Określenie miejsca i roli kannabinoidów w standardach leczenia bólu przewlekłego w Polsce – stanowisko Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polskiego Towarzystwa Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu, Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Polskiego Towarzystwa Fitoterapii

Determining the place and role of cannabinoids in the standards of chronic pain management in Poland – position statement of the Polish Association for the Study of Pain, the Polish Society of Palliative Medicine, the Polish Palliative Care Society, the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, the Polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the Polish Psychiatric Association, and the Polish Society of Phytotherapy

Michał Graczyk[1a,b], Jarosław Woroń[2,3b,c], Szymon Białka[4e,f], Jan Dobrogowski[5b], Zbigniew Doniec[6c], Wojciech Gola[7e,f], Przemysław Kapała[8b], Anna Julia Krupa[9d], Wojciech Leppert[10g], Anna Przeklasa-Muszyńska[5b], Marcin Siwek[9b,d], Katarzyna Starowicz-Bubak[11b,h], Jerzy Wordliczek[5b], Magdalena Kocot-Kępska[5b]

[a]Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, [b]Polskie Towarzystwo Badania Bólu, [c]Polskie Towarzystwo Fitoterapii, [d]Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, [e]Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii, [f]Polskie Towarzystwo Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu, [g]Polskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej, [h]*International Cannabinoid Research Society* (ICRS)

[1]Katedra Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń, Polska
[2]Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska
[3]Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki, Kraków, Polska
[4]Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska
[5]Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska
[6]Klinika Pneumonologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Rabka-Zdrój, Polska
[7]Zakład Medycyny Ratunkowej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce, Polska
[8]Poradnia Leczenia Bólu, LUX MED Onkologia, Polska
[9]Zakład Psychiatrii Biologicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska
[10]Katedra Medycyny Paliatywnej, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra, Polska
[11]Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polska Akademia Nauk, Kraków, Polska

STRESZCZENIE

Grupa 14 ekspertów reprezentujących Polskie Towarzystwo Badania Bólu, Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, Polskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej, Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polskie Towarzystwo Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu, Polskie Towarzystwo Psychiatryczne i Polskie Towarzystwo Fitoterapii, na podstawie aktualnego przeglądu piśmiennictwa, opracowała stanowisko dotyczące określenia miejsca i roli kannabinoidów w standardach leczenia bólu przewlekłego w Polsce. W trakcie kolejnych spotkań eksperci przeanalizowali dostępne publikacje dotyczące zastosowania konopi medycznych u pacjentów z bólem przewlekłym, ze szczególnym uwzględnieniem przeglądów systematycznych oraz nowszych badań randomizowanych, które nie zostały w nich ujęte. Przeszukano medyczne bazy danych, tj.: *PubMed*, *MEDLINE* oraz *Cochrane*, wprowadzając następujące hasła: „kannabinoidy", „tetrahydrokannabinol (THC)", „kannabidiol (CBD)", „układ endokannabinoidowy (ECS)", „ból przewlekły", „ból u chorych na nowotwór", „ból neuropatyczny", „stwardnienie rozsiane (SM)", „fibromialgia", „farmakoterapia bólu" oraz „postępowanie okołooperacyjne". Analizie poddano publikacje opisujące mechanizmy działania układu endokannabinoidowego oraz wpływ kannabinoidów na receptory CB1 i CB2, jak również inne receptory powiązane z tym układem, istotne z punktu widzenia klinicznego. Wprowadzono pojęcie „endokannabinoidomu (eCBom)", obejmujące nie tylko endokannabinoidy, lecz także białka, enzymy i lipidy współdziałające z układem kannabinoidowym. Wszystkie te elementy mają znaczenie dla zdrowia i dobrostanu, wykraczając poza klasyczne działanie receptorów CB. Podstawą pracy ekspertów była ocena skuteczności kannabinoidów, przede wszystkim CBD i THC, ich potencjału terapeutycznego zależnego od chemotypu (stężenia, składu i proporcji – dominacja THC, zrównoważony THC/CBD lub dominacja CBD), a także możliwych dróg podania preparatów na bazie konopi (CBM/CBPMs). Opracowano również proponowane zasady stosowania kannabinoidów w leczeniu różnych rodzajów bólu przewlekłego, w tym bólu nowotworowego, neuropatycznego, związanego ze stwardnieniem rozsianym, fibromialgią oraz w postępowaniu okołooperacyjnym u pacjentów stosujących CBM. Omówiono najczęściej występujące działania niepożądane kannabinoidów oraz czynniki ryzyka ich wystąpienia. Zwrócono także uwagę na potencjalne interakcje lekowe wynikające z wpływu poszczególnych kannabinoidów na układy enzymatyczne oraz wskazano leki wymagające szczególnego monitorowania klinicznego, przy ich jednoczesnym stosowaniu z kannabinoidami. Przedstawiono również istotne zagadnienia praktyczne i prawne. Stanowisko skierowane jest do lekarzy praktyków różnych specjalności, zajmujących się na co dzień diagnostyką i leczeniem pacjentów z trudnym do opanowania bólem przewlekłym. Eksperci mają nadzieję, że opracowane stanowisko stanie się pomocne w codziennej praktyce klinicznej oraz przyczyni się do poprawy jakości opieki i skuteczności terapii bólu. Jednocześnie podkreślono konieczność prowadzenia dalszych badań, gdyż aktualne dowody naukowe nie nadążają za zmianami legislacyjnymi, opinią publiczną oraz rosnącym zainteresowaniem zarówno komercyjnym, jak i medycznym wykorzystaniem konopi jako terapii wspomagającej, również w kontekście ograniczania stosowania opioidów (tzw. efekt *opioid-sparing*). Obecny stan wiedzy nie potwierdza skuteczności konopi medycznych jako samodzielnego leku przeciwbólowego. Mogą one jednak stanowić element indywidualnie dobranej, wielokierunkowej terapii bólu przewlekłego, szczególnie u pacjentów objętych opieką paliatywną, poprawiając jakość ich życia. Przyszłe badania powinny koncentrować się na standaryzacji dawkowania, porównaniu różnych dróg podania oraz ocenie skuteczności konopi medycznych stosowanych łącznie z uznanymi metodami farmakologicznymi i niefarmakologicznymi.

SŁOWA KLUCZOWE: ból przewlekły, CB1, CB2, farmakoterapia, kannabidiol (CBD), kannabinoidy, stanowisko, tetrahydrokannabinol (THC), układ endokannabinoidowy (ECS)

ABSTRACT

A group of 14 experts representing the Polish Association for the Study of Pain, the Polish Society of Palliative Medicine, the Polish Palliative Care Society, the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, the Polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the Polish Psychiatric Association, and the Polish Society of Phytotherapy developed a position statement on the place and role of cannabinoids in the standards of chronic pain management in Poland, based on a comprehensive and up-to-date review of the literature. During a series of meetings, the experts critically appraised the available evidence on the use of medical cannabis in patients with chronic pain, with particular emphasis on systematic reviews and more recent randomized controlled trials that had not been included in earlier reviews. Major medical databases, including PubMed, MEDLINE, and Cochrane, were searched using the following keywords: "cannabinoids", "tetrahydrocannabinol (THC)", "cannabidiol (CBD)", "endocannabinoid system (ECS)", "chronic pain", "cancer-related pain", "neuropathic pain", "multiple sclerosis (MS)", "fibromyalgia", "pain pharmacotherapy", and "perioperative management". The analysis included publications describing the mechanisms of action of the endocannabinoid system and the effects of cannabinoids on CB1 and CB2 receptors, as well as other receptors functionally associated with this system and clinically relevant. The concept of the endocannabinoidome (eCBome) was introduced, encompassing not only endocannabinoids but also related proteins, enzymes, and lipids that interact with the cannabinoid system. These components are relevant to health and well-being beyond the classical CB receptor--mediated effects. The experts' work focused on evaluating the efficacy of cannabinoids, particularly CBD and THC, their therapeutic potential depending on chemotype (i.e., concentration, composition, and ratio – THC-dominant, balanced THC/CBD, or CBD-dominant), as well as possible routes of administration of cannabis-based medicinal products (CBMPs). Proposed principles for the use of cannabinoids in the management of various types of chronic pain were also developed, including cancer pain, neuropathic pain, pain associated with multiple sclerosis, fibromyalgia, and perioperative management in patients receiving CBM/CBMPs. The most common adverse effects of cannabinoids and the risk factors for their occurrence were discussed. Attention was also given to potential drug–drug interactions resulting from the influence of individual cannabinoids on enzymatic systems, and specific medications requiring careful clinical monitoring when co-administered with cannabinoids were identified. Relevant practical and legal considerations were also presented. This position statement is intended for practicing physicians of various specialties involved in the diagnosis and management of patients with difficult-to-control chronic pain. The experts hope that these recommendations will support everyday clinical practice and improve the quality of care and the effectiveness of pain management. At the same time, the need for further research was emphasized, as current scientific evidence does not keep pace with political changes, public opinion, and the growing commercial and professional interest in the use of medical cannabis as an adjunctive therapy, including its potential opioid-sparing effect. The current state of knowledge does not support the efficacy of medical cannabis as a standalone analgesic. However, it may represent a component of an individually tailored, multimodal approach to chronic pain management, particularly in patients receiving palliative care, with the potential to improve quality of life. Future research should focus on standardizing dosing regimens, comparing different routes of administration, and evaluating the effectiveness of medical cannabis when used in combination with established pharmacological and non-pharmacological therapies.

KEYWORDS: cannabidiol (CBD), cannabinoids, CB1 receptor, CB2 receptor, chronic pain, endocannabinoid system (ECS), pharmacotherapy, position statement, tetrahydrocannabinol (THC)

WPROWADZENIE

Ból przewlekły w Polsce pozostaje istotnym problemem społecznym i zdrowotnym, a także znaczącym wyzwaniem terapeutycznym. W dniu 1 listopada 2017 r. weszła w życie nowelizacja ustawy z dnia 7 lipca 2017 r. o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, wprowadzająca na polski rynek farmaceutyczny surowce farmaceutyczne zawierające THC [103, 213, 214]. Od tego czasu obserwuje się dynamiczny rozwój zarówno zastosowań kannabinoidów w praktyce klinicznej, jak i znaczący wzrost sprzedaży na rynku farmaceutycznym produktów bogatych w THC (szczególnie suszu) [215, 216].

Równolegle wzrasta liczba pytań zadawanych zarówno przez pacjentów i ich rodziny, jak i profesjonalistów w zakresie ochrony zdrowia – szczególnie lekarzy. Zagadnienia wymagające wyjaśnienia dotyczą zasadności, bezpieczeństwa oraz skuteczności terapii opartej na kannabinoidach. Coraz częściej pojawiają się także budzące niepokój doniesienia, odnoszące się do niewłaściwego stosowania THC oraz innych kannabinoidów [37]. Obawy dotyczą również potencjalnego ryzyka działań niepożądanych, w tym interakcji z równocześnie stosowanymi lekami. W związku z powyższym zaistniała potrzeba opracowania przez ekspertów polskich towarzystw naukowych wspólnego stanowiska dotyczącego miejsca i roli kannabinoidów w standardach leczenia bólu przewlekłego w Polsce.

Tab. I. Słownik pojęć i terminów przyjętych przez zespół ekspertów w stanowisku.

CB1	receptor kannabinoidowy typu 1
CB2	receptor kannabinoidowy typu 2
ECS	układ endokannabinoidowy (*endocannabinoid system*)
eCBom	endokannabinoidom – obejmuje nie tylko endokannabinoidy, lecz także białka, enzymy i lipidy, które oddziałują z układem kannabinoidowym
CBD	kannabidiol
THC	Δ9-tetrahydrokannabinol
CBG	kannabigerol
kannabinoidy	to grupa substancji chemicznych o aktywności farmakologicznej wyizolowanych z konopi (*Cannabis* → *Cannabis sativa* L.)
konopie medyczne	surowiec do przygotowania leku recepturowego (→ lek recepturowy), zawierające substancje aktywne o działaniu medycznym / terapeutycznym
marihuana	susz pozyskiwany z roślin z rodzaju konopi (*Cannabis*), zawierający substancje psychoaktywne, stosowany głównie w celach rekreacyjnych (zwykle palony) oraz terapeutycznych (w Polsce przyjęto w ocenie ekspertów nieprawidłową nazwę **marihuana medyczna**)
produkty bogate w THC	to surowce, w których zawartość THC jest równa lub większa od 0,03%, zwykle to produkty/surowce rejestrowane jako zawierające wyższe stężenie THC (obecnie w warunkach polskich to stężenie od 1–80%)
chemotyp	odmiany roślin konopi, które różnią się składem chemicznym, przede wszystkim proporcjami kannabinoidów (np. THC, CBD) oraz terpenów
cannabis-naive	pacjenci, którzy nie otrzymują przewlekle kannabinoidów
non cannabis-naive	pacjenci, którzy otrzymują przewlekle kannabinoidy
CBM	preparaty/leki na bazie konopi (*cannabis-based medicine*) lub *cannabis-based products for medicinal use* (**CBPMs**)

Tab. II. Podział konopi na główne chemotypy, z uwzględnieniem głównych zastosowań terapeutycznych kannabinoidów [28, 67].

THC-dominujący (chemotyp I)	THC/CBD zrównoważony 1:1 (chemotyp II)	CBD-dominujący (chemotyp III)
łagodzenie bólu przewlekłego (głównie neuropatycznego)	leczenie wspomagające spastyczności w stwardnieniu rozsianym (SM)	działanie anksjolityczne (szczególnie w lęku społecznym)
stymulacja apetytu u pacjentów z HIV i chorobą nowotworową	ból nowotworowy (mieszany przewlekły ból)	kontrola napadów w lekoopornej padaczce
poprawa jakości snu (np. zmniejszenie częstości koszmarów w PTSD)	choroba Alzheimera	neuroprotekcja (np. po urazach mózgu, drżenia w chorobie Parkinsona)
redukcja nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią (CINV)	zespół Tourette'a	działanie przeciwzapalne, np. zapalenie jelita (*colitis*), ból z komponentem zapalnym
objawy depresyjne w chorobach przewlekłych (skuteczne głównie niskie dawki)	objawy depresyjne w chorobach przewlekłych (skuteczne głównie niskie dawki THC)	działanie antyoksydacyjne
zaburzenia lękowe (niskie dawki THC – działanie przeciwlękowe, wyższe prolękowe)		badania nad leczeniem zaburzeń używania substancji (np. OUD)
		redukcja objawów psychotycznych (np. w chorobie Parkinsona)

CBD – kannabidiol, CINV – nudności i wymioty wywołane chemioterapią, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, MS – stwardnienie rozsiane, OUD – zaburzenie związane z używaniem opioidów, PTSD – zespół stresu pourazowego, THC – tetrahydrokannabinol

Celem ujednolicenia nomenklatury w stanowisku przyjęto słownik pojęć i terminów, które ujęto w tabeli I, w tabeli II zaś przedstawiono obecnie przyjęty podział konopi, głównie z uwagi na zawartość pierwszorzędowych kannabinoidów CBD i THC.

WSTĘP

Historia medycznego zastosowania konopi („marihuany")

Korzystanie z konopi w celach medycznych ma tysiącletnią historię, a najstarsze zapisy pochodzą ze starożytnych Chin sprzed około 4000 lat [184]. Wykorzystywano je do łagodzenia bólu i leczenia różnych dolegliwości w kulturach starożytnych, takich jak Chiny, Egipt i Indie. W XIX wieku William B. O'Shaughnessy wprowadził konopie do medycyny zachodniej, co doprowadziło do ich stosowania w leczeniu wielu dolegliwości. Wysiłki mające na celu wyizolowanie aktywnych składników konopi rozpoczęły się w XIX wieku, jednak przełomowe odkrycia nastąpiły dopiero w połowie XX wieku. Kannabidiol (CBD) został odkryty w 1940 roku przez Rogera Adamsa, który przez wiele lat nie zdawał sobie sprawy ze swojego niezwykłego sukcesu. Kluczowy punkt zwrotny w nowoczesnych badaniach nad konopiami nastąpił w 1964 roku, kiedy izraelscy naukowcy – Raphael Mechoulam i Yechiel Gaoni – wyizolowali i zidentyfikowali tetrahydrokannabinol (THC). Mechoulam nie tylko odkrył THC, lecz także zidentyfikował stereochemię CBD i THC, co wykazało bezpośredni związek między kannabinoidami a euforycznymi efektami związanymi z używaniem konopi.

Odkrycie klasycznego układu endokannabinoidowego (ECS)

Psychoaktywne efekty *Cannabis sativa* L. są głównie mediowane przez neuronalne receptory CB1, podczas gdy jego terapeutyczne właściwości immunologiczne – przez receptory CB2. Zidentyfikowano dwa endokannabinoidy: N-arachidonoiloetanoloamid (anandamid, AEA) i 2-arachidonoiloglicerol (2-AG). Ich działanie na CB1 i CB2 zostało dokładnie scharakteryzowane, a ich produkcja i inaktywacja wyjaśniona. To, co dzisiaj uznajemy za pewnik, rozpoczęło się od przełomu w 1988 roku, kiedy naukowcy ze Szkoły Medycznej Uniwersytetu w St. Louis ustalili, że mózg szczura ma miejsca receptorowe, aktywowane przez THC [46]. Allyn Howlett i William Devane zidentyfikowali i sklonowali receptor kannabinoidowy CB1 [122], który okazał się o wiele lepiej reprezentowany w mózgach ssaków niż jakikolwiek inny receptor sprzężony z białkiem G (GPCR). To odkrycie sprawiło, że naukowcy zdali sobie sprawę, że musi istnieć endogenny związek podobny do THC, który oddziałuje poprzez te receptory. Rozpoczęto poszukiwania wewnętrznego wyzwalacza CB1.

W 1992 roku badacze z Uniwersytetu Hebrajskiego w Jerozolimie – Raphael Mechoulam, William Devane i Lumir Hanus – wyizolowali z tkanki mózgowej świni nowy lipidowy neurotransmiter, który wiąże się z receptorem CB1. Nazwali go „anandamidem" na podstawie sanskryckiego słowa oznaczającego „błogość", sugerującego jego wpływ na nastrój [47]. Mimo że anandamid i THC nie mają podobnej struktury molekularnej, zachowują się w podobny sposób, gdy wiążą się z receptorem CB1. W 1993 roku naukowcy zidentyfikowali drugi typ receptora kannabinoidowego, CB2, który jest obecny w całym układzie odpornościowym, obwodowym układzie nerwowym, tkankach metabolicznych i wielu narządach wewnętrznych. Odkrycie opublikowane w *Nature* w 1993 roku [133], „rzuciło nowe światło" na to, w jaki sposób sygnalizacja kannabinoidowa reguluje stan zapalny i dlaczego terapia kannabinoidami może być pomocnym leczeniem w przypadku wielu chorób autoimmunologicznych.

Innym ważnym izraelskim wkładem w tę dziedzinę było odkrycie przez Mechoulama i jego zespół, równolegle z niezależnymi badaniami japońskich naukowców [176], 2-arachidonoiloglicerolu (2-AG) w 1995 roku [124, 176]. W porównaniu z AEA, 2-AG okazał się bardziej skuteczny, rozpowszechniony i szerzej wyrażany w całym organizmie. Poziomy 2-AG w ludzkim mózgu są około 170 razy wyższe [174] niż poziomy AEA, a 2-AG wiąże się skutecznie z obydwoma receptorami kannabinoidowymi, CB1 i CB2. AEA i 2-AG są lipidowymi neurotransmiterami, które sygnalizują w całym mózgu i ciele, pomagając utrzymać wewnętrzną homeostazę w zmieniających się warunkach środowiskowych.

Enzymy metaboliczne – odkrycie FAAH i MAGL

Ten złożony i plejotropowy endogenny system sygnalizacyjny składa się również z białek i enzymów odpowiedzialnych za regulację poziomów endokannabinoidów oraz ich działania na receptory. Endokannabinoidy są tworzone i rozkładane przez różne biosyntetyczne i kataboliczne enzymy, które powstają, gdy są potrzebne, a następnie są degradowane po spełnieniu swojego zadania [175]. AEA jest degradowany przez amidohydrolazę kwasów tłuszczowych (FAAH) [57], podczas gdy 2-AG jest dezaktywowany głównie przez lipazę monoacyloglicerolową (MAGL). Struktura molekularna FAAH została scharakteryzowana przez Bena Cravatta w 1996 roku, a rok później grupa Di Marzo zidentyfikowała MAGL jako kluczowy enzym degradujący dla 2-AG [21].

Endokannabinoidom (eCB) – współczesny pogląd na układ endokannabinoidowy

Dwa podtypy receptorów kannabinoidowych, wraz z AEA, 2-AG i ich biosyntetycznymi oraz degradacyjnymi enzymami, stanowiły podstawowe składniki klasycznego (kanonicznego) układu endokannabinoidowego, który moduluje większość funkcji biologicznych. Do tej pory dowiedzieliśmy się znacznie więcej o układzie endokannabinoidowym i jego interakcjach z wieloma innymi cząsteczkami sygnalizacyjnymi lipidów oraz sieciami receptorów, co daleko wykracza poza pierwotne odkrycia receptorów CB1 i CB2 [10].

FARMAKOLOGIA FITOKANNABINOIDÓW

Cannabis sativa L. jest bogatym źródłem bioaktywnych związków, z ponad 538 metabolitami wtórnymi zidentyfikowanymi

do 2005 roku [52]. Ich liczba wzrosła z powodu odnowionego zainteresowania, ale wiele z tych związków pozostaje biologicznie niescharakteryzowanych ze względu na kontrowersyjną historię rośliny, aspekty prawne i kwestie regulacyjne [8, 155]. Głównymi bioaktywnymi związkami są fitokannabinoidy, które mogą oddziaływać z receptorami kannabinoidowymi (CB1, CB2) lub mają podobną strukturę chemiczną [61]. Zidentyfikowano ponad 90 fitokannabinoidów, które różnią się w zależności od chemotypu konopi [8, 61], takich jak Δ9-THC, CBD, CBG i CBC [91, 186]. Ich stężenia zależą od wieku rośliny, warunków wzrostu oraz przechowywania. THC, na przykład, osiąga szczytowe stężenie w fazie kwitnienia i wymaga zoptymalizowanej uprawy, aby zapewnić spójność do celów medycznych [8].

Główne fitokannabinoidy

Δ9-tetrahydrokannabinol (THC) jest głównym psychoaktywnym składnikiem [85] działającym zarówno na receptory kannabinoidowe, jak i niekannabinoidowe. THC wykazuje zmienną skuteczność jako agonista lub antagonista w różnych systemach, w tym na receptory CB1 i CB2, kanały wapniowe typu T i kanały TRPA1. Jest stosowany terapeutycznie w leczeniu nudności, anoreksji oraz stwardnienia rozsianego. Kannabidiol (CBD), niepsychoaktywny związek, działa jako antagonista lub odwrotny agonista o niskiej sile działania na receptory CB1 i CB2 [57]. Hamuje wiele kanałów jonowych i receptorów, co budzi pytania o jego specyficzność terapeutyczną, ponieważ dawki kliniczne dają niższe stężenia w osoczu niż w badaniach *in vitro*. CBD jest zatwierdzone do leczenia zespołu Dravet, zespołu Lennoxa-Gastauta oraz stwardnienia guzowatego [48, 105]. Kannabigerol (CBG) jest prekursorem w biosyntezie kannabinoidów [59]. Wykazuje niskie powinowactwo do receptorów CB1 i CB2 oraz działa jako agonista TRPA1 i antagonista 5-HT1A, co przyczynia się do efektów przeciwwymiotnych [153]. Kannabichromen (CBC), jeden z najobficiej występujących kannabinoidów, aktywuje TRPA1 i TRPV3, ale dostępne są ograniczone dane na temat jego aktywności na receptorach kannabinoidowych [123].

Inne fitokannabinoidy (tzw. *minor phytocannabinoids*)

„Wielka czwórka" fitokannabinoidów przyćmiła badania nad innymi kannabinoidami, takimi jak: kannabinol (CBN), (-)-Δ9-tetrahydrocannabidivarin (THCV) i (-)-trans-Δ9-tetrahydrocannabiphorol (THCP), a także kannabidiwaryna (CBDV). Związki te są mniej zbadane, ale mogą mieć znaczący potencjał terapeutyczny.

CBN jest produktem utleniania THC, wykazującym słabą aktywność na receptorach CB1 i CB2 oraz TRPA1. THCV działa jako częściowy agonista na receptor CB2 i antagonista na CB1, z potencjalnym działaniem przeciwpsychotycznym. THCP, niedawno odkryty związek, jest silniejszy niż THC, wykazując silne efekty kannabinomimetyczne w badaniach *in vivo*.

RECEPTORY KANNABINOIDOWE I INNE CELE ECS

Biologiczne efekty fitokannabinoidów są głównie mediowane przez ich interakcję z określonymi receptorami. Te receptory, wraz z endogennymi kannabinoidami oraz enzymami zaangażowanymi w ich produkcję i rozkład, tworzą układ endokannabinoidowy.

Klasyczne receptory kannabinoidowe

Pomimo licznych prób rozszerzenia zakresu receptorów kannabinoidowych, obecnie scharakteryzowano dwa typy: CB1 (receptor kannabinoidowy typu 1) i CB2 (receptor kannabinoidowy typu 2).

Geny, struktura i szlaki molekularne

Receptory kannabinoidowe są definiowane przez sekwencje aminokwasów i rozmieszczenie w różnych tkankach [86, 100]. CB1, kodowany przez gen *CNR1* [180], został po raz pierwszy sklonowany u szczurów [122], a później zidentyfikowany u ludzi i myszy [33, 60]. CB2 został sklonowany z tkanek ludzkich [133] i wykazuje około 44% homologię z CB1. Oba receptory należą do rodziny receptorów sprzężonych z białkami G [130]. Aktywacja CB1 i CB2 hamuje cyklazę adenylanową, co zmniejsza poziom cAMP i aktywność kinazy białkowej A (PKA) [86], a także może wpływać na poziomy wapnia poprzez fosfolipazę C. Receptory te mogą być fosforylowane przez kinazy receptorów białek G (GRK), co prowadzi do aktywacji szlaków MAPK, w tym ERK1/2 i JNK [43].

Rola i rozmieszczenie w tkankach

CB1 występują głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), szczególnie w obszarach związanych z modulacją bólu, pamięcią i apetytem, z niższą ekspresją w tkankach obwodowych, takich jak wątroba [15] i przewód pokarmowy [49]. CB2 obecne są głównie w komórkach układu odpornościowego [20] i tkankach obwodowych, takich jak śledziona i wątroba [20], odgrywają rolę w odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Chociaż CB2 występują w mniejszej ilości w OUN, są obecne w mikrogleju oraz niektórych obszarach mózgu, co sugeruje ich udział w procesach neurozapalnych [118]. Kluczowe role receptorów CB1 i CB2 zebrano w tabeli III.

Cele związane z endokannabinoidami

Termin „endokannabinoidom" (eCBom) obejmuje nie tylko endokannabinoidy, lecz także białka, enzymy i lipidy, które oddziałują z układem kannabinoidowym [188]. Te elementy odgrywają istotną rolę w zdrowiu i dobrostanie, wpływając na cele wykraczające poza klasyczne receptory, takie jak receptory przejściowego potencjału (TRPV1, TRPV2, TRPA1, TRPM8) i receptory metabotropowe (GPR55, GPR6, GPR12) [3, 47, 146, 208].

Tab. III. Kluczowe role receptorów kannabinoidowych CB1 oraz CB2.

