativex. Główne substancje czynne to Δ -9-THC oraz kanabidiol (CBD). Podawany jest w postaci doustnego aerozolu, który umożliwia dokładne dawkowanie oraz osiągnięcie efektu terapeutycznego bez jednoocznego uczucia „haju” bądź „odlotu”. Sativex przepisywany jest w celu łagodzenia stanów spastycznych w stwardnieniu rozsianym, silnego bólu związanego z chorobami nowotworowymi oraz neuropatycznych bólów rozmaitego pochodzenia.

Potencjalne wykorzystanie kanabinoli w medycynie Choroba Alzheimer'a

Przegląd literatury naukowej wskazuje, iż terapia kanabinolowa nie tylko może dostarczyć znacznej poprawy samopoczucia pacjentom dotkniętym chorobą Alzheimer'a, ale również wpływać na postęp choroby. W roku 2007 wykazano, że kanabinole wykazują właściwości neuroochronne oraz zmniejszające stan zapalny nerwów, równocześnie wspierając wrodzone mechanizmy naprawcze komórek nerwowych w mózgu, przez wzrost poziomu neurotrofin oraz nasilenie neurogenety. Wpływ na szlaki kanabinolowe umożliwia farmakologiczne podejście do leczenia choroby Alzheimer'a, które może być znacznie skuteczniejsze niż dzisiejsze procedury leczenia [3].

Stwardnienie zanikowe boczne

Dotychczas przeprowadzone badania pozwalają przypuszczać, że preparaty otrzymywane z konopi mogą istotnie zwolnić postęp choroby, potencjalnie wydłużając życie oraz podnosząc jego komfort. W literaturze naukowej istnieje wiele dowodów z badań na zwierzętach uzasadniających rozpoczęcie klinicznych badań rośliny Cannabis jako środka modyfikującego rozwój SLA [4].

Przewlekły ból

Istnieje znaczna liczba ludzi cierpiących na przewlekły ból różnego pochodzenia. Wielu pacjentów cierpi na ból neuropatyczny - związany z licznymi chorobami wliczając cukrzycę, nowotwory, SM oraz AIDS. W wielu przypadkach użyte standardowych leków przeciwbólowych, jak niesteroidowe leki przeciwzapalne czy opiaty nie dają spodziewanej ulgi w przypadku bólu neuropatycznego [34].

Przegląd danych literaturowych wskazuje, iż stosowanie preparatów z konopi w przypadku przewlekłego bólu jest powszechnie znane. W 2008 r. przeprowadzone na Uniwersytecie Kalifornijskim w Davis, badania kliniczne wykazały łagodzenia neuropatycznego bólu rozmaitego pochodzenia po zastosowaniu zarówno wysokich, jak i niskich dawek dymu z konopi. Pacjenci zostali zakwalifikowani do badań w przypadku nie reagowania na standardową terapię przeciwbólową [33]. Podobne badania przeprowadzone w 2010 r. wykazały znaczne zmniejszenie odczuwania bólu, poprawę jakości snu oraz obniżenie niepokoju u pacjentów z uporczywym bólem, u których konwencjonalne terapie zawiody [32].

Glejak/Nowotwór

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, iż CBD wykazuje działanie antynowotworowe zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*, co może wskazywać możliwość

stosowania CBD jako środka w leczeniu chorób nowotworowych [2,22].

W roku 2010 wykazano, że kanabinoole działają synergistycznie biorąc pod uwagę właściwości przeciwnowotworowe. Zauważono, że kombinacja kanabinoli występujących w roślinie wykazała znacznie lepsze działanie w leczeniu nowotworów niż zastosowanie wyizolowanych związków pojedynczo [21]. W konsekwencji tych badań, wielu ekspertów uważa, iż kannabinoidy mogą reprezentować nową klasę leków do walki z nowotworami, opóźniającymi ich wzrost, hamującymi angiogenezę oraz zapobiegającymi przerzutom [17,27].

Stwardnienie rozsiane

Zdolności kanabinoli w łagodzeniu oraz znoszeniu symptomów związanych z SM, takich jak ból, spastyka, depresja, łatwe przemęczenie się oraz nieotrzymanie moczu.

