

Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv

Tomáš Zábranský^{1, 4)}, Lumír Hanuš^{1, 2, 4)}, Richard Rokyta^{1, 3, 4)}

- 1) International Cannabis and Cannabinoids Institute, Praha
- 2) Hebrejská univerzita, Jeruzalém, Izrael
- 3) Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze
- 4) Společnost pro léčbu konopím a kanabinoidy a jejich výzkum, z.s.

OBSAH

OBSAH	1
ABSTRAKT	2
ABSTRACT	2
KLÍČOVÁ SLOVA	3
KEYWORDS	3
DOPORUČENÁ CITACE:	4
ÚVOD	4
METODY	6
VÝSLEDKY	6
AKTUÁLNÍ PŘEHLEDY O ÚČINNOSTI LÉČEBNÉHO KONOPÍ A PŘÍPRAVKŮ Z NĚJ PRO LÉČBU	6
PODROBNĚJŠÍ ROZBOR VYBRANÝCH PATOLOGICKÝCH STAVŮ A ÚČINKŮ KONOPÍ A KONOPNÝCH PREPARÁTŮ SE SILNÝMI DŮKAZY VE PROSPĚCH ÚČINNOSTI	9
<i>Chronická bolest</i>	9
<i>Vomitus a nauzea</i>	11
<i>Spastické stavy a s nimi souvisejících symptomy v neurologii</i>	12
PODROBNĚJŠÍ ROZBOR VYBRANÝCH PATOLOGICKÝCH STAVŮ A ÚČINKŮ KONOPÍ A KONOPNÝCH PREPARÁTŮ SE SLABŠÍMI KLINICKÝMI DŮKAZY A SILNOU	
TEORETICKOU BÁZÍ VE PROSPĚCH ÚČINNOSTI	14
<i>Parkinsonova nemoc</i>	14
<i>Poruchy spánku</i>	14
<i>Fibromyalgie</i>	15
<i>Idiopatické záněty střev: Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida</i>	15
<i>Posttraumatická stressová porucha</i>	16
<i>Tourettův syndrom</i>	17
<i>Epilepsie</i>	17
<i>Rakovina</i>	18
DISKUSE	19
OMEZENÍ VÝBĚROVÉHO PŘEHLEDU	19
OMEZENÍ KLASICKÝCH STUDIÍ A POTŘEBA ZMĚNY PARADIGMATU: ÚČINEK JEDNOTLIVÝCH KANABINOIDŮ VS. KOMPLEXNÍ „ENTOURAGE“ EFEKT ROSTLINY	20
EKONOMICKÉ A REGULAČNÍ PROBLÉMY, OVLIVŇUJÍCÍ VÝZKUM KONOPÍ A KANABINOIDŮ A JEJICH ZAVÁDĚNÍ DO RUTINNÍ LÉČBY	23
STAV VYUŽITÍ KONOPÍ A KANABINOIDŮ V MEDICÍNĚ V ČR	24
ZÁVĚR	26
ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ	26
AUTOŘI	27
ADRESA PRO KORESPONDENCI	27
ODKAZY	27

Abstrakt

Cíl: Přehledně shrnout současný stav znalostí o využití konopí a přípravků z něj v současné medicíně založené na důkazech. **Metody:** Výběrový přehled klinických studií a souvisejících rešerší a metaanalýz, publikovaných v posledních deseti letech, jež se zabývají primárně léčebným využitím konopí a fytokannabinoidů. **Výsledky:** Klinický výzkum léčebných účinků konopí na humánních subjektech dosud často trpí metodickými a technickými omezeními, a navzdory relativně dlouhé historii výzkumu konopí látek z něj v medicíně také nízkým počtem kvalitních kontrolovaných klinických studií o vyšším počtu subjektů. Tyto nedostatky v klinické znalosti jsou způsobeny především administrativním zařazením konopí a nejznámějších účinných látek z něj do skupiny „nejnebezpečnějších a nejméně užitečných“ regulovaných drog podle 55 let staré Úmluvy OSN o drogách. Výzkum účinků celé rostliny je rovněž komplikován faktem, že rostliny konopí obsahují k datu odevzdání rukopisu 1252 chemických látek, které se vzájemně ovlivňují a až v tomto komplexu působí na organismus; to představuje prozatím stav, jen těžko analyzovatelný i velmi pokročilými a mohutnou výpočetní silou podporovanými metodami medicínského výzkumu. Přesto lze s jistotou shrnout, že konopí a/nebo přípravky z něj jsou bezpečným lékem volby pro velmi časté symptomy řady onemocnění: (i) středně těžkou a těžkou chronickou bolest, pro (ii) spastické stavy u neurodegenerativních a posttraumatických stavů, a pro (iii) léčbu nechutenství a zvracení, ať už z primárního onemocnění nebo z jejich agresivní léčby. Omezenější důkazy existují pro (iv) efektivní léčbu příznaků Parkinsonovy nemoci, (v) zánětlivých příznaků nejrůznějších onemocnění včetně idiopatických zánětů střev a Crohnovy choroby, (vi) příznaků posttraumatické stresové poruchy (PTSD) a (vii) Tourettova syndromu. Navzdory široké publicitě je k dispozici jen velmi omezená evidence účinnosti konopí a látek z něj (zejména CBD) pro léčbu příznaků refraktorních epilepsií s extrémně častými záchvaty u malých dětí. Značné naděje se kladou do budoucí kauzální léčby onkologických, autoimunitních a dalších onemocnění s využitím cíleného ovlivnění endokannabinoidního systému v lidském těle s pomocí fytokannabinoidů a celých rostlin konopí, pro zavedení takové léčby ale dosud neexistuje dostatek klinických důkazů a o možných dílčích či úplných úspěších v kauzální léčbě máme informace od pacientů či jejich léčitelů, jež jsou vesměs neverifikovatelné. **Závěry:** Konopí a přípravky z něj jsou ve shodě se zásadami medicíny založené na důkazech bezpečnou a účinnou léčbou pro široce rozšířené symptomy: bolest, nechutenství, zvracení a křečové stavy. Zatímco další klinický výzkum izolovaných endo- fyto- a syntetických kannabinoidů může a bude i nadále používat standardní baterii výzkumných designů, studie účinků celé rostliny si velmi pravděpodobně vyžádá změnu výzkumného paradigmatu tak, aby zohledňovala komplexní „entourage effect,“ a to jak pro symptomatickou, tak pro kauzální léčbu.

Abstract

Aim: To briefly review recent knowledge on the *lege artis* evidence-based medicine use of medical cannabis and products made of it. **Tools:** A selective review of clinical studies and relevant literature reviews and meta-analyses focusing primarily on the medical use of cannabis and fytocannabinoids. **Results:** A substantial part of the clinical research of the treatment effects of cannabis still suffers with several methodological and technical issues. Despite the relatively long history of medical research on

cannabis and on substances isolated from cannabis plant, there has been published only relatively small number of sound clinical studies. The gaps in clinical knowledge are caused by administrative scheduling of cannabis and its major compounds into United Nations Schedule/s of the most dangerous and least medically useful regulated drugs; this obsolete scheduling of cannabis and cannabinoids remains effective even 55 years after the 1961 Single Convention on Drugs went into charge. The research of the medical effects of the whole plant/s is further complicated given that they contain at least 1252 different chemical compounds. Many of them interact with each other and only within this interaction, they affect the human organism. Such a situation is difficult to fully analyse even with all the steadily growing computing power available for recent research. Despite all the limitations it is safe to summarise that medical cannabis and products made of it are safe drug of choice for very common symptoms of highly prevalent diseases: (i) mid-severe and severe chronic pain, (ii) spasticity related to neurodegenerative and posttraumatic disorders, and for (iii) treatment of nausea and vomitus be it symptom of the disease itself or of its aggressive (chemo- and/or radiotherapeutic) treatment. Evidence of somewhat lower quality exists for the effectiveness of medical cannabis for treatment of (iv) Parkinson disease, (v) inflammations in general including the idiopathic bowel diseases and Crohn's disease, of the (vi) post-traumatic stress disorder (PTSD), and the (vii) Tourette syndrome. Despite the wide publicity, only very limited scientific evidence exists on the effectiveness of cannabis and cannabinoids (CBD in particular) for treatment of extremely frequent seizures occurring at refractory epilepsies at very young children (e.g., at Dravet syndrome). There are high hopes that the known cannabis anti-tumour activity, its direct effects on immunity and other homeostasis mechanism will be successfully used for causal (curative) treatment of wide array of diseases in foreseeable future. However, there is not enough clinical evidence available that would allow introduction of cannabis-based medications for causal treatment recently; the cases of reportedly successful treatment are ostly published by patients and their patients and are not verifiable. **Conclusion:** When assessed in accord with principles of the Evidence-Based-Medicine, cannabis and products made of it are safe and effective treatment agents for highly prevalent symptoms: pain, spasticity, vomitus and nausea. While further research of isolated endo-, fyto- and synthetic cannabinoids can widely use the standard research methods, successful studies the effects of the whole plant (and its "entourage effect") would most probably require novel methodologies reflecting somehow different scientific paradigm.

Klíčová slova

konopí, využití v lékařství; kanabinoidy; medicína založená na důkazech; přehled; perspektiva

Keywords

cannabis, medical use; cannabinoids; evidence-based medicine; review; outlook

Doporučená citace

Strany 1-14:

Zábranský T, Hanuš L, Rokyta R. Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv - 1. část. Bulletin sdružení praktických lékařů ČR. 2016;26(6):10-26.

Strany 15-34:

Zábranský T, Hanuš L, Rokyta R. Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv - 2. část. Bulletin sdružení praktických lékařů ČR. 2017;27(1):12-30.

Úvod

Podle klíčových českých prací o historickém využívání léčebných účinků konopí [1-3] existují známky, že Číňané užívali konopí pro léčebné účely již 28 století před naším letopočtem, listinné záznamy o tom ale pocházejí až z 9. stol. př. n. l. To je zřejmě odkaz na čínskou farmacopoeiu Shen-nung Pent-tshao Ching, jež byla založena na mnohem starších receptech, předávaných ústním podáním; zmiňuje se zejména snižování bolesti při revmatizmu [4]. Kabelík uvádí, že nejpozději v 7. stol. př. n. l. bylo konopí léčebně využíváno v oblasti jižní Rusi. Podle Paula Aegineta (625–690 n. l.) vývar ze semen konopí „suší a větry rozhání, tlumí sexus (a hašíš právě opačně). Semenec v mléce vařený a teplý pitý tlumí a zahání suchý sípavý kašel. Zvyšuje plodnost slepic, že nesou i v zimě“ [citováno in 2].

Indové znali konopí a hašíš nejméně od 4. stol. př. n. l., v té době je ale ještě nepoužívali pro léčbu, ale jen pro jejich psychotropní účinky. V ayúrvédské kultuře je první léčebné užívání doloženo až na přelomu 12. a 13. století, a to jak v humánní, tak ve veterinární medicíně. Od té doby v indické lidové a tradiční medicíně role konopí (a opia) ještě vzrostla. V textu z roku 1965 uvádí pracovník indického ministerstva zdravotnictví ayúrvédské předpisy na konopné preparáty pro usnutí (*nidraprada*), povzbuzení libida (*kamada*), zlepšení chuti k jídlu, metabolismu a trávení (*vanhivi – vardhin*), proti žaludeční nevolnosti a pro odchod větrů (*pachani*), pro mentální povzbuzení (*kaphajit*) a další [5]. Tentýž zdroj uvádí, že podstatně starší inspirátor ayúrvédské medicíny, arabská léčitelská nauka v Indii zdomácnělá jako *Unani Tibbi*, měla pro konopí všechna využití zmíněná výše a nádavkem je používala ještě pro zastavení průjmu, proti nočnímu pomočování, pro tlumení bolesti, proti zánětu spojivek, proti migréně a pro uvolnění křečí a svalového napětí.

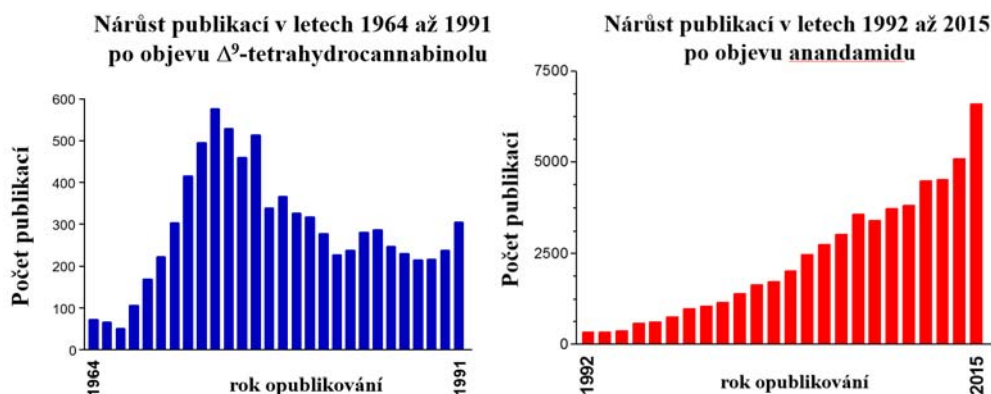
Podle Kabelíka [2] zahrnovalo použití konopí v lidovém léčitelství v polovině 20. století léčbu neuralgie, migrény, revmatizmu, melancholie, hysterie, bolesti žaludku, nechutenství – to vše za pomoci konopného másla a/nebo lihového extraktu z horních listů a samičího květenství, řidčeji i ze samčího. Vodný roztok či odvar se pak užíval na zácpu, plicní tuberkulózu a dokonce pro uspávání dětí, v Argentině pro povzbuzení močení a pocení, v Brazílii se listy kouřily pro zklidnění a k usnutí a také proti astmatu. V Čechách se listy používaly jako obklad na záněty a s octem a jalovcem v obkladech při bolesti hlavy. Podle Zimmermana [4] bylo v Evropě konopí před prohibicí běžně užíváno ženami k úlevě od menstruačních bolestí (údajně i britskou královnou Viktorií). V Severní Americe se konopí až do poloviny 20. století rovněž používalo k léčbě nebo úlevě při řadě nemocí, Kabelík připomíná tamní užití drcených konopných listů jako hojivého a antibiotického prostředku na erysipel a furunkly. Rovněž uvádí antibiotické užití v Jižní Rhodesii proti malárii a haemoglobinurii, sepsi, anthraxu a dysenterii, u kmenů Xosa na léčení zánětů kopyt, u kmenů Fingo užívání listů proti hadímu

ušknutí a kouření konopí ženami kmene Suto s cílem otupení bolesti při porodu [2].