Kluczowe role CB1
neurotransmisja: regulacja uwalniania neuroprzekaźników, wpływająca na poznanie, nastrój i kontrolę ruchową [179]
modulacja bólu: tłumienie sygnałów bólowych [173]
regulacja apetytu: stymulowanie głodu przez podwzgórze [202]
metabolizm energetyczny: wpływ na produkcję tłuszczu i zużycie energii [191]
neuroprotekcja: redukcja uszkodzeń neuronów w chorobach neurodegeneracyjnych [202]
Kluczowe role CB2
modulacja układu odpornościowego: wpływ na reakcje immunologiczne, takie jak produkcja cytokin [186]
działanie przeciwzapalne: redukcja stanu zapalnego w schorzeniach, takich jak choroby autoimmunologiczne [30]
neuroprotekcja: redukcja neurozapalenia w OUN [205]
zdrowie kości: regulacja metabolizmu kości [151]
funkcje przewodu pokarmowego: modulacja motoryki jelit i stanu zapalnego [204]

TRPV1

TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*) to nieselektywny kanał kationowy, obecny w neuronach czuciowych, który reaguje na bodźce, takie jak ciepło, kapsaicyna oraz kwasowość. Jego aktywacja prowadzi do napływu wapnia i uwalniania neuropeptydów, takich jak substancja P i CGRP, które wpływają na odczuwanie bólu. Anandamid (AEA) aktywuje TRPV1, wywołując odczucia bólu i ciepła [119, 157, 179]. Co ciekawe, aktywacja receptorów CB1 moduluje funkcję TRPV1 [206], zmniejszając wrażliwość na bodźce bólowe. Interakcja między TRPV1 a endokannabinoidami jest złożona, obejmuje modulację bólu, a hamowanie FAAH zwiększa poziom anandamidu i aktywację TRPV1.

GPR55

GPR55 to tzw. receptor sierocy (*orphan receptor*) obecny w OUN, tkankach obwodowych i komórkach układu odpornościowego [116]. Początkowo uważano, że jest receptorem kannabinoidowym, jednak GPR55 nie reaguje na THC. Badania sugerują, że GPR55 może regulować uwalnianie neuroprzekaźników, percepcję bólu, gęstość kości, stany zapalne i proliferację komórek rakowych. Chociaż jego endogenny ligand nie jest znany, lizofosfatydyloinozytol (LPI) został zaproponowany jako potencjalny agonista [143].

BADANIA NAD THC, CBD I CBG W KONTEKŚCIE BÓLU OSTREGO I PRZEWLEKŁEGO

Wczesne badania

W 1940 roku Roger Adams jako pierwszy wyizolował CBD z konopi, jednak jego właściwości przeciwbólowe nie były jeszcze w pełni zrozumiane. Wczesne badania sugerowały, że CBD może działać przeciwzapalnie, co potencjalnie mogłoby łagodzić ból związany ze stanami zapalnymi. Dopiero w 1964 roku Raphael Mechoulam wyizolował i zidentyfikował strukturę THC [58], co zapoczątkowało badania nad jego działaniem psychoaktywnym oraz potencjalnym wpływem na OUN, w tym na modulację bólu. Odkrycia te położyły podwaliny pod przyszłe badania nad terapeutycznym zastosowaniem kannabinoidów, szczególnie w kontekście bólu.

THC a ból

Badania na zwierzętach w latach 60. wykazały, że THC ma działanie przeciwbólowe, szczególnie w kontekście bólu neuropatycznego. W eksperymentach z gryzoniami THC zmniejszało odczuwanie bólu poprzez działanie na receptory kannabinoidowe w mózgu. Jednym z pierwszych badań badających rolę THC w łagodzeniu bólu było badanie przeprowadzone przez Noyes i wsp. w 1974 roku [141] oraz kontynuowane w latach 80. Stwierdzono, że THC w dawkach 10 mg zapewnia znaczną ulgę w bólu u pacjentów z bólem nowotworowym, porównywalną do kodeiny. Badania te dostarczyły wczesnych dowodów, że THC może być alternatywą dla opioidów, co w nowszych badaniach nie znalazło potwierdzenia.

CBD a ból

W latach 70. i 80. badania nad CBD wskazywały na jego potencjał jako środka przeciwzapalnego, który mógłby być użyteczny w leczeniu przewlekłego bólu zapalnego, choć efekty przeciwbólowe CBD były mniej zbadane niż THC [198].

CBG – wstępne badania

CBG, wyizolowany przez Mechoulama i Gaoniego w 1964 roku [58], w latach 60. i 70. nie przyciągnął tak dużej uwagi, jak

THC i CBD. Jego potencjalne działanie przeciwbólowe było mało zbadane w tym okresie.

CBDV

Völlner wraz z współpracownikami wyizolował CBDV w 1969 roku. Podobnie jak CBG początkowo nie stanowił potencjalnego celu badań naukowych, a w konsekwencji przez kolejne 40 lat opublikowano niewiele informacji na temat jego farmakologii i sposobu działania. Ze względu na lipofilność oraz przenikanie przez barierę krew–mózg badania nad CBDV skupiały się na ocenie zdolności modulowania chorób neurologicznych, takich jak padaczka dziecięca oraz autyzm. Początkowo właściwości przeciwbólowe nie stanowiły głównego nurtu badań.

Dronabinol (syntetyczny THC)

Pod koniec lat 70. wprowadzono dronabinol, syntetyczną wersję THC do leczenia nudności i wymiotów związanych z chemioterapią, a także łagodzenia bólu.

Na przełomie lat 70. i 80. wykazano, że THC wykazuje silne właściwości przeciwbólowe, zwłaszcza w bólu neuropatycznym i nowotworowym, co stanowiło punkt wyjścia do dalszych badań klinicznych nad jego potencjalnym zastosowaniem jako alternatywy dla opioidów w leczeniu przewlekłego bólu.

Nowsze badania (ostatnie 10–15 lat)

THC a ból przewlekły

Manuel Guzmán jest jednym z czołowych badaczy, którzy badali wpływ THC na komórki nowotworowe i ból związany z rakiem. Jego prace z początku lat 2000 otworzyły nowe ścieżki badań nad potencjalnym terapeutycznym zastosowaniem THC zarówno jako środka przeciwnowotworowego, jak i w leczeniu bólu nowotworowego.

W badaniu opublikowanym przez Guzmána w 2003 roku, dotyczącego działania THC na pacjentów z bólem nowotworowym, wykazano, że THC ma działanie przeciwnowotworowe i przeciwbólowe. THC, działając na receptory kannabinoidowe CB1 i CB2, nie tylko łagodził ból, lecz także miał potencjalne działanie przeciwnowotworowe poprzez hamowanie wzrostu komórek rakowych, głównie dzięki regulacji sygnalizacji komórkowej prowadzącej do apoptozy (programowanej śmierci komórkowej) [75]. Te odkrycia Guzmána zainicjowały falę badań nad możliwymi terapeutycznymi zastosowaniami THC w leczeniu raka i bólu pochodzenia nowotworowego.

Wiele badań przeprowadzonych na gryzoniach wykazało skuteczność THC w leczeniu objawów bólu, takich jak allodynia mechaniczna czy termiczna, bądź w różnych modelach bólu neuropatycznego (uszkodzenie nerwów, neuropatia po chemioterapii, neuropatia cukrzycowa). THC powoduje obniżenie poziomu eksperymentalnego bólu neuropatycznego wywołanego przez leki przeciwnowotworowe, m.in. paklitaksel czy cisplatyna [170]. Należy zauważyć, że w badaniach na gryzoniach THC wykazuje silne działanie przeciwbólowe, a przy wysokich dawkach praktycznie znosi zachowania bólowe. Pomimo wysokiej skuteczności w modelach eksperymentalnych, THC wykazuje stosunkowo małe okno terapeutyczne po podaniu doustnym [128]. Zastosowaniu dużych dawek THC towarzyszą skutki uboczne, takie jak: katalepsja, zaburzona koordynacja ruchowa, ospałość i hipotermia [23]. Badania na zwierzętach wskazują, że chociaż THC jest wysoce skuteczne w zmniejszaniu objawów bólu neuropatycznego, występuje to w dawkach, przy których obserwuje się znaczne skutki uboczne. W rzeczywistości odpowiadałoby to stosunkowo wysokim dawkom w badaniach klinicznych, przy których zgłaszano nietolerowane działania niepożądane [170].

Nabiksimol a ból u chorych na nowotwory

Nabiksimol (Sativex®) jest połączeniem dwóch związków THC oraz CBD, w stosunku 1:1. W jednym z badań klinicznych, które zostało przeprowadzone w 2013 roku przez Johnson i wsp. na pacjentach z bólem nowotworowym opornym na opioidy, stwierdzono, że nabiksimol zapewnia umiarkowaną, ale istotną ulgę w bólu u pacjentów cierpiących na przewlekły ból związany z nowotworem [95]. Badanie to było bezpośrednim kontynuowaniem wniosków Guzmána, potwierdzającym efektywność THC w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego u zwierząt, zwłaszcza w połączeniu z CBD [62].

THC wykazuje znacznie silniejsze działanie przeciwbólowe w porównaniu do CBD. Niemniej działania niepożądane wykluczają jego kliniczne zastosowanie. Natomiast jednoczesne podawanie THC i CBD zapewnia ponad 200-krotny wzrost skuteczności małych dawek, bez zaobserwowanych działań niepożądanych (tylko duże dawki podawane jednocześnie powodowały działania niepożądane, podobne do tych obserwowanych w przypadku samego THC) u zwierząt [32]. W kilku badaniach bólu neuropatycznego, który wywołano paklitakselem u gryzoni, jednoczesne podawanie CBD i THC wzmacniało efekt niskich, nieskutecznych dawek każdego z nich podawanych osobno [102]. Podawanie nabiksimolu nie tylko może zmniejszyć skuteczną dawkę podawanych związków, lecz także zmniejsza negatywne skutki THC [170]. Wykazano, że dootrzewnowe podanie nabiksimolu hamuje rozwój neuropatii obwodowej oraz zmniejsza allodynię mechaniczną i termiczną [102, 111]. Badania przedkliniczne wykazały znaczą ulgę w w modelu neuropatii, praktycznie przy braku skutków ubocznych.

Wyniki badań na gryzoniach zostały potwierdzone w badaniach klinicznych dotyczących stosowania nabiksimolu w przewlekłym bólu towarzyszącym chorobie nowotworowej. Nabiksimol nie tylko uśmierzał ból i poprawiał komfort życia, lecz także zmniejszał stosowane dawki opioidów, co nabiera szczególnej wagi w szerzącym się kryzysie opioidowym.

Badania kliniczne potwierdziły również wcześniejsze wnioski, że nabiksimol ma działanie przeciwbólowe, gdy jest stosowany jako terapia uzupełniająca w populacji pacjentów onkologicznych z bólem słabo reagującym na opioidy [149]. W innych badaniach podawanie nabiksimolu pacjentom z bólem nowotworowym opornym na opioidy nie wykazywało znacznej analgezji, ale poprawiało komfort życia [173, 187]. Ponadto długotrwałe stosowanie THC/CBD cechowało się zadowalającym profilem bezpieczeństwa oraz bez obserwowanego rozwoju tolerancji na efekt przeciwbólowy. Pacjenci, którzy kontynuowali stosowanie badanego leku, nie starali się zwiększać dawki tego lub innego leku przeciwbólowego w miarę upływu czasu, co sugeruje, że uzupełniające stosowanie kannabinoidów w bólu związanym z rakiem może przynieść liczne korzyści [95].

CBD a ból

Najnowsze badania przedkliniczne wykazały, że CBD ma silne właściwości przeciwzapalne, co czyni go potencjalnie skutecznym środkiem w leczeniu przewlekłego bólu zapalnego. Badanie z 2014 roku przeprowadzone na gryzoniach wykazało, że CBD znacząco zmniejsza nadwrażliwość bólową i ma duży potencjał w leczeniu bólu neuropatycznego i zapalnego [198]. W przeciwieństwie do THC, CBD nie wywołuje efektów psychoaktywnych, co czyni go bardziej atrakcyjnym lekiem dla pacjentów z przewlekłym bólem. Zrozumienie roli CBD w leczeniu bólu ciągle ewoluuje, a badania na zwierzętach dostarczają dowodów na to, że CBD osiąga swoje działanie przeciwbólowe poprzez interakcje i modulację układu endokannabinoidowego, zapalnego i nocyceptywnego. W różnych zwierzęcych modelach bólu zapalnego wykazano, że CBD zmniejsza objawy bólu o podłożu zapalnym oraz obrzęk czy allodynię [129]. Mechanizm działania przeciwzapalnego skupia się głównie na przywróceniu homeostazy w stężeniu substancji zaangażowanych w proces zapalny. Jedną z tych substancji jest prostaglandyna E2 (PGE2), powstająca w wyniku aktywności cyklooksygenaz [129]. Konsekwencją zmniejszania poziomu PGE2, poziomu cytokin prozapalnych oraz cyklooksygenazy, a także wzrostu uwalniania cytokin przeciwzapalnych jest zmniejszenie odczuwania bólu o podłożu zapalnym [97]. Oprócz wpływu na poziom cytokin CBD odgrywa ważną funkcję w hamowaniu proliferacji oraz indukcji apoptozy limfocytów T [9]. Wiadomo, że komórki układu odpornościowego wykazują ekspresję receptorów kannabinoidowych. Nasilona ekspresja CB2 na aktywowanych makrofagach znacznie wzrasta podczas stanu zapalnego. W związku z tym można oczekiwać, że kannabinoidy będą odgrywać znaczącą rolę w regulacji procesu zapalnego [93]. Łagodzenie przewlekłego bólu o podłożu zapalnym po podaniu CBD zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo zostało potwierdzone w różnych modelach zwierzęcych [129]. W modelu choroby zwyrodnieniowej stawów (OA), wywołanej poprzez wstrzyknięcie monojodooctanu sodu (MIA) do przestrzeni stawowej, podanie CBD zależnie od dawki zmniejszyło dolegliwości bólowe, a także zainicjowany stan zapalny. Dodatkowo profilaktyczne podawanie CBD zapobiegło rozwojowi bólu stawów i wywarło działanie neuroprotekcyjne [147]. W innym modelu zapalenia stawu kolanowego, wywołanego całkowitym adiuwantem Freunda, przezskórny żel zawierający CBD stosowany przez 4 dni zależnie od dawki zmniejszał obrzęk stawów, wyniki oceny postawy kończyny, pogrubienie błony maziowej i ból u zwierząt. Ponadto czynniki prozapalne (CGRP, OX42 i TNFa) zostały zredukowane w rdzeniu kręgowym i zwojach korzeni grzbietowych [77]. Podobne wyniki otrzymano w innych modelach zwierzęcych OA. Dodatkowo najnowsze badanie Lowina i wsp. wykazało, że w hodowli *in vitro* ludzkich fibroblastów błony maziowej z reumatoidalnym zapaleniem stawów CBD preferencyjnie działa na prozapalne (aktywowane) fibroblasty błony maziowej, co sugeruje potencjalne działanie przeciwzapalne [115]. Przykładem stosowania CBD w leczeniu bólu towarzyszącemu zapaleniu stawów może być badanie kliniczne z udziałem pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, autoimmunologicznym zapaleniem stawów lub reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wyniki badań wykazały, że wielu uczestników doświadczyło ulgi w bólu po zastosowaniu CBD. Ponadto pacjenci stosujący CBD na ból stawów zmniejszyli liczbę przyjmowanych preparatów lub przerwali przyjmowanie innych leków przeciwbólowych ze względu na pozytywne efekty badanego leku. Pomimo korzystnych efektów CBD konieczne są dalsze badania w szczególności dotyczące mechanizmu działania [106].

W odróżnieniu od efektów przeciwbólowych opioidów, kannabinoidy mogą modulować poznawcze i emocjonalne aspekty percepcji bólu poprzez wpływ na liczne receptory CB1 w hipokampie. Podobnie obecność receptorów CB2 w szlakach neuronalnych związanych z bólem oznacza, że kannabinoidy mogą wpływać na przetwarzanie i percepcję bólu [106]. Badanie kannabinoidów jako alternatywy dla opioidów w leczeniu bólu wymaga dogłębnego zrozumienia złożonych interakcji między kannabinoidami a układem endokannabinoidowym oraz ich konkretnego wpływu na szlaki bólowe. W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na różnych modelach bólu neuropatycznego u gryzoni wykazano działanie przeciwbólowe CBD [31, 32]. Wyniki tych badań zostały potwierdzone również u ludzi. Pacjenci przyjmujący doustnie CBD doświadczyli znacznej ulgi w bólu przewlekłym o podłożu neuropatycznym [192]. Jednak nowsze badanie nie potwierdziło skuteczności CBD w niwelowaniu tego rodzaju bólu [212]. Natomiast podawane miejscowo CBD zmniejsza zlokalizowany ból związany z obwodową neuropatią [205]. Jednakże dowody potwierdzające terapeutyczne korzyści leczenia bólu neuropatycznego CBD nadal nie zostały ustalone.

CBD jest dobrze tolerowanym i bezpiecznym związkiem wywierającym działanie przeciwbólowe w różnych zwierzęcych modelach bólu, a także w badaniach klinicznych (dane niejednoznaczne). W większości badań na zwierzętach wykazano, że CBD wywiera działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne,

zmniejszając hiperalgezję oraz mechaniczną i termiczną allodynię poprzez różne drogi podania.

CBG a ból

Choć CBG zostało zbadane w mniejszym stopniu niż CBD czy też THC, badania przeprowadzone w ostatnich latach sugerują jego potencjał w leczeniu bólu trzewnego i zapalnego. W badaniu z 2013 roku wykazano, że CBG redukuje ból związany z zapaleniem jelit u myszy, co sugeruje, że może mieć zastosowanie w leczeniu bólu o podłożu zapalnym [25]. Poszukując przyczyny takiego działania w badaniach *in vitro*, stwierdzono, że CBG zwiększa ekspresję Nrf-2 (*nuclear factor 2-related factor 2*), a w konsekwencji zwiększa obronę antyoksydacyjną komórek, zmniejsza stan zapalny i stres oksydacyjny [74]. Na podstawie tych wyników ukierunkowano badania nad CBG w stronę procesów neurodegeneracyjnych oraz stanów patologicznych, w których neurozapalenie i stres oksydacyjny odgrywają główną rolę. Właściwości przeciwzapalne badanego związku są również wykorzystywane w badaniach nad bólem o podłożu zapalnym. Jak wykazano w badaniach na gryzoniach CBG może być wykorzystywane do wyciszenia chorób o podłożu zapalnym, w tym o podłożu autoimmunologicznym, gdyż zmniejsza poziom autoprzeciwciał. Przykładem takiego działania jest złagodzenie bólu i stanu zapalnego w mysim modelu choroby zwyrodnieniowej stawów [74]. Działanie przeciwbólowe CBG było porównywalne z działaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u myszy ze złamaniami kości piszczelowej, a dodatkowo wspomaga gojenie złamania na każdym jego etapie [99]. Podobnie w stanach zapalnych jelit u myszy CBG obniża markery procesu zapalnego: zmniejsza stosunek masy jelita grubego do długości jelita grubego, aktywność mieloperoksydazy i ekspresję iNOS, a także zwiększa aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (*superoxide dismutase*, SOD) oraz normalizuje zmiany interleukiny-1β, interleukiny-10 i interferonu-γ związane z podawaniem czynnika zapalnego. Podsumowując, CBG osłabia stan zapalny jelita grubego u myszy, a w konsekwencji zmniejsza zachowania bólowe [25]. Wykazano, że działanie przeciwbólowe CBG nie różni się istotnie od efektów uzyskiwanych przy zastosowaniu klasycznych leków przeciwbólowych, takich jak indometacyna, aspiryna czy ibuprofen [200]. Jednocześnie pojawiają się przesłanki sugerujące, że miejscowe podanie CBG może zwiększać jego skuteczność terapeutyczną. Mechanizm przeciwbólowego działania CBG nie jest w pełni poznany i obejmuje prawdopodobnie interakcje z receptorami kannabinoidowymi, α2-adrenergicznymi oraz kanałami TRP (m.in. TRPA1 i TRPV1) [114, 193]. Dodatkowo aktywacja receptora CB2 skutkuje uwalnianiem związku wspomagającego działanie przeciwbólowe, czyli β-endorfiny [200]. Ponadto CBG zmniejsza stan zapalny poprzez hamowanie enzymów biorących udział w produkcji prostaglandyn [129]. W najnowszych badaniach oceniano również wpływ CBG na ból neuropatyczny, uzyskując obiecujące wyniki. W mysim modelu neuropatii obwodowej wywołanej cisplatyną lub paklitakselem (model bólu neuropatycznego indukowanego chemioterapią) CBG osłabiło odpowiedź bólową. Wykazano, że efekt ten był częściowo pośredniczony przez receptory α2-adrenergiczne (α2AR) i receptor CB1 [163]. Inne badania wykazały podobne korzystne efekty CBG w modelu neuropatii u myszy [81, 109, 134]. Wielokrotne podawanie CBG w mysim modelu neuropatii obwodowej zmniejszało allodynię [109, 134]. Wyniki badań stanowią ważny punkt wyjścia do przyszłych prac nad badaniem potencjalnych korzyści terapeutycznych CBG. Należy zwrócić uwagę, że przedstawione wyniki badań na gryzoniach należy potwierdzić w badaniach klinicznych. Mimo że brakuje danych dotyczących działań niepożądanych stosowania CBG w sposób przewlekły [134], to jego profil analgetyczny może być istotny do leczenia objawowego i potencjalnych korzyści prozdrowotnych [69].

CBDV a ból

Obecnie kannabidiwaryna (CBDV) cieszy się dużym zainteresowaniem jako związek w leczeniu padaczki oraz zaburzeń ze spektrum autyzmu. Swoje działanie CBDV zawdzięcza zdolności do przenikania przez barierę krew–mózg. Nowym kierunkiem badań nad CBDV jest jego działanie przeciwbólowe. Jednakże CBDV nie uśmierza ostrego bólu oraz w niewielkim stopniu wpływa na poziom bólu przewlekłego u myszy [162]. Działanie przeciwbólowe CBDV obejmuje głównie ból o podłożu zapalnym, a także nasilanie działania opioidów [195]. Głównym mechanizmem działania CBDV jest hamowanie procesu zapalnego poprzez modulację sygnalizacji receptora Toll-podobnego (TLR) [195]. CBDV wiąże się z białkiem MD2, będącym koreceptorem TLR4, co prowadzi do zahamowania sygnalizacji zależnej od TLR4, w tym aktywacji jądrowego czynnika kappa B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF-κB) oraz kinaz aktywowanych mitogenami (*Mitogen-Activated Protein Kinases,* MAPK), a w konsekwencji do zmniejszenia produkcji cytokin prozapalnych [169]. W efekcie CBDV poprawił analgezję wywołaną morfiną poprzez specyficzne hamowanie przewlekłej aktywacji gleju wywołanej morfiną i ekspresji czynników prozapalnych w jądrze półleżącym (NAc) mózgu u badanych zwierząt [197]. Jak wiadomo morfina powoduje aktywację gleju, co prowadzi do nasilenia procesu zapalnego. W konsekwencji dochodzi do upośledzenia działania przeciwbólowego morfiny i rozwoju tolerancji [197]. Jak wykazały badania na myszach CBDV łagodzi stan zapalny jelit oraz wywołuje efekt przeciwbólowy poprzez hamowanie receptora TRPA1, który odgrywa kluczową rolę w zapaleniu jelit [145].

Podsumowanie

Badania z lat 80. dostarczyły wstępnych dowodów na przeciwbólowe działanie THC, a badania Manuela Guzmána z początku XXI wieku zainicjowały nowe zainteresowanie jego zastosowaniem w leczeniu bólu nowotworowego. Najnowsze badania eksperymentalne nad THC, CBD i CBG w leczeniu bólu przewlekłego wskazują, że te kannabinoidy mają duży potencjał terapeutyczny. W badaniach przedklinicznych THC

jest szczególnie skuteczny w modelach bólu neuropatycznego i nowotworowego, natomiast CBD i CBG oferują potencjalne korzyści w leczeniu bólu zapalnego, bez efektów psychoaktywnych charakterystycznych dla THC.

BÓL U CHOREGO NA NOWOTWÓR

Stosowanie CBM u osób z bólem przewlekłym chorych na nowotwór

Kannabinoidy, w tym THC i CBD, stały się potencjalnymi środkami, które mogą być wykorzystane w leczeniu wspomagającym, uzupełniającym w indywidualnie dobranym, multimodalnym leczeniu bólu u chorych na nowotwory [101]. Podkreśla się przeciwbólowy potencjał kannabinoidów jako środków o działaniu uzupełniającym lub będących potencjalnym substytutem leków opioidowych w przypadku zespołów bólowych, na które nie działają opioidy [101, 158]. THC pochodzenia roślinnego rozpatrywano jako terapię wspomagającą w łagodzeniu objawów i poprawy jakości życia pacjentów cierpiących na przewlekły ból [158]. Najnowsze odkrycia w układzie endokannabinoidowym i opioidowym wskazują na wspólne obwody neuronalne w obszarach mózgu związanych z nagradzaniem i motywacją. Wyniki te, pochodzące z badań na zwierzętach, ilustrują przedkliniczne dowody synergii przeciwbólowej, wykazując, że agoniści receptorów CB wzmacniają działanie przeciwbólowe opioidów w modelach zwierzęcych oraz przedłużają czas trwania działania przeciwbólowego opioidów [161]. Chociaż dowody przedkliniczne na synergiczne działanie kannabinoidów i analgetyków opioidowych są coraz liczniejsze, wyniki badań klinicznych są znacznie bardziej ograniczone i zróżnicowane [138]. Opioidy są podstawową metodą leczenia bólu przewlekłego u chorych na nowotwory, jednak ich działania niepożądane oraz ryzyko uzależnienia (*Opioid Use Disorder*, OUD) wskazują na potrzebę poszukiwań nowych i alternatywnych rozwiązań. Jednakże siła i powtarzalność dowodów na działanie kannabinoidów ograniczających stosowanie opioidów (*opioid-sparing effect*) jest niejednorodna [70, 138, 161].

Jeden z najnowszych przeglądów narracyjnych oparto na ukierunkowanym wyszukiwaniu w bazach PubMed, Embase i Cochrane (2015–2025) w celu zidentyfikowania i oceny randomizowanych badań klinicznych, przeglądów systematycznych oraz badań obserwacyjnych dotyczących stosowania konopi w leczeniu bólu nowotworowego [101]. Zgromadzone dane uporządkowano według rygoru metodologicznego, przy czym najbardziej wiarygodne wnioski oparto na wynikach badań randomizowanych i przeglądów systematycznych [101]. Wczesne badania sugerowały, że produkty zawierające THC i CBD, a także ekstrakty bogate w THC, mogą wykazywać działanie przeciwbólowe u pacjentów z bólem nowotworowym opornym na opioidy [94, 101]. Jednak najnowsze meta-analizy i szeroko zakrojone przeglądy systematyczne wykazały jedynie umiarkowane korzyści wynikające z zastosowania konopi medycznych w porównaniu z placebo lub standardową terapią [24, 80, 101, 196]. Opracowania osłabiły oczekiwania, stwierdzając, że konopie podawane innymi drogami niż wziewnie zapewniają tylko niewielką poprawę w zakresie bólu i sprawności fizycznej. Na skuteczność terapii mają wpływ czynniki indywidualne dla danego pacjenta, takie jak: wiek, płeć, choroby współistniejące czy stosowane leki. Znaczenie mają również droga podania oraz strategia dawkowania – preparaty doustne i przezśluzówkowe charakteryzują się opóźnionym początkiem działania, natomiast formy wziewne zapewniają szybszy, lecz krótszy efekt przeciwbólowy [101]. Badania kliniczne wskazują, że pacjenci często postrzegają terapię kannabinoidami pozytywnie, choć wciąż powszechne są błędne wyobrażenia, m.in. przekonanie, że konopie medyczne stanowią swoiste „panaceum". Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii wskazują na występowanie głównie łagodnych, przewidywalnych i zależnych od dawki działań niepożądanych [101].

