

Lecznicze właściwości konopi i możliwości ich zastosowania w medycynie

prof. dr hab. n. farm. Ilona Kaczmarczyk-Sedlak, mgr Weronika Wojnar, dr n. farm. Maria Zych oraz dr n. med. Sławomira Dudek

Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

I. WPROWADZENIE

Dnia 31 lipca 2017 roku została podpisana przez Prezydenta RP ustawa o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Zgodnie z nowowprowadzonymi artykułami „ziele konopi innych niż włókniste oraz wyciągi, nalewki farmaceutyczne, a także inne wyciągi z konopi innych niż włókniste oraz żywica konopi innych niż włókniste (...) mogą stanowić surowiec farmaceutyczny (...) [i być przyp. autorów] przeznaczone do sporządzania leków recepturowych (...)” [1].

Konopie (*Cannabis* sp.), jako roślina użytkowa, są uprawiane od setek lat w celach włókienniczych, spożywczych i leczniczych. Prawo międzynarodowe od 1961 roku jako „roślinę konopi” (*cannabis plant*) definiuje każdą roślinę należącą do rodzaju *Cannabis* w tym konopie siewne (*Cannabis sativa* L.) oraz konopie indyjskie (*Cannabis indica* Lam.), jak również inne gatunki, które mogą zostać opisane w przyszłości. Natomiast określeniem „cannabis” prawo międzynarodowe określa kwitnące lub owocujące szczyty pędów roślin konopi (liście i nasiona nie są określane jako „cannabis”, jeśli nie są razem ze szczytami pędów), z których nie została pozyskana żywica. W prawie tym użyte jest również pojęcie „cannabis resin”, definiujące żywicę zarówno nieprzetworzoną jak i oczyszczoną uzyskaną z roślin konopi [2-4].

Międzynarodowe traktaty wymagają, aby rośliny konopi podlegały kontroli antynarkotykowej, jeśli zdolne są one do wytworzenia związku psychoaktywnego delta-9-tetrahydrokanabinolu (THC) w ilościach wystarczających do wywołania reakcji układu nerwowego. W krajach Unii Europejskiej wyjątek stanowią rośliny przeznaczone dla przemysłu włókienniczego, w których zawartość THC nie przekracza 0,2% [2].

W Polsce, zgodnie z zapisem Centralnego Ośrodka Badań Odmian Roślin Uprawnych (COBORU), obecnie zarejestrowanych jest 8 odmian konopi *Cannabis sativa* L. określonych jako rośliny włókniste (Beniko, Białorzskie, Glyana, Henola, Rajan, Tygra, Wielkopolskie i

Wojko), które są roślinami jednopiennymi, charakteryzującymi się zawartością THC nieprzekraczającą 0,2% [5].

W przeciwieństwie do odmian włóknistych, które zwykle są roślinami jednopiennymi, „medyczną marihuanę” pozyskuje się z roślin dwupiennych, a konkretnie osobników żeńskich. Obecnie stosowane odmiany są krzyżówkami uzyskanymi w wyniku wieloletnich zabiegów hodowlanych, których celem było uzyskanie optymalnej zawartości związków farmakologicznie czynnych, w tym związków kanabinoidowych nazywanych fitokanabinoidami [6].

W przeciwieństwie do wszystkich leków zatwierdzonych przez Agencję Żywności i Leków (FDA), „medyczna marihuana” nie jest konkretnym produktem z określonymi dawkami. FDA nie ocenia związków chemicznych czy roślin takich jak marihuana, lecz zajmuje się opiniowaniem produktów wystandaryzowanych pod kątem ich bezpieczeństwa, efektywności oraz czystości [7]. Rośliny konopi, popularnie nazywane marihuaną, zawierają szereg związków farmakologicznie czynnych, które mogą wpływać wzajemnie na swoje działanie. Z tego względu interpretacja wyników badań farmakologicznych prowadzonych z użyciem „marihuany” byłaby niezwykle problematyczna. W badaniach przedklinicznych oraz klinicznych stosuje się preparaty zawierające konkretny fitokanabinoid lub jego syntetyczny analog. Rzadziej stosuje się preparaty uzyskane z roślin takie jak wyciągi o ściśle określonym składzie chemicznym. Tylko nieliczne preparaty zawierające syntetyczne kanabinoidy lub wybrane przetwory roślinne takie jak olejki, wyciągi i kondensaty o dokładnie określonych parametrach fizykochemicznych i farmaceutycznych uzyskały status preparatów leczniczych. Należy zaznaczyć, że termin „medyczna marihuana” nie jest terminem medycznym i wiąże się z nim wiele kontrowersji. Uwzględniając mnogość odmian konopi o znacznym zróżnicowaniu fitochemicznym oraz zastrzeżenia instytucji takich jak FDA (brak udokumentowanych danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego palenia marihuany) trudno jest jednoznacznie zdefiniować „medyczną marihuanę” i uznać jej wyższość nad zarejestrowanymi lekami zawierającymi naturalne izolowane kanabinoidy lub ich syntetyczne odpowiedniki [8].

II. UKŁAD ENDOKANABINOIDOWY

W organizmie człowieka układ endokanabinoidowy składa się z endogennych kanabinoidów, enzymów biorących udział w metabolizmie endokanabinoidów oraz receptorów (zwanymi kanabinoidowymi), które biorą udział w transdukcji sygnału wywołanego przez kanabinoidy [9].

Najważniejszymi endokannabinoidami są: amidowa pochodna kwasu arachidowego, czyli anandamid (AEA) oraz 2-arachidonoilglicerol (2-AG). Pozostałe opisane do tej pory endokannabinoidy stanowią pochodne (amidowe, estrowe lub nawet eterowe) długołańcuchowych, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Wszystkie endogenne kanabinoidy wykazują zróżnicowane powinowactwo zarówno do receptorów kanabinoidowych, jak i innych celów molekularnych [10]. AEA jest częściowym agonistą receptorów kanabinoidowych, natomiast 2-AG jest całkowitym agonistą tych receptorów [11].