Je nezbytné zdůraznit zcela zásadní český vklad nejen pro sumarizaci historie konopí v medicíně, ale zejména pro moderní výzkum konopí a látek z něj. Na počátku 50. let minulého století pod vedením profesora mikrobiologie a epidemiologie Jana Kabelíka (1981-1979) a jeho kolegů z Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci (LF UP) – především kolegy z Ústavu hygieny a epidemiologie Zdeňka Krejčího (1923-1992) a farmakochemika Františka Šantavého (1915-1983) – vzešel z Kabelíkem iniciovaného průzkumu cca 2000 rostlin na antibiotické vlastnosti systematický výzkum možných medicínských způsobů využití konopí. Pětileté úsilí vyvrcholilo 10. prosince 1954 vědeckou konferencí „Konopí jako lék“ na LF UP a z ní vzešlou monografií, uveřejněnou v *Acta Universitas Olomouensis* [6]; dopad tohoto revolučního počínu byl nicméně vzhledem k pevně spuštěné železné oponě jen místní a tak první systematické úsilí vrátit konopí místo, jež mu náleží i v moderní medicíně, muselo být pro svět znovuobjeveno až po dalších 40 letech. Podobný osud ostatně potkal i dva zcela převratné objevy olomouckého týmu: (i) objev a izolaci první kanabinoidní kyseliny učinili Šantavý a Krejčí již v roce 1955 [7], místo nich jsou ale citováni němečtí autoři [8], kteří kyselinu „objevili“ až v roce 1958 (aniž by identifikovali její strukturu), a (ii) Šantavého identifikaci absolutní konfigurace cannabidiolu a delta-9-tetrahydrocannabinolu (nejdůležitější psychoaktivní látky v konopí; název je obvykle zkracován na THC) včetně určení polohy jejich dvojnásobné vazby v monoterpenickém cyklu, které učinil již v roce 1963 a publikoval na počátku následujícího roku [9] – tedy o rok dříve, než THC izolovali Mechoulam a Gaoni [10] a o čtyři roky dříve, než titíž autoři určili absolutní konfiguraci delta-9-tetrahydrocannabinolu [11] – shodnou s Šantavého absolutní konfigurací z roku 1963.

Publikování objevu či spíše vyřešení struktury THC způsobilo prudký nárůst v počtu publikací, zabývajících se konopím a látkami z něj: v roce 1963 bylo na tomto poli méně než 100 publikací ročně, po něm vzrostl objem na stovky prací. Objev kanabinoidních receptorů v roce 1988 a zvláště pak objev endogenních látek, vážících se na tyto receptory v roce 1992 [12] objasnil, proč je konopí úspěšným lékem na tak rozšířené syndromy a proč se kazuistiky a dosud nečetné studie o úspěšné kauzální léčbě široké škály nemocí mohou zakládat na pravdě – ukázaly, co je vlastně cílem kanabinoidů i endokanabinoidů v našem těle a jak hluboce je tento systém zapojen do řízení homeostázy od systémové úrovně (např. změny nálady, pocit hladu, kolísání krevního tlaku) až po úroveň buněčnou a subbuněčnou (zde je třeba zdůraznit zejména roli kanabinoidů v řízení apoptózy – buněčné smrti). V reakci na objev Devana, Hanuše a kolektivu počet vědeckých prací doslova explodoval – exponenciálně vzrostl na několik tisíc ročně (viz graf 1). Globální exploze medicínského a dalšího výzkumu konopí a látek z něj provázela a provází také exploze použití konopí k léčbě – navzdory zákazu jeho použití v řadě zemí, ale postupně také v legislativním prostředí, které *lege artis* léčbu konopím umožňuje systematicky pacientům poskytovat a pěstovat konopí pro léčbu.

Mezi země, zahrnující v současnosti mj. většinu (26) států USA, Izrael, Kanadu, Makedonii, Itálii, Německo, Holandsko, Chorvatsko, a některé další země EU, ale také např. Indii a Austrálii, se 1. dubna 2013 zákonem 50/2013 Sb. zařadila i Česká republika. Přesto léčebné konopí dosud není v naší zemi využíváno v rozsahu, který by si jeho pozitivní působení pro pacienty a v kontextu současné farmakoterapie extrémně nízké riziko nežádoucích účinků zasloužily. I proto se autoři rozhodli tento přehled pořídit pro časopis, jenž právě držíte v rukou.



Graf 1: Nárůst publikací po objevu struktury THC (1964) a po objevu endogenního kannabidu – anandamidu (1992).

Metody

Prohledali jsme databáze MedLine (PubMed), Scopus, Web of Knowledge a Google Scholar. Jako hledaný termín jsme použili *cannabis*, *marijuana*, *marihuana*, *cannabinoid/s*, *THC* (*tetrahydrocannabinol*), *CBD* (*cannabidiol*), *Sativex*, *Nabilone*, *Marinol*, *dronabinol*, *nabiximol/s*, a *Cannador*. Vyřadili jsme studie, které se zabývaly rekreačním, škodlivým a závislostním užíváním konopí a soustředili se na ty, jejichž tématem byly možné léčebné účinky konopí a látek z něj. V prezentovaném výběru jsme se soustředili především na co nejnovější klinické studie, i když jsme v některých případech považovali za nutné zajít hlouběji do historie s ohledem na odkazy v nalezených článcích. Výsledkem je výběrový přehled účinnosti konopí s důrazem na nemoci resp. příznaky s nejsilnějšími kumulovanými důkazy o účinnosti konopí pro jejich léčbu / zmírnění, a na současné přehledové práce, které pro své výsledky použily klasifikačních schémat.

Výsledky

Aktuální přehledy o účinnosti léčebného konopí a přípravků z něj pro léčbu

Autoritativních přehledů a metaanalýz terapeutické účinnosti léčebného konopí a přípravků z něj v poslední době přibývá s tím, jak se toto téma stává stále častějším předmětem odborné a politické diskuse. Za klasickou a dodnes platnou je považována monografie Národní akademie věd USA z roku 1999 [13, 14]. V českých podmínkách je dosud zřejmě nejkomplexnějším materiálem obsáhlá kapitola v monografii „Konopí: adiktologické kompendium“ [15].

V době přípravy tohoto článku byl nejnovějším komplexním souhrnem v oblasti využití konopí a přípravků z něj pro léčbu obsáhlý kritický přehled 20 000 publikovaných studií, sestavený na podnět britského parlamentu [16]. Ten souhrnem uzavřel, že v současnosti existují

- přesvědčivé (v originále *good*) důkazy pro účinnost jednoho nebo více přípravků z konopí nebo „přírodního“ konopí pro (i) zvládnání chronické bolesti, včetně bolesti neuropatické, (ii) spasticitu, (iii) nauzeu a zvracení, zejména v důsledku chemoterapie a (iv) zvládnání úzkostných stavů;

- dostatečné (*moderate*) důkazy pro jejich účinnost (v) při poruchách spánku, (vi) pro povzbuzení apetitu, zejména v kontextu chemoterapie (vii) při fibromyalgii, (viii) pro posttraumatickou stressovou poruchu a (ix) pro některé příznaky Parkinsonovy nemoci;
- omezené (*some limited*) důkazy, u nichž je třeba dalších studií, pro (x) zvládnutí agitace při demenci, (xi) epilepsii, a to zejména pro dětské epilepsie rezistentní na jinou farmakoterapii, (xii) dysfunkci močového měchýře, (xiii) glaukom a (xiv) Tourettův syndrom;
- za teoreticky podloženou, ale dosud bez přesvědčivých důkazů z humánních studií (*there is a theoretical basis, but so far no convincing evidence of efficacy*) byla označena účinnost konopí a přípravků z něj pro (xv) zvládnutí dystonie, (xvi) Huntingtonovu chorobu, (xvii) bolesti hlavy, (xviii) neuroprotektivní efekt při traumatických poškozeních mozku, (xix) depresi, (xx) obsesivně kompulzivní poruchy, (xxi) gastrointestinální nemoci, (xxii) antipsychotické účinky CBD, a (xxiii) rakovinu / kontrolu nádorů.

Taxonomie, použitá v této přehledové studii [16], vychází z klasifikace Americké akademie neurologů (AAN),¹ jež rozlišuje čtyři stupně kvality vědeckých studií [17]. Za „přesvědčivé“ označují autoři klasifikace důkazy o účinnosti konopí pro danou diagnózu či příznak, jsou-li podloženy alespoň dvěma studiemi třídy I, podpořené teoretickou bází a dalšími studiemi tříd II/III/IV; za „uspokojivé“ autoři označují důkazy, podpořené alespoň jednou studií třídy I a/nebo alespoň dvěma studiemi třídy II, podpořené teoretickou bází a dalšími studiemi třídy II/III; za „omezené“ pak důkazy, jež se neopírají o žádnou studii třídy I a jen o jednu studii třídy II a jsou podpořeny teoretickou bází a dalšími studiemi třídy II/III; nižší úroveň důkazů pak autoři nepovažují za vhodnou k jakémukoliv doporučení.

V červnu 2015 se lékařskému využití konopí a látek z něj podrobně věnoval jeden z nejrespektovanějších lékařských vědeckých časopisů *Journal of American Medical Association (JAMA)*. V souhrnu, reagujícím na rozšíření *lege artis* léčby konopím do nadpoloviční většiny států USA, konstatuje:

„Provedli jsme s pomocí databáze MEDLINE kritickou revizi lékařské literatury od roku 1948 do

¹ AANC – American Academy of Neurologists Classification; klasifikace Americké (USA) akademie neurologů; rozeznává 4 třídy kvality klinických studií (Koppell at al 2014 ,kdy

- do třídy I patří randomizované, kontrolované klinické studie (pokusy) s maskovaným nebo objektivním hodnocením výstupů (závislých proměnných), jež probíhají v reprezentativní populaci; relevantní vstupní charakteristiky probandů jsou explicitně uvedeny a měly by být v zásadě shodné ve všech skupinách studie, nebo by rozdíly měly být adekvátně statisticky adjustovány; vyžaduje se rovněž (a) dvojité zaslepené zařazování probandů do skupin, (b) *a priori* definice jasných kritérií úspěchu experimentu, (c) jasná definice kritérií pro zařazení do studie a vyřazení z ní, (d) jasné uvedení subjektů, kteří studii nedokončili (a nejméně 80 % dokončivších), (e) při studiích rovnocennosti či neinferiority léčeb se vyžadují ještě další kritéria;
- do třídy II patří randomizované klinické pokusy v reprezentativních populacích s maskovaným nebo objektivním vyhodnocením výstupů (závislých proměnných), jež nesplňují jedno z kritérií a-e třídy I, dále prospektivní strukturálně vyvážené kohortové studie s maskovaným nebo objektivním vyhodnocením výstupů v reprezentativní populaci, jež vyhovují kritériím b-e třídy I;
- do třídy III patří všechny ostatní kontrolované klinické pokusy včetně těch, které používají jako kontrolní skupinu dobře definovanou populaci pacientů s přirozeným průběhem nemoci (*natural history controls*) nebo používají design, v němž kontrolní skupinou jsou pacienti sami sobě, pokud jsou prováděny v reprezentativní populaci;
- do třídy IV patří všechny studie, nesplňující kritéria předchozích tříd

března 2015 s důrazem na 28 randomizovaných klinických pokusů s kanabinoidy coby farmakoterapií v jiných indikacích, než jaké Úřad pro léčiva a potraviny USA (FDA) uznává pro dva schválené kanabinoidy (dronabinol a nabilon) – nauzeu při chemoterapii a povzbuzení apetitu při kachektizujících onemocněních. Zjistili jsme, že použití konopí (marihuany) pro chronickou bolest, pro neuropatickou bolest a pro spasticitu při roztroušené skleróze je založeno na vysoce kvalitních vědeckých důkazech. Šest randomizovaných klinických pokusů s celkem 325 pacienty zkoumalo chronickou bolest, 6 pokusů s 396 pacienty zkoumalo neuropatickou bolest, a 12 pokusů na celkem 1600 pacientech se zabývalo roztroušenou sklerózou.“ [18]

Podrobnější výsledky a přehled metodiky použité pro metaanalýzu pak v témže čísle JAMA přináší obsáhlá zpráva Whitingové a kolegů [19]. Ta prozkoumala 79 klinických pokusů s celkem 6462 pokusnými subjekty; jen u 4 studií konstatovala (nízké) riziko biasu. V drtivé většině (meta)analyzovaných klinických pokusů bylo prokázáno při použití léčebného konopí výraznější zlepšení zkoumaných symptomů než u placebo; ne u všech studií ale tato asociace dosáhla požadované hladiny statistické signifikance (obvykle 95 %). Tato metaanalýza dochází k závěru o

- dobré kvalitě (v originále *moderate-quality evidence*) vědeckých důkazů pro účinnost konopí při léčbě chronické bolesti a spasticity, zatímco
- důkazy o nižší kvalitě (v originále *low-quality evidence*) našla metaanalýza pro efektivní léčbu konopím pro nauzeu a zvracení v důsledku chemoterapie, pro léčbu ztráty tělesné hmotnosti při infekci HIV, pro poruchy spánku a pro Tourettův syndrom

Výhradně léčebným konopím a fytkanabinoidy se zabývá přehledový článek z roku 2013 v časopise *Pharmacotherapy* [20]. Soustřeďuje se na aktuální kontrolované randomizované klinické studie účinků léčebného konopí při léčbě bolesti a léčbě svalových spasmů, jejich klinické implikace a nasměrování dalšího výzkumu a dochází k jednoznačně pozitivnímu závěru o terapeutické účinnosti konopí.

Německý *Ärzteblatt International* v článku z roku 2013 [21] shrnuje výsledky více než stovky kontrolovaných klinických studií s využitím léčebného konopí a přípravků z něj. Uzavírá, že

“V současnosti existují jasné (vědecké) důkazy o tom, že kanabinoidy jsou účinné pro řadu medicínských stavů.“

Německý přehled shrnuje stav poznání zejména pro léčbu spasticity, nauzey a vomitu v důsledku chemoterapie, ztráty váhy / nechutenství, a chronické bolesti. Zmiňuje rovněž úspěšné malé randomizované, kontrolované klinické studie pro dysfunkce močového měchýře u roztroušené sklerózy, tiků u Tourettova syndromu, a u levodopou indukovaného tremoru Parkinsonovy nemoci.

Stejný recenzovaný a impaktovaný časopis uveřejnil v roce 2012 rešerši dostupných klinických pokusů, jež došla k podobným závěrům a cituje oficiální stanovisko Farmaceutické komise Německého spolku lékařů, jež bylo vypracováno na žádost Zdravotního výboru Německého parlamentu (Bundestag) a podporuje užívání přípravků z konopí pro pacienty, trpícími spasticitou, bolestmi, nauzeou, zvracením nebo ztrátou apetitu, u nichž se léčba jinými léky nesečkala s úspěchem [21].

V roce 2011 zveřejněný přehled v *Časopise Asociace praktických (rodinných) lékařů USA* [22] uvádí na str. 456-7 tabulku „Clinical Studies of Cannabis and Its Derivatives with SORT Level of Recommendation“ –

tedy podle všeobecně uznávané metodologie, zaměřené na vyhodnocení určitého léčivého přípravku či postupu podle vyhodnocení dle zásad EBM s ohledem na pacienta² [23].