W przeglądzie systematycznym Cochrane Häuser i wsp. z 2023 r. stwierdzono, że istnieją dowody o umiarkowanym poziomie pewności wskazujące, że nabiksimol i THC podawane przezśluzówkowo są nieskuteczne w łagodzeniu umiarkowanego do silnego bólu nowotworowego opornego na opioidy. Istnieją dowody o niskim poziomie pewności wskazujące, że nabilon jest nieskuteczny w zmniejszaniu bólu związanego z (radio-)chemioterapią u osób z nowotworami głowy i szyi oraz niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Istnieją dowody o niskim poziomie pewności, że pojedyncza dawka syntetycznych analogów THC nie jest skuteczniejsza od pojedynczej dawki morfiny o niskim stężeniu w łagodzeniu umiarkowanego do silnego bólu nowotworowego. Istnieją dowody o niskim poziomie pewności, że CBD nie wnosi dodatkowej wartości do specjalistycznej opieki paliatywnej w łagodzeniu bólu u osób z zaawansowanym rakiem [80].

Panel MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) odradza stosowanie CBM jako środka przeciwbólowego wspomagającego w leczeniu bólu u chorych na nowotwory i sugeruje, aby dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko szkód i zdarzeń niepożądanych u wszystkich pacjentów z nowotworem, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (immunoterapia) [183].

Meta-analiza i przegląd systematyczny z 2025 r. na podstawie 98 badań (56 RCT, 13 nierandomizowanych, 29 obserwacyjnych), w których łącznie wzięło udział 21 397 pacjentów, wskazuje, że CBM u chorych na nowotwory mogą zmniejszać istotnie klinicznie nasilenie bólu (preparaty z przewagą THC) i lęku (preparaty z przewagą CBD) w porównaniu z placebo, nieistotnie klinicznie poprawiać sen i apetyt, zmniejszać nasilenie nudności i wymiotów po chemioterapii, natomiast pozostają bez istotnego klinicznie wpływu na zaparcie, depresję, zmęczenie, funkcjonowanie i ogólną jakość życia. W analizie tej podkreślono, że nabiksimol nie zmniejszał nasilenia bólu ani zaburzeń snu [42]. Wyniki analizy wskazują, że preparaty o zrównoważonym stężeniu THC:CBD były najskuteczniejsze w leczeniu bezsenności i apetytu, produkty z dominacją CBD były skuteczniejsze w leczeniu lęku, a produkty z dominacją

THC wykazały skuteczność w leczeniu bólu oraz wymiotów wywołanych chemioterapią (CINV). Stosowanie CBM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Obserwowano 2-krotnie częstsze objawy z przewodu pokarmowego (biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności, suchość w ustach, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej) oraz z OUN (splątanie, problemy z koncentracją, zawroty głowy), 3-krotnie częściej objawy psychiatryczne (halucynacje, paranoja, psychoza, koszmary nocne, lęk, deluzje), przy czym podczas stosowania preparatów z przewagą THC objawy psychiatryczne występowały nawet 10-krotnie częściej w porównaniu z placebo. Przy rozważaniu terapii opartych na CBM niezbędny jest staranny dobór pacjentów [42].

W przeglądzie grupy roboczej IASP (*International Association for the Study of Pain*) znaleziono 36 badań kwalifikujących się do włączenia (obejmujących łącznie 7217 uczestników). Większość badań koncentrowała się na bólu nowotworowym, bólu ostrym, bólu związanym ze stwardnieniem rozsianym i bólu neuropatycznym, a tylko kilka badań dotyczyło bólu mięśniowo-szkieletowego. Spośród nich w 8 badaniach testowano poszczególne kannabinoidy lub modulatory układu endokannabinoidowego, w 6 testowano konopie indyjskie, a w 22 CBM. Autorzy przeglądu ocenili wszystkie badania jako mające niejasne lub wysokie ryzyko błędu systematycznego. Stosując kryteria GRADE, wszystkie wyniki zostały ocenione jako dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości dla wszystkich rodzajów konopi indyjskich, kannabinoidów i CBM badanych do tej pory, niezależnie od rodzaju bólu [78].

Meta-analiza i przegląd systematyczny z 2021 obejmował 32 randomizowanych badań klinicznych (n = 5174 pacjentów), w których porównywano CBM stosowane doustnie lub topikalnie z placebo. Jedynie 4 z analizowanych RCT dotyczyło chorych na nowotwory. Dowody o umiarkowanej do wysokiej pewności wskazują, że nieinhalowane medyczne konopie lub kannabinoidy powodują niewielką lub bardzo niewielką poprawę w zakresie łagodzenia bólu, funkcjonowania fizycznego i jakości snu u pacjentów z przewlekłym bólem, w porównaniu z placebo [101, 196].

Ból przebijający u chorego na nowotwór

Nie ma obecnie wiarygodnych badań klinicznych (RCT) dotyczących leczenia bólu przebijającego (*breakthrough cancer pain*, BTcP) z uwzględnieniem zastosowania CBM. Większość danych dotyczy bólu nowotworowego opornego na opioidy, często z epizodami BTcP łagodzonymi silnymi opioidami, o natychmiastowym uwalnianiu [110]. Wyniki przeglądu systematycznego i meta-analizy sugerują, że dodanie kannabinoidów (Sativex®) do opioidów w leczeniu bólu przewlekłego u dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem nie zmniejsza natężenia bólu, bez rozgraniczenia na ból podstawowy i przebijający [24]. Aktualnie CBM nie są standardem leczenia bólu przebijającego, natomiast w bazie badań klinicznych zarejestrowane jest badanie NCT03564548 / REBORN: inhalowane kannabinoidy PPP001/QIXLEEF *vs* doustne opioidy natychmiastowego uwalniania w leczeniu bólu przebijającego. Jest to badanie fazy 2, randomizowane, otwarte, *cross-over*, planowane na małą grupę pacjentów, natomiast jego wyniki nie są opublikowane [217].

Na podstawie praktyki klinicznej w leczeniu bólu przebijającego preparat konopi może być stosowany w razie potrzeby, ale głównie drogą inhalacji (waporyzacji), przy czym eksperci proponują zrównoważony/zbalansowany THC:CBD lub produkt/chemotyp z przewagą THC. W przypadku występowania bólu przebijającego waporyzacja suszu jest rozważana ze względu na szybszy początek i krótki czas działania porównaniu do preparatów olejowych [16, 89]. Waporyzacja suszonych kwiatów jest preferowanym sposobem podawania, w przeciwieństwie do palenia, które jest niekorzystne zdrowotnie [16, 89]. Oparta na konsensusie analiza delficka z 2021 r. wskazuje, że występowanie bólu przebijającego można ograniczyć poprzez zwiększenie dawki lub częstotliwości zaplanowanego doustnego leczenia THC w postaci ekstraktów [19].

CBM a ryzyko choroby nowotworowej

Najnowsze badania epidemiologiczne w Ameryce Północnej budzą obawy dotyczące potencjalnego rakotwórczego działania CBM, w tym ich związku z wczesnym występowaniem u młodych dorosłych raka piersi i jąder [96]. Większy wzrost zachorowalności w Kanadzie niż w Stanach Zjednoczonych jest zgodny z wcześniejszym i szerszym zakresem legalizacji konopi indyjskich w tym kraju [96].

Biorąc pod uwagę dane i analizy, nasuwa się wniosek, że obecne dowody nie potwierdzają skuteczności CBM jako samodzielnego środka przeciwbólowego, najlepiej traktować CBM jako jeden z elementów szerszej, wielokierunkowej strategii leczenia bólu u chorych na nowotwory [45, 127]. W leczeniu bólu oraz szeroko rozumianego cierpienia, określanego jako „ból totalny", warto stosować podejście wielowymiarowe, w którym CBM stanowią element terapii multimodalnej i mogą przyczyniać się do poprawy jakości zindywidualizowanego, multimodalnego leczenia bólu pochodzenia nowotworowego, lecz nie są wykorzystywane jako jedyna forma leczenia.

Przyszłe badania powinny wystandaryzować dawkowanie, porównywać podstawowe metody podawania (inhalacja *vs* doustnie/przezśluzówkowo) i oceniać skuteczność i bezpieczeństwo CBM w połączeniu ze standardową farmakoterapią i metodami niefarmakologicznymi [101].

Stanowisko ekspertów dotyczące zastosowania kannabinoidów u pacjenta z bólem przewlekłym chorego na nowotwór

1. Kannabinoidy są lekami trzeciego lub czwartego wyboru w przypadku braku skuteczności standardowych terapii (analgetyki nieopioidowe/opioidy +/– koanalgetyki) – jako leczenie uzupełniające w celu poprawy wyników leczenia.

2. Rozważamy je jako leczenie uzupełniające w przypadku chorych na nowotwór doświadczających różnych typów bólu (nocyceptywnego, neuropatycznego, zapalnego, nocyplastycznego i mieszanego).
3. Nie zaleca się ich stosowania w monoterapii, chyba że pacjent z bólem przewlekłym, stosując kannabinoidy, osiąga cele terapeutyczne, w tym funkcjonalne, których nie uzyskano w odpowiedzi na inne wcześniejsze metody leczenia.
4. Na podstawie analizy dostępnych danych w przypadku osób dorosłych z zaawansowanym nowotworem dodanie nabiksimolu (Sativex®) do stosowanych opioidów nie zmniejszyło natężenia bólu przewlekłego pochodzenia nowotworowego.
5. Dodanie do stosowanych analgetyków i koanalgetyków preparatów zawierających kannabinoidy (w tym preparaty bogate w THC, np. susz, ekstrakty) u części pacjentów może przynieść korzyści kliniczne – zmniejszenie natężenia bólu lub poprawę kontroli bólu, redukcję napięcia mięśni, redukcję dawek leków wypisywanych na receptę (w tym na opioidy).
6. Kannabinoidy mogą stanowić opcję leczenia lub terapię wspomagającą w leczeniu objawów i poprawy jakości życia pacjentów z bólem przewlekłym (dowody o niskiej i bardzo niskiej jakości, niewielka lub bardzo niewielka poprawa).

Komentarz: Powyższe sugestie przywiązują dużą wagę do poprawy efektów leczenia przewlekłego bólu, funkcjonalności i drugorzędnych wyników, w tym czasu snu, jakości snu, nasilenia lęku oraz depresji, u osób żyjących z przewlekłym bólem i stosujących CBM w porównaniu z placebo. Każdorazowo należy ocenić bilans korzyści i ryzyka oraz monitorować możliwość wystąpienia przewidywalnych działań niepożądanych związanych z CBM (zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, senność, suchość w ustach, nudności, biegunka) w porównaniu ze zdarzeniami niepożądanymi wynikającymi ze standardowej terapii przeciwbólowej (opioidy +/– koanalgetyki lub monoterapia opioidami), w tym: zaparcia, utrata apetytu, zaburzenia świadomości, osłabienie afektu oraz zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych [16].

STOSOWANIE CBM U CHORYCH Z BÓLEM NEUROPATYCZNYM (BN)

Według aktualnych zaleceń farmakoterapii chorych z BN preparaty na bazie konopi nie są skuteczne w tym rodzaju bólu i wobec tego otrzymały tzw. słabą rekomendację przeciwko stosowaniu [171, 218], co jest zgodne z innymi meta-analizami [54, 78, 131].

W praktyce klinicznej preparaty te są jednak często stosowane, dlatego eksperci i autorzy tego stanowiska wskazują na istotne aspekty, które należy brać pod uwagę przy decyzji o włączeniu do leczenia CBM w leczeniu objawowym chorych z BN. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia chorych z BN stosowano różnorodne CBM. Produkty te obejmują preparaty z konopi bogate w THC stosowane drogą waporyzacji, spraye lub tabletki zawierające aktywne składniki konopi, uzyskane z roślin lub wytworzone syntetycznie, oraz preparaty CBD stosowane topikalnie.

Niniejsze stanowisko opracowano na podstawie:
- stanowisk ekspertów EFIC [79],
- 8 przeglądów systematycznych [5, 6, 11, 54, 108, 131, 132, 182],
- 2 badań prospektywnych [12, 83].

Przegląd systematyczny publikacji Cochrane do 2017 r. [132] obejmował 16 randomizowanych badań klinicznych (n = 1750 pacjentów), u osób dorosłych, trwających 2–26 tygodni, z następującymi zespołami BN:
1. neuropatia związana z chorobą nowotworową,
2. ośrodkowy ból neuropatyczny (np. stwardnienie rozsiane),
3. zespół złożonego bólu miejscowego (CRPS) typu II,
4. neuropatia związana z HIV,
5. bolesna neuropatia cukrzycowa,
6. obwodowa polineuropatia o innej etiologii, na przykład toksyczna (alkohol, narkotyki),
7. fantomowy ból kończyny,
8. neuralgia popółpaścowa,
9. pooperacyjne lub urazowe uszkodzenia nerwów obwodowych,
10. uszkodzenie rdzenia kręgowego,
11. uszkodzenie splotu nerwowego,
12. neuralgia trójdzielna.

Badania te były zróżnicowane pod kątem badanych produktów na bazie konopi: 10 badań – spray doustny zawierający nabiksimol THC/CBD (Sativex®) *vs* placebo, 2 badania – preparaty ziołowe (susz) konopi medycznych w waporyzacji *vs* placebo, 2 badania – dronabinol *vs* placebo, 1 badanie nabilon *vs* placebo, 1 badanie nabilon *vs* dihydrokodeina. Leki na bazie konopi to produkty posiadające charakterystyki produktów leczniczych, co obejmuje nabiksimol, nabilon, dronabinol.

Analiza badań pozwoliła na wyciągniecie następujących wniosków:

– Wszystkie leki na bazie konopi (Sativex®, nabilon, dronabinol) były lepsze od placebo pod względem zmniejszania intensywności bólu, problemów ze snem i psychicznego stresu (bardzo niska lub umiarkowana jakość dowodów);
– Nie było różnicy między wszystkimi lekami na bazie konopi a placebo pod względem poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, przerwania przyjmowania leku z powodu braku skuteczności oraz pod względem częstości występowania poważnych działań niepożądanych (niska jakość dowodów);
– Więcej osób zgłosiło senność, zawroty głowy i problemy psychiczne (np. dezorientację) w przypadku wszystkich leków na bazie konopi niż w przypadku placebo (niska jakość dowodów);

– Istnieją umiarkowanej jakości dowody na to, że więcej osób zrezygnowało z leczenia z powodu działań niepożądanych w przypadku leków na bazie konopi niż placebo;
– Konopne preparaty ziołowe (susz) nie różniły się od placebo pod względem zmniejszania bólu i liczby osób, które zrezygnowały z leczenia z powodu działań niepożądanych (bardzo niska jakość dowodów).

Obliczono także wskaźniki NNTB (*number needed to treat for an additional beneficial outcome*) i NNTH (*number needed to treat for an additional harmful outcome*):
– NNTB dla > 50% ulgi w bólu – 20 (11–100) – niska jakość dowodów,
– NNTB dla >30% ulgi w bólu – 11 (7–33) – umiarkowana jakość dowodów,
– NNTH z powodu objawów niepożądanych – 25 (16–50) – niska jakość dowodów,
– NNTH objawy z OUN – 3 (2–6) – niska jakość dowodów,
– NNTH objawy psychiatryczne – 10 (7–16) – niska jakość dowodów.

Nie zaobserwowano różnic w skuteczności analgetycznej > 50%, zaprzestania leczenia z powodu objawów niepożądanych oraz średniego nasilenia bólu pomiędzy badanymi zespołami bólowymi.

Autorzy nie znaleźli dowodów wysokiej jakości na skuteczność jakiegokolwiek leku czy preparatu na bazie konopi – (susz bogaty w THC, THC pochodzenia roślinnego, syntetyczny THC – dronabinol, nabilon, kombinacja THC/CBD pochodzenia roślinnego) w jakimkolwiek zespole BN. Niektóre działania niepożądane (szczególnie senność lub ospałość, dezorientacja, psychoza) mogą ograniczyć kliniczną przydatność CBM. Można oczekiwać, że w najlepszym przypadku kilka osób z bólem neuropatycznym odniesie korzyści z długotrwałego stosowania leków i preparatów na bazie konopi.

Przegląd systematyczny publikacji do grudnia 2024 r. [5] obejmował 22 publikacje, które częściowo pokrywały się z publikacjami ocenianymi w przeglądzie Mücke i wsp. z 2018 r. [132]. Autorzy przeglądu wskazują na ograniczenia jakości analizowanych badań (małe grupy badawcze, trudności w zaślepieniu próby ze względu na psychoaktywny efekt THC, krótki czas obserwacji) oraz niespójne wyniki dotyczące skuteczności przeciwbólowej CBM. Z 22 analizowanych badań w 15 wykazano pozytywne wyniki i umiarkowane zmniejszenie bólu w wyniku stosowania CBM, podczas gdy w 7 badaniach nie obserwowano zmniejszenia nasilenia bólu. Ponadto skuteczność CBM była ograniczana przez często obserwowane objawy niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia poznawcze.

Konieczne jest miareczkowanie adekwatnej dawki substancji w celu uzyskania efektu analgetycznego, jakkolwiek w analizowanych badaniach wyższe dawki kannabinoidów nie zawsze wywoływały proporcjonalnie większy efekt przeciwbólowy. W przypadku preparatów THC w waporyzacji obserwowano nieliniową zależność dawka–odpowiedź analgetyczną z efektem pułapowym, ale dla objawów niepożądanych efekt ten był zależny od dawki i często w przypadku wyższych dawek THC pojawiały się nietolerowane objawy niepożądane [5].

Kolejnym ograniczeniem analizowanych badań był dość nasilony efekt placebo w odniesieniu do poprawy nastroju i codziennego funkcjonowania, który dodatkowo utrudniał interpretację analizowanych badań [5].

Autorzy konkludują, że ze względu na złożony mechanizm powstawania bólu neuropatycznego, jedynie konkretne podgrupy pacjentów mogą odnieść korzyści z leczenia CBM. Umiarkowane i wymiareczkowane dawki substancji mogą dać optymalne efekty, podczas gdy wyższe dawki mogą indukować działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i senność, ograniczające skuteczność leczenia [5].

Przegląd systematyczny Cochrane Ateş z 2026 r. [11] jest aktualizacją analizy Mücke i wsp. z 2018 r. i objął 6 nowych randomizowanych badań klinicznych (n = 450 pacjentów) wraz z 15 badaniami (n = 1737) analizowanymi w 2018. Autorzy dokonali analizy badań klinicznych w zależności od rodzaju stosowanego CBM – preparaty z dominacją THC, preparaty o zrównoważonym stężeniu CBD/THC oraz preparaty z dominacją CBD. Oceniono ogólne ryzyko błędu jako niskie w 6 badaniach, niejasne w 10 badaniach, a wysokie w 5 analizowanych badaniach.

Autorzy konkludują, że nie ma jasnych dowodów na skuteczność preparatów z dominacją THC w odniesieniu do uzyskania ponad 50% ulgi w bólu, na uzyskanie „dużej poprawy" lub „bardzo dużej poprawy" w skali ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta PGIC (*Patient Global Impression of Change*), oraz jasnych dowodów na odstawienie leczenia z powodu objawów niepożądanych oraz dowodów na wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych (dowody o bardzo niskiej pewności [11].

Nie ma jasnych dowodów na skuteczność preparatów o zrównoważonym stężeniu THC/CBD w odniesieniu do uzyskania ponad 50% ulgi w bólu oraz na występowanie poważnych działań niepożądanych (bardzo dowody o niskiej pewności). Preparaty o zrównoważonym składzie mogą zwiększać szanse na uzyskanie „dużej poprawy" lub „bardzo dużej poprawy" w PGIC. Preparaty te mogą zwiększać ryzyko zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych (niska pewność dowodów) [11].

Nie ma jasnych dowodów na skuteczność leków z dominacją CBD w odniesieniu do uzyskania ponad 50% ulgi w bólu (dowody o bardzo niskiej pewności). Wpływ na PGIC, poważne zdarzenia niepożądane oraz zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych jest niejednoznaczny (dowody o niskiej pewności) [11].

Warto także przeanalizować dane z badań prospektywnych opartych na kwestionariuszach. W badaniu Aviram

z 2021 roku [12] przeanalizowano dane od 851 pacjentów stosujących CBM z powodu bólu przewlekłego o różnej etiologii. Zaobserwowano pozytywny efekt preparatów na bazie konopi w odniesieniu do ulgi w bólu, redukcji dawek analgetyków opioidowych, poprawy jakości życia, jakości snu, zmniejszenia stopnia niepełnosprawności, lęku i depresji. Natomiast obecność bólu neuropatycznego było negatywnym predykatorem osiąganych efektów klinicznych.

Z kolei badanie kohortowe oparte na rejestrach medycznych [83] wskazało, że pacjenci z BN (n = 1817), stosujący przynajmniej 1 produkt na bazie konopi (THC, THC/CBD), charakteryzują się:
– wyższym zużyciem opioidów w porównaniu z kontrolą,
– niższym zużyciem gabapentynoidów, leków przeciwdepresyjnych, leków nasennych w porównaniu z kontrolą.

Stanowiska ekspertów

Eksperci EFIC w 2018 r. [79], na podstawie analizy 15 przeglądów systematycznych oraz 5 rekomendacji klinicznych towarzystw naukowych, wskazali, że CBM mogą być rozważane jako leki 3. wyboru u chorych z przewlekłym BN, biorąc pod uwagę współczynnik NNTB dla przynajmniej 30% ulgi w BN wynoszący 10–11.

Jednak w kolejnych latach eksperci IASP na podstawie meta-analiz Fisher 2021 i Moore 2021 stwierdzili, że z powodu braku wysokiej jakości dowodów klinicznych nie mogą popierać powszechnego stosowania CBM w leczeniu jakiegokolwiek rodzaju bólu, w tym neuropatycznego, co potwierdzono także w zaleceniach Soliman i wsp. dotyczących BN (2025).

Specjalne grupy pacjentów z BN

Komponent neuropatyczny bólu występuje nawet u 30% pacjentów w wieku podeszłym, częściej niż u młodszych dorosłych. Bardzo nieliczne są badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo CBM u chorych w wieku podeszłym z BN. Analiza badań oceniających bezpieczeństwo preparatów bogatych w THC w różnych niepsychiatrycznych wskazaniach u osób starszych [189] wskazała, że wyższa dawka THC wiązała się z większą częstością zaburzeń myślenia lub percepcji oraz zawrotów głowy lub uczucia oszołomienia, co może prowadzić do upadków oraz delirium. Efektu nie obserwowano w badaniach RCT w przypadku łącznego stosowania THC z CBD.

Chociaż preparaty bogate w THC nie są wymienione jako samodzielny potencjalnie nieodpowiedni lek w kryteriach Beersa Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego (AGS), to jednak podlegają ogólnej ostrożności ze względu na efekty ośrodkowe i interakcje lekowe u osób starszych (65+), zwłaszcza przy jednoczesnym stosowaniu innych leków działających w OUN, co może zwiększać ryzyko zaburzeń chodu i stabilności, upadków i dezorientacji [219].

Kryteria Beersa koncentrują się na unikaniu problematycznych leków u seniorów, a THC jako substancja aktywna w OUN niesie ze sobą ryzyko dla tej populacji, wymagając starannego rozważenia korzyści i ryzyka, indywidualnego stosowania lub unikania na rzecz bezpieczniejszych opcji, a także oceny ryzyka potencjalnych interakcji lekowych oraz lek–choroba [53].

Stanowisko ekspertów dotyczące pacjenta z BN

1. Dostępne w publikowanych przeglądach systematycznych dowody nie dają pewności, że dany preparat na bazie konopi w ustalonej dawce, stężeniu i składzie (THC, THC/CBD, CBD) przy użyciu określonej drogi podania, zmniejsza intensywność bólu o 50%, niepełnosprawność, stres emocjonalny lub poprawia jakość życia i sen w jakimkolwiek zespole bólu neuropatycznego;
2. Preparaty o zrównoważonym składzie CBD/THC mogą zwiększać szanse na uzyskanie „dużej poprawy" lub „bardzo dużej poprawy" ocenianej w kwestionariuszu PGIC;
3. CBM można rozważyć jako indywidualną opcję terapeutyczną w przypadku braku skuteczności standardowych i zgodnych z aktualnymi rekomendacjami (koanalgetyki +/– opioidy, +/– metody niefarmakologiczne) metod leczenia BN po rozważeniu ryzyka i spodziewanych korzyści;
4. Można oczekiwać, że w najlepszym przypadku nieliczne osoby z BN odniosą korzyści z długotrwałego stosowania CBM;
5. U chorych z BN obserwowano nielinearną zależność dawka–efekt analgetyczny preparatów bogatych w THC;
6. Umiarkowane i wymiareczkowane dawki preparatów na bazie konopi bogatych w THC mogą dać optymalne efekty;
7. Miareczkowanie preparatów na bazie THC rozpoczynamy od dawki 2–2,5 mg/d THC;
8. Przydatność kliniczna preparatów bogatych w THC jest ograniczana przez zależne od dawki objawy niepożądane – zawroty głowy, senność, zaburzenia poznawcze, dezorientacja;
9. Preparaty o zrównoważonym składzie THC/CBD mogą zwiększać ryzyko zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych;
10. Brak jasnych dowodów, by preparaty z dominacją THC lub CBD wpływały na odstawienie leczenia z powodu objawów niepożądanych oraz na wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych;
11. U chorych z BN stosowanie CBM nie zmniejsza dawki stosowanych analgetyków opioidowych;
12. U chorych z BN w wieku podeszłym preparaty bogate w THC zwiększają ryzyko zaburzeń myślenia lub percepcji oraz zawrotów głowy lub uczucia oszołomienia, co może prowadzić do upadków oraz delirium;
13. Nieznane są długoterminowe skutki przewlekłego stosowania preparatów na bazie konopi u pacjentów z BN;
14. Decyzje o stosowaniu CBM u chorych z BN wymaga określonych zasad inicjowania, kontroli i zaprzestania terapii, aby uniknąć niepotrzebnego narażenia pacjenta na szkody w przypadku braku korzyści.

BÓL I SPASTYCZNOŚĆ U CHORYCH W STWARDNIENIU ROZSIANYM W OPIECE PALIATYWNEJ

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (SM) doświadczają postępującego pogorszenia wielu funkcji układu nerwowego, towarzyszy temu często spastyczność, przewlekły ból, dysfunkcja poznawcza, zaburzenia snu, lęk i depresja [107]. Niejednorodny obraz objawów występujących w przebiegu SM utrudnia ocenę korzyści i ograniczeń wynikających ze stosowania CBM w tej grupie pacjentów. Działają one jednak wielokierunkowo, redukują spastyczność, skurcze, przewlekły ból, w tym neuropatyczny, a także poprawiają jakość snu i zmniejszają dysfunkcję pęcherza moczowego [140]. U pacjentów z SM została wykryta dysfunkcja układu endokannabinoidowego w OUN. Mechanizm kryjący się za właściwościami kannabinoidów w łagodzeniu spastyczności nie został w pełni wyjaśniony, jednak można to tłumaczyć ich zdolnością do zmniejszania presynaptycznego uwalniania glutaminianu, co prowadzi do zmniejszenia transmisji glutaminergicznej za pośrednictwem receptorów CB1 [137].

W 2023 roku Bell i wsp. dokonali przeglądu 12 badań, gdzie analizowano CBM pod kątem bólu u osób ze SM (w tym w 9 RCT, 2 badaniach otwartych oraz 1 badaniu przekrojowym). W analizowanych badaniach 7 z nich dotyczyło nabiksimolu (Sativex®), 3 dotyczyły ekstraktów dostarczanych w kapsułkach, a 2 dotyczyły konopi indyjskich w postaci całych roślin (susz full spectrum). Czas trwania badań wahał się od 3 dni do 2 lat. W większości badań (9/12) odnotowano poprawę w zakresie bólu związaną z przyjmowaniem CBM, w tym 2 badania obejmujące konopie indyjskie w postaci całych roślin i wszystkie 3 obejmujące ekstrakty dostarczane w kapsułkach. Większość badań była ograniczona małą liczbą uczestników, krótkim czasem trwania leczenia oraz pewnymi niedociągnięciami w zakresie metodologicznym (krzyżowania i zaślepienia) [16].