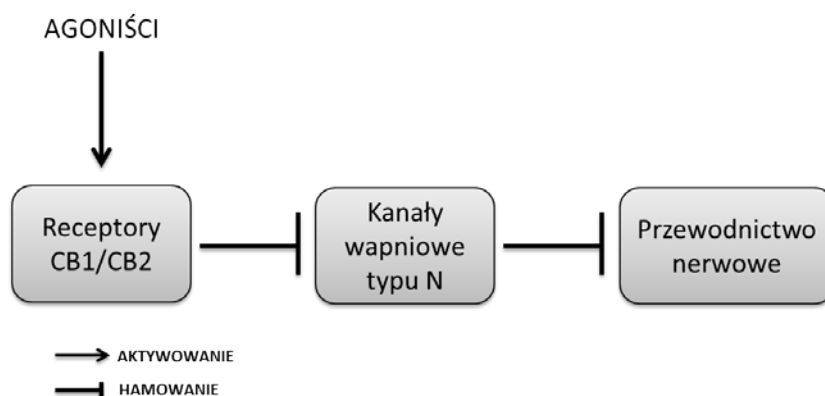
Receptory endokannabinoidowe należą do rodziny receptorów związanych z białkiem G (GPCR – z ang. G protein-coupled receptors). Do grupy tej zalicza się przede wszystkim receptory kanabinoidowy 1 (cannabinoid receptor 1 – CB1) i kanabinoidowy 2 (cannabinoid receptor 2 – CB2). Receptory te rozmieszczone są w różnych strukturach organizmu i związane są z odczuwaniem bólu, neuroprotekcją czy metabolizmem. Receptor CB1 jest jednym z najpowszechniej występujących receptorów kanabinoidowych w organizmie. Do tej pory jego obecność opisano w centralnym układzie nerwowym, gdzie w największych ilościach występuje w jądrach podstawnych, mózdzku, hipokampie oraz korze mózgu. Stwierdzono również, że CB1 występuje w obwodowym układzie nerwowym i niektórych narządach. Receptor CB2, w przeciwieństwie do CB1, jest zlokalizowany głównie w strukturach związanych z układem odpornościowym, jednak występuje również w centralnym i obwodowym układzie nerwowym [10, 12].

Endokannabinoidy oddziałują również z innymi receptorami. Badania wykazały, że cząsteczki te mogą łączyć się z receptorami aktywowanymi przez proliferatory peroksysomów (PPAR) oraz receptorem waniloidowym (TRPV1). Poprzez działanie na PPAR endogenne kanabinoidy wpływają na metabolizm lipidów, równowagę energetyczną, odpowiedź przeciwzapalną, neuroprotekcję oraz procesy zapamiętywania i uczenia się [12]. Receptor TRPV1 jest odpowiedzialny do odbieranie bólu nocycceptywnego wywołanego m.in. czynnikami chemicznymi (np. kapsaicyna, niskie pH) lub fizycznymi (temperatura przekraczająca 42°C) [13].

Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Unii Farmakologicznej (ang. International Union of Pharmacology) agoniści receptorów kanabinoidowych mogą być zaklasyfikowani do 4 grup: (I) klasyczne kanabinoidy, do których zalicza się cząsteczki o strukturze trójcyklicznych pochodnych dwubenzopirany, np. fitokannabinoidy i ich syntetyczne analogi, (II) nieklasyczne kanabinoidy – syntetyczne analogi THC pozbawione pierścienia dihydropiranowego, (III) aminoalkiloaminy oraz (IV) eikozanoidy, do których zalicza się endogenne kanabinoidy tj.

AEA i 2-AG. Istnieją kolejne badania dowodzące, że aktywność agonistyczną w stosunku do receptorów kanabinoidowych wykazują również estry diarylowe eteru sulfonylowego oraz pochodne pirolu. Do antagonistów receptorów CB1 można zaliczyć: diarylopirazole, substytuty benzofuranów, aminoalkiloindole oraz pochodne triazoli [11].

Agoniści receptorów CB1 i CB2 powodują wywołanie odpowiedzi ze strony komórek nerwowych. Po pobudzeniu receptorów endokanabinoidowych następuje hamowanie przewodnictwa nerwowego na drodze blokowania kanałów wapniowych typu N, które są kluczowym elementem w transdukcji sygnału nerwowego (ryc. 1). Rozłożenie receptorów CB1 w neuronach centralnego i obwodowego układu nerwowego sprawia, że modulatory endogennego układu endokanabinoidowego są bardzo dobrym narzędziem umożliwiającym kontrolę wyrzutu neuroprzekaźników [10].



Ryc.1. Mechanizm regulacji przewodnictwa nerwowego w układzie endokanabinoidowym (schemat uproszczony)

III. SKŁADNIKI CZYNNNE WYSTĘPUJĄCE W ROŚLINACH KONOPI

Spośród wszystkich występujących w *Cannabis* sp. składników czynnych największe zainteresowanie wzbudzają fitokanabinoidy. Znanych jest już ponad 70 różnych fitokanabinoidów, jednak najważniejszymi związkami należącymi do tej grupy są delta-9-tetrahydrokanabinol (Δ -9-THC, często zapisywany jako THC), kanabidiol (CBD), kwas kanabidiolowy (CBDA), kanabinol (CBN) oraz kanabigerol (CBG) [14]. Fitokanabinoidy syntetyzowane są przede wszystkim we włoskach wydzielniczych (trichomach) żeńskich kwiatów. Największą zawartość tych związków obserwuje się w niecałkowicie rozwiniętych i niezapłodnionych kwiatach [15].