Tabulka o klinických studiích účinků léčebného konopí a přípravků z něj je v textu shrnuta takto:

„Účinnost kouřené či vaporizované marihuany byla [pozitivně] vyhodnocena pro Gilles de la Touretův syndrom, glaukom a bolest, s nejvyšší průkazností klinické výhodnosti pro neuropatickou bolest v důsledku infekce HIV. Orálně užívané přípravky z konopí mají nejlepší klinickou průkaznost úlevy od spasticity, způsobené roztroušenou sklerózou. Oromukosální forma konopného extraktu je účinná pro periferní a centrální neuropatickou bolest, zvláště pak pro bolest způsobenou roztroušenou sklerózou“ [22, str. 455].

Podrobnější rozbor vybraných patologických stavů a účinků konopí a konopných preparátů se silnými důkazy ve prospěch účinnosti

Chronická bolest

Chronická bolest je mimořádně rozšířeným patologickým příznakem; odhaduje se, že (v závislosti na definici) jí někdy v životě trpí 8-46 % světové populace [24]; nejčastější odhady udávají 30 %. To z ní činí jeden z prioritních cílů současné farmakoterapie. Většina analgetik ale má významné vedlejší účinky – zejména opioidy, které se pro zvládnutí středně těžké a těžké bolesti používají zřejmě nejčastěji, vykazují významné riziko i smrtelného předávkování a velmi silný závislostní potenciál (např. v USA počet smrtelných předávkování farmaceutickými opioidy dlouhodobě převyšuje počet předávkování z opioidů nelegálních včetně heroínu [25]); to vede k hledání bezpečnějších terapeutických alternativ.

Endokanabinoidní systém je jedním z klíčových regulátorů bolesti, působící ve všech etážích její dráhy. Neurální signalizace receptory CB1 i CB2 má klíčovou roli v normálním vnímání bolesti a existuje značné množství preklinických studií a studií na animálních modelech, potvrzujících, že modulace endokanabinoidního systému může bolest snižovat [26-31].

Existuje poměrně značný počet klinických studií, testujících synteticky vyráběné analogy delta-9-THC – nabilone a Marinol® – pro léčbu různých typů bolesti, když kontrolní skupinou byli pacienti „s obvyklou léčbou“ (TAU – *treatment as usually*) a experimentální skupina či skupiny byly léčeny buď syntetickým THC samotným, a/nebo jim byla podáváno v kombinaci s obvyklým léčivem; podle již citovaného aktuálního souhrnu [16] byl efekt na bolest v experimentální skupině srovnatelný nebo lepší než ve skupině kontrolní, a to s menším počtem nežádoucích vedlejších efektů.

Ještě více klinických studií byl provedeno pro tzv. naboximoly – tedy směsi čištěného monomolekulárního THC a monomolekulárního CBD, extrahovaných ze speciálně vyšlechtěných rostlin; to není překvapivé vzhledem k faktu, že hromadně vyráběný léčebný přípravek Sativex® je

² Hodnocení vědeckých důkazů „s ohledem na pacienta“ (patient-oriented evidence measure) hodnotí výsledky léčby, které se týkají pacientů: morbiditu, mortalitu, zlepšení symptomů, zlepšení kvality života a snížení nákladů na léčbu. Hodnocení vědeckých důkazů s ohledem na nemoc (disease-oriented evidence) hodnotí intermediární, fyziologické nebo zástupné ukazatele, které nemusí nutně reflektovat zlepšení stavu pro pacienta (např. krevní tlak, krevní obraz, fyziologické funkce nebo patologické nálezy).

připravován právě superkritickou CO₂ extrakcí těchto dvou látek z dvou patentovaných odrůd konopí; oba kanabinoidy v poměru 1:1 jsou pak užívány v sezamovém oleji sublingválně. Primární a všeobecně uznávanou indikací tohoto léku je spastická bolest při roztroušené skleróze (pro níž je schválen i v ČR, kde také proběhlo extenzivní klinické ověřování léku v rámci multicentrických klinických studií, zadaných výrobcem [viz např. 32]; Sativex® ale v ČR není dostupný a pacienti jsou odkázáni na nákladné, ze zdravotního pojištění nehrzené individuální dovozy; klinické pokusy nicméně prokázaly jeho efektivitu i u jiných typů bolesti – revmatoidní artritidy [33], alodynii [34], bolesti při nádorových onemocněních [35], a to také u bolesti, refrakterní na opioidy [36].

Zásadní studie se vztahem k léčbě bolesti konopím byla nedávno zveřejněna kanadskými autory: klinický pokus v designu prospektivní kohortové studie se již nezabýval dalším zkoumáním účinnosti konopí pro léčbu bolesti, jež je považována za dostatečně prokázanou, ale bezpečností této léčby, a to u celkem 215 pacientů s chronickou nekancerogenní bolestí v experimentální skupině (užívající konopí) a 216 pacientů ve skupině kontrolní (užívající jiná analgetika vhodná pro daný typ bolesti). Měřeny byly závažné nežádoucí účinky a nezávažné nežádoucí účinky, a spolu s nimi sekundární bezpečnostní výstupy – pulmonální a neurokognitivní funkce, standardní hematologické a biochemické indikátory, renální, jaterní a endokrinologické hodnoty. Zvažovány byly i žádoucí vedlejší účinky na symptomy včetně bolesti, na náladu a celkovou kvalitu života. Studie nenalezla mezi oběma skupinami žádný rozdíl co do rizika závažných nežádoucích účinků, experimentální skupina měla ale lehce vyšší (IRR=1.73) riziko nezávažných nežádoucích účinků. Studie uzavírá, že bezpečnostní profil monitorovaného užívání léčebného konopí pro léčbu chronické bolesti³ je zcela vyhovující.

Jiná současná klinická studie – randomizovaný, dvojitě zaslepený a placebem kontrolovaný klinický pokus v křížovém designu na 16 pacientech – zkoumala účinnost aerosilizovaného konopí čtyř typů (THC 0 %, 1 %, 4 % a 7 %) pro léčbu bolestivé diabetické neuropatie těchto probandů [37]. Studie prokázala závislost úspěšnosti léčby spontánní i evokované bolesti na dávce resp. na koncentraci THC v konopí; u nejvyšší koncentrace prokázala signifikantní zhoršení výsledků probandů ve dvou ze tří použitých neuropsychologických testů.

Systematický přehled randomizovaných klinických pokusů (RCTs) účinnosti konopí a přípravků z něj pro léčení chronické nekancerogenní bolesti zveřejnil v roce 2011 *British Journal of Clinical Pharmacology*; tento přehled, striktně zachovávající PRISMA (EBM) kritéria pro systematické přehledy randomizovaných klinických pokusů zjistil, že kvalita všech zahrnutých studií byla mimořádně vysoká. Zkoumané přípravky zahrnovaly kouřené léčebné konopí (4 randomizované kontrolované klinické studie s placebem), oromukozální extrakt z konopí (7 RCTs), nabolon (4 RCTs), dronabinol (2 RCTs) a nový analog THC označený CT-3 (2 RCTs). Všechny čtyři randomizované kontrolované klinické studie s placebem, zkoumající účinnost kouřeného konopí na tlumení neuropatické bolesti (z toho dvě studie neuropatické bolesti způsobené HIV), prokázaly účinnost takto užívaného konopí bez významných vedlejších účinků [38].

Další současný široce pojatý přehledový článek o perspektivách a současném stavu užití léčebného konopí a kanabinoidů v medicíně při léčbě bolesti a spasmů [20] identifikuje šest randomizovaných klinických studií zkoumajících účinky léčebného konopí užívaného formou kouření v přehledné

³ průměrná dávka v experimentální skupině byla 2,5 gramu konopí se standardizovaným obsahem THC 12,5 %

tabulce; všechny hodnocené RCTs prokázaly vysokou terapeutickou účinnost takto podávaného léčebného konopí.

Rozsáhlý přehled stavu poznání o použití konopí pro léčbu bolesti přinesl v roce 2009 časopis *Pain Med* s jednoznačným závěrem o prokázané účinnosti léčebného konopí a přípravků z něj pro léčbu chronické bolesti různé etiologie vč. neuropatické a kancerogenní [39], a o negativních výsledcích co se týče léčby bolesti akutní. Stejně závěry přináší i několik dalších přehledových článků [viz např. 40].

Stručný přehled současného stavu poznání o léčebné účinnosti konopí a přípravků z něj pro léčbu bolestí a dalších symptomů u HIV a nádorových onemocnění podává specializovaný časopis *Journal of Palliative Medicine*, když konstatuje jejich účinnost a zmiňuje vedlejší (psychotropní) účinky a variabilně široké terapeutické okno, jež kanabinoidy v tomto ohledu mají [41]. Přehledový článek o léčbě bolesti u roztroušené sklerózy zdůrazňuje terapeutickou hodnotu konopí a kanabinoidů zejména u pacientů, rezistentních na jiná (starší) schémata léčby [42].

K publikaci připravovaná izraelská studie zjišťuje v rozsáhlém kontrolovaném klinickém pokusu účinnosti léčebného konopí pro pacienty s diabetem mellitus I. nebo II. typu významnou úlevu od neuropatické bolesti u experimentální skupiny ve srovnání se skupinou kontrolní (TAU), a popisuje v experimentální skupině také významné snížení terapeutických dávek inzulínu (osobní sdělení v korespondenci, T. Zábranský).

V souvislosti s diskusí o možném akutním nebo chronickém ohrožení kognitivních schopností pacientů léčených léčebným konopím je třeba závěrem upozornit na relativně nedávno publikovaný dvojitě zaslepený RCT, prokazující mimořádnou účinnost a bezpečnost léčby neuropatické bolesti relativně nízkými dávkami léčebného konopí, užívaného vaporizérem [43].

V předloňském vyžádaném editoriale speciální sekce vědeckého časopisu *General Hospital Psychiatry* profesor Bostwick z Mayo Clinic po pečlivém zhodnocení rešeršních článků i nejnovějšího výzkumu v oblasti uzavírá: „[Na naše namnoze velmi složité otázky] nemáme žádné jednoduché odpovědi, a za jejich absence by mělo být léčebné konopí dostupné jako další z mnoha nástrojů lékaře k pečlivému a uvážlivému budování [individuálních] analgetických programů pro pacienty“ [44].

Vomitus a nauzea

Příznivé účinky konopí – zejména kouřeného, ale i užívaného jinými způsoby – pro tlumení nevolnosti a zvracení jsou známy již po staletí [45]. Zřejmě nejúčinnějšími antiemetiky jsou selektivní antagonisté serotoninových receptorů, ty ale v mnoha zemích nejsou pro dané indikace považovány za lék první volby, mj. pro své nežádoucí vedlejší účinky. Význam léčebného konopí a kanabinoidů při léčbě těchto namnoze život ohrožujících stavů zato konstantně posiluje [46] – mj. proto že byl prokázán mechanismus, jímž především CBD a THC (a CBG a některé další v konopí obsažené fytoKANABINOIDY) působením na receptory CB2 potlačuje nauzeu.

Již v roce 2001 publikovaný přehled klinických pokusů, prováděných šesti státy USA, zjistil 70-100% úlevu od nauzey a zvracení u pacientů chemoterapeutické léčby různých typů rakovinného bujení, kteří kouřili léčebné konopí (N=748) a 76-88% úlevu těch, kteří orálně užívali THC v kapslích (N=345) [47].

Dříve citovaný přehled klinických pokusů v oblasti léčby chronické bolesti [46] doporučuje zvažovat

léčbu vomitu a nauzei pomocí konopných přípravků zejména v paliativní léčbě pacientů vyššího věku. Loni publikovaný a již rovněž citovaný systematický přehled autoritativních *Cochrane Systemic Review* srovnával 23 randomizovaných klinických pokusů (RCTs), jež srovnávaly konopí a/nebo na konopí založené přípravky proti kontrolním skupinám, jež dostávaly buď placebo, nebo obvyklou antiemetickou léčbu. Autoři docházejí k závěru, že konopí a kanabinoidy jsou efektivnější než placebo a srovnatelně efektivní jako konvenční antiemetické preparáty (typicky prochlorperazin a metoclopramid). Pacienti užívající kanabinoidy nicméně častěji uváděli nežádoucí sedaci, omámení a pocit sucha v ústech. V přehledu se uzavírá, že konopí / kanabinoidy mohou být užitečnou terapeutickou volbou u nemocných, kde jiná antiemetika selhávají [48].

Také loňská rešerše studií antiemetických a vomitus zmírňujících účinků konopí a kanabinoidů při léčbě zhoubných onemocnění se zabývá mj. také kanabinoidy způsobenou nižší redukcí kostní hmoty při radioterapii, jejich ochrannému účinku proti chemoterapeutické nefrotoxicitě a kardiotoxicitě, úlevě od bolesti, rozladám a nespavosti, a zmiňuje i jejich protirakovinný efekt [49].

Závěrem lze odkázat na loňský podrobný přehled Whitingové a kolegů [19] v prestižním časopise *JAMA*, jež jednoznačně uvádí, že konopí a přípravky z něj působí proti vomitu a nauzei přinejmenším stejně dobře jako konvenční antiemetika, respektive o něco efektivněji.

Spastické stavy a s nimi souvisejících symptomy v neurologii

Spasmy u neurologických onemocnění jsou spojeny s poruchami spánku, bolestmi, a jsou jednou z příčin zvýšené morbidity pacientů [50]. Představují také – hned po bolesti – nejkoumanější oblast možného využití konopí a přípravků z něj v humánní medicíně [16].

V této oblasti je velmi solidně prozkoumáno působení hromadně vyráběného léčebného přípravku (HVL) Sativex® u roztroušené sklerózy mozkomíšní (dále také „RS“); publikací je celá řada, není ale úkolem tohoto materiálu zabývat se efektivitou Sativex® pro RS – mj. i vzhledem k jeho faktické nedostupnosti v ČR (viz výše). Zmiňme tedy alespoň poslední zveřejněné studie a přehledy Flachenckera [51-53], dlouhodobou bezpečnost potvrzující follow-up studii Ferreho [54] a studii Zettla, [55], jež na velkém vzorku 1600 pacientů a 1500 pacientoroků potvrzuje jen mírný stupeň vedlejších příznaků – únavy a pocitu ztráty rovnováhy [16].

Studován byl rovněž standardizovaný extrakt z celého konopí podávaný sublingválně, ale také orálně podávaný výtažek z léčebného konopí – to vše především u roztroušené sklerózy [20]. Účinnost výtažku se považuje za prokázanou řadou randomizovaných klinických pokusů [v poslední době např. 32, 56] a v zemích, kde je dostupný, je pro danou indikaci obvykle doporučován jako lék druhé volby.