Przeglądy systematyczne stworzone na podstawie randomizowanych badań klinicznych dostarczają dowodów na to, że doustne podawanie ekstraktu z konopi, THC i nabiksimolu powoduje zmniejszenie spastyczności zgłaszanej przez pacjentów cierpiących na SM [73]. W 22 ośrodkach w Wielkiej Brytanii do podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo próby klinicznej włączono 179 pacjentów w celu porównania skuteczności ekstraktu z konopi indyjskich z placebo. Stwierdzono prawie dwukrotnie wyższą efektywność w zmniejszeniu sztywności mięśni w porównaniu z placebo. Poprawę subiektywnie odczuwaną przez pacjentów potwierdziły zastosowane w badaniu skale dla SM [210]. Pomimo niekiedy niejednoznacznych wyników prowadzonych badań, rzadko potwierdzających obiektywnie istotną poprawę spastyczności, pacjenci z SM zwykle postrzegają CBM jako korzystne w leczeniu objawów choroby [73, 84, 136, 137, 154]. W meta-analizie 4 badań RCT stwierdzono pozytywny ogólny wpływ na zmianę spastyczności (NNT = 7). Inne wyniki nie były spójne pod względem statystycznej istotności, ale w przypadku wyników pozytywnych poprawa spastyczności o 30% lub więcej miała NNT wynoszące 10 [2]. Analiza danych zebranych od 1027 respondentów cierpiących z powodu SM wykazała korzyści związane ze stosowaniem kannabinoidów, takich jak CBD i THC. Stosowanie CBM było powszechne wśród pacjentów z SM. Najczęściej respondenci zgłaszali zmniejszenie bólu (80% badanych), a także poprawę snu (56%) oraz spastyczności (49%) [26]. Oceniono, że nabiksimol (Sativex®) ma nie tylko zdolność do długotrwałego łagodzenia spastyczności, lecz także nie powoduje objawów odstawiennych po zaprzestaniu stosowania [139]. Sativex® został zarejestrowany do leczenia spastyczności w wielu krajach, w tym również w Polsce.

Stanowisko ekspertów co do zastosowania CBM u pacjentów z SM

1. CBM mogą być stosowane jako leczenie wspomagające w leczeniu bólu u osób z SM, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na inne metody leczenia;
2. CBM mogą być stosowanie jako leczenie wspomagające w leczeniu spastyki/skurczu mięśni u osób z SM, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na inne metody leczenia;
3. CBM mogą być stosowane do leczenia wspomagającego, w leczeniu zaburzeń snu u osób żyjących z SM, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na inne metody leczenia.

ZASTOSOWANIE CBM W FIBROMIALGII

Główną trudnością w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa CBM w leczeniu fibromialgii (FM) jest bardzo ograniczona liczba rzetelnych danych naukowych. Dostępne wyniki pochodzą często z badań o niskiej jakości metodologicznej, takich jak RCT z małą liczebnością próby i umiarkowanym ryzykiem błędu, niewielkie badania obserwacyjne czy anonimowe ankiety internetowe [16, 18, 38, 55, 176]. Dodatkowym problemem jest częsty brak dokładnych informacji o składzie stosowanych preparatów kannabinoidowych [18, 55, 56, 159].

W dwóch krótkoterminowych RCT oceniano skuteczność nabilonu (0,5–2 mg/d) w FM w porównaniu z placebo i amitryptyliną (10–20 mg/d) [168, 199]. Badania te nie raportowały kluczowych punktów końcowych, takich jak odsetek pacjentów z ≥30% lub ≥50% redukcją bólu czy znaczną poprawą stanu klinicznego [194]. Nabilon powodował większą redukcję bólu w skali VAS i poprawę jakości życia niż placebo [168], a także większą poprawę snu niż amitryptylina [199]. Jednocześnie częściej niż amitryptylina lub placebo prowadził do przerwania terapii z powodu działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, suchość w ustach i senność [194].

W RCT z układem krzyżowym, obejmującym 20 pacjentów z FM, oceniano działanie przeciwbólowe pojedynczej inhalacji konopi medycznych. Testowano preparaty Bedrocan® 100 mg (22% THC, <1% CBD), Bediol® 200 mg (13,4% THC, 17,8% CBD), Bedrolite® 200 mg (18,4% CBD, <1% THC) oraz placebo. Przez 3 godziny po inhalacji oceniano: stężenia THC

i CBD, progi bólu, spontaniczny ból i odczucie odurzenia. Nie wykazano istotnej redukcji bólu spontanicznego ani napadowego o typie przeszywającym w porównaniu z placebo. U większej liczby pacjentów przyjmujących Bediol® niż placebo odnotowano jednak ≥30% redukcję bólu. Preparaty zawierające THC (Bedrocan® i Bediol®) zwiększały próg bólu uciskowego. CBD zwiększało stężenie THC w surowicy, ale osłabiało jego działanie przeciwbólowe, co wskazuje na złożone interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne THC i CBD oraz niewielki efekt analgetyczny po pojedynczej inhalacji [50].

W RCT opublikowanym przez Chaves i wsp. 17 kobiet z FM przez 8 tygodni przyjmowało olej zawierający THC 1,2 mg i CBD 0,02 mg w kropli (1–5 kropli/dz.) lub placebo. W grupie leczonej odnotowano istotną redukcję objawów FM w zakresie: samopoczucia, bólu, zdolności do pracy i zmęczenia, natomiast w grupie placebo większą poprawę nastroju. Jedna uczestniczka przerwała udział z przyczyn niezwiązanych z tolerancją leku, a pozostałe dobrze tolerowały terapię [34].

W niedawnym RCT oceniano skuteczność i bezpieczeństwo CBD w leczeniu FM. Do badania włączono 200 pacjentów, których przydzielono do grupy otrzymującej 50 mg CBD dziennie lub placebo przez 24 tygodnie. Głównym punktem końcowym była zmiana nasilenia bólu oceniana w skali numerycznej w kwestionariuszu wpływu fibromialgii FIQR (*Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire*). Redukcja bólu była większa istotnie w grupie placebo niż w grupie CBD. Działania niepożądane były łagodne i występowały z podobną częstością w obu grupach, a wyniki badania nie potwierdziły skuteczności CBD w leczeniu bólu u pacjentów z FM [151].

Yassin i wsp. przeprowadzili prospektywną obserwację 31 chorych z FM i bólem pleców oceniającą dołączenie konopi medycznych (palenie lub waporyzacja, 20 mg/d) do stabilnej terapii duloksetyną, oksykodonem z naloksonem. Po 3 i 6 miesiącach stwierdzono istotną poprawę w zakresie nasilenia bólu, objawów FM ocenianych FIQR, mobilności i poziomu niesprawności. Nie odnotowano pogorszenia stanu klinicznego uczestników [207].

W otwartej obserwacji 60 pacjentów z FM, z których większość miała współistniejące choroby przewodu pokarmowego, przez 6 miesięcy stosowano preparat Bedrocan® (THC 19%, CBD 1%) w dawce 20 mg/d. Byli to chorzy oporni na wcześniejsze leczenie farmakologiczne. Po 3 miesiącach odsetek pacjentów z bardzo wysokim nasileniem objawów FM zmniejszył się z 61,7% do 30,8%, a po 6 miesiącach do 14,6%. Cztery osoby (6,6%) przerwały terapię z powodu braku skuteczności, cztery kolejne (6,6%) bez podanej przyczyny, a trzy (5%) z powodu działań niepożądanych [160].

Giardina i wsp. przedstawili pilotażowe wyniki otwartej obserwacji 30 pacjentów z FM leczonych preparatem Bedrocan® (22% THC, <1% CBD) w dawce 100 mg/d jako terapii uzupełniającej u chorych opornych na opioidy. Po 6 miesiącach stwierdzono istotną redukcję nasilenia bólu oraz poprawę funkcjonowania i jakości życia w sferze fizycznej i psychicznej. Dwóch pacjentów (6,6%) przerwało terapię z powodu działań niepożądanych [62].

W prospektywnej obserwacji Giorgi i wsp. oceniali dołączenie preparatów Bedrocan® (22% THC, <1% CBD) wieczorem i Bediol® (6,3% THC, 8% CBD) rano do standardowego leczenia FM. Spośród 102 zrekrutowanych uczestników 66 ukończyło 6-miesięczną obserwację. Istotną poprawę objawów FM ocenianych w FIQR oraz jakości snu odnotowano odpowiednio u 33% i 44% badanych. U 50% pacjentów zmniejszyły się objawy depresji i lęku, a 47% ograniczyło lub odstawiło inne leki przeciwbólowe. Około 1/3 pacjentów zgłaszała łagodne działania niepożądane, głównie zawroty głowy, senność i kołatanie serca [63].

W prospektywnym badaniu 30 kobiet z FM oporną na wcześniejsze leczenie oceniano dołączenie CBM (palenie, waporyzacja lub przyjmowanie doustne, 20 mg/d) przez 1 miesiąc. W pracy nie analizowano nasilenia objawów FM, odnotowano natomiast istotną poprawę jakości życia związanej ze stanem somatycznym i psychicznym. Zauważono także wzrost poczucia zależności od leczenia [82].

W retrospektywnym badaniu obejmującym 26 pacjentów 2-miesięczna terapia CBM (palenie, waporyzacja lub krople doustne) wiązała się z istotną redukcją wszystkich objawów ocenianych w FIQR, a połowa chorych odstawiła inne leki przeciwbólowe. W pracy tej nie podano dokładnych informacji o składzie zastosowanych preparatów konopi medycznych i ich dawkach [76].

Na podstawie dostępnych danych CBM w terapii fibromialgii zaleca się jedynie u pacjentów, którzy nie uzyskują poprawy po zastosowaniu leków o lepiej udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie [16]. Należy także podkreślić, że większość dotychczasowych badań skuteczności i bezpieczeństwa CBM w FM obejmowała głównie kobiety, dlatego wyniki wymagają potwierdzenia w większych i bardziej zróżnicowanych populacjach.

Należy ponadto pamiętać, że pacjenci leczeni z powodu fibromialgii – ze względu na współwystępującą współchorobowość psychiatryczną oraz strategie koanalgetyczne – często przyjmują leki psychotropowe, w przypadku których istnieje bardzo wysokie ryzyko wchodzenia z CBM w interakcje farmakokinetyczne oraz interakcje polegające na sumowaniu działań niepożądanych [37]. Stanowi to dodatkowe ograniczenie oraz okoliczność wymagającą szczególnej ostrożności w planowaniu schematów leczenia.

Stanowisko ekspertów dotyczące zastosowania CBM w leczeniu dolegliwości, głównie bólowych, związanych z fibromialgią

1. Proponujemy stosowanie CBM jako leczenie uzupełniające w przypadku bólu pleców, bólu związanego z fibromialgią lub innego przewlekłego bólu u osób z fibromialgią, które nie osiągają odpowiedniej odpowiedzi na standardowe

leczenie, w tym stosowane leki przeciwbólowe, koanalgetyki i terapie niefarmakologiczne;
2. Nie zaleca się stosowania CBM jako leków pierwszego i drugiego wyboru oraz stosowania CBM w monoterapii. Stosowanie CBM należy uznać za metodę dalszego wyboru, mogącą stanowić uzupełnienie i alternatywę w przypadku nieskuteczności i/lub nietolerancji metod terapeutycznych o lepiej potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w terapii fibromialgii;
3. W celu leczenia bólu przewlekłego związanego z fibromialgią, w tym złagodzenia bólu pleców oraz poprawy funkcjonowania, jakości życia (QoL) i wyników drugorzędnych, np. lęku, można rozważyć zastosowanie CBM, zwłaszcza jeśli istnieje niskie ryzyko poważnych działań niepożądanych w porównaniu z przewidywalnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem standardowych środków przeciwbólowych.

OPIEKA OKOŁOOPERACYJNA NAD PACJENTEM PRZYJMUJĄCYM CBM

Kannabinoidy to najpowszechniejsze substancje psychotropowe, po alkoholu i narkotykach, stosowane w celach rekreacyjnych. W ciągu ostatnich dwóch dekad obserwuje się nieustanny wzrost zainteresowania i używania preparatów zawierających kannabinoidy. Niezależnie od szerokiego efektu terapeutycznego, ich stosowanie oraz skutki zdrowotne z tym związane pozostają kontrowersyjne lub niejasne. Wskaźnik uzależnienia dla kannabinoidów wynosi 1 na 10 używających, co społecznie i medycznie stanowi niewątpliwy problem. Nie mniej istotne staje się zagadnienie opieki okołooperacyjnej nad pacjentem przyjmującym, czy to w celach medycznych, czy rekreacyjnych, preparaty kannabinoidów [126, 135, 164]. Z tego też powodu podstawowa znajomość zasad przygotowania pacjenta do zabiegu operacyjnego i wiedza na temat ich możliwego wpływu na przebieg okresu okołooperacyjnego staje się istotną umiejętnością w codziennej praktyce klinicznej.

Przygotowanie przedoperacyjne

W celu stratyfikacji ryzyka możliwych działań niepożądanych w okresie okołooperacyjnym należy prowadzić aktywny screening w kierunku stosowania CBM przez pacjentów [220]. Screening taki powinien być elementem standardowej konsultacji anestezjologicznej i powinien obejmować:
– drogę przyjmowania,
– dawkę,
– częstotliwość zażywania,
– czas ostatniego użycia,
– rodzaj stosowanego preparatu,
– stosunek THC/CBD.

Nie zaleca się natomiast wykonywania rutynowych testów laboratoryjnych w kierunku obecności kannabinoidów, chyba że jest to klinicznie uzasadnione (np. w przypadku ostrego zatrucia) [164].

Kannabinoidy przyjmowane zarówno rekreacyjnie, jak i w celach leczniczych mogą powodować zmiany fizjologiczne oraz wywoływać interakcje z lekami stosowanymi w czasie znieczulenia i tym samym wpływać na podwyższenie ryzyka powikłań okołooperacyjnych. Przewlekłe używanie kannabinoidów aż o 20% zwiększa częstość występowania pooperacyjnych nudności i wymiotów. Równoczasowo może wpływać na pogorszenie kontroli ostrego bólu pooperacyjnego, zwiększając zużycie opioidów czy indukować hiperalgezję. Biorąc powyższe dane pod uwagę, planowanie okołooperacyjnej opieki nad pacjentem powinno stać się przedmiotem szczególnej uwagi [112].

Ostre skutki przyjęcia kannabinoidów mogą wpływać na zmianę stanu psychicznego i upośledzenie zdolności podejmowania uświadomionej decyzji. Stąd też wiedza na temat częstotliwości i czasu przyjmowania preparatów jest niezwykle istotna. W przypadku sytuacji bezpośrednio po zażyciu preparatów kannabinoidów czy wątpliwości co do możliwości podejmowania uświadomionych zamiarów decyzje o wykonaniu planowanej procedury medycznej zaleca się odroczyć, jeśli jest to tylko możliwe [1].

Wpływ palenia marihuany na układ krążenia może wiązać się z przyśpieszeniem akcji serca oraz podwyższeniem wartości ciśnienia tętniczego, które są widoczne w pierwszych godzinach po zażyciu. Palenie preparatów marihuany może zwiększać ryzyko okołooperacyjnego zawału serca w ciągu pierwszych dwóch godzin od przyjęcia preparatu. Brakuje jednoznacznych danych na temat okołooperacyjnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy CBM przyjmowanych innymi drogami [51].

Palenie preparatów zawierających kannabinoidy może mieć również szkodliwe skutki na opór dróg oddechowych, gdyż zwiększa ryzyko zdarzeń niepożądanych ze strony układu oddechowego. W takich przypadkach odroczenie planowej procedury powinno wynosić minimum 2 h po zażyciu drogą inhalacyjną (wziewną) [40, 164].

W przypadku preparatów zawierających kannabinoidy przyjmowanych innymi drogami niż inhalacyjna należy rozważyć stosunek potencjalnego ryzyka okołooperacyjnego w związku z ich przyjmowaniem przed podjęciem ostatecznej decyzji o odroczeniu planowej procedury. W dostępnym piśmiennictwie brakuje jednoznacznych danych w tej kwestii. Równoczasowo pacjent powinien być świadomy podwyższonego ryzyka powikłań okołooperacyjnych związanych z przyjmowaniem preparatów kannabinoidów.

Przy przewlekłym stosowaniu CBM nie istnieje konsensus dotyczący odstawiania lub redukcji dawek preparatu przed planowym zabiegiem. Przewlekłe stosowanie preparatów w małych dawkach, pod odpowiednim nadzorem, prawdopodobnie nie wpływa na istotne zwiększenie ryzyka negatywnych skutków w okresie okołooperacyjnym. Niemniej jednak należy poinformować pacjenta o możliwych powikłaniach oraz gorszej kontroli bólu.

W okresie okołooperacyjnym należy również zwrócić szczególną uwagę na potencjalne interakcje kannabinoidów z warfaryną, bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi oraz klopidogrelem, jak również z opioidami, lekami przeciwpadaczkowymi, przeciwdepresyjnymi czy NLPZ [44, 71, 72].

Postępowanie śródoperacyjne

W przypadku osób przewlekle przyjmujących CBM obserwuje się częściej zwiększone zapotrzebowanie na środki anestetyczne. W przypadku osób po niedawnym użyciu preparatów zawierających kannabinoidy (ostre zatrucie) należy mieć na uwadze konieczność redukcji dawek leków anestetycznych. Należy dostosowywać dawki leków anestetycznych na podstawie obrazu klinicznego i czasie ostatniego spożycia preparatów konopi u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym [142].

Przy przewlekłym zażywaniu drogą wziewną preparatów zawierających kannabinoidy może rozwijać się przewlekły stan zapalny oskrzeli oraz obturacja (podobnie jak w POChP). Przy ostrej wziewnej intoksykacji może pojawiać się nadwrażliwość, zwężenie lub rozszerzenie oskrzeli. Powyższe sytuacje należy brać pod uwagę przy udrażnianiu dróg oddechowych oraz prowadzeniu wentylacji mechanicznej, w tym w wyborze ustawień respiratora [191].

Opieka i nadzór pooperacyjny

U pacjentów korzystających z preparatów zawierających kannabinoidy w okresie pooperacyjnym należy w szczególny sposób zwrócić uwagę na:
– większe ryzyko pooperacyjnych nudności i wymiotów (PONV),
– gorszą kontrolę bólu pooperacyjnego, zwiększone zapotrzebowanie na opioidy; zaleca się stosowanie analgezji multimodalnej z wykorzystaniem technik anestezji regionalnej i stosowania opioidów ratunkowo,
– zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe (pacjenci po ostrej intoksykacji),
– możliwe większe ryzyko powikłań oddechowych (nadreaktywność oskrzeli, przewlekłe zapalenie oskrzeli).

Pokanabinoidowy zespół odstawienny

Zespół odstawienny po zaprzestaniu przyjmowania kannabinoidów może ujawnić się w okresie pooperacyjnym.

Do grupy ryzyka jego wystąpienia należą osoby spożywające duże ilości lub nieznane ilości produktów zawierających THC. Uważa się, że ryzyko jest mniejsze w przypadku osób spożywających produkty z przewagą CBD (stosunek CBD do THC > 10:1).

Pacjentom używającym CBM należy udzielić porady dotyczącej ryzyka wystąpienia zespołu odstawionego. W tym czasie należy monitorować pacjenta pod kątem występowania objawów zespołu odstawiennego. W przypadku wystąpienia oznak ciężkiego zespołu odstawionego należy rozważyć zastosowanie agonisty kannabinoidów, takiego jak dronabinol, w małej dawce [104].

Ciąża, poród i karmienie piersią

Stosowanie preparatów kannabinoidów w czasie ciąży i w okresie poporodowym może mieć niekorzystne skutki zarówno dla matki, jak i dziecka, z zaburzeniami w rozwoju mózgu w okresie płodowym włącznie. Pacjentki w ciąży powinny być edukowane na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem CBM. Należy jednoznacznie odradzać stosowanie tych preparatów w trakcie ciąży i w okresie poporodowym.

Większość towarzystw ginekologicznych i położniczych jednoznacznie odradza stosowanie THC, CBD oraz marihuany podczas karmienia piersią. Występuje duża zmienność w stężeniu kannabinoidów w mleku matki, wiadomo jednak, że może się utrzymywać przez dłuższy czas po zażyciu pojedynczej dawki (nawet do 6 dni), a przy przewlekłym stosowaniu stężenie może przekraczać 7-krotność stężenia osoczowego u matki.

Okołooperacyjnie eksperci proponują

1. Wywiad w kierunku przyjmowania CBM, drogi podaży, typu preparatu oraz czasu od ostatniego spożycia należy wykonywać każdorazowo przed planowaną operacją. Badania toksykologiczne pod kątem zażywania kannabinoidów nie są rutynowo zalecane;
2. W przypadku przyjmowania CBM pacjent powinien być poinformowany o ewentualnym zwiększonym ryzyku okołooperacyjnym;
3. W przypadku ostrej intoksykacji preparatami kannabinoidów należy odroczyć wszelkie planowe zabiegi operacyjne:
   – w przypadku zażycia kannabinoidów drogą wziewną należy odroczyć planowe zabiegi o minimum 2 h z uwagi na podwyższane ryzyko incydentu wieńcowego,
   – w przypadku zażycia CBM inną drogą niż wziewną przed planowaną operacją należy oszacować stosunek korzyści z przeprowadzenia zabiegu i potencjalnego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i rozważenie ewentualnego odroczenia zabiegu. Na chwilę obecną brakuje danych dotyczących optymalnego czasu odroczenia zabiegu.
4. Należy poinformować pacjenta przyjmującego CBM o ryzyku wystąpienia gorszej kontroli bólu pooperacyjnego. Stosowanie kannabinoidów w małych dawkach pod nadzorem medycznym prawdopodobnie wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia negatywnych skutków;
5. Pacjentki w ciąży powinny być edukowane na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem CBM i ich wpływu na płód i noworodka;
6. W czasie ciąży i w okresie poporodowym należy rekomendować odstawienie CBM;
7. Należy rozważyć dostosowanie dawek leków, które stosuje się do indukcji i podtrzymania znieczulenia u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym i przyjmujących CBM;
8. Należy stosować parametry wentylacji protekcyjnej u pacjentów zażywających CBM drogą wziewną i wymagających znieczulenia ogólnego z uwagi na zwiększone ryzyko obturacji dróg oddechowych, w szczególności dotyczy to pacjentów obciążonych patologiami płucnymi;

9. Ryzyko powikłań oddechowych związanych z koniecznością wentylacji mechanicznej nie jest zwiększone u pacjentów przyjmujących CBM inną drogą niż wziewna;
10. Należy mieć na uwadze zwiększone ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego w okresie okołooperacyjnym u pacjentów przyjmujących kannabinoidy i poddawanych zabiegom operacyjnym;
11. U pacjentów stosujących CBM i poddawanych zabiegom operacyjnym zaleca się stosowanie analgezji multimodalnej opartej na, jeśli to możliwe, stosowaniu technik anestezjologii regionalnej. Leki opioidowe należy stosować jako postępowanie ratunkowe. Pacjenci przyjmujący kannabinoidy mogą wymagać wzmożonego nadzoru i kontroli w okresie okołooperacyjnym w związku z możliwością gorszej kontroli bólu;
12. Pacjentom stosującym CBM należy udzielić informacji o możliwym wystąpieniu pokanabinidowego zespołu odstawiennego w okresie okołooperacyjnym (rzadko);
13. W przypadku wystąpienia pokanabinoidowego zespołu odstawiennego w okresie okołooperacyjnym rekomenduje się rozpoczęcie podawania agonisty kannabinoidów, takiego jak dronabinol (niedostępny w Polsce), w małej dawce.

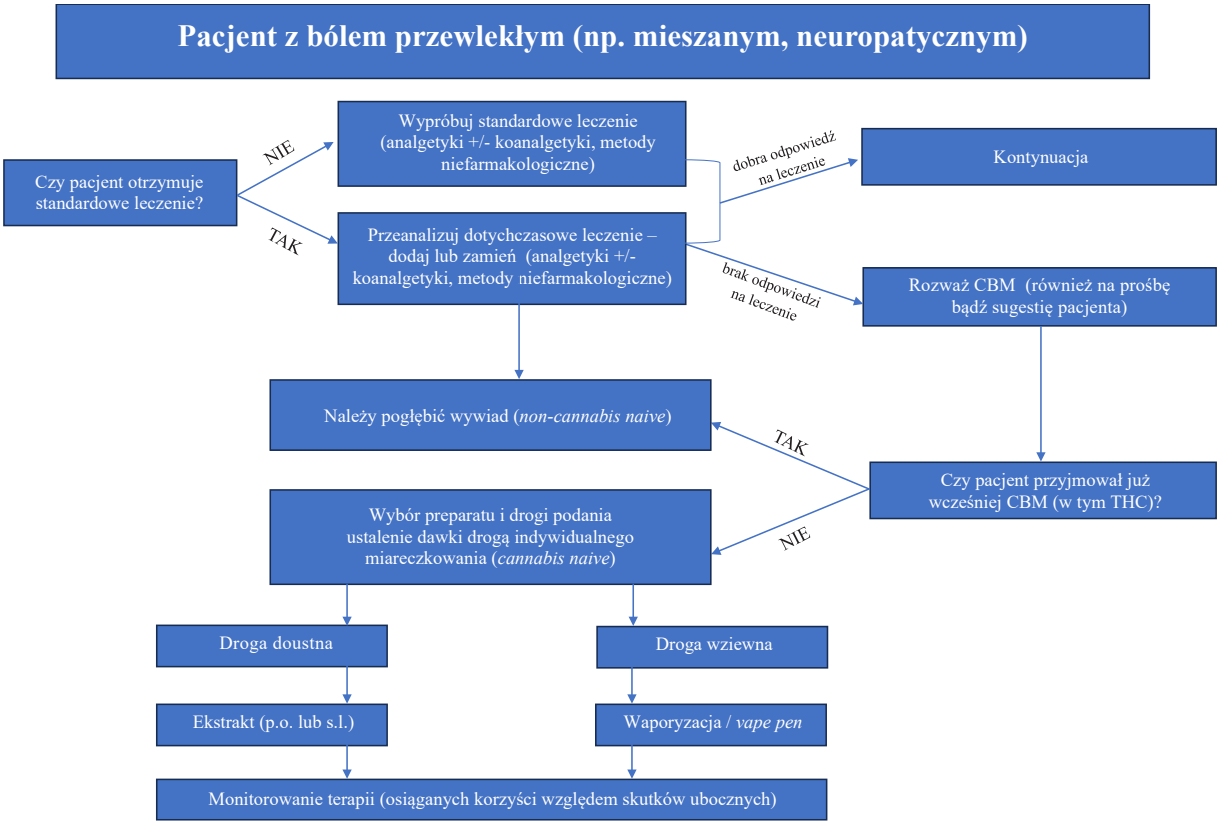
ZAGADNIENIA PRAKTYCZNE I PRAWNE

Aspekty związane ze sposobem podawania i dawkowaniem

Sposób podawania ma znaczący wpływ na farmakokinetykę kannabinoidów i wyniki terapeutyczne [19, 65]. W większości badań klinicznych stosowano doustne lub podjęzykowe produkty zawierające THC/CBD, które są wolno wchłaniane i podlegają metabolizmowi pierwszego przejścia [24, 197]. Natomiast inhalowane konopie medyczne mają szybszy początek działania i bardziej stabilne stężenie w osoczu [22].

Dostępne dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne dotyczące THC i CBD wskazują, że ich duża lipofilność ogranicza biodostępność po podaniu doustnym. Intensywny metabolizm pierwszego przejścia w wątrobie prowadzi do niższego stężenia maksymalnego w osoczu i wydłuża czas potrzebny do jego osiągnięcia w porównaniu z inhalacją. Podawanie drogą inhalacyjną lub przez błonę śluzową jamy ustnej pozwala ominąć intensywny metabolizm pierwszego przejścia obserwowany po doustnym podaniu kannabinoidów [7, 148].