1. FITOKANABINOIDY

- Delta-9-tetrahydrokanabinol (THC)

THC jest jednym z najczęściej występujących kanabinoidów w różnych odmianach roślin konopi. Zawartość THC w roślinach tych waha się od mniej niż 0,2% (w odmianach włóknistych) aż do 30% w kwiatach żeńskich osobników uprawianych w specjalistycznych hodowlach [16]. W innych częściach roślin obserwuje się małą zawartość tego kanabinoidu lub jego brak [2]. Związek ten, jako roślinny analog endogennego anandamidu (AEA), jest częściowym agonistą receptorów kanabinoidowych CB1 i CB2. THC decyduje o aktywności przeciwbólowej, psychostymulującej, spazmolitycznej oraz miorelaksacyjnej. Dodatkowo wykazuje działanie rozszerzające oskrzela, neuroprotektoryjne oraz przeciwświądowe w zastoju żółci. Wykazano również, iż THC ma 20-krotnie silniejsze działanie przeciwzapalne niż aspiryna oraz 2-krotnie silniejsze niż hydrokortyzon [15]. THC jest głównym składnikiem konopi odpowiedzialnym za działanie psychotropowe [17]. Związek ten jest wysoce lipofilny, gromadzi się w tkance tłuszczowej oraz płucach, wątrobie i śledzionie. Hydroksylacja THC prowadzi do powstania 11-hydroksy-delta-9-tetrahydrokanabinolu (11-OH-THC), metabolitu charakteryzującego się podobnie jak THC działaniem psychoaktywnym. Kolejnym metabolitem powstającym na drodze hydroksylacji z 11-OH-THC jest nieaktywny farmakologicznie 11-nor-9-karboksy-delta-9-tetrahydrokanabinol (THC-COOH), który jest ważnym markerem diagnostycznym w badaniach laboratoryjnych wykrywających narkotyki w moczu. W moczu THC-COOH występuje w postaci koniugatu z kwasem glukuronowym. Czas półtrwania THC i jego metabolitów w organizmie ludzkim jest długi i zależy on od częstotliwości stosowania. U osób zażywających THC sporadycznie czas ten wynosi średnio 1,3 dnia, natomiast przy stosowaniu przewlekłym 5-13 dni [18].

W kontekście medycznym THC określany jest również terminem „dronabinol”. W niektórych krajach dronabinol dostępny jest z przepisu lekarza jako lek syntetyczny, w innych zaś firmy farmaceutyczne mogą pozyskiwać go na drodze półsyntetycznej z konopi włóknistych poprzez ekstrakcję kanabidiolu i jego izomeryzację [19].

- Kanabidiol (CBD)

CBD w przeciwieństwie do THC nie aktywuje receptorów CB1 i CB2, co tłumaczy brak działania psychostymulującego tego związku. Co więcej, badania *in vitro* wykazały, że CBD wykazuje nawet słabe efekty antagonistyczne w stosunku do tych receptorów. CBD współdziała także z wieloma innymi systemami sygnalizacji nieendokannabinoidowej. Pomimo wielu badań prowadzonych nad tym fitokannabinoidem, mechanizm oraz skutki jego działania pozostają niejasne [20, 21].

CBD może potęgować korzystne działanie THC poprzez zwiększenie jego zakresu terapeutycznego, gdyż redukuje jego aktywność psychotropową. CBD może zatem powodować odwrócenie działania THC wynikającego z aktywowania receptorów CB1 w mózgu. U osób zażywających produkty z konopi zawierające więcej CBD niż THC rzadziej pojawiają się symptomy psychotyczne niż u osób stosujących produkty, w których stosunek CBD:THC był niższy. Preparaty zawierające porównywalne ilości CBD i THC wykazują silniejsze działanie spazmolityczne i przeciwbólowe (m.in. w stwardnieniu rozsianym) niż sam THC. Wynika to prawdopodobnie z faktu, iż CBD zwiększa tolerancję pacjentów na większe dawki THC. Dzięki właściwościom przeciwlękowym i przeciwpsychotycznym może być przydatny w psychiatrii. Wstępne badania kliniczne przeprowadzane na pacjentach ze schizofrenią wykazały, że CBD może być bezpieczną i dobrze tolerowaną alternatywą dla dotychczas stosowanych leków. W literaturze naukowej opisano wiele innych pozytywnych działań CBD. Istnieją dowody, że kanabinoid ten jest agonistą receptora serotoninowego 5-HT1A. Poprzez oddziaływanie na ten receptor CBD może być skuteczny w zapobieganiu nudnościom i wymiotom, co jest bardzo pożądane m.in. przy chemioterapii nowotworów [22]. Wykazano również jego właściwości uspokajające, przeciwpadaczkowe, neuroprotektoryjne, łagodzące dystonię, przeciwwązkowe i przeciwzapalne. Związek ten zmniejsza także ciśnienie wewnątrzgałkowe. Ponadto polifenolowy charakter CBD sprawia, że jest silnym przeciwutleniaczem [19, 20, 23].

- Inne ważne fitokanabinoidy

Jednym z ważniejszych fitokanabinoidów jest towarzyszący kanabidiolowi kwas kanabidiolowy (CBDA). Kwas ten, wraz z CBD, jest głównym składnikiem włosków gruczołowych konopi (do 15%). W świeżym materiale roślinnym 95% CBD występuje w postaci kwasu. CBDA jest selektywnym inhibitorem COX-2, co może wskazywać na działanie przeciwzapalne tego związku. Opisane w literaturze naukowej na podstawie badań *in vitro* oddziaływanie CBDA z receptorami waniloidowymi w przyszłości może być podstawą wykorzystania tego związku jako środka przeciwbólowego, jednak kwestia ta wymaga dalszych doświadczeń na modelach zwierzęcych i badań klinicznych. CBDA wykazuje również działanie antyproliferacyjne [17].