Americká neurologická akademie (USA) v březnu 2014 vydala doporučení pro používání komplementárních a alternativních metod pro léčbu roztroušené sklerózy. Efektivita orálního užívání extraktu z konopí pro krátkodobou úlevu od symptomů, spjatých se spasticitou, získalo hodnocení úrovně „A“ (nejvyšší, se zcela přesvědčivou vědeckou evidencí); stejné hodnocení získala neefektivita ginkgo biloba pro zlepšení kognitivních funkcí u RS [57].

V časopise *Neurology* byla v dubnu 2014 zveřejněna systematická rešerše zaměřená na efektivitu a bezpečnost léčebného konopí pro vybraná neurologická onemocnění, jež je podkladem příslušných směrnic Klasifikace Americké akademie neurologů¹ [17]. Kritéria pro zařazení do rešerše splnilo 34

studií, z toho osm bylo klasifikováno jako „Třída I.“ Pro klasifikaci bylo použito klasifikační schéma AAN pro zprávy o terapeutickém účinku. Podle těchto kritérií:

- pro spasticitu při roztroušenou skleróze je účinný orální výtažek z konopí, nabiximoly a THC jsou pravděpodobně účinné pro snížení subjektivních příznaků; je možné, že orální výtažek i THC jsou účinné pro redukci subjektivních i objektivních příznaků po dobu nejméně jednoho roku;
- pro centrální bolest a bolestivé spasmy (včetně spastické bolesti, vyjma neuropatické bolesti) je orální extrakt z konopí účinný a THC i nabiximoly jsou pravděpodobně účinné;
- při dysfunkci močového měchýře jsou nabiximoly pravděpodobně účinné pro redukci denního počtu mikcí, THC a orální extrakt z konopí jsou pravděpodobně neúčinné;
- pro redukci tremoru je THC a orální extrakt pravděpodobně neúčinný a nabiximoly možná neúčinné;
- co do ostatních neurologických poruch: orální extrakt je pravděpodobně neúčinný pro léčbu levodopou indukované dyskinesie u Parkinsonovy nemoci; orální kanabinoidy mají neznámou účinnost pro léčbu non-choreálních symptomů Huntingtonovy nemoci, Tourettova syndromu, cervikální dystonie a epilepsie.

V několika studiích byl ověřován také účinek orálně podávaného léčebného konopí na spastické stavy, provázející roztroušenou sklerózu. V dvojité zaslepené randomizované klinické studii nevykazovali pacienti z experimentální a kontrolní skupiny statisticky významné rozdíly v úlevě od spasmů podle (problematického) Asworthova skóre spasticity, bylo nicméně prokázáno signifikantní snížení počtu spasmů, skóre spasticity a zlepšení mobility [20].

Komplexní vysvětlení účinku léčebného konopí a ilegálního „pouličního“ konopí na symptomy spojené s roztroušenou sklerózou (a také s amyotrofickou laterální sklerózou) podává nedávný přehled literatury, zveřejněný v *Handbook of experimental pharmacology* [58]. Rešerše diskutuje také terapeutický potenciál fyto-kanabinoidů z konopí jako prostředku pro zpomalení průběhu obou nemocí a zároveň úlevu od jejich symptomů.

Pertwee ve svém přehledu z roku 2002 [59] uvádí 8 kontrolovaných randomizovaných klinických studií kouřeného léčebného konopí, orálního THC a nabilonu. Všechny jím identifikované studie zaznamenaly statisticky významné snížení spasticity, bolesti, tremoru a nocturie.

Kanadská randomizovaná jednoduše zaslepená studie z roku 2012 použila na vzorku 37 pacientů s roztroušenou sklerózou, jejich příznaky byly rezistentní na jiné formy terapie, kouřené konopí. Výsledky studie o sofistikovaném designu prokázaly významné zlepšení všech měřítek bolestivosti i spastického skóre; omezením je ale malý počet participantů a diskuse se vedla i o zaslepení.

Spastické stavy po poranění páteře

Specifická studie pro spastické příznaky po poranění páteře je dosud známa jen jedna [60]: dvojité zaslepená kontrolovaná studie s překříženým designem na 11 subjektech zjistila významnou redukci Ashworthova skóre pro nejpostiženější sval i signifikantní snížení totálního skóre.

Ve shodě s Barnes & Barnes (2016) lze tedy uzavřít, že pro účinnost léčby subjektivně vnímaných spastických příznaků řady onemocnění – a z nich zejména roztroušené sklerózy – pomocí nabiximolů a orálních (celých) extraktů z konopí existují přesvědčivé důkazy, stejně jako pro bezpečnost jejich

podávání. Za dostatečné jsou považovány rovněž důkazy o účinnosti těchto přípravků pro redukci skóre spasticity. Podle téhož pramene nelze dát řádné spolehlivé doporučení o účinnosti jiných typů přípravků z konopí.

Podrobnější rozbor vybraných patologických stavů a účinků konopí a konopných preparátů se slabšími klinickými důkazy a silnou teoretickouází ve prospěch účinnosti

Parkinsonova nemoc

Tato choroba, jejíž symptomy se přičítají zejména snížení počtu dopaminergních neuronů v bazálních gangliích (BG) je vzhledem ke svému vysokému rozšíření (zejména u starších pacientů) a současnému výskytu endokannabinoidních receptorů v BG systému často citována jako možný cíl terapie konopím [61, 62]. Je také známo, že sami pacienti s konopím pro léčbu často experimentují – například v anonymním dotazníku z Centra extrapyramidových onemocnění Neurologické kliniky 1. LF a VFN v Praze experimentování uvedlo na 25 % pacientů a téměř polovina z nich udávala subjektivní zlepšení stavu [63].

Klinických studií na dané téma ale existuje relativně málo a se smíšenými výsledky.

Známa studie z roku 2004 neprokázala u levodopou zhoršené dyskineze u 17 parkinsoniků žádné statisticky významné zlepšení v důsledku užívání orálního extraktu z konopí [64], naopak o deset let novější studie na 22 pacientech [65] identifikovala významné zlepšení *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* 30 minut po vykouření konopí, a statisticky významné zlepšení zjistila i u specifických motorických symptomů typu tremoru, ztuhlosti, bradykineze a dalších, a to bez závažných vedlejších účinků.

Chagas s kolegy experimentovali u parkinsoniků s čistým CBD; jejich nejpropracovanější studie na 22 pacientech nezjistila u objektivních měření žádné statisticky významné rozdíly mezi placebovou skupinou, skupinou s dávkou 75 mg a 350 mg denně; takové rozdíly nicméně byly nalezeny ve vnímání kvality života [66].

Přestože tedy existuje teoretický podklad pro účinnost konopí a/nebo látek z něj pro zmírnění příznaků Parkinsonovy nemoci, dosud existuje jen málo kvalitních klinických studií s dostatečným počtem pacientů, které by takovou účinnost spolehlivě ověřily. Podle Barnes & Barnes (2016) lze klinické důkazy ve prospěch účinnosti konopí a přípravku z něj pro léčbu Parkinsonovy nemoci a/nebo jejich příznaků považovat jen za omezené. Pokusy s čistým CBD nemusí být s ohledem na entourage efekt (viz *Diskuse*) pro posouzení účinnosti plně relevantní.

Poruchy spánku

Užívání konopí jako léku na nespavost a další poruchy spánku je popisováno už od starověku a zprávy o pozitivním účinku v tomto směru podává řada uživatelů konopí – jak rekreačních, tak těch, kteří konopí užívají jako (samo)léčbu [viz např. 67, 68]. Role endokannabinoidního systému v regulaci spánku je relativně dobře popsána [69] a užívání konopí pro úlevu od spánkových poruch popisují již nejstarší písemné materiály [2]. Existuje nicméně jen málo moderních klinických studií, jež by se účinky užívání konopí a přípravků z něj na spánek zabývaly. Studie Ware et al [70] se zabývala účinky nabilonu⁴ na kvalitu spánku u fibromyalgie a zjistila jeho superioritu oproti amitriptylinu. I ostatní studie, jež jsou

obvykle citovány v přehledech účinků konopí a různých typů kanabinoidů na spánek, tento efekt citují spíše jako vedlejší nálezy – typicky jde primárně o studie bolesti, roztroušené sklerózy, revmatické artritidy, již zmíněné fibromyalgie nebo PTSD.

Je to s podivem, protože ospalost a pocit únavy jsou obecně známými příznaky „rekreačního“ užití konopných látek [71], účast endokanabinoidního systému v procesu spánku se považuje za prokázanou [69] a účinky konopí a přípravků z něj na poruchy spánku jsou známy od starověku [2].

Podle principů EBM je ale nutno zatím považovat důkazy o účinnosti přípravků z konopí pro poruchy spánku považovat jen za „dostatečné“ [16] a pro jeho rutinní zavedení do palety léčebných prostředků bude ještě třeba dalších studií.

Fibromyalgie

Jde o relativně velmi časté onemocnění, postihující podle různých pramenů něco mezi 5-8 % populace, a to osmkrát častěji ženy než muže. Jejím nejvýraznějším příznakem je chronická bolest, postihující všechny části těla, a zvýšená bolestivá odpověď na tlakové podněty. Příčina fibromyalgie není známá, je ale zřejmě autoimunitní [16]; považuje se také za zřejmé, že ve hře jsou neurotransmitery včetně endokanabinoidů. Nedávný systematický přehled vztahu endo/kanabinoidního systému a autoimunitních chorob [72] dokládá značný potenciál kanabinoidů coby imunosupresiv a antifibrotik – a tedy také eventuální potenciál pro léčbu fibromyalgie (a revmatických onemocnění).

Studii, jež by se zabývaly primárně terapeutickým efektem konopí a přípravků z něj na fibromyalgii, je relativně málo a řadí se ke studiím observačním nebo analytickým a trpí relativně malou velikostí souborů: přesto ale všechny referují o snížené bolestivosti a ztuhlosti, zlepšené relaxaci a subjektivně vnímané zlepšení kvality života jak u izolovaného THC [73], tak u výtažku z celého konopí [74].

Dvě studie analyzovaly efekt syntetického kanabinoidu nabilonu pro kvalitu spánku [75] a úlevu od bolesti [76] u fibromyalgie; obě uzavřely své nálezy ve prospěch nabilonu oproti zvyklé terapii.

Barnes & Barnes (2016) ve svém přehledu uzavírají, že existuje dostatečná klinická evidence pro zvládnání bolesti a poruch spánku pomocí nabilonu i celého konopí u fibromyalgie. Pro rutinní nasazení je však – stejně jako u jiných diagnóz, popsaných v této podkapitole – třeba dalších studií o silnějším designu a na větších vzorcích.

Lze tedy doporučit nasazení této terapie pouze v případech, kdy jiná léčba nezpůsobuje úlevu.

Idiopatické záněty střev: Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida

Vzhledem ke známému protizánětlivému účinku řady fytokanabinoidů (a terpenů) a vzhledem k tomu, že aktivace CB1 receptorů ovlivňuje několik funkcí gastrointestinálního traktu (vyskytují se v jeho neuronech, a také v sensorických zakončeních vagu a spinálních neuronů) a receptory CB2 se vyskytují v imunitních buňkách, stala se zánětlivá onemocnění gastrointestinálního traktu (IBDs) logickým cílem současného zájmu výzkumníků.

První studie užití konopí nemocnými Crohnovou chorobou byla publikována v roce 2011. Podle této retrospektivní observační studie 21 z celkem 30 výzkumných subjektů vykázalo značné zlepšení stavu a významně snížené užívání jiných farmak [77]. Autoři pokračovali založením studie o silnějším designu – prospektivní studií zaslepenou placebem na 21 pacientech, u nichž Crohnova choroba nereagovala na žádnou dostupnou léčbu; v experimentální skupině vznikla u 5 z 11 subjektů kompletní remise

onemocnění (v kontrolní skupině u jednoho) a u 10 z 11 se významně zlepšil stav (u 4 v kontrolní skupině) [78].

Lal s kolegy [79] provedli dotazníkovou studii na 100 pacientech s ulcerózní kolitidou a 191 pacientech s Crohnovou nemocí: 51 % pacientů uvedlo, že někdy v životě užívalo konopí, a dalších 12 % uvedlo současné užívání – to se koncentrovalo zejména do skupiny s chronickou abdominální bolestí, nízkým indexem kvality života a/nebo po operačním výkonu. Všichni pacienti s historií užívání nebo současným užíváním konopí udávali subjektivně vnímané zlepšení příznaků.

Poslední námi nalezená klinická studie z GIT oblasti byla publikována v roce 2012 telavivskými lékaři: v jejich pilotní prospektivní studii 13 jedinců s na standardní léčbu nereagujícími IBDs zjistili po 3 měsících aplikace inhalovaného konopí statisticky významné zvýšení tělesné váhy, zlepšení vnímání vlastního zdravotního stavu, schopnosti pracovat a sociální výkonnosti spolu se snížením bolesti a depresivity. U všech pacientů s Crohnovou nemocí bylo zjištěno významné snížení CRP a dalších markerů zánětu [80].

Pro skupinu onemocnění, charakterizovaných (idiopatickými) záněty gastrointestinálního traktu, tedy existuje teoretické zdůvodnění účinnosti konopí a přípravků z něj. Dosud jen nízké množství studií s malými počty participantů a jinými metodologickými omezeními – jakkoliv slibně naznačujících jak symptomatický tak kurativní účinek konopí a přípravků z něj – nedostačuje k jinému než pokusnému nasazení konopí v dané diagnostické oblasti.

Posttraumatická stressová porucha

Posttraumatická stressová porucha (posttraumatic stress disorder, PTSD) je spolu s chronickou středně těžkou a těžkou bolestí nejčastější příčinou pro indikaci léčebného konopí v Izraeli (Reznik, I; osobní sdělení 2016), zemi s nejvyšší mírou využití léčebného konopí v medicíně na osobu. Je také častou indikací pro léčbu konopím a přípravky z něj v 28 státech USA, kde je medicínské používání léčebného konopí legální (Krawitz, M; osobní sdělení 2016). Nemocní trpící PTSD často konopí vyhledávají pro samoléčbu a považují ji za úspěšnou [81, 82]. Podle současných poznatků je PTSD zřejmě způsobeno hyperaktivitou amygdaly a konopí zřejmě snižuje dopad traumatických vzpomínek jakýmsi „zklidněním“ amygdaly a tím zlepšením spánku a snížením frekvence vybavování „flashback“ vzpomínek a tím i úzkostnosti [83, 84]. Ovlivnění endokanabinoidního systému je tedy logickým cílem léčby jak maladaptivně kognitivních, tak emočních problémů po traumatických zážitcích – a to zejména pro ty pacienty, kde léky první volby (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) nezpůsobují zlepšení [85, 86].

V roce 2014 byla publikována dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie, využívající funkční magnetickou rezonanci k výzkumu účinku kanabinoidů (použit byl orálně podávaný nabilon⁴) na potlačení výbavnosti traumatizujících vzpomínek. Výsledky mj. ukázaly, že oblasti mozku, zapojené do potlačení strachu, byly významně aktivnější u subjektů, jimž bylo podáno syntetické THC [87].