Badania dotyczące przyjmowanego doustnie THC wskazują na biodostępność wynoszącą od 4 do 20% [124], natomiast w przypadku CBD u ludzi wynosi ona około 6% [35]. THC, jako związek wysoce lipofilny, szybko odkłada się w tkance tłuszczowej. Jego okres półtrwania w osoczu wynosi od 1 do 3 dni u osób używających sporadycznie i od 5 do 13 dni u osób używających regularnie. Biodostępność THC po inhalacji wynosi od 10–35%, a dla CBD 11–45% [35]. Preparaty podawane na błonę śluzową jamy ustnej są wchłaniane szybciej niż połknięte, co skutkuje wyższymi stężeniami leku w osoczu, ale nadal niższymi w porównaniu z inhalacją. W odniesieniu do innych kannabinoidów wciąż brakuje



Ryc. 1. Proponowany schemat wdrażania kannabinoidów do leczenia bólu przewlekłego [67].

wystarczających informacji dotyczących ich farmakokinetyki i biodostępności [7, 88].

Sposoby dawkowania i miareczkowania

Włączanie kannabinoidów, a szczególnie THC, powinno odbywać się na zasadzie indywidualnego miareczkowania, czyli poszukiwania najmniejszej skutecznej i dobrze tolerowanej dawki według zasady „start low, go slow". Jeśli dotychczas stosowane standardowe metody leczenia bólu przewlekłego są niewystarczające lub nietolerowane, można rozważyć dołączenie do terapii wybranego chemotypu konopi, np. z dominacją THC jako leczenie uzupełniające. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia bólu przewlekłego od CBM oraz stosowania ich w monoterapii. W randomizowanym, podwójnie ślepym, kontrolowanym placebo badaniu z 2020 r., w którym zastosowano inhalator z odmierzaną dawką suszu THC, stwierdzono, że kontrolowana inhalacja niskich dawek THC wywoływała statystycznie istotne działanie przeciwbólowe przy minimalnych skutkach ubocznych dla funkcji poznawczych [4]. Badania dotyczące zakresu dawek sugerują ponadto, że umiarkowane dawki kannabinoidów zapewniają optymalne złagodzenie bólu, minimalizując jednocześnie sedację i zawroty głowy [16, 19, 65].

W trakcie miareczkowania pacjenci mogą doświadczać różnych działań niepożądanych zarówno przewidywalnych, jak i tych występujących rzadko oraz *bad trip*, co spowodowane jest zwykle przez brak odpowiedniego przygotowania pacjentów rozpoczynających terapię (*cannabis naive*), brak nadzoru lub zbyt duże dawki początkowe [121]. Należy też pamiętać, że THC może nasilać aktualnie odczuwany nastrój pacjenta i wpływ otoczenia, w którym się znajduje (*set and setting*) [202]. Nie bez znaczenia pozostają oczekiwania względem terapii, wpływ innych stosowanych leków czy ich dawek. Drogi podania kannabinoidów i spodziewane efekty terapeutyczne zebrano w tabeli IV.

Uproszczony schemat włączania kannabinoidów do terapii bólu przewlekłego przedstawiono na rycinie 1.

Uwagi praktyczne zastosowania CBM

Produkty CBM podawane doustnie mogą być preferowane przez część pacjentów ze względu na znacznie dłuższy czas działania – zwykle 6–8 godzin, a niekiedy nawet do 12 godzin, w porównaniu z formami wdychanymi (waporyzacja, *vaping*), których efekt utrzymuje się zazwyczaj 2–4 godziny. Pozwoli to na lepszą kontrolę objawów u pacjentów, którzy doświadczają przewlekłych, uporczywych codziennych objawów choroby. Doustne preparaty olejowe (ekstrakty połykane lub stosowane podjęzykowo na błony śluzowe) i kapsułki mogą być łatwiejsze do dokładnego dawkowania (mg) i zapewniając spójne i powtarzalne dawkowanie [68].

Najsilniejsze dowody na zmniejszenie objawów przewlekłego bólu dotyczą preparatów THC, a nie CBD. Większość zdarzeń niepożądanych jest natomiast związana z THC. Działania niepożądane CBM są zazwyczaj łagodne, jednak brakuje wystarczających danych pozwalających na wiarygodne porównanie ryzyka ich wystąpienia ze strony OUN do innych leków działających ośrodkowo. Pacjenci zgłaszają, że działania niepożądane zwykle ustępują w ciągu 48 godzin lub po zakończeniu fazy miareczkowania. Najlepszym sposobem na zmniejszenie potencjalnych działań niepożądanych THC jest rozpoczęcie leczenia od bezpiecznej, niskiej dawki i stopniowe jej zwiększanie (*start low, go slow*). Ponadto produkt z dominującym

Tab. IV. Wybór drogi podania THC [35, 67, 68, 117, 221].

Parametr	Droga wziewna (waporyzacja/*vape pen*)	Droga doustna (ekstrakty doustne, podjęzykowo)	
Charakterystyka miareczkowania	Szybkie efekty podczas miareczkowania (proces wysoce zindywidualizowany zwykle kilka dni)	Dłuższe miareczkowanie – opóźniony efekt i czas działania (proces wysoce zindywidualizowany zwykle od kilku dni do kilku tygodni)	
Dawkowanie (miareczkowanie)	Trudniejsza przy preparatach o dużej sile działania (wysoko stężonych)	Bardziej precyzyjne przy wystandaryzowanych preparatach	
Średnia biodostępność THC	10–25% (max. 30%)	Po połknięciu około 10% (6–20%)	Podanie pod język 10–35%
Początek działania	3–4 minuty	60–90 minut	5–30 minut
Szczytowe stężenie	2–10 minut	1–3 godziny	
Szczytowe efekty psychoaktywne	Około 15 minut	Około 3 godziny	
Szczytowe efekty poznawcze	Około 15 minut	Około 5 godzin	
Czas trwania efektów	2–4 godziny*	4–8 (12) godzin*	
Częstotliwość stosowania	5–6 razy dziennie	1–3 razy dziennie	

Tab. IV. cd. Wybór drogi podania THC [35, 67, 68, 117, 221].

Parametr	Droga wziewna (waporyzacja/*vape pen*)	Droga doustna (ekstrakty doustne, podjęzykowo)
Argumenty przemawiające za	Szybkie działanie, korzystne w przypadku ostrych lub epizodycznych objawów wymagających natychmiastowego działania (nudności, ból przebijający, migrena); Znaczna redukcja efektu pierwszego przejścia przez wątrobę; Bezpieczniejsza metoda od palenia konopi.	Łatwe do podania/aplikacji, dawkowania, przechowywania precyzja dawki – znana dawka CBD / THC, np. w 1 kropli o znanym stężeniu procentowym; Dłuższe działanie *vs* waporyzacja/*vape pen*, co może zapewnić dłuższą ulgę w objawach i szybszy początek działania s.l. *vs* p.o.; Wyższa biodostępność s.l. *vs* p.o. – przyjmuje się wartości w zakresie od 10–35% wynikająca ze znacznie mniejszego: stopnia rozkładu CBD/THC przez enzymy żołądkowe, efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, dyskretnej, u pacjentów z PEG, sondą odżywczą.
Argumenty przeciw	Wymagana umiejętność obsługi urządzenia (sprawność manualna/funkcjonalna, mentalna) w celu przygotowania surowca; Brak możliwości uzyskania powtarzalnych dawek z powodu: różnej siły wdechu i ustawień temperatury urządzenia, ubytku substancji czynnych wraz z kolejnymi inhalacjami, stosowania waporyzatorów bez certyfikatu.	Wolniejszy początek działania *vs* waporyzacja; Smak – w zależności od produktu może być różny (intensywny, nawet nieprzyjemny); Wymaga przytrzymania pod językiem (1–3 minuty); Problematyczne dla osób mających trudności z przytrzymaniem ekstraktu olejowego pod językiem i zrozumieniem polecenia (droga przezśluzówkowa) – w przypadku przypadkowego połknięcia opóźnione i słabsze działanie leku; Droga doustna może być problematyczna dla osób z: problemami przełykania, chorobami jamy ustnej, gardła i przełyku, z PEG, sondą odżywczą. Opóźnione efekty mogą prowadzić do nadmiernego spożycia, co może spowodować zatrucie konopiami (np. panika/lęk, paranoja, halucynacje) lub *bad trip.***

* Niektóre utrzymujące się efekty mogą trwać nawet 12–24 godziny.

** *Bad trip* [122] – określenie na przerażające lub trudne doświadczenia po zażyciu substancji psychoaktywnej, głównie psychodelików, przejawia się jako halucynacje, urojenia, utrata poczucia rzeczywistości oraz napady lękowe różnego stopnia prowadzące do paniki, dezorientacji i lęku przed śmiercią; zwykle dotyka użytkowników substancji odurzającej, którzy nie mają z nią doświadczenia oraz jest spowodowane przez nieodpowiednie nastawienie lub otoczenie (*set and setting*) [203] lub przez ogólne napięcie emocjonalne.

CBD – kannabidiol, PEG – przezskórna endoskopowa gastrostomia, p.o. – doustnie,

s.l. – podjęzykowo, THC – tetrahydrokannabinol, *vape pen* – waporyzator w formie pena z kartridżem

CBD może być stosowany w połączeniu z THC w celu złagodzenia ewentualnych skutków ubocznych. Rozpoczęcie stosowania CBD w ciągu dnia z dodatkiem THC przed snem może również dodatkowo złagodzić te skutki [16, 19]. Przykładowe schematy inicjowania dawkowania kannabinoidów pierwszorzędowych (CBD i THC) podawanych doustnie w leczeniu bólu przedstawiono na rycinie 2.

Szeroka gama preparatów i dróg podania, w tym waporyzacja, *vaping*, kapsułki doustne, ekstrakty olejowe (doustnie, podjęzykowo) i doustny spray (*oromucosal spray* stosowany w SM) wykazały indywidualne korzyści terapeutyczne w zakresie różnych typów przewlekłego bólu.

W leczeniu bólu przebijającego u chorych na nowotwory droga wziewna CBM jest w zasadzie ograniczona do waporyzacji suszonych kwiatów ze względu na szybki początek i krótszy czas działania w porównaniu do drogi doustnej [16].

W badaniach z udziałem pacjentów z SM stosowano szeroki zakres zróżnicowanych dawek kannabinoidów. Najczęściej stosowano całkowitą dzienną dawkę doustną THC wynoszącą 10–15 mg w dwóch dawkach podzielonych. W celu indywidualizacji leczenia stosowano powolne miareczkowanie dawki w celu uzyskania efektu (*start low, go slow*). Chociaż zaobserwowano korzyści w zakresie bólu, spastyczności i snu w przypadku stosowania doustnych preparatów olejowych (ekstraktów doustych i przezśluzówkowych) oraz waporyzacji, najsilniejsze dowody przemawiają za stosowaniem THC w postaci ekstraktów i kapsułek (niedostępne w Polsce). Preparaty te zapewniają również największą spójność dawkowania i miareczkowania oraz nie są związane z potencjalnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z wdychaniem CBM [16].

Fibromialgia jest złożonym zespołem bólowym, który często występuje wraz z innymi zespołami bólowymi i towarzyszącymi objawami. Należy to każdorazowo wziąć pod uwagę przy kwalifikowaniu pacjentów cierpiących na fibromialgię do CBM. W praktyce klinicznej SNRI (duloksetyna, milnacipran i wenlafaksyna) oraz pregabalina i amitryptylina są stosowane w monoterapii lub adekwatnych kombinacjach jako multimodalne leczenie (pierwszego i drugiego wyboru) objawów bólowych oraz – w zależności od profilu klinicznego ww. leku – objawów, takich jak: bezsenność, męczliwość, depresja

Protokół rutynowy	
Proporcja THC do CBD	Dominująca zawartość CBD
Początkowa dawka CBD	5 mg CBD 2 x dziennie
Dostosowanie dawki CBD	↑ Dawki CBD o 10 mg/dz. co 2–3 dni
Kiedy dodać THC?	Gdy nie są osiągnięte cele, a CBD ≥ 40 mg/dz.
Początkowa dawka THC	2,5 mg/dz.
Dostosowanie dawki THC	↑ Dawki THC o 2,5 mg/dz. co 2–7 dni do osiągnięcia celu lub 40 mg THC *

* proponowana maksymalna dawka THC

Protokół konserwatywny	
Proporcja THC do CBD	Dominująca zawartość CBD
Początkowa dawka CBD	5 mg CBD 1 lub 2 x dziennie
Dostosowanie dawki CBD	↑ Dawki CBD o 5–10 mg/dz. co 2–3 dni
Kiedy dodać THC?	Gdy nie są osiągnięte cele, a CBD ≥ 40 mg/dz.
Początkowa dawka THC	1 mg/dz.
Dostosowanie dawki THC	↑ Dawki THC o 1 mg/dz. co 2–7 dni do osiągnięcia celu lub 40 mg THC *

* proponowana maksymalna dawka THC

Protokół szybki	
Proporcja THC do CBD	Zrównoważona zawartość CBD:THC
Początkowa dawka CBD	2,5–5 mg każdego kannabinoidu 1 lub 2 x dziennie
Dostosowanie dawki CBD	↑ Dawki o 2,5–5 mg/dz. co 2–3 dni aż do osiągnięcia celu lub 40 mg THC *

* proponowana maksymalna dawka THC

Jeśli rozważana jest dawka > 40 mg THC na dobę, należy rozważyć konsultację z ekspertem

Ryc. 2. Przykładowe protokoły dotyczące doustnego podawania i dostosowywania dawki CBM [16, 19].

i lęk u pacjentów cierpiących na fibromialgię. Preparaty na bazie CBM mogą potencjalnie wpływać na leczenie wyżej wymienionej grupy objawów, jednak należy podkreślić, że dostępne dowody na ich skuteczność są ograniczone i wymagają potwierdzenia w kolejnych, dobrze zaprojektowanych metodologicznie badaniach klinicznych. Przed wdrożeniem terapii CBM oraz w jej trakcie konieczne jest monitorowanie ryzyka interakcji ze stosowanym równocześnie leczeniem farmakologicznym fibromialgii i schorzeń współistniejących.

Wszyscy pacjenci stosujący CBM powinni zostać dokładnie poinformowani o prawidłowym sposobie ich przyjmowania w zależności od drogi podania – waporyzacji (aby uniknąć szkodliwości palenia) i/lub dawkowania ekstraktu z konopi oraz schematach dostosowywania dawki. W celu ograniczenia działań niepożądanych, przy jednoczesnym osiąganiu oczekiwanych wyników w zakresie łagodzenia bólu, dawkowanie THC powinno być rozpoczęte od niskiej dawki i powoli dostosowywane do indywidualnej reakcji pacjenta. U większości pacjentów, po wcześniejszym włączeniu CBD i osiągnięciu dawki dobowej 40 mg, można rozpocząć miareczkowanie THC od niskiej dawki, którą stopniowo zwiększa się do osiągnięcia optymalnej dawki terapeutycznej (protokół rutynowy) [16, 19].

U pacjentów w podeszłym wieku oraz osób osłabionych oraz wyniszczonych zaleca się rozważenie niższej dawki początkowej THC, wolniejszego tempa jej zwiększania oraz stałego monitorowania stanu klinicznego (protokół konserwatywny). Podejście to kładzie szczególny nacisk na bezpieczeństwo terapii, zwłaszcza ze względu na ryzyko interakcji z innymi lekami oraz zwiększoną wrażliwość takich pacjentów na działanie THC. Z tego samego powodu protokół konserwatywny powinien być rozważany także u chorych z poważnymi schorzeniami współistniejącymi lub stosujących liczne leki jednocześnie (polipragmazja) [16, 19].

U pacjentów wymagających szybkiego złagodzenia silnego bólu, objętych opieką paliatywną, a także u osób mających wcześniej doświadczenie w stosowaniu konopi (*non-cannabis naive*), możliwe jest zastosowanie protokołu szybkiego, obejmującego przyspieszone zwiększanie dawki, aby szybciej osiągnąć efekt terapeutyczny [16, 19].

Należy jednak zachować ostrożność przy doborze protokołu leczenia u pacjentów w opiece paliatywnej, ponieważ mogą oni wykazywać większe zmęczenie związane z nowotworem (*cancer-related fatigue*) oraz zwiększone ryzyko wystąpienia majaczenia. W takich przypadkach protokół konserwatywny może okazać się bardziej odpowiedni [16, 19].

Badania kliniczne dotyczące leczenia bólu obejmowały różne CBM, odmienne proporcje THC i CBD, różne postacie

farmaceutyczne leków oraz drogi ich podania. Poza tym odpowiedź na leczenie cechowała się dużą zmiennością osobniczą, a dawki dostosowywano indywidualnie – uwzględniając tolerancję (pacjenci *cannabis-naive / non-cannabis naive*) [196]. Z tego też powodu wytyczne praktyki klinicznej z zastosowaniem konopi medycznych i kannabinoidów w bólu przewlekłym z 2021 roku celowo nie rekomendują konkretnych dawek, zamiast tego zalecają wykonanie próby terapeutycznej, dokonanie indywidualnej oceny bilansu korzyści i ryzyka terapii oraz gotowości do jej zaprzestania w przypadku braku efektów [29].

Ważnym elementem terapii jest również dostępność produktów na rynku farmaceutycznym oraz aspekty prawne (zostaną omówione w dalszej części). W jednym z przeprowadzonych badań ankietowych w trakcie programu dotyczącego olejów o niskiej zawartości THC pacjenci zgłaszali, że chociaż produkty z konopi są niezwykle pomocne w łagodzeniu bólu, wyrażali oni znaczne obawy dotyczące kwestii prawnych (64%) oraz możliwości uzyskania THC (68%) [167]. Podobne obawy wyrażają także pacjenci w innych krajach, również w Polsce. Przejściowy brak dostępności lub wycofanie produktów z rynku może uniemożliwić kontynuację ustalonej terapii CBM i wymusić zmianę na inne aktualnie dostępne surowce (susz lub ekstrakty). Należy jednak podkreślić, że poszczególne preparaty różnią się składem, w tym profilem terpenowym i zawartością innych składników roślinnych oraz często stężeniem poszczególnych kannabinoidów, przede wszystkim THC.

Efekt *entourage* i terpeny

Efekt *entourage* lub inaczej efekt otoczenia (*entourage effect*) to koncepcja z obszaru farmakologii i neurobiologii, według której różne związki chemiczne obecne w konopiach działają synergistycznie, czyli razem dają często silniejszy lub bardziej zrównoważony efekt niż każdy z nich osobno. Konopie zawierają, poza kannabinoidami, wiele grup związków, np. terpeny (aromatyczne cząsteczki wpływające m.in. na zapach, smak i potencjalnie działanie) oraz flawonoidy. Efekt *entourage* zakłada, że mamy złożoną interakcję wielu składowych, i tak THC odpowiada głównie za działanie psychoaktywne, CBD może modulować jego wpływ (np. zmniejszać lęk czy działanie psychoaktywne), a terpeny mogą wpływać na nastrój, wyciszenie, relaksację, stan zapalny [7].

Termin został zaproponowany w 1998 r. przez Raphaela Mechoulama i wsp., którzy badali układ endokannabinoidowy u zwierząt. Hipoteza dotycząca tego efektu została postawiona w celu wyjaśnienia wyników badań, opierając się na analizach endogennych kannabinoidów syntetyzowanych w różnych tkankach [17]. Ich prace sugerowały, że niektóre potencjalnie „nieaktywne" związki mogą wzmacniać działanie endokannabinoidów i fitokannabinoidów, a efekt biologiczny wynika z kombinacji substancji. Chociaż termin „synergia" wskazuje, że dwa lub więcej związków aktywnych może wywoływać efekt addytywny lub łączny większy niż ich poszczególne, oddzielne działanie. Wzmocnienie biologicznego działania związku przez powiązane, ale nieaktywne związki, zostało nazwane przez grupę Mechoulama „efektem entourage" [17]. Była to hipotetyczna refleksja uznana za potencjalnie istotną z punktu widzenia medycznego zastosowania produktów na bazie konopi (CBM) [7, 36]. Od pojawienia się tego terminu trwa dyskusja na temat jego podstaw farmakologicznych i znaczenia. Zwolennicy sugerują, że „efekt entourage" jest powodem, dla którego wielu pacjentów odczuwa ogólnie lepsze działanie produktów o pełnym spektrum. Krytycy twierdzą, że termin ten jest bezpodstawny i używany głównie w celach marketingowych w branży konopi [36]. Wyniki badań klinicznych i przeglądów są mieszane i nadal dyskutowane.

Podkreśla się trudność w badaniach z uwagi na różnorodność składu roślin i brak standaryzacji preparatów. Rośliny *Cannabis sativa* L. zawierają nawet 200 różnych terpenów, które są substancjami lipofilnymi i potencjalnie, działając synergicznie z kannabinoidami, wywołują różnorodne efekty terapeutyczne. Kwestia, czy cała roślina konopi zapewnia dodatkowe korzyści w porównaniu z czystymi kannabinoidami, jest przedmiotem dyskusji, chociaż pojawia się coraz więcej dowodów na to, że niektóre preparaty z konopi wykazują odmienne działanie w porównaniu z czystymi kannabinoidami [7, 156]. Odmiany roślin konopi indyjskich różnią się znacznie pod względem składu kannabinoidów, terpenów, flawonoidów i innych metabolitów wtórnych, a składniki te mogą działać łącznie, powodując szerokie zróżnicowanie korzyści i modulując skutki uboczne [156]. Niektóre terpeny, takie jak: α-pinen, β-mircen, D-limonen, linalol, β-kariofilen, humulen, transnerolidol i bisabolol, zostały poddane analizie i w badaniach przedklinicznych stwierdzono, że wywierają one szereg efektów, w tym: przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwlękowe, przeciwdepresyjne i uspokajające. Znajomość indywidualnych właściwości leczniczych kanabinoidów, terpenów i flawonoidów jest niezbędna do uzyskania optymalnych, standaryzowanych kompozycji synergicznych oraz ukierunkowania działania na poszczególne objawy i/lub choroby, w tym migrenę, bóle głowy i ból. Stężenia terpenów zostały określone ilościowo w 15 odmianach konopi i stwierdzono, że pacjenci cierpiący na migrenę i inne schorzenia związane z bólem preferują odmiany o wysokiej zawartości THC, niskiej zawartości CBD oraz wysokiej zawartości β-kariofilenu, a także mircenu jako dominujących terpenów [7, 14]. Spośród terpenoidów sugeruje się, że mircen ma działanie przeciwbólowe poprzez aktywację receptora TRPV1 [92].

Podsumowując, w literaturze naukowej dostępnych jest niewiele dowodów potwierdzających, że efekt *entourage* to zjawisko stabilne i przewidywalne. W związku z tym brakuje również wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo oraz właściwe regulacje dotyczące produktów zawierających kannabinoidy na podstawie hipotezy *entourage* [166]. Nadal konieczne są badania nad wpływem poszczególnych terpenów na ludzi oraz badania przedkliniczne w ich fizjologicznych stężeniach. Istnieje też wyraźna potrzeba dalszej identyfikacji pozostałych składników, ich łącznego działania oraz celów w modulowaniu sygnalizacji

bólu, zwłaszcza w badaniach na ludziach.

Implikacje praktyczne [7]

– Kannabinoidy pochodzenia roślinnego i endogenne mogą działać pojedynczo, a także w połączeniu, wywołując działanie przeciwbólowe poprzez oddziaływanie na receptory kannabinoidowe i inne;
– W porównaniu z czystym Δ-9-tetrahydrokannabinolem (THC) produkty o pełnym spektrum zawierają naturalnie występujące kannabinoidy, które – jak się uważa – wykazują lepszą skuteczność lub tolerancję oraz są preferowane przez pacjentów, co przypisuje się połączeniom kannabinoidów i innych składników rośliny konopi;
– Podczas gdy synergia wskazuje, że dwa lub więcej związków aktywnych może wywoływać efekt addytywny lub łączny większy niż ich indywidualne, oddzielne działanie, wzmocnienie biologicznego działania związku przez nieaktywne związki w połączeniu określa się mianem „efektu entourage";
– Istnieją w literaturze dane przedkliniczne potwierdzające synergiczne i *entourage* działanie kannabinoidów, ale nadal potrzebne są ostateczne badania w zakresie działania przeciwbólowego, od mechanizmów molekularnych do badań klinicznych;
– Zrozumienie tych efektów może doprowadzić do postępów w leczeniu bólu przewlekłego.

Konieczne jest przeprowadzenie dalszych rzetelnych badań nad kannabinoidami, w ramach których porównane zostaną ich preparaty zawierające pojedyncze substancje oraz liczne kombinacje w zastosowaniu przeciwbólowym. Co istotne, potrzebne są ostateczne badania kliniczne oraz badania *in vitro*, aby bezpośrednio zbadać efekty synergiczne i efekt *entourage* kannabinoidów w łagodzeniu bólu, o których donoszono w przedklinicznych modelach behawioralnych. Należy również zadać pytanie, czy w chwili obecnej jesteśmy gotowi do prowadzenia terapii CBM opartej na profilach terpenowych surowców dostępnych na rynku.

Tabele przedstawiające aktualnie dostępne surowce wraz z profilami terpenowymi, wykaz leków obecnych na rynku w czasie powstania niniejszego stanowiska umieszczono w Suplemencie 1 (patrz oddzielny plik Suplement 1, link: https://bolczasopismo.pl/api/myfiles/view/2931450). Zestawienie właściwości pierwszorzędowych kannabinoidów i głównych terpenów (w tym potencjalnych efektów klinicznych i temperatur wrzenia) zostały zamieszczone na końcu stanowiska w suplemencie (Suplement 2).

Ustawienia temperatury waporyzatora

Waporyzacja stanowi proces odparowania (temperatura parowania/wrzenia) aktywnych składników kwiatów suszu konopi pod wpływem wysokiej temperatury (w zakresie 160–220°C, zwykle 180–200°C). Nastawienie temperatury waporyzatora powyżej 217–220°C może wpływać na wdychanie toksycznych składników, np. naftalenu.

Miareczkowanie rozpoczyna się od pojedynczych, kilkusekundowych inhalacji powtarzanych co 15 minut, przy temperaturze 180–200°C. Urządzenie ustawiamy powyżej 160°C z dwóch powodów: zapewnienia dekarboksylacji w komorze grzewczej oraz osiągnięcia temperatury wrzenia THC (157°C).

Po zakończeniu etapu miareczkowania, gdy zostanie ustalona optymalna i stabilna dawka THC, pacjenci pod nadzorem lekarza mogą zmieniać ustawienia temperatury waporyzatora. Ma to uzasadnienie z kilku powodów:
– występują znaczne różnice indywidualnych preferencji,
– zmiana temperatury wpływa na profil uwalnianych kannabinoidów z materiału roślinnego,
– poszczególne terpeny odparowują w odmiennych zakresach temperatur,
– nawet przy suszu pochodzącym z tej samej partii wybór niższej lub wyższej temperatury może prowadzić do różnych odczuć i efektów,
– w przypadku konieczności zastąpienia dotychczas stosowanego suszu innym produktem różnice w efekcie terapeutycznym mogą być odczuwalne przez pacjenta.

Bezpieczeństwo terapii

Palenie suszu zamiast waporyzacji w celach medycznych (lub marihuany w celach niemedycznych) wiąże się z występowaniem zapalenia dróg oddechowych, a przewlekli palacze konopi mogą doświadczać zwiększonego ryzyka zapalenia oskrzeli, infekcji dróg oddechowych czy zapalenia płuc. Waporyzacja preparatów z konopi (zwykle izolatów THC lub zbalansowanych THC/CBD) w elektronicznych urządzeniach (*e-vaping*, *vape pen*) może być bezpieczna, jeśli są one przygotowywane w standaryzowanych warunkach. Należy jednak uważać, ponieważ za uszkodzenia płuc, w tym EVALI (*E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury*) wynikające z używania e-papierosów i innych urządzeń elektronicznych zawierających THC, odpowiada octan witaminy E (octan tokoferolu), niosąc ze sobą znaczne ryzyko dla zdrowia [19].