Kanabinol (CBN) jest następnym fitokanabinoidem często opisywanym w literaturze. Jest to metabolit THC powstały w wyniku jego utlenienia, dlatego świeża marihuana zawiera go stosunkowo mało, a zawartość tego związku wzrasta w miarę rozkładu podczas przechowywania. Jest to związek o słabym działaniu psychoaktywnym. Początkowo to właśnie CBN uważany był za główny związek psychotropowy występujący w konopiach,

jednak późniejsze badania dowiodły, że jego aktywność jest 10-krotnie niższa niż delta-9-tetrahydrokanabinolu. CBN jest słabym agonistą receptorów kanabinoidowych CB1 i CB2, przy czym powinowactwo do receptora CB1 jest lepiej zbadane niż do receptora CB2 [17, 21, 24]. Udowodniono, że CBN może działać przeciwdrgawkowo, przeciwzapalnie, bakteriobójczo w stosunku do gronkowca złocistego opornego na antybiotyki (MRSA). W badaniach *in vitro* stwierdzono również jego działanie nasilające kościotworzenie oraz działanie przeciwnowotworowe w raku piersi [15].

Kolejnym kanabinoidem obecnym w cannabis jest kanabigerol (CBG). Substancja ta nie posiada własności psychoaktywnych. CBG wykazuje małe powinowactwo do receptorów kanabinoidowych CB1 i CB2, ale wpływa na układ endokanabinoidowy poprzez zdolność do hamowania działania anandamidu (AEA) [21]. Wykazano również, że oprócz działania przeciwbólowego, związek ten w przyszłości może być wykorzystany do leczenia jaskry oraz łuszczycy. Ponadto w badaniach *in vitro* stwierdzono jego właściwości przeciwnowotworowe i przeciwbakteryjne. Mechanizm działania CBG jest w toku wyjaśnień. Wstępne wyniki badań wskazują, że kanabigerol może działać jako umiarkowanie silny antagonist receptoru serotoninowego 5-HT_{1A}, co może powodować znoszenie działania przeciwwymiotnego CBD [25].

2. NIEKANABINOIDOWE SKŁADNIKI

Do tej pory poznanych jest ponad 400 różnych substancji chemicznych obecnych w roślinach konopi, z czego około 140 to terpenoidy [14, 26]. Związki terpenowe stanowią główny składnik olejku eterycznego występującego w roślinie i odpowiadają za jej charakterystyczny smak i zapach. Podobnie jak fitokanabinoidy, związki terpenowe syntetyzowane są w komórkach wydzielniczych trichomów. Zawartość olejku eterycznego jest zmienna i zależy od odmiany rośliny, wieku oraz jej części [15, 26, 27].

Spośród związków monoterpenowych zidentyfikowanych w roślinach konopi najwięcej jest β -mircenu. Kolejnymi terpenami są trans-kariofyllen, α -pinen, humulen i inne występujące w roślinie w zmiennych proporcjach [26]. β -mircen ma udowodnione działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwmutagenne oraz antybiotyczne. Kariofyllen natomiast, oprócz wpływu przeciwzapalnego i przeciwmutagennego, ma właściwości przeciwmalaryczne. Pozostałe składniki monoterpenowe wykazują głównie działanie antybiotyczne, przeciwzapalne, uspokajające oraz hamujące aktywność acetylocholinoesterazy [24].

Terpenowe składniki olejku eterycznego konopi mogą wykazywać efekt synergistyczny z fitokanabinoidami, poprzez modyfikowanie lub wzmacnianie ich działania, co z kolei może

skutkować większymi korzyściami prozdrowotnymi, niż stosowanie czystych izolowanych fitokannabinoidów. Literatura naukowa przedstawia możliwe mechanizmy modulowania aktywności THC przez terpenoidy. Niektóre terpenoidy mogą zmieniać powinowactwo THC do receptorów kanabinoidowych, blokować przyłączanie THC do tych receptorów poprzez zmiany w konformacji lipidów i płynności błony komórkowej neuronów, czy też, na dalszych etapach przekazywania sygnału, powodować przebudowę struktury białek G. Terpenoidy mogą również modyfikować farmakokinetykę THC poprzez zmiany w barierze krew-mózg. Mechanizmy te sprawiają, że terpeny obecne w konopiach, podobnie jak CBD, zwiększają tolerancję organizmu na THC, zmniejszając jego działanie psychotropowe. Dodatkowo związki te mogą także oddziaływać na inne receptory i neuroprzekaźniki [15, 24, 28]. Ciekawostką jest, że w czasach antycznych surowce roślinne takie jak cytryna, kłącze tataraku, orzeszki piniowe czy nasiona pieprzu czarnego, zawierające olejki eteryczne bogate w związki terpenowe, stanowiły naturalne antidotum stosowane przy zatruciach konopiami [15].

Obok związków terpenowych, w roślinach konopi występują również składniki polifenolowe. Do najważniejszych polifenoli obecnych w tej roślinie można zaliczyć flawonoidy, stilbeny i lignany [27]. Spośród zidentyfikowanych do tej pory flawonoidów obecnych w konopiach, najwięcej jest flawonów i flawonoli. Do najważniejszych aglikonów flawonoidowych zaliczyć można apigeninę, luteolinę, kwercetynę i kemferol. Opisane zostały również unikalne flawonoidy typowe dla rodzaju *Cannabis* – kanflawina A i B [26]. Flawonoidy wykazują szerokie spektrum aktywności farmakologicznych. Większość z nich działa przeciwutleniająco i przeciwzapalnie. Apigenina wykazuje dodatkowo działanie przeciwlękowe, a kwercetyna ochronne na naczynia krwionośne [24].

Powszechnie wiadomo, że stosowanie preparatów złożonych zawierających wiele związków aktywnych może powodować w organizmie inne efekty farmakologiczne niż użycie pojedynczej, izolowanej substancji chemicznej. Różnice te wynikają ze wzajemnego oddziaływania pomiędzy poszczególnymi składnikami aktywnymi. Interakcje takie mogą mieć charakter zarówno synergistyczny, jak i antagonistyczny i oba rodzaje tych współdziałań występują pomiędzy związkami czynnymi konopi. Mechanizmy działania leżące u podstaw interakcji między substancjami chemicznymi obejmują: (I) wpływ na biodostępność, (II) procesy transportu komórkowego, (III) metabolizm cząsteczek do składników aktywnych lub nieaktywnych, (IV) synergistyczne działanie na różnych etapach transdukcji sygnału w jednym szlaku metabolicznym i (V) hamowanie przyłączania do białek docelowych [27].

IV. ZASTOSOWANIE KONOPI W JEDNOSTKACH CHOROBOWYCH

Ze względu na zawartość licznych związków aktywnych o wielokierunkowym działaniu farmakologicznym, konopie mogą znaleźć zastosowanie w wielu jednostkach chorobowych.

Aktualnie, zgodnie z pozwoleniem wydanym przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w Polsce dostępny jest na receptę z wtórniakiem lek Sativex (GW Pharma Ltd). Preparat ten w swoim składzie zawiera delta-9-tetrahydrokanabinol i kanabidiol w proporcjach 27 mg + 25 mg na 1 ml aerozolu do stosowania wziewnego na błony śluzowe. Lek ten, zgodnie z informacją zamieszczoną w ulotce, wskazany jest do „stosowania w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. multiple sclerosis – MS), u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność, a którzy wykazują klinicznie znamienne poprawę objawów związanych ze spastycznością we wstępnym etapie terapii” [29, 30].

Europejska Agencja Leków (EMA) zamieściła na swojej oficjalnej witrynie internetowej broszurę informacyjną dotyczącą ewentualnej możliwości zastosowania 2 głównych fitokannabinoidów – THC i CBD otrzymanych z wyciągów z *Cannabis sativa* w leczeniu glejaka. Kanabinoidy te mają działać wspomagająco przy terapii lekami dotychczas stosowanymi przy glejaku powodując zahamowanie rozrostu tego nowotworu. THC i CBD w przypadku glejaka mają być desygnowane jako leki sieroce. Aktualnie zakończono etap eksperymentów na zwierzętach i rozpoczęto fazę badań klinicznych w kierunku wyżej wymienionego zastosowania [31].

Oprócz stwardnienia rozsianego, które jak dotychczas jest jedynym schorzeniem, przy którym wskazane jest stosowanie kanabinoidów, wiele jest jednostek chorobowych, nad którymi aktualnie trwają badania na różnych etapach. Spośród wielu chorób, w których zastosowanie pojedynczych kanabinoidów lub preparatów z nich złożonych może być obiecującą terapią, są nowotwory. Oprócz wstępnych badań *in vitro* wskazujących na przeciwnowotworowe i antymutagenne działanie pojedynczych związków występujących w konopiach, istnieją solidne dowody naukowe potwierdzające ich własności przeciwwymiotne i zmniejszające nudności. Efekt ten jest bardzo pożądanym przy stosowaniu chemioterapeutyków, których wymioty jednym z działań ubocznych [22]. Często przebieg chorób onkologicznych związany jest z silnym bólem, który uniemożliwia pacjentom normalne funkcjonowanie. W literaturze znajdują się liczne doniesienia z wstępnych badań klinicznych oraz badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych dowodzące istotnej aktywności przeciwbólowej kanabinoidów oraz

preparatów złożonych pozyskanych z roślin konopi [32]. FDA dopuściła do użytku w USA leki Marinol (dronabinol) i Cesamet (zawierający syntetyczny analog THC – nabilon), które wskazane są do łagodzenia nudności i wymiotów u pacjentów przyjmujących chemioterapię [33, 34]. Niektórzy autorzy zauważają jednak, że efekty uboczne związane ze stosowaniem kanabinoidów mogą przewyższać ich korzystne działanie przeciwbólowe [35]. Wśród wielu dowodów naukowych znajdują się również takie, które wskazują na negatywny wpływ agonistów układu endokanabinoidowego na terapię przeciwnowotworową, gdyż w niektórych schorzeniach onkologicznych istnieje dodatnia korelacja pomiędzy aktywacją receptorów kanabinoidowych a rozwojem choroby [36].

Do tej pory zostało przeprowadzonych kilka wstępnych badań klinicznych nad zastosowaniem izolowanego CBD oraz innych fitokanabinoidów w leczeniu padaczki, gdyż poprzez wpływ na układ endokanabinoidowy związki te wykazują właściwości przeciwdrgawkowe [37]. Aktualnie, jedynie w USA, zarejestrowany został lek sierocy o nazwie Epidiolex, który zawiera CBD. Lek ten wskazany jest w leczeniu syndromów Draveta i Lennox-Gastaut, które są odmianami lekoopornej padaczki [38]. Brak jest jednak dostatecznych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania konopi jako rośliny lub pozyskiwanego z niej surowca farmaceutycznego w leczeniu padaczki.

Badano również wpływ konopi, pozyskiwanych z niej produktów oraz izolowanych kanabinoidów na łaknienie u osób z różnymi schorzeniami. Jedynie badania prowadzone na pacjentach z AIDS wykazały pozytywny wpływ dronabinolu oraz palenia marihuany na poprawę apetytu i przyrost masy ciała. W związku z tym FDA zatwierdziła na rynek amerykański użycie leku zawierającego dronabinol o nazwie handlowej Marinol w celu poprawy łaknienia u pacjentów z AIDS. Brak jest jednak jednoznacznych wyników badań wskazujących na skuteczność takiej terapii w innych jednostkach chorobowych związanych z utratą masy ciała, jak na przykład choroby nowotworowe z towarzyszącą kacheksją [36, 39, 40].

Obecnie coraz więcej pojawia się doniesień naukowych dotyczących prób zastosowania konopi oraz pojedynczych fitokanabinoidów w chorobach neurodegeneracyjnych oraz w innych schorzeniach związanych z układem nerwowym tj. chorobie Parkinsona, Alzheimerera i Huntingtona, zespole Touretta, nerwobólach, migrenie czy autyzmie. Ze względu jednak na skomplikowany oraz nie do końca poznany mechanizm działania kanabinoidów, nie można jednoznacznie ocenić, czy zastosowanie takich preparatów jest zupełnie bezpieczne. Co więcej, zgodnie z danymi literaturowymi, niektóre objawy choroby, które miały być zniesione przy pomocy terapii konopiami, uległy nasileniu po zastosowaniu kuracji. W związku z

powyższym przed zastosowaniem produktów pozyskanych z konopi ważna jest racjonalna ocena korzyści i zagrożeń wynikających z ich stosowania [40, 41].