Kanadská placebem dvojitě zaslepená studie vojenských veteránů trpících PTSD rovněž využívala nabilon; výsledky prokázaly významně nižší výskyt nočních můr u experimentální skupiny, a celkové zlepšení jejího zdravotního stavu.

Izraelský psychiatr Ilya Reznik publikoval v roce 2012 naturalistickou observační studii, popisující monitorování efektivity a bezpečnosti léčebného konopí při léčbě jeho 80 pacientů, trpících PTSD.

Výsledky ukázaly dobrou toleranci, zlepšení v objektivních měřeních kvality života, snížení traumatických skóre, a to zejména u pacientů s komorbiditami [88].

Již v roce 2011 proběhl v USA velký průzkum mezi 5 672 dospělými s cílem popsat vztah mezi PTSD a užíváním konopí; podle očekávání zjistil statisticky významně vyšší užívání konopí u osob s PTSD, a silnou korelaci mezi závažností symptomů PTSD a množstvím konzumovaného konopí. To by mohlo dále svědčit ve prospěch literatury, která považuje konzumaci konopí u PTSD za automedikaci – vzhledem k průřezovému charakteru průzkumu nelze ale z této studie činit žádné závěry o kauzalitě resp. jejím směru (tedy zda hypoteticky nemůže konopí být příčinou těžších forem PTSD, a nikoliv automedikací osob, postižených těmito formami nemoci).

Studii stran PTSD a kanabinoidů o obdobné kvalitě jako výše citované existuje poměrně vysoké množství – Barnes & Barnes (2016) ve svém přehledu citují další retrospektivní studie s použitím nabilonu i celého konopí a kazuistiky, u nichž bylo konopí s úspěchem použito pro úlevu od symptomů PTSD.

Existují tedy dostatečné důkazy pro účinnost nabilonu pro léčbu symptomů PTSD, a kvalitou (designem, velikostí vzorku) omezené důkazy pro účinnost celého konopí. Situaci by v tomto ohledu mohly změnit připravované studie dr. Sisleyové v Coloradu [89] a dalších studijních centrech v USA a Izraeli – tam bude striktně používána léková forma, vycházející z celé rostliny konopí.

Tourettův syndrom

Tato sociálně velmi obtížná choroba má významně vyšší prevalenci - cca 1% - než se dříve předpokládalo [90]; navzdory tomu jsou léčebné výsledky velmi neuspokojivé. Existuje řada kazuistik úspěšné úlevy od syndromů (frekvence tiků a mimovolných řečových vyjádření) pomocí konopí, a to v poměrně dlouhé historické řadě [4]. Kupodivu ale existují jen dvě kontrolované klinické studie, které se však nezabývaly účinností rostliny nebo komplexního výtažku z ní, nýbrž jen izolovaného THC, a obě vznikly pod vedením téže autorky [91-93]. Obě byly úspěšné – studie z roku 2002 prokázala na vzorku 12 tourettiků efektivitu jednorázové dávky THC pro redukci tiků i obsesivně kompulzivního chování, pozdější jednorázově zaslepená a placebem kontrolovaná studie na 24 pacientech výsledky předchozí studie znovu potvrdily; experimentální skupině bylo podáváno až 10 mg THC denně. Studie rovněž prokázaly jen zanedbatelné akutní vedlejší účinky zvoleného dávkování, a nulový dopad na kognitivní schopnosti [94]. Přesto lze tuto klinickou evidenci relativně kvalitních klinických studií považovat jen za omezenou s potřebou dalších replikací studií, a to pokud možno na větších vzorcích. Autoři tohoto přehledu rovněž hypotetizují, že studie s využitím (přípravků z) rostlinného konopí namísto izolovaného THC by mohly dojít k ještě příznivějším výsledkům než při použití jen jednoho kanabinoidu (viz *Diskuse*).

Epilepsie

Značně rozšířená nemoc, postihující cca 1 % populace. Uvádí se, že na cca 80 % epileptických projevů existuje účinná léčba jedním antikonvulzantem, jenž chorobu plně kontroluje. Menšina nemocných trpí refrakterní epilepsií, ale i stav většiny této menšiny je dobře kontrolována kombinacemi dvou či tří antikonvulzantů. Přesto existuje významná menšina epileptiků, u nichž dostupná farmakoterapie selhává; to platí zejména pro nejrůznější formy závažné dětské epilepsie s vysokou frekvencí záchvatů, jako je Dravetův syndrom nebo Lennox-Gastautův syndrom. Zásadní komplikací mainstreamové léčby

epilepsií jsou také závažné vedlejší účinky antikonvulzantů: nejčastěji jde o rozostřené vidění, nevolnost, ospalost, závratě, vzácněji se objevují závažnější somatická poškození a alergické reakce.

Protikonvulzní účinky fytoKANABINODŮ jsou známy mnoho let [4, 95, 96] a byly přesvědčivě demonstrovány na preklinických a zvířecích modelech [97]. Zdá se, že zatímco THC je v některých případech antikonvulzivní a v některých prokonvulzivní, CBD má uniformně antikonvulzivní účinky, a totéž se předpokládá pro KANABIDIVARIN.

GW Pharmaceuticals vyvinul pod komerčním jménem Epidiolex tekutý HVLK s obsahem CBD extrahovaného z rostlinného materiálu a provádí klinické testování pro výše zmíněné dětské refrakterní vysokofrekvenční epilepsie; jediný dosud publikovaný výsledek uvádí medián snížení frekvence záchvatů o 36,5 % [98].

Studie, založená na zprávách rodičů dětí, které užívaly pro své refrakterní epilepsie přípravky z konopí s obsahem CBD, zjistila významné snížené frekvence záchvatů u 85 % případů, a u 14 % dokonce jejich úplné vymizení [99]. Izraelská retrospektivní studie popsala efekt užívání léčebného konopí se zvýšeným obsahem CBD (THC : CBD v poměru 1 : 20) per os v olivovém oleji: 89 % dětí vykazovalo redukci záchvatů; 18 % pak 75-100% vymizení; byly popsány rovněž behaviorální zlepšení, snížená agitovanost, zlepšení komunikativnosti a motorických schopností spolu se zlepšením spánku.

Bohužel, všechny výše popsané studie jsou co do průkazu kauzální spojitosti nedostatečné – především trpí značnou systematickou výběrovou chybou, jež je vlastní zvoleným designům. Proto se čeká na výsledky robustnějších studií, které snad umožní promítnout jasné teoretické podklady, přesvědčivé výsledky zvířecích studií a slibné výsledky dosud publikovaných studií do klinické praxe a ulevit tak tisícům trpících dětí i jejich rodinám.

Rakovina

Antineoplastická aktivita KANABINOIDŮ je známa již poměrně dlouho [100] a existuje i mohutný objem publikací, jež tento účinek popisují in vitro [vzhledem k omezením tohoto přehledu zájemce o hlubší vhléd odkazujeme např. na 101, 102-114].

Zejména v posledních deseti letech také není možné neregistrovat prudce se vzedmuvší vlnu zájmu o léčbu nejrůznějších nádorů konopím, jež se váže zejména k tzv. „Fénixovým slzám:“ organickými rozpouštědly připraveným koncentrátům z konopí, obvykle s velmi vysokým obsahem THC a stopovými množstvími dalších v konopí obsažených látek; na jeho vývoji a propagaci se nejzásadněji podíleli a podílejí dva nelékaři-léčitelé – jednak jeho kanadský (znovu)objevitel Rick Simpson, jednak Čech Jindřich Bayer; v současné době však jde o mohutný globální jev, zasahující všechny rozvinuté a rozvíjející se země a šířící se především prostřednictvím sociálních sítí a specializovaných webů. Jakkoliv „Fénixovy slzy“ podle svých proponentů mají být léčbou víceméně na všechny nemoci, a tedy představovat jakousi panaceu (viz www.hempcures.work), pozornost vzhledem k svému rozšíření na sebe poutají zejména nádory. Na nejrůznějších místech internetu existuje veřejně dostupné množství případových studií z různých zemí a sociálních vrstev, které by mohly (a měly) nasměrovat výzkum, a to zejména k využití celé rostliny a přípravku z ní, protože právě tak je v těchto kazuistikách využívána (viz *Diskuse*). Tyto případové studie o nejrůznější kvalitě – se sdílenou plně odkrytou medicínskou dokumentací, poloanonymní nebo také zcela anonymní – podávají zprávy o úspěšném použití rostlinného konopí i přípravků z něj v různých formách podání od inhalace přes perorální podání až po

čípky [viz např. 115]. Kazuistiky léčby nádorových onemocnění pomocí celého konopí a přípravků z něj se ojediněle objevují i v odborné literatuře [např. 116].

O mechanismu účinku zatím není příliš známo; intuitivně se nabízí hypotéza o selektivním ovlivnění apoptózy (buněčné smrti), v jehož řízení sehrává endokanabinoidní systém zásadní roli [117] a je mnohonásobně ověřeno na rakoviných buňkách *in vitro* [např. 118 a řada dalších, 119]. Je nicméně pravděpodobné, že vzhledem ke komplexní roli endokanabinoidního systému v řízení homeostázy bude ve hře mechanismů podstatně více. Není také jasné, zda antitumorózní efekt se omezuje na specifické typy rakoviny (nejnadějnější se na podkladě *in vivo* pokusů, animálních studií a velmi vzácných humánních studií zdají gliomy a další nádory nervových buněk, nádory prostaty, a estrogen-negativní karcinomy prsu (citováno v Barnes & Barnes, 2016)). Prozatím nejnovější přehledy, zahrnující plauzibilní hypotézy, jak by modulace endokanabinoidního systému mohla být účinná pro léčbu řady podtypů rakoviny, přinesli Nikan, Nabavi (103) a Velasco et al. [102].

Navzdory silnému teoretickému podkladu pro antirakovinné účinky konopí a látek z něj existuje jen velmi málo *lege artis* humánních studií. V jedné z nich [120] studovali Liang a jeho tým vztah mezi rakovinou skvamózních buněk krku a hlavy a užíváním konopí a došli k přesvědčivému závěru, že deseti- až dvacetiletá historie užívání marihuany riziko této rakoviny významně snižuje. Ve Španělsku Guzmán s kolegy [121] provedli pilotní první fázi klinického pokusu s recidivujícím multifonním glioblastomem na 9 pacientech, u nichž selhala veškerá dostupná terapie včetně agresivní chemo- a radioterapie a vykazovali jasné známky progresu tumoru. THC bylo administrováno přímo do tumoru – otestování bezpečnosti této formy podání bylo hlavním cílem studie, a v tomto ohledu byla studie zcela úspěšná. Jedním z vedlejších nálezů byl také průkaz antitumorózního působení THC na nádor *in vivo*.

Z důvodů, uvedených na začátku této kapitoly, jsou klinicky využitelné výsledky výzkumu léčby rakoviny pomocí kanabinoidů a celého konopí a přípravků z něj jedním z nejtoužebněji vyhlížených produktů současné „konopné vědy.“ Podle názoru autorů tohoto přehledu by teoretický podklad a četné kazuistiky měly medicínský výzkum – a jeho sponzory – orientovat tímto směrem mnohem masivněji než dosud. Problémy, které tomu do značné míry brání, se zabývá *Diskuse*.

Dokud nicméně klinický výzkum v této oblasti nebude významně rozvinut, bude zavedení (kurativní) léčby nádorů v humánní medicíně vzdáleno stejně jako dosud, kdy není kauzální léčba konopím a kanabinoidy považována za postup *lege artis* založený na principech EBM.

Diskuse

Omezení výběrového přehledu

Vědecká literatura, zabývající se konopím a přípravky s cílem objasnit potenciál jejich použití v humánní medicíně případně je rutinně zavést, trpí řadou slabín: velký počet studií proběhl a probíhá na velmi malých nebo malých vzorcích, existuje poměrně značné množství izolovaných případových studií, ale jen velmi málo dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií o vysoké kvalitě a relevanci pro určení kauzality.

To je způsobeno zejména ekonomickou, logistickou a etickou náročností těchto studií, a v první řadě ilegality konopí – včetně jeho použití pro léčbu – ve většině zemí současného světa.

Indikace, uvedené v našem výběru, zdaleka nepokrývají všechny doporučované a/nebo zkoumané indikace v dostupných původních či přehledových vědeckých pracích; snažili jsme se shrnout jen ty nejrelevantnější pro české podmínky a v nich zejména pro práci praktického lékaře. Barnes & Barnes (2016) uvádějí ve svém extenzivním přehledu jako další indikace, pro něž existují ve vědecké literatuře validní a reliabilní, pro požadavky EBM však dosud nedostatečné podklady: ADHD, glaukom, trichotillomanie, tinnitus, pruritus, noční záchvatovité pocení, úzkost, astma, poruchy dýchání, dystonie, neuroprotektivní efekt po traumatickém poškození mozku či míchy a po iktu, Huntingtonova chorea, demence (zejména Alzheimerova nemoc), amyotropická laterální skleróza, psychózy a další psychiatrická onemocnění, (substituční) léčba závislosti na jiných psychotropních substancích, perzistentní škytavka.