Negatywne skutki związane z paleniem i narażeniem na bierne palenie sprawiają, że wykorzystany w ten sposób susz jest niekorzystny dla zdrowia.

Działania niepożądane kannabinoidów

Działania niepożądane kannabinoidów (takich jak THC i CBD) zależą głównie od dawki, proporcji między związkami, sposobu przyjmowania oraz indywidualnej wrażliwości organizmu. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem THC przedstawiono w tabeli V.

W przypadku stosowania CBD mogą wystąpić działania niepożądane pod postacią: biegunki, nudności, zmęczenia, a także zmiany apetytu [90]. Jak wynika z europejskich rejestrów działań niepożądanych prowadzonych przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency*, EMA), u pacjentów przyjmujących kannabinoidy najczęściej zgłaszane są objawy niepożądane,

Tab. V. Działania niepożądane są związane z przyjmowaniem THC [66, 166, 223].

Zaburzenia poznawcze i neurologiczne	Zawroty głowy, senność, uspokojenie, dezorientacja, zaburzenia pamięci krótkotrwałej, trudności z koncentracją i realizacją złożonych zadań, zmniejszenie uwagi i skupienia, zespół amotywacyjny, zaburzenia koordynacji
Efekty niepożądane psychiczne	Euforia, lęk, niepokój, paranoja, napady paniki, rzadziej halucynacje, zaburzenia snu, ryzyko uzależnienia
Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego	Kołatanie serca, niedociśnienie, inne zaburzenia rytmu serca
Działania niepożądane ze strony układu oddechowego – głównie w przypadku stosowania drogą waporyzacji	Kaszel, podrażnienie gardła i płuc, przewlekłe zapalenie oskrzeli
Inne	Suche spojówki, przekrwienie oczu, suchość w jamie ustnej, zwiększony apetyt, kannabinoidy upośledzają koordynację ruchową i wydłużają czas reakcji

Tab. VI. Inne raportowane działania niepożądane [166, 223].

Kannabidiol (CBD)	**Tetrahydrokannabinol (THC)**
Nadmierne wydzielanie śliny	Kserostomia
Ból brzucha	Zawał serca
Biegunka	Udar mózgu
Anemia	Amnezja
Hipoksja	Jakościowe zaburzenia świadomości
Zapalenie płuc	Zapalenie trzustki
Nudności i zmiany apetytu	Priapizm

takie jak: zmęczenie, nudności, biegunka, ból głowy, zawroty głowy, ból lub zmiana charakteru bólu, lęk, duszność, bóle stawów, ból kończyn, wymioty, bezsenność, depresja, zmniejszenie masy ciała, osłabienie, uczucie nienormalności, upadki, zmniejszenie apetytu, drgawki i nadmierna senność. Inne raportowane działania niepożądane przedstawiono w tabeli VI.

Osoby starsze wykazują wyższe wskaźniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych pod postacią: biegunki, zawrotów głowy, bólów stawów, astenii, upadków, zmniejszonego apetytu i bólu kończyn, podczas gdy u młodszych osób dorosłych zaobserwowano silniejsze powiązania ze: zmęczeniem, z nudnościami, bólem głowy, lękiem, dusznością, wymiotami, bezsennością, depresją, spadkiem masy ciała, nieprawidłowym samopoczuciem, drgawkami i sennością. Kobiety wykazują wyższe wskaźniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu kannabinoidów, z wyjątkiem drgawek, które były silniej związane z płcią męską [181]. Czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych działań podczas stosowania kannabinoidów zebrano w tabeli VII.

Zespół niepohamowanych wymiotów po THC

Długotrwałe stosowanie wysokich dawek THC może wiązać się z ryzykiem wystąpienia niepohamowanych wymiotów, określanych jako *Cannabinoid Hyperemesis Syndrome* (CHS) [113]. Jest to paradoksalne zjawisko, w którym zamiast oczekiwanego działania przeciwwymiotnego pojawiają się: nawracające, silne wymioty, nudności, bóle brzucha oraz charakterystyczna potrzeba częstych gorących kąpieli lub pryszniców. Zrozumienie układu endokannabinoidowego (ECS) i jego podwójnej reakcji (wywołującej wymioty przy wyższych dawkach i przeciwwymiotnej przy niższych dawkach) ma kluczowe znaczenie w patofizjologii CHS. Najnowsze badania wykazały, że receptory CB1 w splocie nerwowym jelit wykazują działanie hamujące na motorykę przewodu pokarmowego [113]. Jednocześnie funkcja termoregulacyjna endokannabinoidów może wyjaśniać kompulsywne kąpiele w gorącej wodzie u pacjentów z CHS [113, 152]. Kąpiele mogą tymczasowo złagodzić objawy CHS [152]. Receptory TPRV1 ulegają aktywacji w temperaturach powyżej 43°C, osiąganych podczas gorących pryszniców [113]. Zespół obserwuje się najczęściej u osób używających konopi codziennie lub niemal codziennie, przez dłuższy czas – miesiące lub lata – zwłaszcza przy stosowaniu preparatów o wysokim stężeniu THC. Choć zjawisko to bywa częściej opisywane u użytkowników rekreacyjnych, może wystąpić u każdego pacjenta przewlekle przyjmującego duże dawki THC, niezależnie od wskazania, w tym również w trakcie terapii medycznej [101, 113, 152].

Tab. VII. Czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych działań podczas stosowania CBM [166, 182, 223].

Wiek pacjenta
Choroby współistniejące
Jednoczasowo przyjmowane leki i suplementy diety, także w aspekcie sumowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
Spożywanie alkoholu
Palenie papierosów także elektronicznych
Płeć żeńska, szczególnie w odniesieniu do działań niepożądanych neurologicznych i psychiatrycznych

Odstawianie CBM a ryzyko zespołu odstawiennego (*Cannabis Withdrawal Syndrome*, CWS)

CWS definiuje się w DSM-5-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*) jako „występowanie co najmniej trzech z poniższych objawów, które pojawiają się w ciągu 1 tygodnia od nagłego ograniczenia lub zaprzestania długotrwałego zażywania konopi indyjskich: (1) drażliwość, gniew lub agresja; (2) nerwowość lub lęk; (3) trudności ze snem (np. bezsenność lub intensywne sny); (4) zmniejszony apetyt lub utrata masy ciała; (5) niepokój; (6) obniżony nastrój; oraz (7) co najmniej jeden z następujących objawów fizycznych powodujących dyskomfort, tj.: ból brzucha, drżenie, pocenie się, gorączka, dreszcze lub ból głowy" [27].

Objawy CWS obejmują m.in.: drażliwość, lęk, zaburzenia snu, depresję i objawy fizyczne, które pojawiają się po zaprzestaniu lub ograniczeniu długotrwałego, intensywnego używania konopi bogatych w THC. Objawy zazwyczaj pojawią się w ciągu 24–48 godzin po zaprzestaniu używania, osiągają szczyt w ciągu pierwszego tygodnia, a u niektórych osób utrzymują się do kilku tygodni [39].

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych po zaprzestaniu stosowania CBM bogatych w THC należy uwzględniać zwłaszcza u pacjentów przyjmujących je regularnie i w wyższych dawkach. Zespół odstawienny to zespół objawów, do którego ujawnienia dochodzi w sytuacji zaprzestania przyjmowania danej substancji lub zmniejszenia jej dawek. Okazjonalny kontakt z THC nie powoduje abstynencji, natomiast bardziej intensywne stosowanie (np. kilka dni z rzędu) może już powodować objawy odstawienne i zależy od osobniczych predyspozycji oraz przyjmowanych ilości. Badania przeprowadzone wśród grup osób używających marihuany rekreacyjnie wskazują, że objawy odstawienne zgłasza ponad 40% osób używających jej regularnie. Objawy odstawienne u osób używających THC w celach medycznych nie są jeszcze w pełni poznane [41]. Młodszy wiek pacjentów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń związanych z używaniem konopi (*Cannabis Use Disorder*, CUD) oraz wskazywał na większe natężenie i nasilenie objawów odstawiennych w czasie. Wydaje się, że osoby dorosłe, cierpiące na przewlekły ból, doświadczają umiarkowanych lub silnych objawów odstawiennych. Objawy te utrzymują się zazwyczaj na stałym poziomie, jednak młodszy wiek wiąże się z silniejszymi objawami oraz postępującym nasileniem objawów odstawiennych [41]. U osób cierpiących na poważne zaburzenia psychiczne, które zażywają konopie, wkrótce po przyjęciu do szpitala może wystąpić zespół odstawienny, mogący pogorszyć ich stan psychiczny [120].

Przegląd systematyczny i meta-analiza wskazują, że nawet około połowa regularnych użytkowników doświadcza symptomów odstawiennych po zaprzestaniu używania konopi. CWS wydaje się powszechny wśród osób regularnie zażywających konopie lub uzależnionych od kannabinoidów, a jego ogólna łączna częstość występowania wyniosła 47% [13]. Zespół odstawienia konopi indyjskich występował częściej u mężczyzn, uczestników badań klinicznych, osób zażywających też narkotyki lub tytoń oraz osób o wyższym poziomie zażywania konopi. Lekarze powinni być świadomi wysokiej częstości występowania zespołu odstawienia konopi indyjskich i rozważyć przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku tego zespołu, szczególnie wśród osób z grupy podwyższonego ryzyka, w celu udzielania porad pacjentom i wspierania osób ograniczających spożycie konopi [13].

Pomimo ograniczonych dowodów empirycznych, wsparcie psychologiczne i psychoedukacja stanowią podstawowe metody postępowania w przypadku odstawienia konopi bogatych w THC. Obecnie nie ma leków zatwierdzonych specjalnie do medycznie wspomaganego odstawienia [39].

Kliniczne znaczenie odstawienia konopi indyjskich polega na tym, że jego objawy mogą wywołać nawrót używania konopi. Powikłania związane z odstawieniem mogą wystąpić u osób z współistniejącymi zaburzeniami zdrowia psychicznego i używaniem wielu substancji [39].

Informacja dla pacjenta i edukacja

Pacjent powinien zostać jasno poinformowany o wyborze i stosowaniu CBM, chyba że zostały włączone na jego sugestię – w takim przypadku należy to odnotować w dokumentacji medycznej. W dokumentacji powinno się uwzględnić również zapis, że pacjent został poinformowany o:

1. zakazie prowadzenia pojazdów, ponieważ THC upośledza koordynację, czas reakcji i koncentrację oraz o konsekwencjach prawnych prowadzenia pojazdu pod wpływem THC.

Tab. VIII. Przeciwwskazania względne (ograniczenia) oraz bezwzględne do stosowania kannabinoidów [108].

Ograniczenia i przeciwwskazania do stosowania kannabinoidów	
Ograniczenia do stosowania kannabinoidów (przeciwwskazania względne)	**Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania kannabinoidów**
Wiek – osoby starsze (THC); Hipotonia i hipotensja, aktualne stosowanie leków mogących indukować hipotonię; Prowadzenie pojazdów – niekorzystny wpływ na sprawność psychofizyczną, możliwość zapominania czynności wyuczonych (THC – każdy kierowca pojazdu); Wykonywanie zawodu, w którym istotna jest niezaburzona sprawność psychofizyczna (np.: pilot, kierowca, księgowa, chirurg, policjant); Stosowanie silnych inhibitorów izoenzymu 3A4 cytochromu P450; nałogowe palenie tytoniu; Niewydolnością nerek/wątroby, włączając pacjentów z przewlekłym WZW typu C; Izolacja społeczna; bezdomność; dzieci w domu (dostęp do THC).	Wiek poniżej 18. r.ż. (THC) – okres dojrzewania i rozwoju OUN do 26. r.ż.; Ciąża i okres karmienia piersią (THC/CBD); Psychopatologia (THC): psychoza, choroba afektywna dwubiegunowa, zaburzenia psychotyczne indukowane przez rekreacyjne stosowanie marihuany; Choroby płuc (w przypadku używania form wziewnych lub palenia suszu); Zaburzenia rytmu serca (THC); Choroba niedokrwienna serca (THC); Uzależnienie od alkoholu (THC); Uzależnienie od leków i/lub innych substancji psychoaktywnych (THC); Udowodnione alergie na którykolwiek składnik preparatu (nadwrażliwość na kannabinoidy w wywiadzie).

Tab. IX. Wpływ kannabinoidów na izoenzymy cytochromu P450 oraz glukuronylotransferazy [66, 227, 228].

Kannabinoidy	Hamowanie izoenzymów cytochromu P450 i P-glikoproteiny	Wpływ hamujący na glukuronylotransferazę (UGT)
Kannabidiol CBD	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4, CYP2D6	Hamowanie UGT1A9 i 2B7
Tetrahydrokannabinol THC	CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, deregulacja aktywności P-gp	
Kannabigerol CBG	CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6	
Kannabinol CBN	CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9	Hamowanie UGT1A7, 1A8, 1A9

Przykładowy zapis:
„Poinformowano pacjenta o bezwzględnym zakazie prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn po przyjęciu THC oraz o możliwych konsekwencjach prawnych”,

2. bezpieczeństwie stosowania, tj. ryzyku wystąpienia przewidywalnych działań niepożądanych (np. zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, senność),
3. ryzyku uzależnienia i możliwości wystąpienia zespołu odstawiennego,
4. zakazie łączenia THC z alkoholem i lekami działającymi depresyjnie na OUN,
5. zasadach dawkowania, przechowywania, w tym ograniczenie dostępu do CBM dla dzieci, osób postronnych, i właściwego używania (szczególnie przy leczniczym THC).

Pacjent powinien zostać szczegółowo poinformowany o zasadach stosowania terapii z użyciem CBM. Jest to szczególnie istotne w przypadku drogi wziewnej oraz stosowania suszu kwiatów konopi, ze względu na konieczność dodatkowego instruktażu dotyczącego przygotowania surowca i obsługi waporyzatora. Analogicznego podejścia wymaga wdrożenie terapii wziewnej CBM z użyciem *vape penów*.

W przypadku ekstraktów należy zwrócić uwagę na ich odmienny profil działania – dłuższy czas utrzymywania się efektu po podaniu doustnym oraz szybszy początek działania po aplikacji na błony śluzowe. Kluczowe znaczenie ma ścisłe przestrzeganie zaleceń lekarskich, w szczególności w zakresie dawkowania oraz ewentualnej modyfikacji dawki.

Te kompetencje, ustalone w drodze konsensusu, stanowią uporządkowaną i opartą na dowodach naukowych podstawę, która ma pomóc we włączeniu CBM do programu studiów medycznych. Zgodnie z zasadami kształcenia na podstawie kompetencji wdrożenie proponowanych ram może przyczynić się do zapewnienia, że przyszli lekarze będą dysponowali odpowiednią wiedzą, by udzielać świadomych, opartych na dowodach naukowych i skoncentrowanych na pacjencie porad dotyczących stosowania konopi medycznych.

Edukacja profesjonalistów w ochronie zdrowia

W 2023 roku w konsensusie, z wykorzystaniem zmodyfikowanej metody Delphi z udziałem 23 ekspertów (14 lekarzy reprezentujących różne specjalizacje, pielęgniarki, farmaceuta oraz osoby pełniące funkcje kierownicze w środowisku akademickim), opracowano 6 podstawowych kompetencji obejmujących: farmakologię konopi indyjskich, ramy prawne, dowody kliniczne, ryzyko i postępowanie kliniczne. Każda kompetencja jest poparta kompetencjami cząstkowymi, które zapewniają bardziej szczegółowe cele nauczania. Kompetencje te stanowią uporządkowaną podstawę do włączenia konopi medycznych do edukacji medycznej. Poprzez wypełnienie istotnej luki w wiedzy

mogą one zwiększyć gotowość klinicystów, wspierać doradztwo oparte na dowodach oraz pomóc przyszłym lekarzom w angażowaniu pacjentów w świadome, oparte na dowodach dyskusje na temat stosowania CBM, a szczególnie bogatych w THC [211].

Edukacja wpływa na postrzeganie, a wtórnie na stosunek do CBM. Ważne, aby opracować także polskie propozycje dotyczące zasad nauczania w tym zakresie, a w szczególności organizowanie dla lekarzy w szerszym niż dotychczas zakresie ogólnopolskich szkoleń specjalistycznych w przedmiocie medycznego stosowania kannabinoidów. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób. Co do zasady regulacja ta oznacza obowiązkowe i systematyczne dokształcanie się przez każdego lekarza. Poprzestanie jednak na zobligowaniu lekarzy do podnoszenia kwalifikacji zawodowych wyłącznie w drodze samokształcenia nie sposób uznać za wystarczające. Obecnie każdy lekarz może wystawić receptę na lek (recepturowy) zawierający THC. Uprawnienie to w wielu przypadkach jest pozorne, nie będzie więc realizowane, ponieważ prawdopodobnie cześć lekarzy nigdy nie spotkała się z tego typu przypadkami, nie dysponują więc wiedzą na temat dawkowania i stosowania leków zawierających THC [103].

Zgoda pacjenta

W przypadku terapii medycznej zgoda na stosowanie kannabinoidów wydaje się zasadna, a uzyskanie potwierdzenia, że pacjent zrozumiał wszystkie przekazane informacje, można dołączyć do dokumentacji medycznej. Nie jest to jednak rutynowa procedura i nie wynika z żadnych regulacji i przepisów prawa.

Przykładowy formularz zgody na rozpoczęcie terapii preparatami konopi umieszczono w Suplemencie 3.

Przeciwskazania do terapii CBM

Wybór CBM do stosowania w terapii bólu wymaga szerszej perspektywy klinicznej. Każdorazowo, nawet jeśli istnieją potencjalne wskazania, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć wszystkie przeciwskazania względne i bezwzględne (tab. VIII), szczególnie u pacjentów z grup ryzyka, wielochorobowością i stosujących kilka leków jednocześnie (polipragmazja). Nie zaleca się stosowania CBM jako leczenia pierwszego wyboru, ponieważ są one często jedynie dodatkiem lub uzupełnieniem już prowadzonej terapii. Jednak w wielu przypadkach, szczególnie kiedy standardowe terapie zawodzą lub istnieją przeciwskazania do ich stosowania, wybór CBM może okazać się optymalny, biorąc pod uwagę bilans korzyści i ryzyka dla danego pacjenta [107].

Przed rozważeniem zastosowania CBM do celów medycznych lekarze powinni zapoznać się z obowiązującymi przepisami krajowymi, ocenić interakcje między lekami oraz ocenić przeciwwskazania (np. ciąża) lub schorzenia, w których ryzyko prawdopodobnie przewyższa korzyści (np. schizofrenia lub choroba niedokrwienna serca). W przypadku pacjentów stosujących CBM w leczeniu schorzeń lekarze powinni omówić strategie ograniczania szkód, w tym unikanie jednoczesnego spożywania alkoholu lub innych środków hamujących OUN, takich jak benzodiazepiny, stosowanie najniższej skutecznej dawki oraz unikanie stosowania podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn [87].

Pacjenci i potencjalni użytkownicy z zaburzeniami psychicznymi

Terapia z użyciem THC u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami psychicznymi nadal pozostaje przedmiotem dyskusji, ponieważ może być obarczona znacznym ryzykiem i w większości przypadków nie jest zalecana. THC może nasilać objawy chorobowe, destabilizować przebieg leczenia oraz zwiększać ryzyko nawrotów. Jeżeli terapia jest konieczna, powinna być prowadzona z wykorzystaniem minimalnych dawek, z preferencją dla preparatów o wysokiej zawartości CBD i zawsze powinna być prowadzona we współpracy z psychiatrą – ze względu na bezpieczeństwo, ryzyko nawrotów, wpływ THC na objawy, możliwe interakcje z lekami oraz konieczność regularnej i rzetelnej oceny stanu psychicznego [223].

Używanie konopi indyjskich o przewadze THC wiąże się ze znacznym ryzykiem niekorzystnych skutków dla zdrowia psychicznego, a edukacja pacjentów na temat tych zagrożeń ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia bezpieczeństwa. Zagrożenia te obejmują, szczególnie u nieletnich, nasilenie objawów manii i pogorszenie funkcjonowania u osób z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi oraz nasilenie objawów psychotycznych u osób z zaburzeniami ze spektrum psychotycznego [98, 209]. Należy też podkreślić, że średnie stężenie THC w preparatach CBM znacznie wzrosło na przestrzeni lat, a surowce, preparaty (w tym nowego typu jak *vape pen*), a także produkty spożywcze zawierające konopie mogą powodować znacznie większą ekspozycję niż starsze produkty z konopi [224]. Wytyczne oparte na dowodach naukowych nie zalecają stosowania wysoko stężonych CBM do celów medycznych. Stosowanie konopi o wysokiej zawartości THC w porównaniu z konopiami o niskiej zawartości THC wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów psychotycznych (12,4% *vs* 7,1%) oraz zespołu lęku uogólnionego (19,1% *vs* 11,6%).

Wśród osób, które w ciągu ostatniego roku zażywały konopie, około 3 na 10 cierpi na zaburzenia związane z ich używaniem (CUD), a około połowa z CUD ma umiarkowaną lub ciężką postać choroby, co wiąże się z negatywnymi skutkami społecznymi, zawodowymi lub innymi niekorzystnymi konsekwencjami [98].

Regularne używanie produktów o wysokiej zawartości THC przez nastolatków i młodych dorosłych wiąże się z kilkoma niepokojącymi zagrożeniami, w tym zwiększonym ryzykiem psychozy (szacunki wskazują na około od 2- do 11-krotnego

Tab. X. Leki wymagające monitorowanie kliniczne podczas jednoczasowego stosowania z kannabinoidami [227].

Acenokumarol	Karbamazepina
Alfentanyl	Klindamycyna
Amiodaron	Klomipramina
Amitryptylina	Klonidyna
Amfoterycyna B	Lewotyroksyna
Busulfan	Mykofenolan
Cyklosporyna	Mofetilu
Dabigatran	Omeprazol
Digoksyna	Paklitaksel
Dihydroergotamina	Propofol
Doksepina	Sirolimus
Esketamina	Takrolimus
Etynyloestradiol	Temsirolimus
Etosuksymid	Teofilina
Ewerolimus	Tiopental
Fenobarbital	Tianeptyna
Fenytoina	Kwas Walproinowy
Fentanyl	Warfaryna
Fosfenytoina	

Tab. XI. Niepożądane działania kannabinoiów, jakie mogą wystąpić w konsekwencji niekorzystnych interakcji z jednoczasowo stosowanymi lekami [166, 223, 227].

Suchość w jamie ustnej
Polekowy zespół suchego oka
Bóle i zawroty głowy
Uczucie zmęczenia
Jakościowe zaburzenia świadomości
Zaburzenia widzenia
Zwiększony lub zmniejszony apetyt
Depresja
Dezorientacja
Euforia
Amnezja
Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia równowagi
Dyzartria
Zaburzenia smaku
Senność
Zaburzenia oddychania
Nasilenie odczuwania bólu
Zmiana fenotypu bólu

wzrostu ryzyka), wyższym ryzykiem CUD oraz samookaleczeniami u osób z zaburzeniami nastroju. Należy unikać używania konopi indyjskich przez osoby o podwyższonym ryzyku wystąpienia szkód, w tym wśród nastolatków [98, 209, 225].

Poza psychozami nie należy pomijać kwestii związanych z nastrojem. W opublikowanym w 2019 roku przeglądzie systematycznym i meta-analizie zebrano wyniki badań dotyczących używania konopi indyjskich przez nastolatków oraz późniejszych skutków w zakresie nastroju i skłonności samobójczych. Wśród 11 badań, które spełniły kryteria, zebrane dane wykazały, że używanie konopi indyjskich w okresie nastoletnim wiązało się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia w późniejszym życiu depresji, lęku, myśli samobójczych i prób samobójczych, choć skala ryzyka była zróżnicowana [64]. Z literatury wynika jednak, że odczuwalne krótkoterminowe korzyści nie pozwalają wiarygodnie przewidzieć długoterminowego bezpieczeństwa psychicznego, zwłaszcza w przypadku nastolatków i młodych dorosłych [225].

Lekarze w dobie legalizacji powinni mieć świadomość ewentualnych zagrożeń w zakresie zdrowia psychicznego. Dlatego stosowanie medycznych konopi powinno być rozważane tylko po wyczerpaniu opcji terapeutycznych i/lub w ramach badań klinicznych – ze względu na brak silnych dowodów na skuteczność w zaburzeniach psychicznych [223]. Lekarze powinni poruszać z pacjentami cierpiącymi na zaburzenia psychiczne temat używania konopi bogatych w THC, ponieważ zjawisko to jest coraz bardziej powszechne, wpływa na objawy zaburzeń psychicznych i prawdopodobnie stanowi istotny, modyfikowalny czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych w niektórych grupach społecznych [98].

Interakcje

W przypadku stosowania kannabinoidów w praktyce mamy do czynienia ze złożonymi interakcjami farmakokinetycznymi. Efekt kliniczny tych interakcji jest zależny od składu, stosowanych dawek oraz drogi podania. W tabeli IX zebrano informacje na temat wpływu kannabinoidów na izoenzymy cytochromu P450 [66, 226, 227].

Kannabinoidy ulegają metabolizmowi przy udziale izoenzymów cytochromu P450, THC przy udziale CYP3A4 i CYP2C9, natomiast CBD przy udziale CYP3A4 i dlatego leki, które hamują aktywność izoenzymów metabolizujących kannabinoidy mogą zwiększać ich stężenie, zwiększając ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych [66, 226, 227].

CBG wykazuje zdolność do hamowania CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6. CBG może zwiększać stężenie leków metabolizowanych przez te izoenzymy. Nie zaleca się łączenia CBG z lekami z grupy antagonistów wapnia i to zarówno z werpamilem, jak i pochodnymi 1,4-dihydropirydyny. Może nasilać efekt sedatywny benzodiazepin, w szczególności klorazepanu, diazepamu i midazolamu, a także zwiększać ryzyko krwawień, podczas jednoczasowego – w rozumieniu profilu farmakokinetycznego – podawania z warfaryną, rywaroksabanem i apiksabanem. CBG może w wyniku hamowania CYP2D6, zmniejszać skuteczność analgetyczną tramadolu [226].

W przypadku stosowania kannabinoidów w polifarmakoterapii należy pamiętać o konieczności monitorowania klinicznego skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii. W tabeli X zebrano leki, których efekty wymagają monitorowania podczas jednoczasowego ich stosowania z kannabinoidami.

W tabeli XI zebrano działania niepożądane, jakie mogą najczęściej wystąpić jako konsekwencja interakcji kannabinoidów z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami.

W przypadku stosowania kannabinoidów w polifarmakoterapii należy pamiętać o następujących zasadach:
– ustal, czy istnieją wskazania do stosowania CBM, zgodne z aktualną wiedzą medyczną,
– dobierz optymalny preparat dla pacjenta, także w aspekcie profilu bezpieczeństwa,
– ustal ryzyko wystąpienia interakcji kannabinoidów z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami,
– zarządzaj ryzykiem interakcji,
– monitoruj działania niepożądane, jakie mogą pojawić się w trakcie terapii [226].

Regulacje prawne

Od 1 listopada 2023 roku wszystkie recepty na leki zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe są dostępne wyłącznie w formie elektronicznej (e-recepta), wyeliminowało to możliwość wystawiania papierowych recept na tego rodzaju leki w Polsce. Istotne zmiany wprowadziła też nowelizacja Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2024 roku, które weszło w życie 7 listopada 2024 roku, zmieniając rozporządzenie w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii 1 i preparatów zawierających te środki lub substancje (Dz.U. 2024 poz. 1600), a zatem wpłynęło na wystawianie recept na ziele konopi. Ograniczenia, które nałożyło rozporządzenie, w niektórych obszarach stało się swoistą barierą w optymalnym leczeniu bólu przewlekłego i nosi znamiona nie tylko opioidofobii, lecz także kannabinofobii (ograniczenie preskrypcji określonych opioidów i preparatów bogatych w THC, które jest możliwe tylko po osobistym zbadaniu pacjenta).