Wpływ dymu z konopi na zmniejszenie intensywności bólu oraz spastykę u pacjentów z SM został jednoznacznie wykazany w badaniach przeprowadzonych z użyciem placebo. Efekty działania dymu z konopi były nieznacznie lepsze w porównaniu do standardowo przepisywanych leków [5].

W innych badaniach wykazano, że doustne podawanie THC może wspomagać funkcje odpornościowe u pacjentów z SM [16].

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w 2006 r. z udziałem 167 pacjentów z SM wykazały, iż ekstrakt z rośliny *Cannabis* zmniejszył odczucie bólu, spastyczności oraz poprawił zdolność kontroli pęcherza moczowego przez czas trwania badań (434 dni) bez zwiększania dawki kannabinooidów [31].

Swięd

Swędzenie jest symptomem związanym z licznymi chorobami skóry oraz drugorzędowym symptomem wielu poważnych chorób jak np. niewydolność nerek bądź wątroby.

Przeprowadzone w Polsce badania wykazały, że miejscowe zastosowanie kremu na bazie endokannabinoidów zmniejszyło swędzenie spowodowane chorobą nerek oraz nieprawidłową suchą skórą u pacjentów z hemodializą [29]. W świetle obiecujących wyników badań, niektórzy dermatolodzy uważają, iż kanabinoole prezentują obiecującą metodę w zapobieganiu swędzeniu [25].

Reumatoidalne Zapalenie Stawów

Przeprowadzona metaanaliza kilku dostępnych badań wskazuje, że terapia kanabinolami reumatoidalnego zapalenia stawów może korzystnie wpływać na odczucie bólu oraz obrzęk stawów, jak również zapobiegać niszczeniu stawów i postępowi choroby [7].

Przeciwwskazania do stosowania preparatów z konopi

Jak wszystkie dostępne w medycynie leki również preparaty na bazie konopi stosowane niezgodnie z zaleceniami niosą ze sobą ryzyko. Przeciwwskazania, które odnoszą się do osób rozważających stosowanie takich leków jak Sativex czy Marinol, odnoszą się również do użycia marihuany.

Zgodnie z informacjami firm farmaceutycznych, preparaty konopi przeciw-

wskazane są u wszystkich osób poniżej 18 roku życia oraz mających alergię na kannabinoidy. Preparaty te nie wskazane są również u osób z poważnymi uszkodzeniami nerek, wątroby, bądź serca, jak również dla osób mających w historii choroby psychiczne, zwłaszcza schizofrenię. Kannabinoidy przeciwwskazane są również u kobiet w ciąży, bądź karmiących piersią oraz u mężczyzn zamierzających założyć rodzinę [35].

Skutki niepożądane w przypadku leku Sativex pokrywają się zarówno z lekiem Marinol oraz Cesamet. Leki mogą prowadzić do uczucia suchości w ustach, zmęczenia, senności, zakłopotania, zawrotów głowy, dezorientacji, słabej koncentracji, osłabienia pamięci, halucynacji, iluzoryczności, generalnej radości nazywanej „hajem/odlotem”. Znacznie rzadziej występujące skutki niepożądane o jakich informuje producent leku to biegunka, przyspieszony rytm serca, wzmożony apetyt oraz możliwość silniejszych zawrotów głowy mogących skutkować upadkiem [35].

Jednym z głównych składników leku Sativex jest THC, który wywołuje liczne efekty ze strony centralnego układu nerwowego, takie jak zmiany nastroju, zmniejszona wydajność umysłowa oraz zmienione postrzeganie rzeczywistości. U niektórych pacjentów zażywających Sativex zauważono zakłócenia zdolności psychofizycznych pozwalających wykonywać skomplikowane prace lub zadania. Zatem osoba zażywająca lek nie powinna prowadzić ani operować żadnymi maszynami oraz zajmować się działalnością wymagającą nienaruszonego systemu oceny i koordynacji.

Jeśli chodzi o możliwość interakcji z innymi lekami, szczególna ostrożność wymagana jest podczas równoczesnego zażywania leków uspokajających bądź psychotropowych, ponieważ mogą one potęgować efekty niepożądane THC [35].

Piśmiennictwo

1. Agurell S., Halldin M., Lindgren J.E. et al.: Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol. Rev.* 1986, 38, 21.
2. Blázquez C., González-Feria L., Alvarez L. et al.: Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathways in gliomas. *Cancer Res.* 2004, 64, 5617.
3. Campbell V.A., Gowran A.: Alzheimer's disease: taking the edge off with cannabinoids? *Br. J. Pharmacol.* 2007, 152, 655.
4. Carter G.T., Abood M.E., Aggarwal S.K., Weiss M.D.: Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. *Am. J. Hospice Palliative Med.* 2010, 27, 347.
5. Corey-Bloom J.: Short-term effects of cannabis therapy on spasticity in multiple sclerosis. *Center for Medicinal Cannabis Research.* 2010.
6. Cravatt B.F., Demarest K., Patricelli M.P. et al.: Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2001, 98, 9371.
7. Croxford J.L., Yamamura T.: Cannabinoids and the immune system: Potential for the treatment of inflammatory diseases. *J. Neuroimmunol.* 2005, 166, 3.
8. Devane W.A., Hanus L., Breuer A. et al.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992, 258, 1946.
9. Earleywine M.: *Understanding marijuana: a new look at the scientific evidence*, Oxford University Press, New York, 2002.

10. ElSohly M.A., Slade D.: Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* 2005, 78, 539.
11. ElSohly, M.: *Chemical constituents of Cannabis, Cannabis and cannabinoids — Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential*. Haworth Press, Nowy Jork, 2002.
12. Hajos N., Ledent C., Freund T. F.: Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *J. Neurosci.* 2001, 106, 1.
13. Huestis M.A.: Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem. Biodivers.* 2007, 4, 1770.
14. Huestis M.A., Sampson, A. H., Holicky, B. J., et al.: Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992, 52, 31.
15. Jurzak A., Gomółka E., Florek E., Piekoszewski W.: Łączne występowanie kannabinoli z innymi substancjami psychoaktywnymi w moczu osób zatrutych. *Przegl. Lek.* 2011, 68, 820.
16. Killestein J., Hoogervorst E.L., Reif M. et al.: Immunomodulatory effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2003, 137, 140.
17. Kogan N.: Cannabinoids and cancer, *Mini-Rev. Med. Chem.* 2005, 5, 941.
18. Levinthal C.: *Drugs behavior and modern society*, Allyn and Bacon, Boston, 1999.
19. Linnæi C.: *Species plantarum: exhibentes plantas rite cognitatas, cum differentiis specificis, Nominibus trivialibus, synonymis selectis, locis natalibus, secundum systema sexuale digestas*, Lars Salvius, Sztokholm, 1962.
20. Mackie K.: Signaling via CNS cannabinoid receptors. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008, 286, 60.
21. Marcu J.P., Christian R.T., Lau D. et al.: Cannabidiol enhances the inhibitory effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Mol. Cancer Ther.* 2010, 9, 180.
22. Massi P., Vaccani A., Ceruti S. et al.: Antitumor effects of cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 30, 838.
23. Mechoulam R., Ben-Shabat S. et al.: Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.*, 1995, 50, 83.
24. Nahas G.G., Sutin K.M., Harvey D.J., Agurell S.: *Marihuana and medicine*, Humana Press, Totowa, 1999.
25. Paus R., Schmelz M., Biró T., Steinhoff M.: Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J. Clin. Invest.* 2006, 116, 1174.
26. Pertwe R.G.: *Pharmacological actions of cannabinoids*, Handbook of Experimental Pharmacology, 2005, 168, 1.
27. Sarfaraz S., Adhmi V.M., Syed D.N. et al.: Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise. *Cancer Res.* 2008, 68, 339.
28. Sugiyama T., Kondo S., Sukagawa A. et al.: 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1995, 215, 89.
29. Szepietowski J.C., Szepietowski T., Reich A.: Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipid endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study. *Acta Dermatovenerol. Croatica* 2005, 13, 97.
30. Turner C.E., Elsohly M.A., Boeren E.G.: Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A review of the natural constituents. *J. Natural Prod.* 1980, 43, 169.
31. Wade D.T., Makela P.M., House H. et al.: Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006, 12, 639.
32. Ware M.A., Wang T., Shapiro S. et al.: Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Can. Med. Assoc. J.* 2010, 182, 694.
33. Wilsey B., Marcotte T., Tsodikov A. et al.: A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J. Pain* 2008, 9, 506.
34. www.nytimes.com/1994/10/21/us/study-says-1-in-5-americans-suffers-from-chronic-pain.html
35. www.ukcia.org/research/SativexMonograph.pdf