Zgodnie z obecną wiedzą, agoniści receptora CB1, w tym niektóre fitokanabinoidy, mogą zmniejszać ciśnienie śródgłowe w gałce ocznej, a co za tym idzie, w przyszłości mogą być wykorzystane do leczenia i profilaktyki jaskry [40, 42].

V. OLEJ KONOPNY

Obecnie na rynku spożywczym oraz kosmetycznym można spotkać produkty zawierające w swoim składzie olej konopny, który pozyskiwany jest z nasion konopi. Olej ten tłoczony jest na ogół na zimno. Nasiona konopi zawierają przede wszystkim duże ilości, bo aż 25-35% kwasów tłuszczowych (głównie wielonienasyconych), 20-25% białka, 20-30% węglowodanów oraz do 15% błonnika pokarmowego. Nasiona są również źródłem wszystkich niezbędnych aminokwasów, dzięki czemu stanowią bardzo cenny składnik zbilansowanej diety. Uzyskany z nasion olej zawiera ponad 80% wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (ang. polyunsaturated fatty acids – PUFA). Głównymi kwasami omega-6 i omega-3 występującymi w oleju z nasion konopi są odpowiednio: kwas linolowy (LA) oraz α -linolenowy (ALA). Stosunek kwasów omega-6 do omega-3 ($n6/n3$) utrzymujący się w oleju konopnym na poziomie pomiędzy 2:1 a 3:1 uważany jest za optymalny dla zachowania zdrowia z punktu widzenia zasad dietytyki. Ponadto olej konopny zawiera kwas γ -linolenowy (GLA), który spożywany posiada wiele korzyści zdrowotnych, jednak nie występuje we wszystkich olejach pochodzenia roślinnego. Dobrej jakości olej konopny pozyskiwany jest ze starannie oczyszczonych nasion konopi. Tłoczony powinien być na zimno, dzięki czemu uzyskuje kolor od zielonego do oliwkowego oraz charakterystyczny orzechowy posmak i zapach. Rafinacja i bielenie oleju konopnego doprowadza do pozbycia się chlorofilu z oleju (i zaniku koloru) oraz jednoczesnego usunięcia korzystnych dla zdrowia składników, w tym antyoksydantów. Podczas procesu tłoczenia oleju z nasion konopi może dojść do zanieczyszczenia innymi fragmentami rośliny, między innymi organami, na których znajdują się włoski wydzielnicze. W związku z tym w oleju konopnym mogą znajdować się niewielkie ilości CBD oraz terpenoidów. Mimo, że ilości tych składników w oleju konopnym są niewielkie, są one wystarczalne, aby korzystnie wpływać na organizm. Nawet niewielka zawartość CBD może skutkować działaniem przeciwpadaczkowym, przeciwdrgawkowym czy przeciwbakteryjnym. Terpeny, które znajdują się w oleju w stężeniu zbliżonym do stężenia CBD, mogą decydować o działaniu przeciwzapalnym czy przeciwalergicznym tego produktu. Ze względu na fakt, że odmiany włókniste i oleiste konopi zarejestrowane w Unii

Europejskiej i Polsce nie mogą zawierać więcej niż 0,2% THC oraz dokładny proces oczyszczania nasion przed ich tłoczeniem, zanieczyszczenie tym fitokanabinoidem może występować, lecz w ilościach śladowych, wręcz pomijalnych (do 50 ppm). Jednak, gdy olej pozyskiwany jest ze źle oczyszczonych nasion odmian zawierających >1% THC (np. oleje tłoczone z chińskich odmian konopi), zawartość tego psychoaktywnego składnika w końcowym produkcie może być wystarczająca, aby testy diagnostyczne wykrywające narkotyki dały wynik pozytywny [43-45]. Ze względu na wysoką zawartość PUFA, olej konopny ma zastosowanie jako składnik kosmetyków przeznaczonych dla suchej skóry. Uważany jest za produkt, który nie zatyka porów oraz odbudowuje naturalną hydrolipidową warstwę ochronną skóry, dzięki czemu zapobiega transdermalnej utracie wody [46].

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że olej konopny pozyskiwany z nasion konopi nie jest tożsamy z innymi produktami olejowymi pozyskiwanymi z tej rośliny. Olej kanabidiolowy (olej CBD) – produkt o znaczeniu medycznym – pozyskiwany jest poprzez ekstrakcję rozpuszczalnikami kwiatów konopi bogatych w kanabidiol. Ekstrakt ten rozpuszczany jest następnie w oleju. To właśnie olej CBD jest uważany za leczniczy produkt o działaniu przeciwłękowym, uspakajającym i usprawniającym zasypianie oraz neuroprotektynym. Kolejnym olejem pozyskiwanym z konopi jest olej haszyszowy, który jest półpłynnym lub stałym skoncentrowanym wyciągiem pozyskiwanym z haszyszu (mieszanki żywicy kwiatostanów żeńskich i kwitnących szczytów roślin bogatych w THC). Olej haszyszowy zawiera od 15-50% THC, co czyni go najbogatszym źródłem tego fitokanabinoidu i, jednocześnie, najsilniejszym produktem psychoaktywnym pozyskiwanym z konopi [47-49]. Poprzez destylację z parą wodną kwiatostanów i/lub liści konopi można uzyskać również aromatyczny olejek eteryczny, który również nie powinien być nazywany olejem konopnym. Przykładem może być olejek eteryczny pozyskany z kwiatów przemysłowych odmian konopi, który wykazuje silne działanie przeciwbakteryjne [50, 51].

VI. KONTROWERSJE, ŚRODKI OSTROŻNOŚCI I PRZECIWWSKAZANIA DO STOSOWANIA PREPARATÓW Z KONOPI

Wykorzystanie *Cannabis sativa* w lecznictwie wywołuje wiele kontrowersji. Z jednej strony jej zwolennicy przywołują szereg pozytywnych działań konopi popartych badaniami naukowymi, z drugiej zaś przeciwnicy wysuwają liczne argumenty przeciwko ich wprowadzeniu do obrotu. Najważniejszym z argumentów jest zakwalifikowanie marihuany jako narkotyku. Twierdzą, że częściowa legalizacja na polu farmaceutycznym ugruntuje jej dobrą opinię jako leku i co za tym idzie będzie postrzegana jako substancja, po którą można

„sięgnąć” jak po każdy inny lek. Obawiają się również, że niektóre osoby będą skłonne sięgnąć po inne, mocniejsze narkotyki, nie ma jednak jednoznacznych badań, których wyniki potwierdzałyby tę teorię. Pomimo swoich zalet wprowadzanie do organizmu związków zawartych w konopiach powoduje szereg niekorzystnych efektów. Przypuszcza się, że palenie suszu *Cannabis sativa* może być równie groźne dla zdrowia jak palenie tytoniu wywołując negatywne efekty jak osłabienie układu odpornościowego, stany zapalne dróg oddechowych (tchawicy, oskrzeli, płuc) lub w skrajnych przypadkach sprzyjając rozwojowi m.in. nowotworu płuc. W przypadku marihuany zostały opracowane m.in. waporyzery, czyli urządzenia, które umożliwiają odparowanie oraz inhalację aktywnych substancji. Eliminuje to tym samym wdychanie zawartych w dymie szkodliwych substancji powstałych w wyniku spalania. Eksperci ostrzegają również o bardzo długim okresie, jaki upływa zanim substancje aktywne zostaną usunięte z organizmu. Jest on o wiele dłuższy niż efekt bezpośredni działania konopi. Nagromadzenie związków aktywnych z *Cannabis sativa* może być przyczyną negatywnego wpływu na zdolność koncentracji, logicznego myślenia i koordynacji ruchowej. Przyjęcie 20 mg THC powoduje upośledzenie aktywności psychomotorycznej na 24 godziny. W tym czasie istnieje zwiększone ryzyko spowodowania np. wypadków samochodowych przez osoby, które paliły konopie. W wyniku dłuższego stosowania *Cannabis sativa* istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia zmian w obrębie mózgu, które mogą spowodować zachowania aspołeczne oraz kłopoty z koncentracją i podejmowaniem decyzji. Stwierdzono również u osób długotrwale palących marihuanę m.in. drażliwość, urojenia prześladowcze i psychozy a nawet zaburzenia schizoidalne. Nie stwierdzono uzależnienia fizycznego, jednak często może dochodzić do uzależnienia psychicznego spowodowanego wprowadzaniem się w błogostan po przyjęciu THC. Według WHO przyjmowanie marihuany przez kobiety w ciąży może powodować zmniejszoną masę urodzeniową u dzieci oraz wystąpieniem chorób nowotworowych, jednak aby to potwierdzić niezbędne są obszerniejsze badania.

Również zarejestrowane leki, takie jak Sativex, mają opisane przeciwwskazania do ich stosowania zawarte w ulotce, które wykluczają potencjalnych pacjentów przed jej przyjmowaniem. Są to np.: ciąża, padaczka, zaburzenia funkcjonowania nerek, wątroby i serca, dusznica bolesna, arytmia, podeszły wiek [29, 52-54].

Zgodnie z punktem 37 „Interwencje o nieudowodnionej skuteczności w praktyce klinicznej” Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA) o etycznych zasadach prowadzenia badań medycznych z udziałem ludzi: „Podczas leczenia pacjenta tam, gdzie sprawdzone interwencje nie istnieją lub też okazały się nieskuteczne, lekarz, po zasięgnięciu

porady eksperta i uzyskaniu świadomej zgody pacjenta lub jego przedstawiciela ustawowego, może zastosować interwencję o nieudowodnionej skuteczności, jeśli w ocenie lekarza daje ona nadzieję na ratowanie życia, przywrócenie zdrowia lub przyniesienie ulgi w cierpieniu. Następnie interwencja taka powinna stać się przedmiotem badań naukowych mających na celu ocenę jej bezpieczeństwa i skuteczności. We wszystkich przypadkach nowe informacje powinny być rejestrowane i tam, gdzie jest to stosowne, powinny zostać udostępnione publicznie.” W związku z tym zapisem zastosowanie „medycznej marihuany” może być zasadne u cierpiących pacjentów w celu polepszenia ich komfortu życia [55].

PIŚMIENNICTWO

1. Ustawa z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1458).
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Cannabis legislation in Europe. An overview. Publications Office of the European Union, Luxemburg. 2017. ISBN 978-92-9497-106-7.
3. United Nations (1961), Single convention on narcotic drugs (<https://www.unodc.org/unodc/en/treaties/single-convention.html>).
4. United Nations (1971), Convention on psychotropic substances (https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf).
5. Centralny Ośrodek Badania Odmian Roślin Uprawnych. Lista odmian roślin rolniczych wpisanych do krajowego rejestru w Polsce. 2017. Wydawca: Centralny Ośrodek Badania Odmian Roślin Uprawnych w Słupi Wielkiej.
6. Backes M. Marihuana i medycyna. Praktyczny przewodnik po świecie medycznej marihuany. 2015 Wydawnictwo Purana ISBN 978-83-60170-76-2.
7. Kleber HD, DuPont RL. Physicians and medical marijuana. *Am J Psychiatry*. 2012;169(6):564-8.
8. Habrat B. Zażarte boje o byt nieistniejący, czyli tzw. medyczna marihuana. *Psychiatra/Pismo dla praktyków* 2015; 2(9):12-14.
9. Hu SS, Mackie K. Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;231:59-93.
10. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(9):771-84.
11. De Fonseca FR, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcoholism* 2005;40(1):2-14.
12. Pistis M, Melis M. From surface to nuclear receptors: the endocannabinoid family extends its assets. *Curr Med Chem*. 2010;17(14):1450-67.
13. Starowicz K, Cristino L, Di Marzo V. TRPV1 receptors in the central nervous system: potential for previously unforeseen therapeutic applications. *Curr Pharm Des*. 2008;14(1):42-54.

14. Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* 2005 22;78(5):539-48.
15. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* 2011;163(7):1344-64.
16. Bostwick JM. Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(2):172-86.
17. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(10):515-27.
18. Sharma P, Murthy P, Bharat MMS. Chemistry, metabolism, and toxicology of Cannabis: clinical implications. *Iranian J Psychiatry.* 2012;7(4):149-56.
19. Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004;25(1-2):14-23.
20. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, Katz R, Di Marzo V, Jutras-Aswad D, Notcutt WG, Martinez-Orgado J, Robson PJ, Rohrback BG, Thiele E, Whalley B, Friedman D. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* 2014 Jun;55(6):791-802.
21. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017;103:103-131.
22. Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2011 Aug;163(7):1411-22.
23. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):421-9.
24. John M. McPartland, Ethan B. Russo. Cannabis and Cannabis Extracts: Greater Than the Sum of Their Parts? *Cannabis Therapeutics in HIV/AIDS* (ed: Ethan Russo) The Haworth Integrative Healing Press, an imprint of The Haworth Press, Inc., 2001:103-132.
25. Rock EM, Goodwin JM, Limebeer CL, Breuer A, Pertwee RG, Mechoulam R, Parker LA. Interaction between non-psychoactive cannabinoids in marijuana: effect of cannabigerol (CBG) on the anti-nausea or anti-emetic effects of cannabidiol (CBD) in rats and shrews. *Psychopharmacology (Berl).* 2011 Jun;215(3):505-12.
26. Brenneisen R. Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other cannabis constituents. In: *Marijuana and the Cannabinoids* (ElSohly MA Ed.) Humana Press Inc. Totowa, New Jersey.,2007:17-50.
27. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 2016;7:19.
28. Hilling KW. A chemotaxonomic analysis of terpenoid variation in Cannabis. *Biochem Syst Ecol* 2004;32:875-91.
29. Sativex, aerozol do stosowania w jamie ustnej. Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta.
30. Rejestr Produktów Leczniczych: Produkty lecznicze wpisane do Rejestru Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Produkty lecznicze wpisane do Wspólnotowego Rejestru Produktów Leczniczych. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29034> stan na dzień:30.10.2017.

31. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol from extracts of the Cannabis sativa L. plant for the treatment glioma. EMA/COMP/72100/2016 Committee for Orphan Medicinal Products.
32. Russo EB, Hohmann AG. Role of Cannabinoids in Pain Management. In: Deer T. et al. (eds) *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*. Springer, New York, NY; 2013:181-197.
33. www.marinol.com
34. www.cesamet.com
35. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*. 2001;323(7303):13-6.
36. Pokrywka M, Górska J, Solnica B. Cannabinoids - a new weapon against cancer? *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70(0):1309-1320.
37. dos Santos RG, Hallak JE, Leite JP, Zuardi AW, Crippa JA. Phytocannabinoids and epilepsy. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(2):135-43.
38. Fasinu PS, Phillips S, ElSohly MA, Walker LA. Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents. *Pharmacotherapy*. 2016;36(7):781-96.
39. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Curr Oncol*. 2016;23(6):398-406.
40. Krajnik M, Żylicz Z. Kannabinoidy w medycynie paliatywnej. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003;2(2):123-31.
41. Solimini R, Rotolo MC, Pichini S, Pacifici R. Neurological Disorders in Medical Use of Cannabis: An Update. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(5):527-533.
42. Novack GD. Cannabinoids for treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(2):146-50.
43. Callaway JC. Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica* 2004;140:65-72.
44. Leizer C, Ribnicky D, Poulev A, Dushenkov S, Raskin I. The composition of hemp seed oil and its potential as an important source of nutrition. *Journal of Nutraceuticals, Functional & Medical Foods* 2000; 2(4):35-53.
45. Callaway JC, Pate DW. Hempseed oil. In: *Gourmet and Health-Promoting Specialty Oils* (Eds.: Moreau R, Kamal-Eldin A) AOCS Press Urbana Illinois USA, 2009;189-190.
46. Tennstedt D, Saint-Remy A. Cannabis and skin diseases. *Eur J Dermatol*. 2011; 21(1):5-11.
47. Chandra S, Lata H, ElSohly MA, Walker LA, Potter D. Cannabis cultivation: Methodological issues for obtaining medical-grade product. *Epil Beh*. 2017;70:302-12.

48. Cho CM, Hirsch R, Johnstone S. General and oral health implications of cannabis use. *Australian Dent J.* 2005;50(2):70-4.
49. Shannon S, Opila-Lehman J. Cannabidiol oil for decreasing addictive use of marijuana: a case report. *Integrat Med.* 2015;14(6):31-5.
50. Cherney JH, Small E. Industrial hemp in North America: Production, politics and potential. *Agronomy.* 2016;6(58):1-24.
51. Nissen L, Zatta A, Stefanini I, Grandi S, Sgorbati B, Biavati B, Moti A. Characterization and antimicrobial activity of essential oils of industrial hemp varieties (*Cannabis sativa L.*). *Fitoterapia.* 2010;81:413-19.
52. Management of substance abuse. Cannabis. http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/
53. Volkow ND, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med.* 2014;371(9):879.
54. U.S. Department of Justice. The dangers and consequences of marijuana abuse. Drug Enforcement Administration. Demand Reduction Section. 2014.
55. Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA). Etyczne zasady prowadzenia badań medycznych z udziałem ludzi. Przyjęta przez 18 Zgromadzenie Ogólne Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA), Helsinki, Finlandia, czerwiec 1964 r ze zmianą przyjętą w trakcie 64 Zgromadzenia Ogólnego WMA, Fortaleza, Brazylia, październik 2013.