W Polsce prawo zabrania prowadzenia pojazdów mechanicznych pod wpływem środków odurzających, np. ziela konopi czy opioidów. Lekarz powinien o tym fakcie każdorazowo poinformować pacjenta, ponieważ ostatecznie odpowiedzialność jest po stronie pacjenta. Przestępstwo prowadzenia 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 orzec zakaz prowadzenia pojazdów mechanicznych od 6 miesięcy do 3 lat.

W celu przepisania pacjentowi leku recepturowego, zawierającego susz kwiatu konopi bogatego w THC, należy wypisać receptę typu e-Rpw (dla środków odurzających z grupy I-N) [228]. Zgodnie z aktualnymi przepisami recepta powinna zawierać: nazwę substancji roślinnej w języku łacińskim, tj. *Cannabis flos*; deklarowaną zawartość Δ9-tetrahydrokannabinol (THC) i kannabidiolu (CBD) w formie skróconej (np. THC 20%, CBD < 1%); przepisaną masę suszu w gramach oraz precyzyjne dawkowanie podane również w gramach (a nie ilości wdechów podczas waporyzacji). W przypadku ekstraktów z zawartością THC w dawkowaniu precyzyjnie podajemy dokładną dawkę mg THC (a nie liczbę kropli na dawkę) [229].

Bezpieczeństwo produktów CBM

Tylko dzięki rygorystycznym badaniom naukowym możemy w pełni zrozumieć potencjał kannabinoidów i innych związków pochodzących z konopi jako środków terapeutycznych oraz zapewnić pacjentom bezpieczne i skuteczne opcje leczenia. Ponadto, aby promować najlepsze praktyki w zakresie produkcji i bezpieczeństwa produktów na bazie konopi, ważne jest ustanowienie jasno zdefiniowanych technik i procesów selekcji biotypów chemicznych konopi oraz ich analizy biochemicznej, w tym identyfikacji związków molekularnych oraz opracowania metod ekstrakcji, przechowywania i receptury produktu końcowego. Producenci surowców i leków na bazie konopi (CBM) powinni przestrzegać międzynarodowych standardów, takich jak podręcznik WHO dotyczący dobrych praktyk w uprawie i zbieraniu roślin leczniczych, aby wytwarzać bardziej ustandaryzowane produkty [144, 166].

WNIOSKI

Obecny stan wiedzy nie potwierdza skuteczności CBM jako samodzielnego środka przeciwbólowego. Mogą one jednak stanowić element zindywidualizowanego, wielokierunkowego leczenia bólu przewlekłego (np. nowotworowego). Przyszłe badania powinny skupić się na ujednoliceniu dawkowania, porównaniu metod podawania oraz ocenie stosowania CBM w połączeniu z sprawdzonymi metodami farmakologicznymi i niefarmakologicznymi.

PODZIĘKOWANIA

Panu doktorowi Łukaszowi Pawlakowi z Katedry Opieki Paliatywnej CM UMK za przygotowanie wizualnej wersji rycin i części tabel, za pomoc w ustawieniach oprogramowania cytowanych referencji.

MATERIAŁY DODATKOWE

Tabele przedstawiające aktualnie dostępne surowce wraz z profilami terpenowymi, wykaz leków obecnych na rynku w czasie powstania niniejszego stanowiska umieszczono w Suplemencie 1 (patrz oddzielny plik Suplement 1, link: https://bolczasopismo.pl/api/myfiles/view/2931450). Zestawienie właściwości pierwszorzędowych kannabinoidów i głównych terpenów (w tym potencjalnych efektów klinicznych i temperatur wrzenia) zostały zamieszczone na końcu stanowiska w suplemencie (Suplement 2). Przykładowy formularz zgody na rozpoczęcie terapii preparatami konopi umieszczono w Suplemencie 3, poniżej sekcji *Piśmiennictwo*.

Piśmiennictwo

[1] Alexander J.C., Joshi G.P.: A review of the anesthetic implications of marijuana use. Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent). 2019; 32: 364.

[2] Allan G.M., Finley C.R., Ton J. et al.: Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids. Can. Fam. Physician. 2018; 64: e78–e94.

[3] de Almeida D.L., Devi L.A.: Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. Pharmacol. Res. Perspect., 2020; 8: e00682.

[4] Almog S., Aharon-Peretz J., Vulfsons S. et al.: The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo--controlled trial. Eur. J. Pain. 2020; 24: 1505–1516.

[5] Almuntashiri N., El Sharazly B.M., Carter W.G.: Are Cannabis-Based Medicines a Useful Treatment for Neuropathic Pain? A Systematic Review. Biomolecules. 2025; 15(6): 816. doi: 10.3390/biom15060816.

[6] Aly E., Masocha W.: Targeting the endocannabinoid system for management of HIV-associated neuropathic pain: A systematic review. IBRO Neurosci. Rep. 2021; 10: 109–118.

[7] Anand U., Pacchetti B., Anand P., Sodergren M.H.: Cannabis-based medicines and pain: A review of potential synergistic and entourage effects. Pain Manag. 2021; 11: 395–403.

[8] Andre C.M., Hausman J.F., Guerriero G.: Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. Front. Plant Sci. 2016; 7: 174167.

[9] Anil S.M., Peeri H., Koltai H.: Medical Cannabis Activity Against Inflammation: Active Compounds and Modes of Action. Front. Pharmacol. 2022; 13: 908198.

[10] Arturo I.F., Fabiana P.: Endocannabinoidome. Encyclopedia of Life Sciences. 2018; 1–10.

[11] Ateş G., Welsch P., Klose P. et al.: Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2026; 1: CD012182.

[12] Aviram J., Pud D., Gershoni T. et al.: Medical cannabis treatment for chronic pain: Outcomes and prediction of response. Eur. J. Pain. 2021; 25: 359–374.

[13] Bahji A., Stephenson C., Tyo R., Hawken E.R., Seitz D.P.: Prevalence of Cannabis Withdrawal Symptoms Among People With Regular or Dependent Use of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw. Open. 2020; 3: e202370.

[14] Baron E.P.: Medicinal Properties of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids in Cannabis, and Benefits in Migraine, Headache, and Pain: An Update on Current Evidence and Cannabis Science. Headache. 2018; 58: 1139–1186.

[15] Bataller R., Gao B.: Dissecting the role of CB1 receptors on chronic liver diseases. Gut. 2013; 62: 957–958.

[16] Bell A.D., MacCallum C., Margolese S. et al.: Clinical Practice Guidelines for Cannabis and Cannabinoid-Based Medicines in the Management of Chronic Pain and Co-Occurring Conditions. Cannabis Cannabinoid Res. 2024; 9: 669–687.

[17] Ben-Shabat S., Fride E., Sheskin T. et al.: An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. Eur. J. Pharmacol. 1998; 353: 23–31.

[18] Berger A.A., Keefe J., Winnick A. et al.: Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2020; 34: 617–631.

[19] Bhaskar A., Bell A., Boivin M. et al.: Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. J. Cannabis Res. 2021; 3: 22.

[20] Bie B., Wu J., Foss J.F., Naguib M.: An overview of the cannabinoid type 2 receptor system and its therapeutic potential. Curr. Opin. Anaesthesiol. 2018; 31: 407–414.

[21] Bisogno T., Sepe N., Melck D. et al.: Biosynthesis, release and degradation of the novel endogenous cannabimimetic metabolite 2-arachidonoylglycerol in mouse neuroblastoma cells. Biochem. J. 1997; 322: 671.

[22] Boehnke K.F., Yakas L., Scott J.R. et al.: A mixed methods analysis of cannabis use routines for chronic pain management. J. Cannabis Res. 2022; 4: 7.

[23] Boggs D.L., Nguyen J.D., Morgenson D., Taffe M.A., Ranganathan M.: Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ9-Tetrahydrocannabinol. Neuropsychopharmacology. 2018; 43: 142–154.

[24] Boland E.G., Bennett M.I., Allgar V., Boland J.W.: Cannabinoids for adult cancer-related pain: Systematic review and meta-Analysis. BMJ Support. Palliat. Care. 2020; 10: 14–24.

[25] Borrelli F., Fasolino I., Romano B. et al.: Beneficial effect of the non-psychotropic plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. Biochem. Pharmacol. 2013; 85: 1306–1316.

[26] Braley T.J., Whibley D., Alschuler K.N. et al.: Cannabinoid use among Americans with MS: Current trends and gaps in knowledge. Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin. 2020; 6: 2055217320959816.

[27] Brezing C.A., Levin F.R.: The Current State of Pharmacological Treatments for Cannabis Use Disorder and Withdrawal. Neuropsychopharmacology. 2017; 43: 173.

[28] Brunetti P., Pichini S., Pacifici R., Busardò F.P., del Rio A.: Herbal preparations of medical cannabis: A vademecum for prescribing doctors. Medicina (Lithuania). 2020; 56: 237.

[29] Busse J.W., Vankrunkelsven P., Zeng L. et al.: Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. BMJ. 2021; 374: n2040.

[30] Capozzi A., Caissutti D., Mattei V. et al.: Anti-Inflammatory Activity of a CB2 Selective Cannabinoid Receptor Agonist: Signaling and Cytokines Release in Blood Mononuclear Cells. Molecules. 2021; 27: 64.

[31] Casey S.L., Atwal N., Vaughan C.W.: Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. Pain. 2017; 158: 2452–2460.

[32] Casey S.L., Mitchell V.A., Sokolaj E.E., Winters B.L., Vaughan C.W.: Intrathecal Actions of the Cannabis Constituents Δ(9)-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in a Mouse Neuropathic Pain Model. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23: 8649.

[33] Chakrabarti A., Onaivi E.S., Chaudhuri G.: Cloning and sequencing of a cDNA encoding the mouse brain-type cannabinoid receptor protein. DNA Seq. 1995; 5: 385–388.

[34] Chaves C., Bittencourt P.C.T., Pelegrini A.: Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Pain Med. 2020; 21: 2212–2218.

[35] Chayasirisobhon S.: Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. Perm. J. 2020; 25: 19.200.

[36] Christensen C., Rose M., Cornett C., Allesø M.: Decoding the Postulated Entourage Effect of Medicinal Cannabis: What It Is and What It Isn't. Biomedicines. 2023; 11: 2323.

[37] Chrobak A.A., Woroń J., Siwek M.: Green rush and red warnings: Retrospective chart review of adverse events of interactions between cannabinoids and psychotropic drugs. Front. Pharmacol. 2024; 15: 1500312.

[38] De Clifford-Faugère G., Nguena Ngueфack H.L., Godbout-Parent M. et al.: Pain Medications Used by Persons Living With Fibromyalgia: A Comparison Between the Profile of a Quebec Sample and Clinical Practice Guidelines. Can. J. Pain. 2023; 7: 2252037.

[39] Connor J.P., Stjepanović D., Budney A.J., Le Foll B., Hall W.D.: Clinical management of cannabis withdrawal. Addiction (Abingdon, England). 2022; 117: 2075.

[40] Correa J.B., Myers M.G., Tully L.K., Doran N.: Co-occurring use of cannabis and tobacco and the presence of acute respiratory symptoms among young adult light and intermittent smokers. Subst. Use Misuse. 2020; 55: 2129.

[41] Coughlin L.N., Ilgen M.A., Jannausch M., Walton M.A., Bohnert K.M.: Progression of cannabis withdrawal symptoms in people using medical cannabis for chronic pain. Addiction (Abingdon, England). 2021; 116: 2067.

[42] Creangă-Murariu I., Rezuș I.I., Karami R. et al.: Indications of Cannabinoids for the Palliation of Cancer-Associated Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr. Oncol. Rep. 2025; 27: 1080–1096.

[43] Dalton G.D., Howlett A.C.: Cannabinoid CB1 receptors transactivate multiple receptor tyrosine kinases and regulate serine/threonine kinases to activate ERK in neuronal cells. Br. J. Pharmacol. 2012; 165: 2497–2511.

[44] Damkier P., Lassen D., Christensen M.M.H. et al.: Interaction between warfarin and cannabis. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2019; 124: 28–31.

[45] Deng G.: Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. CA Cancer J Clin. 2019; 25: 343–348.

[46] Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C.: Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol. Pharmacol. 1988; 34: 605–613.

[47] Devane W.A., Hanuš L., Breuer A. et al.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science. 1992; 258: 1946–1949.

[48] Devinsky O., Cross J.H., Laux L. et al.: Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017; 376: 2011–2020.

[49] Dipatrizio N.V.: Endocannabinoids in the Gut. Cannabis Cannabinoid Res. 2016; 1: 67–77.

[50] Van De Donk T., Niesters M., Kowal M.A. et al.: An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. Pain. 2019; 160: 860–869.

[51] Echeverria-Villalobos M., Todeschini A.B., Stoicea N. et al.: Perioperative care of cannabis users: A comprehensive review of pharmacological and anesthetic considerations. J Clin Anesth. 2019; 57: 41–49. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.03.011.

[52] ElSohly M.A., Slade D.: Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. Life Sci. 2005; 78(5): 539–548. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.011.

[53] Fick D.M.: Evaluating the Safety of Cannabinoid-Based Medicines for Older Adults. JAMA Netw Open. 2021; 4(2): E2035952. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.35952.

[54] Fisher E., Moore R.A., Fogarty A.E. et al.: Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. Pain. 2021; 162(Suppl 1): S45–S66. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001929.

[55] Fitzcharles M.A., Rampakakis E., Sampalis J. et al.: Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in Canada after cannabis legalisation: a cross-sectional study. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 Suppl 130(3): S115–S119. doi: 10.55563/clinexprheumatol/qcyet7.

[56] Fiz J., Durán M., Capellà D., Carbonell J., Farré M.: Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. PLoS One. 2011; 6(4): e18440. doi: 10.1371/journal.pone.0018440.

[57] Fowler C.J., Jonsson K.O., Tiger G.: Fatty acid amide hydrolase: Biochemistry, pharmacology, and therapeutic possibilities for an enzyme hydrolyzing anandamide, 2-arachidonoylglycerol, palmitoylethanolamide, and oleamide. Biochem Pharmacol. 2001; 62(5): 517–526. doi: 10.1016/s0006-2952(01)00712-2.

[58] Gaoni Y., Mechoulam R.: Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. J Am Chem Soc. 1964; 86(8): 1646–1647. doi: 10.1021/ja01062a046.

[59] Gaoni Y., Mechoulam R., Gaoni Y., Mechoulam R.: The Isolation and Structure of Δ-1-Tetrahydrocannabinol and Other Neutral Cannabinoids from Hashish. J Am Chem Soc. 1971; 93(1): 217–224. doi: 10.1021/ja00730a036.

[60] Gérard C., Mollereau C., Vassart G., Parmentier M.: Nucleotide sequence of a human cannabinoid receptor cDNA. Nucleic Acids Res. 1990; 18(23): 7142. doi: 10.1093/nar/18.23.7142.

[61] Gertsch J., Pertwee R.G., Di Marzo V.: Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant – do they exist? Br J Pharmacol. 2010; 160(3): 523–529. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00745.x.

[62] Giardina A., Palmieri R., Ponticelli M. et al.: Is a Low Dosage of Medical Cannabis Effective for Treating Pain Related to Fibromyalgia? A Pilot Study and Systematic Review. J Clin Med. 2024; 13(14): 4088. doi: 10.3390/jcm13144088.

[63] Giorgi V., Bongiovanni S., Atzeni F. et al.: Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 Suppl 123(1): 53–59.

[64] Gobbi G., Atkin T., Zytynski T. et al.: Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2019; 76(4): 426–434. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4500.

[65] Gorzo A., Havași A., Spînu S. et al.: Practical Considerations for the Use of Cannabis in Cancer Pain Management-What a Medical Oncologist Should Know. J Clin Med. 2022; 11(17): 5036. doi: 10.3390/jcm11175036.

[66] Graczyk M., Leppert W.: The role of cannabinoids in the management of symptoms in palliative care patients. Palliat Med Pract. 2021; 15(2): 182–191. doi: 10.5603/PMPI.2021.0016.

[67] Graczyk M., Pawlak Ł.: Practical aspects of using cannabis in the treatment of chronic pain and the current situation in Poland: a narrative review. Palliat Med Pract. 2026; 20: e1326043. doi: 10.5603/pmp.111341.

[68] Graczyk M., Pawlak Ł., Lewandowska A.: Use of hemp extracts rich in THC and CBD in the chronic pain management. Palliat Med. 2024; 16(1): 15–22. doi: 10.5114/pm.2024.138630.

[69] Graczyk M., Pawlak Ł., Lewandowska A.A.: Is there a place for cannabigerol in symptomatic treatment? Palliat Med. 2023; 15(2): 50–58. doi: 10.5114/pm.2023.131449.

[70] Graczyk M., Pawlak Ł., Mądra-Gackowska K.: Opioid crisis and opiophobia in Poland: doctors' perceptions of opioids and the role of cannabinoids in the opioid-sparing approach. Pol Arch Intern Med. 2026; 136(4):17248. doi: 10.20452/pamw.17248.

[71] Grayson L., Vines B., Nichol K., Szaflarski J.P.: An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. Epilepsy Behav Case Rep. 2018; 9: 10–11. doi: 10.1016/j.ebcr.2017.10.001. eCollection 2018.

[72] Greger J., Bates V., Mechtler L., Gengo F.: A Review of Cannabis and Interactions With Anticoagulant and Antiplatelet Agents. J Clin Pharmacol. 2020; 60(4): 432–438. doi: 10.1002/jcph.1557.

[73] Groce E.: The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. J Med Regul. 2018; 104(4): 32. doi: 10.30770/2572-1852-104.4.32.

[74] Gugliandolo A., Pollastro F., Grassi G., Bramanti P., Mazzon E.: In Vitro Model of Neuroinflammation: Efficacy of Cannabigerol, a Non-Psychoactive Cannabinoid. Int J Mol Sci. 2018; 19(7): 1992. doi: 10.3390/ijms19071992.

[75] Guzmán M.: Cannabinoids: potential anticancer agents. Nat Rev Cancer. 2003; 3(10): 745–755. doi: 10.1038/nrc1188.

[76] Habib G., Artul S.: Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia. J Clin Rheumatol. 2018; 24(5): 255–258. doi: 10.1097/RHU.0000000000000702.

[77] Hammell D.C., Zhang L.P., Ma F. et al.: Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. Eur J Pain. 2016; 20(6): 936–948. doi: 10.1002/ejp.818.

[78] Haroutounian S., Arendt-Nielsen L., Belton J. et al.: International Association for the Study of Pain Presidential Taskforce on Cannabis and Cannabinoid Analgesia: Research Agenda on the Use of Cannabinoids, Cannabis, and Cannabis-Based Medicines for Pain Management. Pain. 2021; 162(Suppl 1): S117–S124. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002266.

[79] Häuser W., Finn D.P., Kalso E. et al.: European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. Eur J Pain. 2018; 22(9): 1547–1564. doi: 10.1002/ejp.1297.

[80] Häuser W., Welsch P., Radbruch L. et al.: Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2023; 6(6): CD014915. doi: 10.1002/14651858.CD014915.pub2.

[81] Hayduk S.A., Hughes A.C., Winter R.L., Milton M.D., Ward S.J.: Single and Combined Effects of Cannabigerol (CBG) and Cannabidiol (CBD) in Mouse Models of Oxaliplatin-Associated Mechanical Sensitivity, Opioid Antinociception, and Naloxone-Precipitated Opioid Withdrawal. Biomedicines. 2024; 12(6): 1145. doi: 10.3390/biomedicines12061145.

[82] Hershkovich O., Hayun Y., Oscar N., Shtein A., Lotan R.: The role of cannabis in treatment-resistant fibromyalgia women. Pain Pract. 2023; 23(2): 180–184. doi: 10.1111/papr.13179.

[83] Hjorthøj C., La Cour P., Nordentoft M., Posselt C.M.: Cannabis-based medicines and medical cannabis for patients with neuropathic pain and other pain disorders: Nationwide register-based pharmacoepidemiologic comparison with propensity score matched controls. Eur J Pain. 2022; 26(2): 480–491. doi: 10.1002/ejp.1874.

[84] Hoch E., Volkow N.D., Friemel C.M. et al.: Cannabis, cannabinoids and health: a review of evidence on risks and medical benefits. Eur

Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2025; 275(2): 281–292. doi: 10.1007/s00406-024-01880-2.

[85] Hollister L.E., Gillespie H.K., Mechoulam R., Srebnik M.: Human pharmacology of 1S and 1R enantiomers of delta-3-tetrahydrocannabinol. Psychopharmacology (Berl). 1987; 92(4): 505–507. doi: 10.1007/BF00176485.

[86] Howlett A.C., Abood M.E.: CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. Adv Pharmacol. 2017; 80: 169–206. doi: 10.1016/bs.apha.2017.03.007.

[87] Hsu M., Shah A., Jordan A., Gold M.S., Hill K.P.: Therapeutic Use of Cannabis and Cannabinoids: A Review. JAMA. 2026; 335(4): 345–359. doi: 10.1001/jama.2025.19433.

[88] Huestis M.A.: Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. Handb Exp Pharmacol. 2005; 168: 657–690. doi: 10.1007/3-540-26573-2_23.

[89] Huestis M.A.: Human cannabinoid pharmacokinetics. Chem Biodivers. 2007; 4(8): 1770–1804. doi: 10.1002/cbdv.200790152.

[90] Huestis M.A., Solimini R., Pichini S. et al.: Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. Curr. Neuropharmacol. 2019; 17(10): 974–989. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901.

[91] Izzo A.A., Borrelli F., Capasso R., Di Marzo V., Mechoulam R.: Non-psychotropic 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.

[92] Jansen C., Shimoda L.M.N., Kawakami J.K. et al.: Myrcene and terpene regulation of TRPV1. Channels (Austin). 2019; 13(1): 344–366. doi: 10.1080/19336950.2019.1654347.

[93] Jean-Gilles L., Braitch M., Latif M.L. et al.: Effects of pro-inflammatory cytokines on cannabinoid CB1 and CB2 receptors in immune cells. Acta Physiol (Oxf). 2015; 214(1): 63–74. doi: 10.1111/apha.12474.

[94] Johnson J.R., Burnell-Nugent M., Lossignol D. et al.: Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. J Pain Symptom Manage. 2010; 39(2): 167–179. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008.

[95] Johnson J.R., Lossignol D., Burnell-Nugent M., Fallon M.T.: An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. J Pain Symptom Manage. 2013; 46(2): 207–218. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014.

[96] Johnson R.H., Speckhart A., Chien F., Bleyer A.: Emerging evidence links cannabis use to increased risk of breast and testicular cancer in young Americans. Academia Oncology. 2025; 2(2). doi: 10.20935/AcadOnco7758.

[97] Kanda H., Kobayashi K., Yamanaka H. et al.: Localization of prostaglandin E2 synthases and E-prostanoid receptors in the spinal cord in a rat model of neuropathic pain. Brain Res. 2021; 1750: 147153. doi: 10.1016/j.brainres.2020.147153.

[98] Kansagara D., Terry G.E., Ayers C.K., D'Souza D.C.: Cannabis and Mental Health: A Review. JAMA Intern Med. 2026; 186(5): 618–628. doi: 10.1001/jamainternmed.2025.8215.

[99] Khajuria D.K., Karuppagounder V., Nowak I. et al.: Cannabidiol and Cannabigerol, Nonpsychotropic Cannabinoids, as Analgesics that Effectively Manage Bone Fracture Pain and Promote Healing in Mice. J Bone Miner Res. 2023; 38(11): 1560–1576. doi: 10.1002/jbmr.4902.

[100] Khanolkar A.D., Palmer S.L., Makriyannis A.: Molecular probes for the cannabinoid receptors. Chem Phys Lipids. 2000; 108(1–2): 37–52. doi: 10.1016/s0009-3084(00)00186-9.

[101] Khoshjabinzadeh A., McGinnis R., Afolabi Y., Keniston L.: Beyond opioids: cannabis and the changing landscape of cancer pain. Academia Oncology. 2025; 2(4). doi: 10.20935/AcadOnco7974.

[102] King K.M., Myers A.M., Soroka-Monzo A.J. et al.: Single and combined effects of Δ^9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. Br J Pharmacol. 2017; 174: 2832–2841. doi: 10.1111/bph.13887.

[103] Kuna M.: Conditions for Medical Use of Marijuana in Poland – Aspects of Administrative Law. Adm Law Rev. 2020; 2: 81–93. doi: 10.17951/ppa.2019.2.81-93.

[104] Ladha K.S., Manoo V., Virji A.F. et al.: The Impact of Perioperative Cannabis Use: A Narrative Scoping Review. Cannabis Cannabinoid Res. 2019; 6(4): 219–230. doi: 10.1089/can.2019.0054.

[105] Laux L.C., Bebin E.M., Checketts D. et al.: Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatmentresistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. Epilepsy Res. 2019; 154: 13–20. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015.

[106] Leinen Z.J., Mohan R., Premadasa L.S. et al.: Therapeutic Potential of Cannabis: A Comprehensive Review of Current and Future Applications. Biomedicines. 2023; 11(10): 2630. doi: 10.3390/biomedicines11102630.

[107] Lewandowska A., Graczyk M.: Ten reasons to consider cannabinoids in everyday clinical practice. Palliat Med Pract. 2022; 16(3): 167–182. doi: 10.5603/PMPI.2022.0013.

[108] Lewis M., Baroutian S., Hanning S.M.: Phytocannabinoids for the Treatment of Neuropathic Pain: A Scoping Review of Randomised Controlled Trials Published Between 2012 and 2023. Curr Pain Headache Rep. 2024; 28(3): 109–118. doi: 10.1007/s11916-023-01196-1.

[109] Li H., Ward S.J.: Paclitaxel-Associated Mechanical Sensitivity and Neuroinflammation Are Sex-, Time-, and Site-Specific and Prevented through Cannabigerol Administration in C57Bl/6 Mice. Int J Mol Sci. 2024; 25(8): 4277. doi: 10.3390/ijms25084277.

[110] Lichtman A.H., Lux E.A., McQuade R. et al.: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. J Pain Symptom Manage. 2018; 55(2): 179–188.e1. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001.

[111] Linher-Melville K., Zhu Y.F., Sidhu J. et al.: Evaluation of the preclinical analgesic efficacy of naturally derived, orally administered oil forms of Δ9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), and their 1:1 combination. PLoS One. 2020; 15 (6): e0234176. doi: 10.1371/journal.pone.0234176.

[112] Liu C.W., Bhatia A., Buzon-Tan A. et al.: Weeding Out the Problem: The Impact of Preoperative Cannabinoid Use on Pain in the Perioperative Period. Anesth Analg. 2019; 129(3): 874–881. doi: 10.1213/ANE.0000000000003963.

[113] Loganathan P., Gajendran M., Goyal H.: A Comprehensive Review and Update on Cannabis Hyperemesis Syndrome. Pharmaceuticals (Basel). 2024; 17(11): 1549. doi: 10.3390/ph17111549.

[114] Lowin T., Tigges-Perez M.S., Constant E., Pongratz G.: Anti-Inflammatory Effects of Cannabigerol in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts and Peripheral Blood Mononuclear Cell Cultures Are Partly Mediated by TRPA1. Int J Mol Sci. 2023; 24(1): 855. doi: 10.3390/ijms24010855.

[115] Lowin T., Tingting R., Zurmahr J. et al.: Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. Cell Death Dis. 2020; 11(8): 714. doi: 10.1038/s41419-020-02892-1.

[116] Luscombe V.B., Lucy D., Bataille C.J.R., Russell A.J., Greaves D.R.: 20 Years an Orphan: Is GPR84 a Plausible Medium-Chain Fatty Acid-Sensing Receptor? DNA Cell Biol. 2020; 39(11): 1926–1937. doi: 10.1089/dna.2020.5846.

[117] MacCallum C.A., Russo E.B.: Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. Eur J Intern Med. 2018; 49: 12–19. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004.

[118] Malek N., Popiolek-Barczyk K., Mika J., Przewlocka B., Starowicz K.: Anandamide, Acting via CB2 Receptors, Alleviates LPS-Induced Neuroinflammation in Rat Primary Microglial Cultures. Neural Plast. 2015; 2015: 130639. doi: 10.1155/2015/130639.