Omezení klasických studií a potřeba změny paradigmatu: účinek jednotlivých kanabinoidů vs. komplexní „entourage“ efekt rostliny

Entourage efekt, pro nějž navrhuje český překlad „komplexní efekt látek z celého konopí“ lze definovat jako *složitě vzájemné působení biologicky aktivních – ale i biologicky neaktivních – chemických látek z konopí, jež pozmění jejich účinek tak, že je unikátní a liší se od účinku izolovaných látek z konopí i kombinací jen několika látek z něj; „látky“ zahrnují především fytokanabinoidy, terpenoidy a flavonoidy, ale i další sloučeniny.*

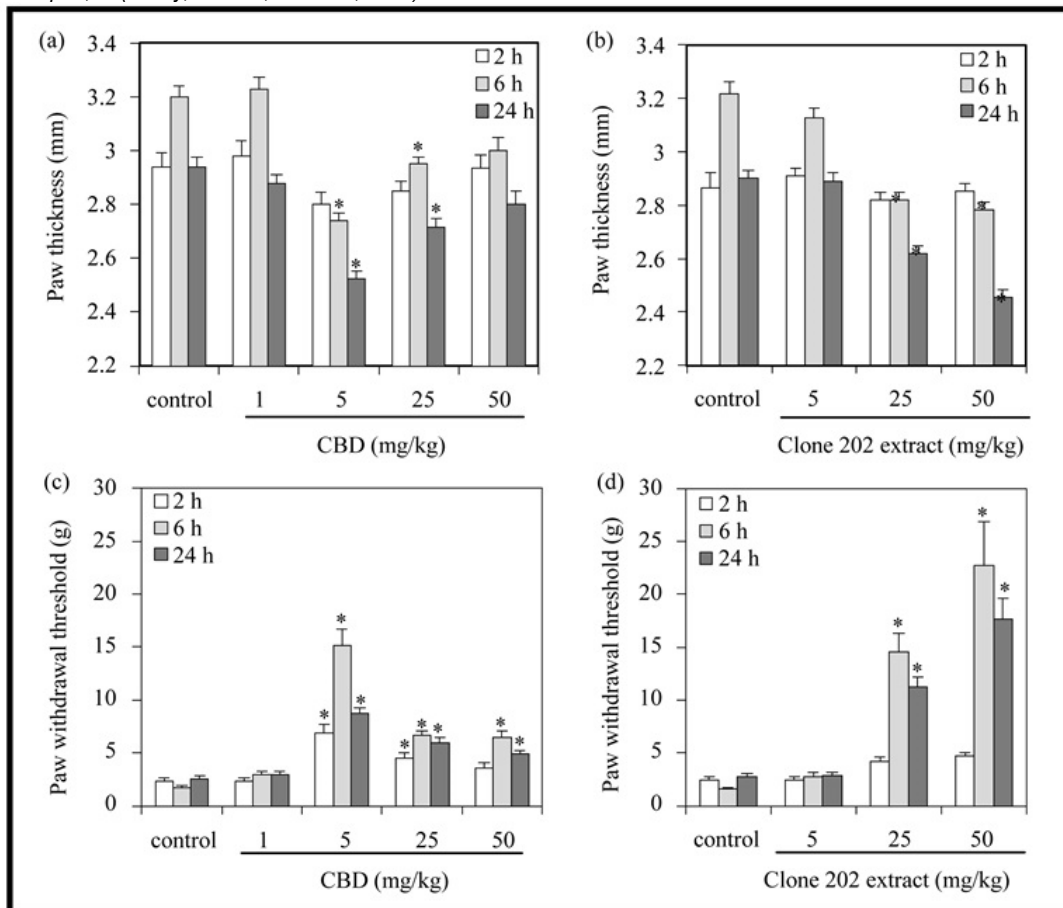
Termín „entourage effect“ se v dané souvislosti poprvé objevil v pracích Ben-Shabbata a Mechoulama [122, 123]; v druhé z prací autoři podotýkají, že jimi popsáný efekt (relativně jednoduchá potenciace vazby jednoho esteru acylglycerolu na oba známé endokanabinoidní receptory v přítomnosti dvou jinak biologicky neaktivních esterů acylglycerolu) může mít obecnější dopad: „Tento typ synergie by mohl hrát roli v často sdíleném (ale experimentálně nepotvrzeném) názoru, že v některých případech jsou rostliny lepším lékem než přírodní chemické látky, jež z nich jsou izolovány.“

Jeden ze spoluautorů tohoto přehledu se podílel na jedné ze studií [124], která *entourage efekt* experimentálně prokázala: zatímco křivky závislosti protizánětlivých a analgetických účinků na dávce čistého CBD vykazují zvonovitý tvar (účinky se po dosažení jisté dávky rapidně snižují), při použití extraktu z celé rostliny s vysokým obsahem CBD vykazovaly tyto křivky klasickou závislost účinku na dávce až k dosažení *plateau* – nesnižoval se účinek při dalším zvyšování dávky. Stejně rozdíly v křivkách byly pozorovány v téže studii pro inhibici signálního proteinu systemického zánětu. Mimořádně zajímavý je též fakt, že k dosažení téhož účinku bylo třeba mnohem menší dávky CBD obsažené ve standardizovaném extraktu z konopí než při použití purifikovaného CBD.

Obrázek: protizánětlivé a protibolestivé účinky intraperitoneálně injikovaného (izolovaného) CBD (grafy (a) a (c)) a výtažku z klonu konopí s vysokým obsahem CBD (grafy (b) a (d)).

Grafy (a) a (b) ukazují míru prevence otoku, vyvolaného injekcí zymosanu do levé zadní tlapy myši. Statistická významnost rozdílů je $p < 0,001$.

Grafy (c) a (d) ukazují protibolestivý (analgetický) efekt, měřený von Freyovou nociceptivní zkouškou: čím vyšší je hraniční hodnota pro stažení tlapy, tím vyšší je antinociceptivní (protibolestivý) efekt léku. Výsledky byly statisticky významné na úrovni $p < 0,001$ nebo $p = 0,01$ (Gallily, Yekhtin, & Hanuš, 2015).



V konopí je obsažen vysoký počet chemických látek; k 27. prosinci 2016 bylo známo celkem 1269 sloučenin, z toho 144 fytokanabinoidů, 150 terpenů a terpenoidů, 50 flavonoidů a flavonoidních glykosidů a celá řada dalších látek, jako jsou aminokyseliny, fenoly, glykosidy, aminy, cukry, uhlovodíky, alkoholy, ketony, estery, kyseliny, mastné kyseliny, vitaminy, těžké kovy a další [125, 126].

Vzhledem k tomuto počtu sloučenin a možnostem jejich vzájemných vazeb (jen pokud bereme v úvahu fytokanabinoidy, je jich na $5,5 \times 10^{249}$) lze se značnou jistotou předvídat, že výzkumné metody medicíny, bio/chemie a dalších oblastí přírodovědného, z povahy věci kvantitativního výzkumu, nebudou ani se vši rapidně rostoucí výpočetní silou v historicky předvídatelné době s to popsat *entourage efekt* komplexně – a dokonce ani dostatečně do hloubky tak, abychom pochopili možné modifikace účinku rostliny konopí či přípravku z ní při změně obsahu jedné nebo hned několika látek a dokázali takto komplexní a přitom fragilní komplex spolehlivě ovládat vnějším zásahem bez rizika nežádoucích vedlejších účinků. Situaci dále komplikuje níže zmíněná nemožnost „patentovat si“ přírodní sloučeninu nebo dokonce rostlinu jako takovou (jakkoliv existují platné patenty na některé speciálně vyšlechtěné odrůdy a genetické profily *Cannabis* - např. ty, jež pro své hromadně vyráběné

léčebné přípravky používá britská farmaceutická firma GW Pharmaceuticals.

Přesto lze bezpečně tvrdit, že tisícovky případových studií, jež nemocní sdílejí (často i se svou lékařskou dokumentací) na nejrůznějších sociálních sítích a na specializovaných a veřejně dostupných webech (jeden z tisíců příkladů lze najít např. na <http://www.cureyourowncancer.org/>) představují potenciální podklad pro metodicky solidní experimentální ověření komplexního *entourage efektu* konopí, nedosaženého mono- či dvou a vícesložkovými farmaceutickými preparáty.⁴ Pokud se tento náš předpoklad potvrdí, bude to znamenat významnou výzvu pro metodologii klinických i subklinických studií – konvenční ambicí biomedicínského výzkumu totiž je izolace „molekuly,“ podrobný popis jejího účinku a experimentální ověření jejího (možného) terapeutického využití při zohlednění možných vedlejších (v naprosté většině binárních) interakcí s jinými „molekulami,“ a to obvykle s jinými již známými resp. používanými léčivy.

Prokáže-li se dalšími studiemi, že se *komplexní efekt látek z konopí* kvalitativně liší od účinku izolovaných látek a jejich kombinací a že jej toho času neumíme spolehlivě „rozložit na prvotní a soustavu jejich vzájemných vztahů,“ může být pro efektivní a etické rozvíjení výzkumu léčebných účinků konopí a látek z něj nezbytná změna paradigmatu – a to i pro humánní klinický výzkum. V jistém smyslu by šlo o návrat k funkčnímu schématu, jež lidstvu přineslo například acylpyrin: ten od roku 1832 zachránil nejméně milióny, spíše ale stamiliony životů – mechanismus účinku kyseliny acetylsalicylové je ale znám až od roku 1971. Sto čtyřicet let byla tedy používána, aniž by bylo jasné, „jak působí.“ Jde o nejextrémnější případ – existují ale desítky mnohem modernějších léků, jejichž „molekulární mechanismus“ nebyl nebo není znám, a přesto jsou s úspěchem používány – od lithia po metokarbamol.

Ve prospěch klinického výzkumu, jenž by s výhodou bral v potaz *entourage efekt*, hraje také obrovské rozpětí mezi účinnou a smrtelnou dávkou všech známých účinných látek z konopí.⁵ Při vhodné identifikaci či „typizaci“ (metabolomické,⁶ genosekvenční, jiné) konkrétní odrůdy resp. rostliny konopí resp. standardizovaně vyrobeného přípravku z ní lze při zachování všech bezpečnostních opatření provádět klinické pokusy s využitím takto typizovaných přípravků nejen jako symptomatických léčiv, ale i jako léčiv kauzálních (kurativních) plně ve shodě se všemi etickými požadavky klinického výzkumu. Podobně jako pro kyselinu salicylovou před 230 lety, i pro konopí a přípravky z něj musí platit „v první řadě zkoumejme, co funguje, a až v druhé (nebo třetí) řadě, jak to funguje.“ Neexistuje přitom důvod, proč toto paradigma nerozšířit z jednosložkových léků na metabolomicky nebo jinak charakterizované

⁴ V EU a anglosaských zemích je dostupný „Dronabinol/Marinol“ (orálně užívané čisté THC, vyráběné synteticky); „Nabilone/Cesamet“ (syntetický kanabinoid s účinky totožnými jako THC, užívá se per os), a Sativex®, jež je dvousložkovým preparátem – sublingválním sprejem, obsahujícím THC a CBD získané extrakcí ze speciálně vypěstovaných odrůd konopí; pro směsi těchto dvou látek ve vehikulu (obvykle sezamový olej) se často používá generický název „nabiximoly.“ Farmaceuticky se vyrábějí také některé syntetické kanabinoidy pro léčbu bolesti, spasticity a zánětů; syntetický kanabinoid Ribonamant, působící jako antagonist CB1 a používaný v letech 2006 – 2009 jako lék proti obezitě byl stažen pro závažné vedlejší účinky, zahrnující těžké deprese a zvýšenou sebevražednost.

⁵ Smrtné předávkování marihuanou ani hašišem či jiným konopným výrobkem nebylo v historii nikdy zaznamenáno, a to navzdory mnohasetleté, masivní a v posledních třech dekadách dále stoupající celosvětové obliby těchto přípravků jako „rekreačních drog.“ Ani v laboratorních podmínkách se nikdy nepodařilo dosáhnout systematického smrtelného účinku u větších zvířat – a to např. ani po podání 3 gramů THC na kilogram tělesné váhy; pokusy, odvozené od menších zvířat – myši, potkanů apod. – udávají LD50⁵ na 700 – 1200 mg THC/kg; to znamená, že sedmdesátikilový muž by musel během několika desítek minut sníst nebo jinak do organismu vpravit cca 6 kilogramů čistého THC nebo vykourit cca 30 kg vysoce potentního („silného, s vysokým obsahem THC“) psychotropního konopí. Obě lze považovat za technicky zcela vyloučené.

⁶ metabolom: charakteristika kompletního souboru nízkomolekulárních látek v biologickém vzorku

směsi, ani konkrétně na směsi, jež představují rostliny konopí a přípravky z nich.

Ekonomické a regulační problémy, ovlivňující výzkum konopí a kanabinoidů a jejich zavádění do rutinní léčby

Je až s podivem, jak malý zájem – s výjimkou nadšenců a úzce zaměřených specialistů – globálně projevuje široká lékařská komunita o výzkum kanabinoidů a jeho zavedení do léčby, a jak malou aktivitu zejména v Evropě lékaři v tomto směru vykazují.

Alespoň částečné vysvětlení tkví podle názoru autorů tohoto přehledu ve faktu, že faktická [byť často pokoušená, a to i na nejvyšší úrovni - viz 127] nemožnost efektivního mezinárodního patentování přírodních molekul či molekulárních komplexů nebo dokonce celých rostlin či jiných organismů (a následného komerčního monopolu na ně) významně snižuje ochotu farmaceutických firem (které jsou s přehledem globálně největšími sponzory farmakologického výzkumu) do výzkumu konopí a kanabinoidů investovat – a především hradit stupňující se požadavky na mnohanásobné a finančně extrémně náročné testování „absolutní bezpečnosti“ léčiva.

Jeví se až neuvěřitelné, že 25 let po objevu vnitřního kanabinoidu – anandamidu – a popisu řady jeho účinků dosud nebyla spuštěna ani jedna klinická (a podle našich znalostí ani preklinická nad rámec *in vitro*) studie s jeho využitím. Připomeňme si, že inzulin, který objevil Frederick Banting se spolupracovníky v roce 1921, byl v klinické praxi vyzkoušen během několika měsíců. V roce 1948 objevil Edward Kendall antirevmatické vlastnosti kortizonu (jenž izoloval v třicátých letech dvacátého století), následujícího roku ho pokusně podal nemocným a do široké klinické praxe byl uveden firmou Merck už v roce 1950 [128]. Podobných příkladů lze v dávné i méně dávné historii moderní medicíny nalézt bezpočet.

Výzkum kanabinoidů a dalších látek z konopí – ať už v komplexu celé rostliny nebo izolovaně – i započetí výzkumu anandamidu a dalších endokanabinoidů tak mohutně zpomaluje současná celosvětová praxe mimořádně časově a finančně náročných procesů, které byly zavedeny – alespoň proklamativně – v zájmu zvýšení bezpečnosti nových léků a ochrany pacientů. Lze namítnout, že bezpečnostní profil fyto-kanabinoidů je zcela mimořádný a že v případě anandamidu jde o lidskou endogenní látku – ale i ty je podle dnešních pravidel třeba opakovaně testovat, a to nejen toxikologicky.

Tento stav ovšem konkrétně v případě kanabinoidů paradoxně zvyšuje počet těch, kteří se uchylují k samoléčbě konopím, jež je často pochybné kvality a obsahuje řadu příměsí – především postřiků a plísni – které mohou pro nemocné představovat riziko.

Podle neoficiálních informací (a cílených „průsaků,“ jež bývají součástí PR strategie globálních firem) neexistuje mezi „Velkou desítkou“ farmaceutických a biotechnologických firem žádná, která by v jistém rozsahu neprováděla vlastní výzkum možností ovlivnění endokanabinoidního systému, a to především na úrovni mono- a oligomolekulárních syntetických preparátů. Tento výzkum ovšem ve strategiích těchto firem zaujímá jen „low profile“ - zejména proto, že navzdory zájmu přírodovědců, lékařů, farmaceutů a biochemiků marketingová oddělení těchto firem dosud nenašla spolehlivý způsob monetizace potenciálních výsledků tohoto výzkumu. Lze předpokládat, že v době, kdy i mamutí farmaceutické korporace stále více spoléhají na příjmy z generik a do vývoje nových léků investují stále menší podíl ze svých zisků, bude nejpravděpodobnější strategií „čekat, zhodnotit, a případně úspěšný produkt koupit ‚nastojato‘“ – což je model, který si tytéž firmy již

úspěšně vyzkoušely u některých biotechnologií.

Má-li tedy nastat citelný pokrok v pochopení možností ovlivnění endokanabinoidního systému s cílem léčit nejen symptomy, ale i příčiny řady (různorodých) onemocnění, jejichž patogeneze je prokazatelně kanabinoidním systémem ovlivnitelná, otevírá se v situaci nedostatečných stimulů pro korporátní sektor prostor jednak pro hbité malé firmy s vysokou mírou flexibility – startupy, jež známe primárně z IT sektoru a které se jako investiční model úspěšně šíří napříč ekonomickými odvětvími – především ale pro veřejnou (tedy státní a mezi- či nadnárodní) podporu akademickým, veřejným i privátním subjektům.

Je třeba též zdůraznit, že vzhledem k dlouho trvající nelegalitě prokazatelně účinného léčiva jsme dospěli k neobvyklému a možná unikátnímu stavu, kdy pacienti, kteří užívají konopí k léčbě "nelegálně," jsou spolu se svými „léčiteli“ co do znalostí o něm, o interakcích s jinými léčivy, o dávkování a dalších aspektech úspěšné terapie nejméně několik kroků před lékaři – a to je pro medicínskou profesi nezvyklý a krajně nekomfortní stav.

Zároveň ale tíž pacienti často netuší, jakou odrůdu a s jakými obsahovými látkami použili, a tak jejich případně úspěšná léčba – a znovu je třeba odkázat na stovky známých kazuistik vyléčení jak symptomů mnoha nemocí, tak nemocí samotných – nemá téměř žádný přínos pro léčbu druhých pacientů s toutéž nemocí. Máme-li pokročit k úspěšnějšímu použití, bude nezbytná vzájemná spolupráce analytiků, pacientů (včetně těch, kteří se léčí či léčili mimo medicínský systém) a lékařů, a to za pravidel, jež budou vyhovovat všem zúčastněným skupinám a nikoliv jen jedné z nich.

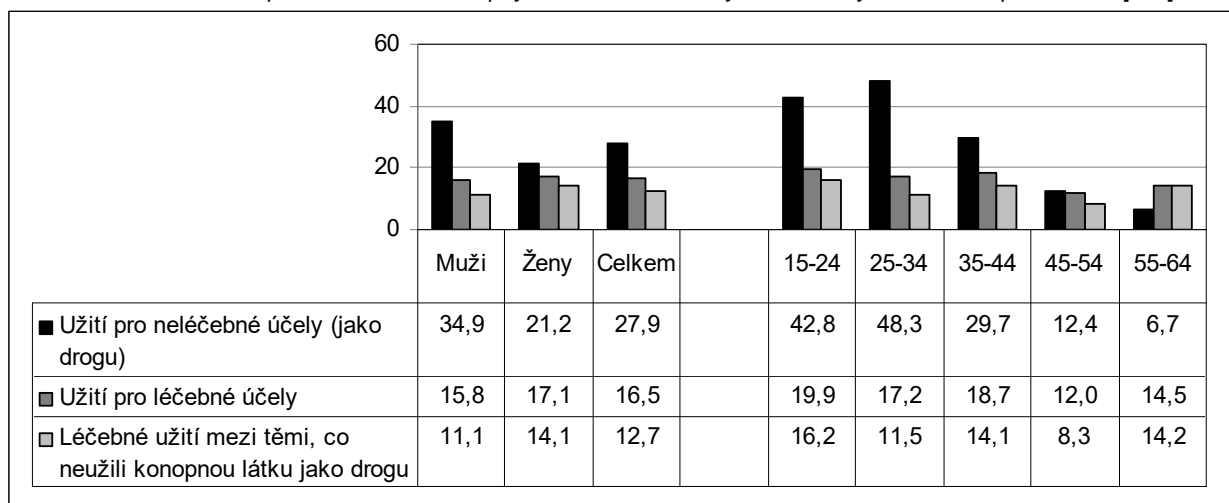
Objevitel struktury a syntézy THC Raphael Mechoulam během prvního ročníku pražské mezinárodní konference o konopí a kanabinoidech prohlásil, že až a pokud medicína zjistí, jak cíleně ovlivnit endokanabinoidní systém, bude schopna léčit desítky a stovky dnes neléčitelných nemocí na kauzální úrovni (viz www.medical-cannabis-conference.com). Autoři tohoto přehledu se s tímto názorem ztotožňují a dovozují, že vzhledem k tomu, že endokanabinoidní systém je součástí homeostatických mechanismů na všech známých úrovních – od celosystémové po subbuněčnou – může jeho být i „jen“ funkční ovládnutí (bez hlubokého a dokonalého vhledu do složitých interakcí – viz předchozí kapitola) představovat revoluci přinejmenším srovnatelnou s objevem antibiotik.

Stav využití konopí a kanabinoidů v medicíně v ČR

V roce 2012 udávalo v České republice alespoň jednu zkušenost s užitím konopí 28 % obyvatel ve věku mezi 15 a 64 lety. Užití konopných látek pro léčebné účely uvedlo celkem 16,5 % dotázaných (15,8 % mužů a 17,1 % žen), v posledním roce pak 10,7 % dotázaných (10,4 % mužů a 11,0 % žen).

Je třeba zdůraznit, že 13 % českých obyvatel – tedy téměř polovina těch, kteří mají s konopím zkušenost – užíla konopí s cílem zlepšit svůj zdravotní stav a psychotropní účinek konopí považovala za nežádoucí.

Obr: Srovnání celoživotní prevalence užití konopných látek z neléčebných a léčebných důvodů v procentech [129]



Jinými slovy: v ČR existuje přibližně 950 tisíc lidí ve věku mezi 15 a 64 lety, kteří použili nebo používají konopí pouze a výhradně s cílem zlepšit svůj zdravotní stav.

Zároveň léčebné konopí v ČR *lege artis* – tedy z lékařské indikace a pod dohledem lékaře – využívá nebo využilo něco málo přes sto pacientů, tedy přibližně 0,001% obyvatel; na stránkách Státní agentury pro konopí pro léčebné použití nechalo své kontakty zveřejnit 16 lékařů, kteří s tímto léčivem pracují, a podle neoficiálních informací jich je v ČR kolem 25; podle současných zákonných a podzákonných norem je k tomu svou odborností oprávněno přibližně 15 000 lékařů a lékařek, pracujících v ČR [kalkulace podle znění vyhlášky 236/2015 a číselníků 130].

Tato dvě srovnání – (i) zájem nemocných o využití léčby konopím pro jejich potíže vs. počet těch, jimž je taková péče poskytnuta *lege artis*, a (ii) počet lékařů, oprávněných poskytovat léčbu s využitím léčebného konopí vs. počet těch, kteří tak skutečně činí, přesvědčivě prokazuje, že naše lékařská obec v dané oblasti selhává naplnit pacientskou poptávku v nasazení léčiva o minimální nebezpečnosti a prokázané efektivitě – a nejde přitom o oblast typu „čínské medicíny,“ „homeopatie“ ani jiných pochybných léčitelských metod, jejichž účinnost nebyla v průběhu dekad prokázána žádnou z metod, vyžadovaných medicínou založenou na důkazech; jak dokazuje i tento přehled a řada materiálů ve vysoce prestižních periodických a monografiích, léčebný účinek konopí a přípravků z něj je pro řadu široce rozšířených příznaků vážných onemocnění, vysoce prevalentních v ČR, zcela nesporný.

Podrobný rozbor, proč Česká republika nedokázala od dubna 2013, kdy byla léčba konopím pro léčebné účely zlegalizována, využít relativně příznivé legislativní prostředí a alespoň se počtem *lege artis* indikovaných pacientů přiblížit k vyspělým zemím, kde je tato léčba rovněž zavedena a které mají srovnatelný nebo příznivější demografický a veřejnozdravotní profil,⁷ je mimo záběr a rozsah tohoto materiálu. Že na vině není nedostatečný zájem pacientů ani nevhodnost léčby pro v ČR nejrozšířenější onemocnění resp. jejich příznaky je ale nepopíratelné.

⁷ např. Izrael (0,6 % obyvatel), 24 států USA (v těchto státech v průměru 0,8 % obyvatel, vezmeme-li v úvahu celé USA, pak 0,5 %), Kanada (0,2 %), Nizozemí a další.

Závěr

Konopí a přípravky z něj jsou ve shodě se zásadami medicíny založené na důkazech bezpečnou a účinnou léčbou pro široce rozšířené symptomy: bolest, nechutenství, zvracení a křečové stavy. Co do kvality i kvantity méně silné důkazy existují pro jeho použití k léčbě příznaků Parkinsonovy nemoci, Tourettova syndromu, léčbu stařecké demence (zejména Alzheimerova syndromu), epilepsie (zejména frekventních (a na jinou léčbu nereagujících) dětských epilepsií), nespavosti a dalších poruch spánku, fibromyalgie, posttraumatické stressové poruchy, úzkosti a některých dalších onemocnění.

Značné naděje se vkládají do potenciálu léčebného konopí a přípravků z něj pro (kauzální) léčbu řady nemocí, z nichž zřejmě nejvíce diskutované na laické i odborné úrovni jsou nejrůznější typy nádorových onemocnění.

Zatímco další klinický výzkum izolovaných endo- fyto- a syntetických kanabinoidů může a bude i nadále používat standardní baterii výzkumných designů, určených primárně výzkumu intermolekulárních interakcí s organismem, studie účinků celé rostliny si velmi pravděpodobně vyžádá posun výzkumného paradigmatu tak, aby zohledňoval komplexní „entourage effect,“ a to jak pro symptomatickou, tak pro kauzální léčbu.

Přestože v ČR existuje již od jara 2013 relativně příznivé legislativní prostředí pro léčbu konopím v relativně široké škále indikací, česká medicína a státní správa tohoto potenciálu dosud nedokázala využít tak, aby se alespoň přiblížila k nejrozvinutějším zemím v oboru. Drtivá většina *lege artis* léčitelných pacientů se tak v ČR uchyluje k nelegálním zdrojům konopí neznámé kvality se všemi zákonnými a zdravotními riziky, jež z takového chování pro jejich zdraví vyplývají.

To je v neposlední řadě způsobeno malou přitažlivostí konopí a přípravků z něj pro velké farmaceutické firmy coby majoritních sponzorů farmakologického výzkumu; autoři tohoto přehledu se domnívají že jsou to právě podobné případy, kdy se do hry mají a musejí vložit státy a nadnárodní nekomerční struktury, jejichž smyslem a primárním cílem není a nemůže být generování zisku, ale blaho občanů a naplňování jejich lidských práv, včetně práva na zdraví a na kvalitu života.

Čestné prohlášení

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

První koncept tohoto přehledu vznikl na přelomu listopadu a prosince 2015 jako doprovodný materiál k podání ke Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz) s cílem dosáhnout zrušení Opatření obecné povahy 004/2013, které paušálně zakazovalo jakoukoliv úhradu *magistra liter* léčiv s obsahem léčebného konopí nebo přípravků z něj; autoři jej připravili v rámci svého *pro bono* členství ve správní radě nestátní neziskové organizace KOPAC, z. s. (www.kopac.cz), sdružující v ČR pacienty, kteří se léčí nebo chtějí léčit léčebným konopím a přípravky z něj. Pro účely časopisecké publikace byl tento koncept zevrubně aktualizován a rozšířen.

Autoři

MUDr. Tomáš Zábranský, Ph.D.

International Cannabis and Cannabinoids Institute, Praha, a Společnost pro léčbu konopím a kanabinoidy a jejich výzkum, z.s.

Doc. RNDr. Lumír Ondřej Hanuš, DrSc., dr. hon. mult.

International Cannabis and Cannabinoids Institute, Praha; Hebrejská univerzita, Jeruzalém, Izrael; Společnost pro léčbu konopím a kanabinoidy a jejich výzkum, z.s.; The Lambert Center for the Study of Medicinal Cannabis and Hemp, Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA

Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA

International Cannabis and Cannabinoids Institute, Praha; Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze; Společnost pro léčbu konopím a kanabinoidy a jejich výzkum, z.s.

Adresa pro korespondenci

MUDr. Tomáš Zábranský, Ph.D.

ICCI – International Cannabis and Cannabinoids Institute
Jáchymova 26/2, 110 00 Praha 1
e-mail: twz@icci.science

Odkazy

1. Kabelik J. [Hemp (*Cannabis sativa*); antibiotic drug. I. Hemp in the old & popular medicine.]. *Pharmazie*. 1957/7;12(7):439-43.
2. Kabelik J. Dějinný přehled léčebného účinku konopí - cannabis. In: Kabelík J, editor. Tom VI. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci; 1955. p. -.
3. Kabelik J. Rostlinná léčba rheumatismu v lidové medicíně [Plants in the treatment of rheumatism in popular medicine.]. *Cas Lek Cesk*. 1951/2/23;90(8):246-9.
4. Zimmerman B, Crumpacker N, Bayer R. Is marijuana the right medicine for you? a factual guide to medical uses of marijuana. New Canaan, CT: Keats Publishing; 1998. - p.
5. Dwarakanath SC. Use of opium and cannabis in the traditional systems of medicine in India. *Bulletin on Narcotics*. 1965;17(1):15-9.
6. Kabelik J, editor. *Acta Universitatis Palackianae Olomouensis - Supplementum "Konopí jako lék - Práce a diskuse přednesené 10. prosince 1954 na I. vědecké konferenci vysokých škol v Olomouci"*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci; 1955.
7. Krejčí Z, Šantavý F. Isolace dalších látek z listů indického konopí *Cannabis sativa* [Isolation of new compounds from the *Cannabis sativa* / *indica*]. *L Acta Univ Palacki Olomuc*. 1955;6:59–66.
8. Schultz OE, Haffner G. *Arch Pharm*. 1958(291):391-403.
9. Šantavý F. Poznámky o struktuře sloučenin cannabidiolu [Notes on the structure of cannabidiol compounds]. *L Acta Univ Palacki Olomuc*. 1964;35:5-9.
10. Mechoulam R, Gaoni Y. A TOTAL SYNTHESIS OF DL-DELTA-1-TETRAHYDROCANNABINOL, THE ACTIVE CONSTITUENT OF HASHISH. *Journal of the American Chemical Society*. 1965;87:3273-5.
11. Mechoulam R, Gaoni Y. The absolute configuration of delta-1-tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron letters*. 1967;12:1109-11.

12. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-9.
13. Watson SJ, Benson JA, Joy JE. Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;6;57(6):547-52.
14. Joy JE, Watson Jr SJ, Benson Jr. JA, Institute of Medicine (U.S.), Division of Neuroscience and Behavioral Health. *Marijuana and Medicine - Assessing the Science Base*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1999. 615 p.
15. Zábanský T, Hanuš LO. Využití látek z konopí v současné medicíně [The utilisation of cannabis compounds in recent medicine]. In: Miovský M, editor. *Konopí a konopné drogy: adiktologické kompendium [Hemp and cannabis-type drugs: adictological compendium]*. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2008. p. 406-20.
16. Barnes MP, Barnes JC. *Cannabis: The Evidence for Medical Use. Literature review*. London, UK: All-Party Parliamentary Group for Drug Policy Reform, Parliament of the United Kingdom; 2016 May.
17. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(17):1556-63.
18. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *Jama*. 2015;313(24):2474-83.
19. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-73.
20. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013;33(2):195-209.
21. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(29-30):495-50.
22. Leung L. Cannabis and Its Derivatives: Review of Medical Use. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(4):452-62.
23. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004;17(1):59-67.
24. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Cairns Smith W, Alastair Chambers W. The epidemiology of chronic pain in the community. *The Lancet*. 1999;354(9186):1248-52.
25. NIDA. *Overdose Death Rates* Bethesda, MD: National Institutes on Health; 2015 [updated 1 Dec 2015]. Available from: <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>.
26. Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:119-43.
27. Luongo L, Maione S, Di Marzo V. Endocannabinoids and neuropathic pain: focus on neuron-glia and endocannabinoid-neurotrophin interactions. *Eur J Neurosci*. 2014;39(3):401-8.
28. Corcoran L, Roche M, Finn DP. The Role of the Brain's Endocannabinoid System in Pain and Its Modulation by Stress. *International review of neurobiology*. 2015;125:203-55.
29. La Porta C, Bura SA, Llorente-Onaindia J, Pastor A, Navarrete F, Garcia-Gutierrez MS, et al. Role of the endocannabinoid system in the emotional manifestations of osteoarthritis pain. *Pain*. 2015;156(10):2001-12.
30. Maione S, Costa B, Di Marzo V. Endocannabinoids: a unique opportunity to develop multitarget analgesics. *Pain*. 2013;154 Suppl 1:S87-93.
31. Maldonado R, Banos JE, Cabanero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*. 2016;157 Suppl 1:S23-32.
32. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-

group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18:1122–31.

33. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;1;45(1):50-2.
34. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133(1-3):210-20.
35. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. 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. *Journal of pain and symptom management*. 2010;39(2):167-79.
36. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein 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):438-49.
37. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf, Anya, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *The Journal of Pain*. 2015;16(7):616-27.
38. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;72(5):735–44.
39. Martín-Sánchez E, Furukawa T, Taylor J, Martin J. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2009;10(8):1353-68.
40. Karst M, Wippermann S, Ahrens J. Role of Cannabinoids in the Treatment of Pain and (Painful) Spasticity. *Drugs*. 2010;70(18):2409-38 10.165/11585260-000000000-00000.
41. Wilner LS, Arnold RM. Cannabinoids in the Treatment of Symptoms in Cancer and AIDS, 2nd Edition #93. *Journal of Palliative Medicine*. 2011;14(4):509-10.
42. Truini A, Galeotti F, Cruccu G. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;15(12):2355-68.
43. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain. *The Journal of Pain*. 2013;14(2):136-48.
44. Bostwick JM. The use of cannabis for management of chronic pain. *General hospital psychiatry*. 2014;36(1):2-3.
45. Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1411-22.
46. Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clinical interventions in aging*. 2011;6:243-59.
47. Musty RE, Rossi R. Effects of Smoked Cannabis and Oral Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Nausea and Emesis After Cancer Chemotherapy: A Review of State Clinical Trials. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2001;1(1):29-56.
48. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettioli S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:Cd009464.
49. Ostadhadi S, Rahmatollahi M, Dehpour AR, Rahimian R. Therapeutic potential of cannabinoids in counteracting chemotherapy-induced adverse effects: an exploratory review. *Phytother Res*. 2015;29(3):332-8.
50. Beard S, Hunn A, J. W, 2003;7:. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. . *Health Technol Assess* 2003;7.
51. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice. *Eur Neurol*. 2014;72(1-2):95-102.
52. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex(R)) in

- clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol.* 2014;71(5-6):271-9.
53. Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M, Kes VB, Battaglia MA, Boyko A, et al. Multiple sclerosis registries in Europe - results of a systematic survey. *Mult Scler.* 2014;20(11):1523-32.
54. Ferre L, Nuara A, Pavan G, Radaelli M, Moiola L, Rodegher M, et al. Efficacy and safety of nabiximols (Sativex((R))) on multiple sclerosis spasticity in a real-life Italian monocentric study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.* 2016;37(2):235-42.
55. Zettl UK, Rommer P, Hipp P, Patejdl R. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders.* 2016;9(1):9-30.
56. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG, on behalf of the MUSEC Research Group. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:1125-32.
57. Yadav V, Narayanaswami P. Complementary and Alternative Medical Therapies in Multiple Sclerosis-The American Academy of Neurology Guidelines: A Commentary. *Clinical therapeutics.* 2014.
58. Pryce G, Baker D. Endocannabinoids in Multiple Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;231:213-31.
59. Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2002;95(2):165-74.
60. Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 2010;91(5):703-7.
61. Gomez-Galvez Y, Palomo-Garo C, Fernandez-Ruiz J, Garcia C. Potential of the cannabinoid CB2 receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 2016;64:200-8.
62. Fernandez-Ruiz J, Romero J, Ramos JA. Endocannabinoids and Neurodegenerative Disorders: Parkinson's Disease, Huntington's Chorea, Alzheimer's Disease, and Others. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;231:233-59.
63. Venderova K, Ruzicka E, Vorisek V, Visnovsky P. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. *Mov Disord.* 2004;19(9):1102-6.
64. Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology.* 2004;63(7):1245-50.
65. Lotan I, Treves TA, Roditi Y, Djaldetti R. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clinical neuropharmacology.* 2014;37(2):41-4.
66. Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2014;28(11):1088-98.
67. Cline J. Cannabis and Sleep USA: Sussex Publishers, LLC 2012 [Available from: <https://www.psychologytoday.com/blog/sleepless-in-america/201211/cannabis-and-sleep>].
68. Rahn B. Cannabis and Sleep: 10 Things to Know About Your Herbal Nightcap Seattle: Leafly, LLC; 2016 [Available from: <https://www.leafly.com/news/cannabis-101/cannabis-and-sleep>].
69. Pava MJ, Makriyannis A, Lovinger DM. Endocannabinoid Signaling Regulates Sleep Stability. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152473.
70. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2010;14(182):694-701.
71. Vacek J. Prožitek akutní intoxikace [The experience of acute intoxication]. In: Miovský M, editor. *Konopí a konopné drogy: adiktologické kompendium [Hemp and cannabis-type drugs: adictological compendium]*. Medicína ed. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2008. p. 220-39.

72. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(6):513-28.
73. Schley M, Legler A, Skopp G, Schmelz M, Konrad C, Rukwied R. Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Current medical research and opinion.* 2006;22(7):1269-76.
74. Fiz J, Duran M, Capella D, Carbonell J, Farre M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One.* 2011;6(4):e18440.
75. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesthesia and analgesia.* 2010;110(2):604-10.
76. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9(2):164-73.
77. Naftali T, Bar-Lev L, Yablecovitch D, Half E, Konikoff FM. Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study. *The Israel Medical Association journal : IMAJ.* 2011;13(8):455-8.
78. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2013;11(10):1276-80.e1.
79. Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S, Silverberg MS, Gordon A, et al. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2011;23(10):891-6.
80. Lahat A, Lang A, Ben-Horin S. Impact of cannabis treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot prospective study. *Digestion.* 2012;85(1):1-8.
81. Bujarski SJ, Feldner MT, Lewis SF, Babson KA, Trainor CD, Leen-Feldner E, et al. Marijuana use among traumatic event-exposed adolescents: posttraumatic stress symptom frequency predicts coping motivations for use. *Addict Behav.* 2012;37(1):53-9.
82. Potter CM, Vujanovic AA, Marshall-Berenz EC, Bernstein A, Bonn-Miller MO. Posttraumatic stress and marijuana use coping motives: the mediating role of distress tolerance. *J Anxiety Disord.* 2011;25(3):437-43.
83. Marco EM, Viveros MP. The critical role of the endocannabinoid system in emotional homeostasis: avoiding excess and deficiencies. *Mini reviews in medicinal chemistry.* 2009;9(12):1407-15.
84. Neumeister A, Normandin MD, Pietrzak RH, Piomelli D, Zheng MQ, Gujarró-Anton A, et al. Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Mol Psychiatry.* 2013;18(9):1034-40.
85. Campolongo P, Morena M, Scaccianoce S, Trezza V, Chiarotti F, Schelling G, et al. Novelty-induced emotional arousal modulates cannabinoid effects on recognition memory and adrenocortical activity. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(7):1276-86.
86. Trezza V, Campolongo P. The endocannabinoid system as a possible target to treat both the cognitive and emotional features of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Front Behav Neurosci.* 2013;7:100.
87. Rabinak CA, Angstadt M, Lyons M, Mori S, Milad MR, Liberzon I, et al. Cannabinoid modulation of prefrontal-limbic activation during fear extinction learning and recall in humans. *Neurobiology of learning and memory.* 2014;113:125-34.
88. Reznik I. Post-traumatic stress disorder and medical cannabis use: a naturalistic observational study. *European Neuropsychopharmacology.* 2012;22:363-4.
89. D'Angelo C. For the First Time, the US Will Study Pot As a Treatment For PTSD San Francisco: *Huffington Post*; 2016 [updated 2016-04-22. Available from: <http://www.huffingtonpost.com/entry/dea-approves-study-marijuana->

<https://doi.org/10.1007/s1196aa3e4b0d4d3f722e4c4>.

90. Robertson MM, Eapen V, Cavanna AE. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. *Journal of psychosomatic research*. 2009;67(6):475-83.
91. Muller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(4):459-65.
92. Muller-Vahl KR. Cannabinoids reduce symptoms of Tourette's syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(10):1717-25.
93. Muller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jobges M, Kolbe H, Daldrup T, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(2):57-61.
94. Muller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(2):384-8.
95. Zimmerová L, Morgan P. *Marihuana: mýty a fakta*. Praha: Volvox Globator; 2003.
96. Reynolds JR. Epilepsy: Its Symptoms, Treatment, and Relation to Other Chronic, Convulsive Diseases. *American Journal of Psychiatry*. 1862;19(2):198-209.
97. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747-68.
98. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*. 2016;15(3):270-8.
99. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2015;47:138-41.
100. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst*. 1975;55.
101. Velasco G, Sanchez C, Guzman M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2016;23(2):S23-32.
102. Velasco G, Hernandez-Tiedra S, Davila D, Lorente M. The use of cannabinoids as anticancer agents. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2016;64:259-66.
103. Nikan M, Nabavi SM, Manayi A. Ligands for cannabinoid receptors, promising anticancer agents. *Life Sci*. 2016;146:124-30.
104. Ladin DA, Soliman E, Griffin L, Van Dross R. Preclinical and Clinical Assessment of Cannabinoids as Anti-Cancer Agents. *Front Pharmacol*. 2016;7:361.
105. Javid FA, Phillips RM, Afshinjavid S, Verde R, Ligresti A. Cannabinoid pharmacology in cancer research: A new hope for cancer patients? *Eur J Pharmacol*. 2016;775:1-14.
106. Davis MP. Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2016;14(7):915-22.
107. Pedro E, Rodriguez FM. Use and medicalization of marijuana in cancer patients. *Boletin de la Asociacion Medica de Puerto Rico*. 2014;106(3):55-9.
108. Romano B, Borrelli F, Pagano E, Cascio MG, Pertwee RG, Izzo AA. Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized Cannabis sativa extract with high content of cannabidiol. *Phytomedicine*. 2013(0).
109. Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology*. 2010;215(8):598-605.
110. Liu WM, Fowler DW, Dalglish AG. Cannabis-derived substances in cancer therapy--an emerging anti-inflammatory role for the cannabinoids. *Current clinical pharmacology*. 2010;5(4):281-7.

111. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1614-48.
112. Carracedo A, Gironella M, Lorente M, Garcia S, Guzmán M, Velasco G, et al. Cannabinoids Induce Apoptosis of Pancreatic Tumor Cells via Endoplasmic Reticulum Stress-Related Genes. *Cancer research*. 2006;66(13):6748-55.
113. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature reviews Cancer*. 2003;3(10):745-55.
114. Mathre ML. Cannabis in medical practice a legal, historical, and pharmacological overview of the therapeutic use of marijuana. Jefferson, N.C: McFarland & Co; 1997. - p.
115. Multiple Authors. Cannabis Oil Testimonials. Hear from people who have cured their cancer with cannabis oil. Self-archived at <http://www.webcitation.org/6XdsF2bVt2015> [Available from: <http://www.cureyourowncancer.org/testimonials.html>].
116. Singh Y, Bali C. Cannabis Extract Treatment for Terminal Acute Lymphoblastic Leukemia with a Philadelphia Chromosome Mutation. *Case Reports in Oncology*. 2013;6(3):585-92.
117. Calvaruso G, Pellerito O, Notaro A, Giuliano M. Cannabinoid-associated cell death mechanisms in tumor models (review). *International journal of oncology*. 2012;41(2):407-13.
118. Orellana-Serradell O, Poblete CE, Sanchez C, CastellÓN EA, Gallegos I, Huidobro C, et al. Proapoptotic effect of endocannabinoids in prostate cancer cells. *Oncology reports*. 2015;33(4):1599-608.
119. Costa L, Amaral C, Teixeira N, Correia-da-Silva G, Fonseca BM. Cannabinoid-induced autophagy: Protective or death role? *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2016;122:54-63.
120. Liang C, McClean MD, Marsit C, Christensen B, Peters E, Nelson HH, et al. A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2009;2(8):759-68.
121. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, et al. A pilot clinical study of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British journal of cancer*. 2006;95(2):197-203.
122. Mechoulam R, Ben-Shabat S. From gan-zi-gun-nu to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: the ongoing story of cannabis. *Natural Product Reports*. 1999;16(2):131-43.
123. Ben-Shabat S, Fride E, Sheskin T, Tamiri T, Rhee MH, Vogel Z, et al. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur J Pharmacol*. 1998;353(1):23-31.
124. Gallily R, Yekhtin Z, Hanuš LO. Overcoming the Bell - Shaped Dose - Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacology & Pharmacy*. 2015;06(02):75-85.
125. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliatalata-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*. 2016.
126. Hanuš LO. Látky nefytokannabinoidního typu v konopí [Non-phytocannabinoid substances in the Cannabis plant]. Dosud nepublikováno 2017.
127. Hampson AJ, Axelrod J, Grimaldi M. US Governmental Patent 6630507 B: Cannabinoids as antioxidants and neuroprotectants. US Government; 2003.
128. Kendall EC. The story of cortisone. *Hospital management*. 1950;70(6):72-9.
129. Chomynová P. Národní výzkum užívání návykových látek 2012. Kouření, užívání alkoholu a dalších drog v obecné populaci. Zaostřeno na drogy. 2013;11(2)(2):1-16.
130. ÚZIS. Lékaři, stomatologové a farmaceuti Prague: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2015 [Available from: <http://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/lekari-stomatologove-farmaceuti>].