[119] Malek N., Starowicz K.: Dual-Acting Compounds Targeting Endocannabinoid and Endovanilloid Systems-A Novel Treatment Option for Chronic Pain Management. Front Pharmacol. 2016; 7: 257. doi: 10.3389/fphar.2016.00257.

[120] Malik A., Shetty H., Oliver D. et al.: Cannabis Withdrawal and Psychiatric Intensive Care. JAMA Psychiatry. 2025; 82(8): 838–843. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.1216.

[121] Mangot A.G.: Bad trip due to anticholinergic effect of cannabis. Gen Hosp Psychiatry. 2013; 35(6): 682.e5–682.e6. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.06.010.

[122] Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T.I.: Structure of a cannabinoid receptor and functional expres-

sion of the cloned cDNA. Nature. 1990; 346(6284): 561–564. doi: 10.1038/346561a0.

[123] Mazzoccanti G., Ismail O.H., D'Acquarica I. et al.: *Cannabis* through the looking glass: Chemo- and enantio-selective separation of phytocannabinoids by enantioselective ultra high performance supercritical fluid chromatography. Chem Commun. 2017; 53(91): 12262–12265. doi: 10.1039/C7CC06999E.

[124] McGilveray I.J.: Pharmacokinetics of cannabinoids. Pain Res Manag. 2005; 10 Suppl A: 15A–22A. doi: 10.1155/2005/242516.

[125] Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L. et al.: Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. Biochem Pharmacol. 1995; 50(1): 83–90. doi: 10.1016/0006-2952(95)00109-d.

[126] Mehmedic Z., Chandra S., Slade D. et al.: Potency trends of Δ9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. J Forensic Sci. 2010; 55(5): 1209–1217. doi: 10.1111/j.1556-4029.2010.01441.x.

[127] Mestdagh F., Steyaert A., Lavand'homme P.: Cancer Pain Management: A Narrative Review of Current Concepts, Strategies, and Techniques. Current Oncol. 2023; 30(7): 6838–6858. doi: 10.3390/curroncol30070500.

[128] Mitchell V.A., Harley J., Casey S.L. et al.: Oral efficacy of Δ(9)-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse neuropathic pain model. Neuropharmacology. 2021; 189: 108529. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108529.

[129] Mlost J., Bryk M., Starowicz K.: Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. Int J Mol Sci. 2020; 21(22): 8870. doi: 10.3390/ijms21228870.

[130] Montero C., Campillo N.E., Goya P., Pez J.A.: Homology models of the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. A docking analysis study. Eur J Med Chem. 2005; 40(1): 75–83. doi: 10.1016/j.ejmech.2004.10.002.

[131] Moore R.A., Fisher E., Finn D.P. et al.: Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. Pain. 2021; 162(Suppl 1): S67–S79. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001941.

[132] Mücke M., Phillips T., Radbruch L., Petzke F., Häuser W.: Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 3(3): CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.

[133] Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M.: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature. 1993; 365(6441): 61–65. doi: 10.1038/365061a0.

[134] Nachnani R., Sepulveda D.E., Booth J.L. et al.: Chronic Cannabigerol as an Effective Therapeutic for Cisplatin-Induced Neuropathic Pain. Pharmaceuticals (Basel). 2023; 16(10): 1442. doi: 10.3390/ph16101442.

[135] Narouze S., Hakim S.M., Kohan L., Adams D., Souza D.: Medical cannabis attitudes and beliefs among pain physicians. Reg Anesth Pain Med. 2020; 45(11): 917–919. doi: 10.1136/rapm-2020-101658.

[136] Nielsen S., Germanos R., Weier M. et al.: The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018; 18(2): 8. doi: 10.1007/s11910-018-0814-x.

[137] Nielsen S., Murnion B., Campbell G., Young H., Hall W.: Cannabinoids for the treatment of spasticity. Dev Med Child Neurol. 2019; 61(6): 631–638. doi: 10.1111/dmcn.14165.

[138] Nielsen S., Picco L., Murnion B. et al.: Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. Neuropsychopharmacology. 2022; 47(7): 1315–1330. doi: 10.1038/s41386-022-01322-4.

[139] Notcutt W., Langford R., Davies P., Ratcliffe S., Potts R.: A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). Mult Scler. 2012; 18(2): 219–228. doi: 10.1177/1352458511419700.

[140] Notcutt W.G.: Clinical Use of Cannabinoids for Symptom Control in Multiple Sclerosis. Neurotherapeutics. 2015; 12(4): 769–777. doi: 10.1007/s13311-015-0383-5.

[141] Noyes R., Baram D.A.: Cannabis analgesia. Compr Psychiatry. 1974; 15(6): 531–535. doi: 10.1016/0010-440x(74)90008-x.

[142] Orden C., Santos M., Ceprian M., Tendillo F.J.: The effect of cannabidiol on sevoflurane minimum alveolar concentration reduction produced by morphine in rats. Vet Anaesth Analg. 2021; 48(1): 74–81. doi: 10.1016/j.vaa.2020.04.017.

[143] Overton H.A., Babbs A.J., Doel S.M. et al.: Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents. Cell Metab. 2006; 3(3): 167–175. doi: 10.1016/j.cmet.2006.02.004.

[144] Pacher P., Kogan N.M., Mechoulam R.: Beyond THC and Endocannabinoids. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2020; 60: 637–659. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021441.

[145] Pagano E., Romano B., Iannotti F.A. et al.: The non-euphoric phytocannabinoid cannabidivarin counteracts intestinal inflammation in mice and cytokine expression in biopsies from UC pediatric patients. Pharmacol Res. 2019; 149: 104464. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104464.

[146] De Petrocellis L., Ligresti A., Moriello A.S. et al.: Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. Br J Pharmacol. 2011; 163(7): 1479–1494. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x.

[147] Philpott H.T., O'Brien M., McDougall J.J.: Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. Pain. 2017; 158(12): 2442–2451. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001052.

[148] Pini L.A., Guerzoni S., Cainazzo M.M. et al.: Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. J Headache Pain. 2012; 13(8): 677–684. doi: 10.1007/s10194-012-0490-1.

[149] Portenoy R.K., Ganae-Motan E.D., 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.

[150] Raphael-Mizrahi B., Gabet Y.: The Cannabinoids Effect on Bone Formation and Bone Healing. Curr Osteoporos Rep. 2020; 18(5): 433–438. doi: 10.1007/s11914-020-00607-1.

[151] Rasmussen M.U., Christensen R., Wæhrens E.E. et al.: Cannabidiol versus placebo in patients with fibromyalgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. Ann Rheum Dis. 2026; 85(3): 566–574. doi: 10.1016/j.ard.2025.07.008.

[152] Richards J.R., Gordon B.K., Danielson A.R., Moulin A.K.: Pharmacologic Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Systematic Review. Pharmacotherapy. 2017; 37(6): 725–734. doi: 10.1002/phar.1931.

[153] Rock E.M., Goodwin J.M., Limebeer C.L. et al.: Interaction between non-psychotropic cannabinoids in marihuana: effect of cannabigerol (CBG) on the anti-nausea or anti-emetic effects of cannabidiol (CBD) in rats and shrews. Psychopharmacology (Berl). 2011; 215(3): 505–512. doi: 10.1007/s00213-010-2157-4.

[154] Rudroff T.: Cannabis for neuropathic pain in multiple sclerosis-high expectations, poor data. Front Pharmacol. 2019; 10: 1239. doi: 10.3389/fphar.2019.01239.

[155] Russo E.B.: History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. Chem Biodivers. 2007; 4(8): 1614–1648. doi: 10.1002/cbdv.200790144.

[156] Russo E.B.: Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. 2011; 163(7): 1344–1364. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.

[157] Ryskamp D.A., Redmon S., Jo A.O., Križaj D.: TRPV1 and Endocannabinoids: Emerging Molecular Signals that Modulate Mammalian Vision. Cells. 2014; 3(3): 914–938. doi: 10.3390/cells3030914.

[158] Safakish R., Ko G., Salimpour V. et al.: Medical Cannabis for the Management of Pain and Quality of Life in Chronic Pain Patients: A Prospective Observational Study. Pain Med. 2020; 21(11): 3073–3086. doi: 10.1093/pm/pnaa163.

[159] Sagy I., Schleider L.B.L., Abu-Shakra M., Novack V.: Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. J Clin Med. 2019; 8(6): 807. doi: 10.3390/jcm8060807.

[160] Santonicola A., Moscato P., Soldaini C. et al.: The effect of medical cannabis on gastrointestinal symptoms in fibromyalgia and disorders of gut-brain interaction: a patientcentred realworld observational study. Clin Exp Rheumatol. 2025; 43(6): 1074–1081. doi: 10.55563/clinexprheumatol/o5ck22.

[161] Sarkar P.R., Vincent C., Szeto A. et al.: Medicine vs. Myth: Exploring the Therapeutic Potential of Cannabis for Opioid Use Disorder and Pain. Current Addiction Reports. 2025; 12(1): 28. doi: 10.1007/s40429-025-00641-y.

[162] Schwarz A.M., Kobeci D., Mancuso J.A. et al.: Select Minor Cannabinoids from Cannabis sativa Are Cannabimimetic and Antinociceptive in a Mouse Model of Chronic Neuropathic Pain. J Pharmacol Exp Ther. 2024; 391(2): 214–221. doi: 10.1124/jpet.124.002212.

[163] Sepulveda D.E., Morris D.P., Raup-Konsavage W.M. et al.: Cannabigerol (CBG) attenuates mechanical hypersensitivity elicited by chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Eur J Pain. 2022; 26(9): 1950–1966. doi: 10.1002/ejp.2016.

[164] Shah S., Schwenk E.S., Sondekoppam R. V. et al.: ASRA Pain Medicine consensus guidelines on the management of the perioperative patient on cannabis and cannabinoids. Reg Anesth Pain Med. 2023; 48(3): 97–117. doi: 10.1136/rapm-2022-104013.

[165] Litt's Drug Eruption & Reaction Manual. ed. 31st, Ed.: N.H. Shear. CRC Press, Boca Raton 2025.

[166] Simei J.L.Q., Souza J.D.R., Lisboa J.R. et al.: Does the „Entourage Effect" in Cannabinoids Exist? A Narrative Scoping Review. Cannabis Cannabinoid Res. 2024; 9(5): 1202–1216. doi: 10.1089/can.2023.0052.

[167] Singh V., Zarrabi A.J., Curseen K.A. et al.: Concerns of Patients With Cancer on Accessing Cannabis Products in a State With Restrictive Medical Marijuana Laws: A Survey Study. J Oncol Pract. 2019; 15(10): 531–538. doi: 10.1200/JOP.19.00184.

[168] Skrabek R.Q., Galimova L., Ethans K., Perry D.: Nabilone for the Treatment of Pain in Fibromyalgia. J Pain. 2008; 9(2): 164–173. doi: 10.1016/j.jpain.2007.09.002.

[169] Slivka P.F., Shridhar M., Lee G.I. et al.: A peptide antagonist of the TLR4-MD2 interaction. Chembiochem. 2009; 10(4): 645–649. doi: 10.1002/cbic.200800769.

[170] Sokolaj E., Assareh N., Anderson K., Aubrey K.R., Vaughan C.W.: Cannabis constituents for chronic neuropathic pain; reconciling the clinical and animal evidence. J Neurochem. 2024; 168(11): 3685–3698. doi: 10.1111/jnc.15964.

[171] Soliman N., Moisset X., Ferraro M.C. et al.: Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2025; 24(5): 413–428. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00068-7.

[172] Starowicz K., Malek N., Przewlocka B.: Cannabinoid receptors and pain. Wiley Interdiscip. Rev Membr Transp Signal. 2013; 2: 121–132. doi: 10.1002/wmts.83.

[173] Steele G., Arneson T., Zylla D.: A Comprehensive Review of Cannabis in Patients with Cancer: Availability in the USA, General Efficacy, and Safety. Curr Oncol Rep. 2019; 21(1): 10. doi: 10.1007/s11912-019-0757-7.

[174] Stella N., Schweitzer P., Plomelli D.: A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. Nature. 1997; 388(6644): 773–778. doi: 10.1038/42015.

[175] Van Der Stelt M., Trevisani M., Vellani V. et al.: Anandamide acts as an intracellular messenger amplifying Ca2+ influx via TRPV1 channels. EMBO J. 2005; 24(17): 3026–3037. doi: 10.1038/sj.emboj.7600784.

[176] Strand N.H., Maloney J., Kraus M. et al.: Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. Biomedicines. 2023; 11(6):1621. doi: 10.3390/biomedicines11061621.

[177] Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A. et al.: 2-arachidonoylglycerol: A possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. Biochem Biophys Res Commun. 1995; 215(1): 89–97. doi: 10.1006/bbrc.1995.2437.

[178] Szabo B., Schlicker E.: Effects of cannabinoids on neurotransmission. Handb Exp Pharmacol. 2005; 168: 327–365. doi: 10.1007/3-540-26573-2_11.

[179] Szallasi A., Cortright D.N., Blum C.A., Eid S.R.: The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. Nat Rev Drug Discov. 2007; 6(5): 357–372. doi: 10.1038/nrd2280.

[180] Tao R., Li C., Jaffe A.E. et al.: Cannabinoid receptor CNR1 expression and DNA methylation in human prefrontal cortex, hippocampus and caudate in brain development and schizophrenia. Transl Psychiatry. 2020; 10(1): 158. doi: 10.1038/s41398-020-0832-8.

[181] Teng C., Wu J., Yuan J., Lu Z.K.: Age and Gender Heterogeneity in Adverse Drug Reactions Associated with Hemp Use: Evidence from the FDA Pharmacovigilance Data in the Last Two Decades. Drugs Real World Outcomes. 2026; 13(1): 145–152. doi: 10.1007/s40801-026-00542-0.

[182] Thomas P.A., Carter G.T., Bombardier C.H.: A scoping review on the effect of cannabis on pain intensity in people with spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2022; 45(5): 656–667. doi: 10.1080/10790268.2020.1865709.

[183] To J., Davis M., Sbrana A. et al.: MASCC guideline: cannabis for cancer-related pain and risk of harms and adverse events. Support Care Cancer. 2023; 31(4): 202. doi: 10.1007/s00520-023-07662-1.

[184] Touw M.: The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. J Psychoactive Drugs. 1981; 13(1): 23–34. doi: 10.1080/02791072.1981.10471447.

[185] Turcotte C., Blanchet M.R., Laviolette M., Flamand N.: The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. Cell Mol Life Sci. 2016; 73(23): 4449–4470. doi: 10.1007/s00018-016-2300-4.

[186] Turner C.E., Elsohly M.A., Boeren E.G.: Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. J Nat Prod. 1980; 43(2): 169–234. doi: 10.1021/np50008a001.

[187] Überall M.A.: A Review of Scientific Evidence for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain. J Pain Res. 2020; 13: 399–410. doi: 10.2147/JPR.S240011.

[188] Veilleux A., Di Marzo V., Silvestri C.: The Expanded Endocannabinoid System/Endocannabinoidome as a Potential Target for Treating Diabetes Mellitus. Curr Diab Rep. 2019; 19(11): 117. doi: 10.1007/s11892-019-1248-9.

[189] Velayudhan L., McGoohan K.L., Bhattacharyya S.: Evaluation of THC-Related Neuropsychiatric Symptoms among Adults Aged 50 Years and Older: A Systematic Review and Metaregression Analysis. JAMA Netw Open. 2021; 4(2): e2035913. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.35913.

[190] Vettor R., Pagano C.: The role of the endocannabinoid system in lipogenesis and fatty acid metabolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23(1): 51–63. doi: 10.1016/j.beem.2008.10.002.

[191] Vozoris N.T., Pequeno P., Li P. et al.: Morbidity and mortality associated with prescription cannabinoid drug use in COPD. Thorax. 2021; 76(1): 29–36. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215346.

[192] Wade D.T., Makela P., Robson P., House H., Bateman C.: 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.

[193] Wade Q.W., Morris N., Sepulveda D.E. et al.: Cannabigerol reverses mechanical allodynia through α2A-adrenergic modulation of thalamocortical signaling in chemotherapy-induced neuropathy. Br J Pharmacol. 2025; 1–18. doi: 10.1111/bph.70281.

[194] Walitt B., Klose P., Fitzcharles M.A., Phillips T., Häuser W.: Cannabinoids for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 7(7): CD011694. doi: 10.1002/14651858.CD011694.pub2.

[195] Wang H., Zhang Y., Ma X. et al.: Spinal TLR4/P2X7 Receptor-Dependent NLRP3 Inflammasome Activation Contributes to the Development of Tolerance to Morphine-Induced Antinociception. J Inflamm Res. 2020; 13: 571–582. doi: 10.2147/JIR.S266995.

[196] Wang L., Hong P.J., May C. et al.: Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ. 2021; 374: n1034. doi: 10.1136/bmj.n1034.

[197] Wang X., Lin C., Wu S. et al.: Cannabidivarin alleviates neuroinflammation by targeting TLR4 co-receptor MD2 and improves morphine-mediated analgesia. Front Immunol. 2022; 13: 929222. doi: 10.3389/fimmu.2022.929222.

[198] Ward S.J., McAllister S.D., Kawamura R. et al.: Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT(1A) receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. Br J Pharmacol. 2014; 171(3): 636–645. doi: 10.1111/bph.12439.

[199] Ware M.A., Fitzcharles M.A., Joseph L., Shir Y.: The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. Anesth Analg. 2010; 110(2): 604–610. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c76f70.

[200] Wen Y., Wang Z., Zhang R. et al.: The antinociceptive activity and mechanism of action of cannabigerol. Biomed Pharmacother. 2023; 158: 114163. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114163.

[201] Wiley J.L., Burston J.J., Leggett D.C. et al.: CB1 cannabinoid receptor-mediated modulation of food intake in mice. Br J Pharmacol. 2005; 145(3): 293–300. doi: 10.1038/sj.bjp.0706157.

[202] Wolinsky D., Barrett F.S., Vandrey R.: The psychedelic effects of cannabis: A review of the literature. J Psychopharmacol. 2024; 38(1): 49–55. doi: 10.1177/02698811231209194.

[203] Wright K.L., Duncan M., Sharkey K.A.: Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. Br J Pharmacol. 2008; 153(2): 263–270. doi: 10.1038/sj.bjp.0707486.

[204] Xin Q., Xu F., Taylor D.H., Zhao J.F., Wu J.: The impact of cannabinoid type 2 receptors (CB2Rs) in neuroprotection against neurological disorders. Acta Pharmacol Sin. 2020; 41(12): 1507–1518. doi: 10.1038/s41401-020-00530-2.

[205] Xu D.H., Cullen B.D., Tang M., Fang Y.: The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. Curr Pharm Biotechnol. 2020; 21(5): 390–402. doi: 10.2174/1389201020666191202111534.

[206] Yang H., Mergler S., Wang Z. et al.: CB1 Activation Reduces TRPV1--induced Responses in Human Corneal Epithelial Cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52(14): 2053–2053.

[207] Yassin M., Oron A., Robinson D.: Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study. Clin Exp Rheumatol. 2019; 37 Suppl 116(1): 13–20.

[208] Ye L., Cao Z., Wang W., Zhou N.: New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. Curr Mol Pharmacol. 2019; 12(3): 239–248. doi: 10.2174/1874467212666190215112036.

[209] Young-Wolff K.C., Cortez C.A., Alexeeff S.E. et al.: Adolescent Cannabis Use and Risk of Psychotic, Bipolar, Depressive, and Anxiety Disorders. JAMA Health Forum. 2026; 7(2): e256839. doi: 10.1001/jamahealthforum.2025.6839.

[210] Zajicek J.P., Hobart J.C., Slade A., Barnes D., Mattison P.G.: Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012; 83(11): 1125–1132. doi: 10.1136/jnnp-2012-302468.

[211] Zolotov Y., Temple L.M., Isralowitz R. et al.: Developing Medical Cannabis Competencies: A Consensus Statement. JAMA Netw Open. 2025; 8(10): e2535049–e2535049. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.35049.

[212] Zubcevic K., Petersen M., Bach F.W. et al.: Oral capsules of tetra-hydro--cannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and their combination in peripheral neuropathic pain treatment. Eur J Pain. 2023; 27(4): 492–506. doi: 10.1002/ejp.2072.

[213] 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. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20170001458 (15.04.2026).

[214] Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20180001490 (15.04.2026).

[215] Rekordowy import suszu z konopi. GIF podał nowe dane dotyczące medycznej marihuany. https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Rekordowy-import-suszu-z-konopi-GIF-podal-nowe-dane-dotyczace-medycznej-marihuany,268072,6.html (15.04.2026).

[216] Import medycznej marihuany do Polski (2017–2025). https://cp-sa.pl/import-medycznej-marihuany-do-polski-2017-2025/ (15.4.2026).

[217] ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03564548 (6.05.2026).

[218] Erratum in: Correction to Lancet Neurol 2025; 24: 413–428. [No authors listed] Lancet Neurol. 2026; 25(1): e1. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00172-3.

[219] By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023; 71(7): 2052–2081. doi: 10.1111/jgs.18372.

[220] Basic Standards for Preanesthesia Care. https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/basic-standards-for-preanesthesia-care (4.12.2025).

[221] Consumer information: Cannabis. https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/laws-regulations/regulations-support-cannabis-act/consumer-information.html (4.01.2026).

[222] EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports. https://www.adrreports.eu/ (6.03.2026).

[223] Medicinal cannabis consumer fact sheet. https://www.ranzcp.org/clinical-guidelines-publications/in-focus-topics/medicinal-cannabis?utm_source=chatgpt.com (8.05.2026).

[224] Cannabis (Marijuana) Research Report. https://www.drugsandalcohol.ie/37727/1/cannabis-marijuana-research-report.pdf (30.04.2026).

[225] Taj F.: Cannabis and Psychosis Risk: How Legalization Could Impact Clinical Practice. https://www.psychiatrictimes.com/view/cannabis-and-psychosis-risk-how-legalization-could-impact-clinical-practice (9.05.2026).

[226] European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/homepage (16.03.2026).

[227] Woroń J., Przeklasa-Muszyńska A., Dobrogowski J.: Kannabinoidy w leczeniu bólu w 2019 roku, co wiemy, a czego jeszcze powinniśmy się dowiedzieć. Terapia. 2019; 7(378): 41–46. https://terapia.com.pl/pl/node/565 (30.4.2026).

[228] Praktyczny przewodnik medycyny paliatywnej i opieki wspierającej. Wyd. II., red. W. Leppert. VM Media Group Sp z o.o. (Grupa Via Medica), 2023.

[229] Stańczak M.: Recepta na medyczną marihuanę – realizacja krok po kroku. https://aptekarz.pl/recepta-na-medyczna-marihuane-realizacja-krok-po-kroku/ (23.03.2026).

Liczba znaków: 186 360 **Liczba stron:** 42 **Tabele:** 11 **Ryciny:** 2 **Piśmiennictwo:** 229

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Prawa autorskie: Some rights reserved: Polskie Towarzystwo Badania Bólu. Published by Index Copernicus Sp. z o.o.

Autor do korespondencji: Michał Graczyk, Katedra Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz, Polska; e-mail: michal.graczyk@cm.umk.pl

This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).
The full terms of this license are available on: https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode

Cytowanie pracy: Graczyk M., Woroń J., Białka S. et al.: Określenie miejsca i roli kannabinoidów w standardach leczenia bólu przewlekłego w Polsce – stanowisko Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polskiego Towarzystwa Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu, Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Polskiego Towarzystwa Fitoterapii. BOL 2026; 27(2): 9–47

Spis treści numeru: https://bolczasopismo.pl/issue/17568

Suplement 2. Podstawowe terpeny i ich właściwości.

Terpen	Właściwości	Aromat	Temperatura wrzenia [°C]
Mircen	Przeciwzapalne, przeciwbólowe, uspokajające, relaksujące, przeciwskurczowe	Ziołowy, ziemisty, piżmowy	166–168°C
Humulen	Przeciwzapalne, hamujące apetyt, antybakteryjne	Drzewny, ziemisty, ziołowy	106°C
Limonen	Kardioprotekcyjne, przeciwlękowe, antydepresyjne, antyoksydacyjne, przeciwbakteryjne	Cytrusowy	175–176°C
Terpinolen	Antydepresyjne, przeciwgrzybicze, kardioprotekcyjne, antyoksydacyjne, relaksujące	Sosnowy, kwiatowy, ziołowy	185°C–190°C
Linalol	Przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwdrgawkowe, antydepresyjne, uspokajające	Kwiatowy, lawendowy, cytrusowy	198–200°C
Ocymen	Przeciwdrgawkowe, przeciwgrzybicze, przeciwpasożytnicze	Lawendowy, aksamitkowy	50–66°C
β-Kariofilen	Przeciwzapalne, przeciwbólowe, uspokajające, przeciwgrzybicze, przeciwlękowe	Drzewny, ziemisty, pieprzowy	130°C
β-/α-Pinen	Przeciwzapalne, rozszerzające oskrzela, neuroprotekcyjne	Sosnowy	155–156/163–166°C
Nerolidol	Antyoksydacyjne, neuroprotekcyjne, przeciwlękowe	Drzewny, ziemisty, owocowy	122°C
Bisabolol	Przeciwzapalne, przeciwlękowe, antydepresyjne	Drzewny, ziemisty, kokosowy	153°C
Pierwszorzędowe kannabinoidy			**Temperatura wrzenia [°C]**
THC (Δ9-tetrahydrokannabidiol)			157°C
CBD (kannabidiol)			160–180°C

Suplement 3. Świadoma zgoda na rozpoczęcie terapii preparatami THC.

ŚWIADOMA ZGODA NA ROZPOCZĘCIE TERAPII PREPARATAMI THC

Imię i nazwisko pacjenta:
Data urodzenia:
Rozpoznanie:
Data:

1. Informacja o charakterze leczenia

Zostałem/-am poinformowany/-a, że leczenie preparatami zawierającymi tetrahydrokannabinol (THC) jest terapią stosowaną w wybranych wskazaniach medycznych, gdy standardowe metody leczenia nie przyniosły wystarczającej poprawy lub są przeciwwskazane. Rozumiem, że terapia THC ma charakter leczenia wspomagającego i może wymagać indywidualnej modyfikacji dawki.

2. Ryzyko i możliwe działania niepożądane

Zostałem/-am poinformowany/-a o możliwości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak:
→ senność, zawroty głowy, osłabienie koncentracji;
→ zaburzenia koordynacji, opóźnienie czasu reakcji;
→ lęk, niepokój, obniżenie nastroju;
→ suchość w ustach, zmiany apetytu, nudności;
→ ryzyko uzależnienia oraz możliwość wystąpienia objawów odstawiennych po nagłym przerwaniu terapii;
→ interakcje z alkoholem i innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

3. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa

Zostałem/-am poinformowany/-a, że:
→ obowiązuje mnie bezwzględny zakaz prowadzenia pojazdów oraz obsługi maszyn w okresie działania THC oraz w przypadku odczuwania objawów mogących wpływać na czas reakcji;
→ prowadzenie pojazdów pod wpływem THC podlega odpowiedzialności prawnej;
→ nie wolno łączyć THC z alkoholem ani substancjami psychoaktywnymi;
→ leczenie wymaga regularnych kontroli oraz możliwej zmiany dawkowania.

4. Alternatywy terapeutyczne

Zostałem/-am poinformowany/-a o dostępnych alternatywach terapeutycznych oraz o możliwości rezygnacji z terapii THC na każdym etapie leczenia.

5. Dane o leczeniu

Planowana dawka początkowa:
Forma/postać leku i droga podania:
Sposób i schemat zwiększania dawki:

6. Oświadczenie pacjenta

Oświadczam, że:
→ otrzymałem/-am pełną informację dotyczącą terapii THC;
→ miałem/-am możliwość zadawania pytań i uzyskałem/-am na nie odpowiedzi;
→ rozumiem cele, korzyści, ryzyka oraz ograniczenia terapii;
→ wyrażam świadomą zgodę na rozpoczęcie leczenia THC.

Podpis pacjenta: Data:

Podpis lekarza: