

Zastosowanie ekstraktów konopnych bogatych w THC i CBD w leczeniu bólu przewlekłego

Use of hemp extracts rich in THC and CBD in the chronic pain management

Michał Graczyk¹, Łukasz Pawlak², Agata Anna Lewandowska³

¹Katedra Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

²Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

³Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Bydgoszcz, Polska

Streszczenie

Ze wszystkich dolegliwości ból jest jednym z najczęściej zgłaszanych przez pacjentów objawów i powodem stosowania kannabinoidów. Substancje te włącza się do terapii bólu przewlekłego zazwyczaj wówczas, kiedy standardowe leczenie z użyciem analgetyków i koanalgetyków nie przynosi zadowalających efektów klinicznych lub stosowane leki powodują nieakceptowalne skutki uboczne. Zdarza się, że pacjenci sami poddają pod rozważenie to rozwiązanie. Przy inicjowaniu terapii z użyciem kannabinoidów, a w szczególności preparatami z zawartością Δ^9 -tetrahydrokannabinoli (THC), każdorazowo należy postępować według podstawowych i prostych zasad. W artykule przedstawiono opracowane przy użyciu zmodyfikowanego procesu Delphi i oparte na konsensusie zalecenia ekspertów dotyczące sposobu dawkowania i podawania kannabinoidów w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym. Kannabidiol (CBD) i/lub THC należy wprowadzać do terapii według zasady *start low, go slow*. Edukacja odnośnie do stosowania THC w postaci ekstraktów oraz komunikacja z pacjentem mogą mieć kluczowe znaczenie w nastawieniu do terapii, co nierzadko przekłada się na jej powodzenie. Kontrola podczas miareczkowania, a następnie przy kontynuacji terapii zapewni pacjentowi komfort i bezpieczeństwo.

Słowa kluczowe: ból przewlekły, leczenie bólu, THC, kannabinoidy, ekstrakt, CBD.

Abstract

Among all complaints, pain is one of the most frequently reported symptoms and reasons for using cannabinoids. Adding them to the ongoing treatment of chronic pain is usually a step when standard treatment with analgesics and coanalgesics does not provide satisfactory clinical results or drugs cause unacceptable side effects. Sometimes patients themselves take such a suggestion into consideration. When initiating therapy with cannabinoids, particularly with THC-containing preparations, basic and simple principles should be followed each time. The article presents recommendations developed and based on expert consensus using a modified Delphi process on how to dose and administer cannabinoids in the treatment of patients with chronic pain. CBD and/or THC should be introduced into therapy according to the well-known “start low, go slow” principle. Proper education regarding the use of THC in the form of extracts, as well as communication with the patient, can be of key importance in the attitude towards such therapy, which often translates into its success. Adequate follow-up during titration and continuation of the therapy will ensure patient comfort and safety.

Key words: chronic pain, pain management, THC, cannabinoids, extract, CBD.

Adres do korespondencji:

Michał Graczyk, Katedra Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska, e-mail: michal.graczyk@interia.pl

WSTĘP

Konopie indyjskie są na całym świecie coraz częściej postrzegane w wielu gałęziach przemysłu (m.in. papierniczym, tekstylnym, okrętowym, farmaceutycznym) jako rośliny o dużym poten-

cjale, legalizowane do użytku medycznego, a ich stosowanie w celu rekreacyjnym jest dekryminalizowane. Wzbudzają zainteresowanie badaczy i profesjonalistów z zakresu ochrony zdrowia, a setki tysięcy pacjentów są aktualnie nimi leczone [1, 2]. Powodem ich stosowania jest ból, będący

jedną z najczęściej zgłaszanych dolegliwości. Wskazują na to zarówno obserwacje terapeutów, jak i dane przekazywane przez pacjentów [3–6]. Innymi często deklarowanymi przez pacjentów objawami skłaniającymi do przyjmowania kannabinoidów, także z historycznego punktu widzenia, są stany lub choroby zapalne, wzmożone napięcie mięśni, lęk i objawy depresji [6–8].

Poza suszem z kwiatów konopi zawierających Δ^9 -tetrahydrokannabinol (THC) coraz częściej rozważa się wprowadzanie do przewlekłej terapii doustnych ekstraktów olejowych. To wygodna droga podania THC, w szczególności dla pacjentów, u których droga wziewna w formie waporyzacji jest ograniczona czy nawet niemożliwa (choroby płuc, trudności w obsłudze i użyciu waporyzatora, napady kaszlu, całkowity brak współpracy ze strony pacjenta, indywidualne preferencje).

Podejmowano już też próby wykorzystania cytotoksycznego działania preparatów THC oraz kannabidiolu (CBD) w stosunku do linii komórek nowotworowych. W baniach *in vitro* wykazano, że czysty CBD jest bardzo często równie lub bardziej skuteczny niż ekstrakty z CBD, podczas gdy czysty THC jest często mniej skuteczny niż ekstrakty bogate w THC [9]. Taką obserwację może tłumaczyć fakt, że THC w połączeniu z niektórymi terpenami występującymi w konopiach aktywuje receptor CB1 znacznie silniej (efekt synergistyczny) niż pojedyncze składniki podawane oddzielnie [10]. Aktywacja receptorów CB1 moduluje progi nocycypcji oraz wywołuje wiele efektów biologicznych poprzez regulację równowagi między neuroprzekaznikami pobudzającymi i hamującymi – odpowiednio glutaminianem i GABA [11]. Dzięki zdolności do zmniejszania presynaptycznego uwalniania glutaminianu osiągnięto zmniejszenie spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM). Przeglądy systematyczne stworzone na podstawie randomizowanych badań klinicznych donoszą, że doustne podawanie ekstraktu z konopi, THC i nabiximoli zmniejsza napięcia mięśni zgłaszane przez pacjentów cierpiących na SM [12].

BÓL PRZEWLEKŁY A KANNABINOIDY

Przewlekły ból dotyka blisko 2 mld ludzi na całym świecie i jest przyczyną upośledzenia funkcji fizycznych i emocjonalnych, ograniczenia uczestnictwa w życiu społecznym i zawodowym oraz niższej jakości życia [13–17]. U pacjentów z przewlekłym bólem leczenie kannabinoidami bogatymi w THC wiąże się z poprawą kontroli bólu, jakości życia, funkcjonowania i zmniejszonym zapotrzebowaniem na analgezję opioidową [18–25]. Pomimo zwiększonego globalnego stosowania kannabinoidów w leczeniu bólu, systematyczne przeglądy

i metaanalizy donoszą rozbieżnie o niskim lub istotnym poziomie dowodów na poparcie stosowania konopi indyjskich i kannabinoidów w leczeniu bólu przewlekłego [20, 21, 25–29].

Opisywana niska jakość dowodów na efektywność konopi może mieć podłoże w ograniczonej dostępności produktów badawczych ze względu na status prawny, braku standaryzacji produktów z konopi indyjskich, m.in. dotyczących drogi podawania produktu, stosowania dawek oraz ich zmiany w trakcie leczenia, a także nadmiernym naciskiem na wyniki w celu określenia skuteczności kontroli bólu. Ponadto, nieracjonalne wydaje się ocenianie parametrów klinicznych kannabinoidów syntetycznych i niesyntetycznych (pochodzenia naturalnego), zestawiając leki (np. Sativex®) z ekstraktami (często *full-spectrum*) z suszu kwiatów konopi, nie uwzględniając przy tym w badaniach alternatywnych sposobów aplikacji, np. drogą waporyzacji [17, 30, 31]. Co więcej, kannabinoidy pochodzenia naturalnego w porównaniu z syntetycznymi wykazują większe bezpieczeństwo stosowania. Badania z użyciem syntetycznych kannabinoidów charakteryzowały się większym ryzykiem działań ubocznych ze strony układu krążenia oraz oddechowego, a także występowaniem lęku, pobudzenia czy myśli samobójczych [32]. Warto zaznaczyć, że obserwowany jest stały wzrost stężeń THC i CBD w preparatach przyjmowanych przez pacjentów w ostatnich dekadach [33, 34].

Wyniki przeglądów systematycznych i metaanalizy sugerują, iż dodanie kannabinoidów do opioidów w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na nowotwory nie zmniejsza natężenia bólu [30]. Niektóre opracowania nie zalecają stosowania kannabinoidów z uwagi na potencjalną szkodliwość i możliwe objawy niepożądane [30, 31]. Pomimo niskiego lub umiarkowanego poziomu dowodów, pacjenci są jednak leczeni konopiami na całym świecie. Co więcej, 25–40% chorych na nowotwory złośliwe korzysta z kannabinoidów z różnych źródeł, a główne wskazania to ból i lęk. Wybierają kannabinoidy, szukając mniej toksycznych form leczenia w obawie przed długotrwałym stosowaniem analgetyków opioidowych lub stosowaniem ich w wysokich dawkach. Pacjenci często sami podkreślają, że jest to potrzeba kontroli nad własnym życiem i zdrowiem, uczestniczenia w podejmowanych decyzjach (także zdrowotnych i terapeutycznych), możliwość kontynuacji zainteresowań, zachowania kontaktu z bliskimi, a także w obawie przed uzależnieniem (opioidofobia) [35–38].

Niewiele badań dotyczyło jednak biologicznych korzyści płynących z pełnego spektrum ekstraktu z konopi indyjskich. Potencjalne korzyści zdrowotne konopi przypisuje się THC i CBD. Biorąc pod uwagę, że konopie indyjskie zawierają mogą dużą ilość różnych kannabinoidów wraz z wieloma innymi

mi substancjami mającymi znaczenie kliniczne, jak np. terpeny, należy przypuszczać, że mogą one być w wybranych sytuacjach bardzo skuteczne [39–42].

Dlatego też brak randomizowanych badań kontrolnych w połączeniu z praktyką, w której pacjenci otrzymują aktywny farmaceutycznie lek, tworzy nietypowy scenariusz kliniczny, który wymaga fachowych wskazówek od doświadczonych klinicystów, jak bezpiecznie i skutecznie dawkować kannabinoidy, a szczególnie THC.

PRAKTYCZNE ASPEKTY UŻYCIA EKSTRAKTÓW

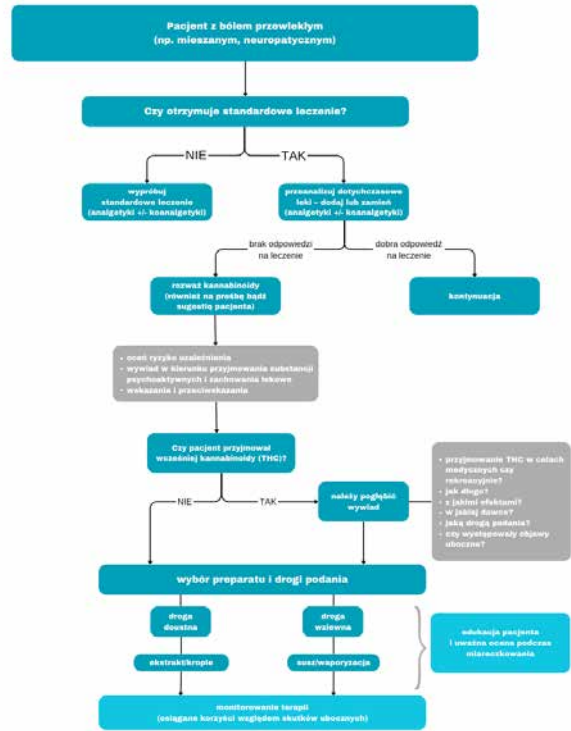
Zastosowanie kannabinoidów w leczeniu bólu przewlekłego

W leczeniu bólu przewlekłego można rozważyć kannabinoidy w przypadku, kiedy standardowe metody leczenia (farmakologiczne i nefarmakologiczne) nie przyniosły zadowalających efektów prowadzonej terapii lub stosowane leki powodują nieakceptowalne przez pacjenta objawy uboczne (ryc. 1). Należy pamiętać, że kannabinoidy, a szczególnie THC, nie stanowią leczenia pierwszego wyboru – często jest to kolejna, zwykle trzecia lub czwarta linia leczenia. Najczęściej kannabinoidy dodaje się do stosowanych wcześniej analgetyków i koanalgetyków, co daje możliwość ograniczenia ich dawek lub w wybranych przypadkach całkowite odstawienie. Rzadko zatem kannabinoidy stosowane są w monoterapii i nie jest to powszechnie zalecana praktyka [29, 43–47].

Ekstrakty z konopi

W celu przygotowania ekstraktów stosuje się wiele metod suszenia oraz ekstrakcji roślin, a każda z nich ma wady i zalety. Mając do przygotowania określony produkt końcowy, powinno się dobrać najbardziej optymalną technikę suszenia i ekstrakcji [48]. Jako kluczowe w efektywności pozyskiwania bioaktywnych substancji z roślin wymieniane są: rodzaj materiału roślinnego, techniki oraz czas ekstrakcji, rozpuszczalniki, pH, temperatura, ciśnienie i stosunek materiału do rozpuszczalnika. Powszechnymi metodami ekstrakcji stosowanych w przemyśle konopi indyjskich są między innymi: ekstrakcja cieczą pod ciśnieniem (etanolem), ekstrakcja wspomaganą mikrofalami, ekstrakcja nadkrytycznym CO₂ czy ekstrakcja wspomaganą enzymami [49]. Istnieje wiele nierozwiązanych kwestii w celu określenia najbardziej wydajnej metody ekstrakcji. W tym celu należy zaprojektować i przeprowadzić kolejne badania [48].

Ekstrakty, szczególnie z zawartością THC, osiągają efekt analgetyczny w zależności od tego, czy aplikowane były na błonę śluzową jamy ustnej, czy zostały połknięte. Po podaniu na błonę śluzową jamy



Ryc. 1. Uproszczony schemat włączania kannabinoidów w terapii bólu przewlekłego

ustnej efekt może pojawić się już po kilku minutach (do 30 minut), a po połknięciu dopiero po upływie 60–90 minut. Efekt analgetyczny po przyjęciu doustnym utrzymuje się średnio 8–12 godzin (tab. 1) [13, 50, 51]. Przy wyborze ekstraktów terapię rozpoczynamy zwykle od pojedynczej dawki testowej, następnie można zwiększyć do dwóch zazwyczaj równych dawek. Jeśli dolegliwości bólowe są nasilone bardziej w ciągu dnia, można podobnie jak w przypadku opioidów ustalić dawkowanie uwzględniające indywidualne potrzeby pacjenta. W przypadku kiedy obserwuje się nawrót dolegliwości bólowych przed podaniem kolejnej dawki, należy rozważyć, zwłaszcza w okresie miareczkowania, zwiększenie stosowanych dawek lub skrócenie odstępów pomiędzy dawkami do 8 godzin.

Podobna do opioidów jest zasada miareczkowania *start low, go slow*, co oznacza, że zaczynamy od bardzo małych dawek i stopniowo, powoli je zwiększamy w celu ustalenia najmniejszej skutecznej dawki kannabinoidu. W okresie miareczkowania rekomenduje się wizyty kontrolne co 2–4 tygodnie. Po ustaleniu skutecznej dawki zaleca się kontrolę co 3 miesiące, chyba że pacjent wymaga częstszego monitorowania [17].

Protokoły leczenia bólu przewlekłego

Dwudziestu światowych ekspertów z dziewięciu krajów opracowało oparte na konsensusie zalecenia dotyczące dawkowania i podawania kannabino-

Tabela 1. Różnice pomiędzy stosowaniem kannabinoidów drogą wziewną a doustną [52]

Parametry	Droga wziewna	Droga doustna
Charakterystyka miareczkowania	Szybkie miareczkowanie	Dłuższe miareczkowanie
Łatwość dawkowania	Trudniej przy preparatach z większą siłą działania	Bardziej precyzyjne z wystandaryzowanymi preparatami (oleje, nalewki)
Średnia biodostępność THC	10–25%	10% (zmienność 6–20%)
Początek działania	3–4 minuty	60–90 minut
Szczytowe stężenie	2–10 minut	1–3 godzin
Szczytowe efekty psychoaktywne: euforia, depersonalizacja, percepcja zmysłowa	15 minut	3 godziny
Szczytowe efekty poznawcze: pamięć krótkotrwała, uwaga, koncentracja	15 minut	5 godzin
Czas trwania efektów	2–4 godziny	8–12 godzin i więcej
Częstotliwość stosowania	5–6 razy dziennie	1–3 razy dziennie

Tabela 2. Cele w leczeniu bólu u pacjentów stosujących kannabinoidy [17]

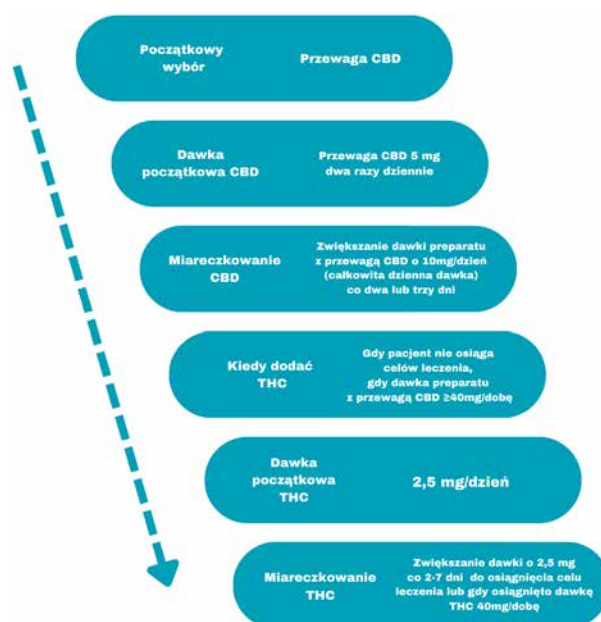
Przykładowe cele leczenia osiągnięte przez pacjentów stosujących kannabinoidy w leczeniu bólu:
<ul style="list-style-type: none"> • Poprawa jakości życia • Poprawa funkcjonowania • Poprawa ogólnej skuteczności przeciwbólowej • Poprawa poczucia własnej skuteczności • Poprawa snu • Poprawa nastroju • Zmniejszenie anhedonii • Zmniejszenie lęku • Przeciwdziałanie/radzenie sobie z bólem przebijającym • Zwalczanie objawów epizodycznych i ich zaostrzeń • Poprawa w zakresie objawów specyficznych dla choroby i obciążenia objawami • Redukcja stosowanych opioidów i wsparcie w ich odstawianiu • Ograniczenie stosowania benzodiazepin • Ograniczenie stosowania leków relaksujących mięśnie szkieletowe • Ograniczenie stosowania leków nasennych • Ograniczenie stosowania nielegalnych substancji • Ograniczenie stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) • Ograniczenie używania legalnych substancji (np. alkoholu, tytoniu) • Łagodzenie działań niepożądanych związanych z opioidami • Zmniejszenie objawów odstawienia opioidów

idów pacjentom z bólem przewlekłym, korzystając z wieloetapowego zmodyfikowanego procesu Delphi. Preparaty zawierające kannabinoidy (CBD, THC, CBD/THC) mogą być rozważane u pacjentów doświadczających bólu neuropatycznego, zapalnego, nocyplastycznego i mieszanego [17].

Na podstawie powyższego konsensusu opracowano trzy protokoły leczenia bólu przewlekłego.

Protokół rutynowy

Klinicysta rozpoczyna stosowanie u pacjenta odmiary z przewagą CBD w dawce 5 mg CBD 2× dzien-



Ryc. 2. Rutynowy protokół włączenia kannabinoidów w terapii bólu przewlekłego [17]

nie i miareczkuje dawkę z przewagą CBD o 10 mg co 2 do 3 dni tak długo, aż pacjent osiągnie swoje cele (tab. 2) lub do 40 mg/dobę.

Przy dawce z dominacją CBD wynoszącej 40 mg/dobę klinicyści mogą rozważyć dodanie THC w dawce 2,5 mg i miareczkować o 2,5 mg co 2–7 dni, aż do maksymalnej dziennej dawki 40 mg/dobę THC.

Zaleca się zasięgnięcie porady eksperta, jeśli rozważa się przekroczenie 40 mg THC na dobę (ryc. 2).

Konserwatywny protokół

Klinicysta rozpoczyna leczenie pacjenta odmiarą z przewagą CBD w dawce 5 mg 1× na dobę i miareczkuje dawkę z przewagą CBD o 10 mg co 2 do 3 dni, aż pacjent osiągnie swoje cele lub do 40 mg/dobę.

Przy dawce dominującej CBD wynoszącej 40 mg/dobę, klinicyści mogą rozważyć dodanie THC w dawce 1 mg/dobę i miareczkować o 1 mg co 7 dni, aż do maksymalnej dziennej dawki 40 mg/dobę THC.

Zaleca się zasięgnięcie porady eksperta, jeśli rozważa się przekroczenie 40 mg THC na dobę (ryc. 3).

Szybki protokół

Pacjent powinien zacząć od zbilansowanego produktu THC/CBD* zawierającego 2,5–5 mg każdego kannabinoidu podawanego 1× lub 2× dziennie i zwiększać dawkę co 2–3 dni o 2,5–5 mg każdego kannabinoidu dziennie, aż do osiągnięcia celów pacjenta lub do 40 mg THC (ryc. 4).

Przy podjęciu leczenia zbilansowanym produktem THC/CBD 2 × 1 dziennie bardziej odpowiednie do rozważenia byłyby na początek niższe dawki obu kannabinoidów. Zaleca się także poradę eksperta przy osiągnięciu dobowej dawki 40 mg THC.

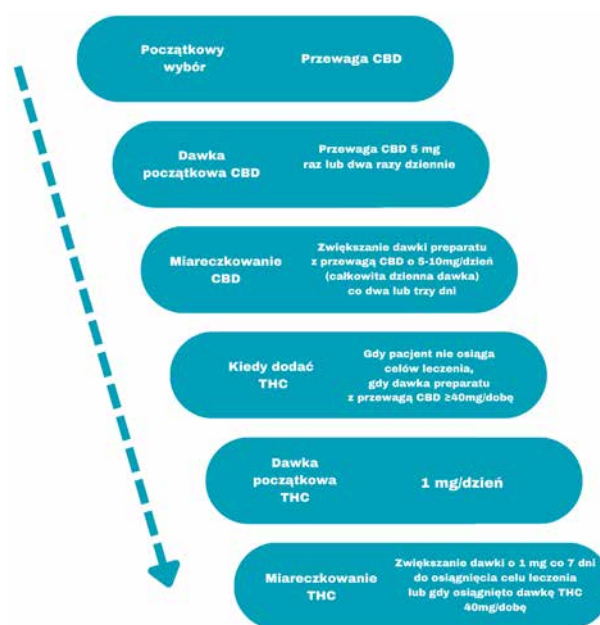
Biorąc pod uwagę leczenie pacjentów z bólem neuropatycznym lub komponentem neuropatycznym bólu, produkty zawierające THC mogą być bardziej odpowiednie [43, 53–58].

Protokół szybkiego leczenia można rozważyć w przypadku pacjentów wymagających pilnego leczenia silnego bólu, objętych opieką paliatywną oraz tych, którzy wcześniej używali konopi indyjskich (*non-cannabinoid naïve*). W przypadku pacjentów objętych opieką paliatywną zaleca się ostrożność przy wyborze protokołu leczenia preparatami bogatymi w THC, ponieważ chorzy z tej populacji mogą charakteryzować się większym osłabieniem (ang. *cancer-related fatigue*) i wyższym ryzykiem majaczenia, co sugeruje skorzystanie z podejścia zachowawczego jak u pacjenta, który podczas terapii nie stosował konopi bogatych w THC (*cannabinoid naïve*).

Inne kannabinoidy w ekstraktach

Spśród pozostałych kannabinoidów zawartych w konopiach i występujących w ekstraktach (olejach) na uwagę zasługuje kannabigerol (CBG). W badaniach wykazano, że CBG posiada potencjał w leczeniu bólu, charakteryzuje się silniejszym działaniem antynocycyptywnym niż CBD w bólu zapalnym oraz w przypadku bólu neuropatycznego. Ponadto, CBG prezentuje silnie działanie przeciwzapalne. Efekt przeciwbólowy CBG osiągany jest poprzez powinowactwo z receptorami TRPV1 oraz CB2, a także możliwe pośrednictwo w uwalnianiu β-endorfiny [59–61].

* W warunkach polskich łączymy ekstrakt THC z ekstraktem CBD w równych dawkach lub do rozważenia waporyzacja suszem zbilansowanymi/hybrydowym o zbliżonej zawartości THC i CBD, lub wykonanie ekstraktu z tego suszu.



Ryc. 3. Konserwatywny protokół włączenia kannabinoidów w terapii bólu przewlekłego [17]



Ryc. 4. Szybki protokół włączenia kannabinoidów w terapii bólu przewlekłego [17]

Kannabinoidy na bóle przebijające

W przypadku występowania bólu przebijającego można rozważyć ze względu na szybszy początek i krótki czas działania waporyzację suszu z kwiatów konopi [62]. Jest to preferowany sposób podawania w przeciwieństwie do palenia lub waporyzacji ekstraktów z konopi indyjskich w elektronicznych papierosach (*e-vaping*), które stanowią zagrożenie dla stanu zdrowia.

W przypadku stosowania konopi w leczeniu bólu przebijającego zrównoważony THC/CBD lub produkt z przewagą THC może być stosowany w razie potrzeby. Lekarze mogą również wziąć pod uwagę fakt, że ból przebijający można stłumić poprzez zwiększenie dawki lub częstotliwości doustnego leczenia THC w postaci ekstraktów [17].

Palenie, w przeciwieństwie do waporyzacji suszu, wiąże się z występowaniem zapalenia dróg od-

dechowych, a przewlekli palacze konopi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zapalenia oskrzeli, infekcji dróg oddechowych i zapalenia płuc [63–65].

Należy mieć świadomość, że e-wapowanie produktów zawierających THC wiąże się ze stosunkowo nową, ale poważną chorobą płuc znaną jako uszkodzenie płuc związane z używaniem e-papierosów lub produktów do wapowania (ang. *e-cigarette or vaping-associated lung injury* – EVALI). Potwierdzono, że za uszkodzenia płuc wynikające z używania e-papierosów odpowiada octan witaminy E – octan tokoferolu. Jest on zwykle stosowany jako suplement lub w aplikacji na skórę i zwykle nie powoduje działań niepożądanych. Jednak badania sugerują, że wdychanie octanu witaminy E może być szkodliwe dla płuc [66–68], dlatego warto sprawdzić skład e-vapów lub skierować pytanie do producenta, czy produkty zawierają octan tokoferolu.

Implikacje terapeutyczne i interakcje z lekami

Należy zawsze wziąć pod uwagę interakcje kannabinoidów z stosowanymi lekami. THC jest substratem CYP3A4 i CYP2C9, podczas gdy CBD jest substratem CYP3A4 i CYP2C19 [69]. CBD i THC mogą również hamować lub stymulować transporter leków P-glikoproteinę [69–71]. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania kannabinoidów z antykoagulantami (rywaroksaban, warfaryna), lekami metabolizowanymi przez CYP2C19 (np. kłopidogrel) oraz środkami immunoterapeutycznymi (m.in. terapiach onkologicznych). Kannabinoidy wpływają również na efekt analgetyczny stosowanych opioidów – nasilają działanie morfiny, oksykodonu, buprenorfiny i metadonu [17, 19, 37, 72, 73].

Jak poprawnie wystawić receptę

Z dniem 1 listopada 2023 r. weszły w życie nowe przepisy: art. 95b ust. 1a Ustawy z dnia 6 września 2001 r. – prawo farmaceutyczne, wprowadzające wymagania w zakresie wystawiania i realizacji recept na określone środki odurzające lub substancje psychotropowe [74]. Są one obecnie dostępne wyłącznie w formie elektronicznej. To wynik nowych przepisów, które eliminują możliwość wystawiania recept papierowych na tego rodzaju leki.

W Polsce konopie bogate w THC zarejestrowane są jako surowiec farmaceutyczny (susze, ekstrakt) do sporządzania leków recepturowych, np. w postaci standaryzowanego ekstraktu olejowego z kwiatów *Cannabis sativa* oraz *Cannabis indica*.

W przypadku e-recept w programach do wystawiania elektronicznych dokumentów należy wybrać kategorię recepty – Rpw lek recepturowy (lek

robiony). E-recepta musi zawierać całkowitą ilość przepisanej substancji wyrażoną liczbowo oraz ilość środka odurzającego wyrażoną liczbą. Należy także jasno określić dawkowanie z podaniem wielkości dawki. I tak dla ekstraktów olejowych to mg THC, np. 2×10 mg. Można przy dawkowaniu lub w uwagach dla farmaceuty podać informację zrozumiałą dla pacjenta, np. 2×2 krople. W przypadku suszu z kwiatów konopi do waporyzacji należy podać w dawkowaniu ilość/wagę suszu, a nie liczbę wdechów, np. $3 \times 0,1$ g. Wypisana ilość przypisywanej substancji nie powinna przekraczać zapotrzebowania pacjenta na więcej niż 90 dni. Na jednej receptce można przepisać tylko jeden lek.

Obecnie w Polsce można skorzystać z gotowych (butelkowanych) ekstraktów z konopi, np. o 2% stężeniu THC, który w prosty sposób wykorzystuje się do miareczkowania w poszukiwaniu najmniejszej skutecznej dawki tego kannabinoidu. O dostępność gotowych ekstraktów w różnych stężeniach procentowych warto zapytać w aptece, która posiada dział recepturowy i prowadzi obrót tymi surowcami/lekami robionymi. Można też w wybranych aptekach na terenie kraju z wskazanego przez lekarza suszu (odmiana, skład terpenowy) pozyskać ekstrakt o określonym stężeniu procentowym z uwzględnieniem indywidualnego dawkowania.

PODSUMOWANIE

Włączenie kannabinoidów do terapii bólu przewlekłego możemy rozważyć u pacjentów już leczonych przeciwbólowo lub u chorych, którzy chcieliby spróbować tych preparatów w aktualnie prowadzonym leczeniu. Przed wprowadzeniem takiego ekstraktu, a w szczególności produktu z zawartością THC, należy postępować według podstawowych i prostych zasad. W artykule przedstawiono opracowane i oparte na konsensusie ekspertów (przy użyciu zmodyfikowanego procesu Delphi) zalecenia dotyczące sposobu dawkowania i podawania kannabinoidów w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym. Na podstawie wywiadu, badania oraz po przeanalizowaniu potencjalnych przeciwwskazań należy według zasady *start low, go slow* wprowadzać CBD lub THC do terapii. Właściwa edukacja odnośnie do stosowania THC w postaci ekstraktów, a także komunikacja z pacjentem mogą mieć kluczowe znaczenie w nastawieniu do terapii, co nierzadko przekłada się na jej powodzenie. Kontrola podczas miareczkowania, a następnie przy kontynuacji terapii zapewni pacjentowi komfort i bezpieczeństwo.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Abuhasira R, Schleider LBL, Mechoulam R, Novack V. Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *Eur J Intern Med* 2018; 49: 44-50.
- Lintzeris N, Mills L, Suraev A i wsp. Medical cannabis use in the Australian community following introduction of legal access: the 2018–2019 Online Cross-Sectional Cannabis as Medicine Survey (CAMS-18). *Harm Reduct J* 2020; 17: 37.
- Reiman A, Welty M, Solomon P. Cannabis as a substitute for opioid-based pain medication: patient self-report. *Cannabis cannabinoid Res* 2017; 2: 160-166.
- Boehnke KF, Clauw DJ. Brief commentary: cannabinoid dosing for chronic pain management. *Ann Intern Med* 2019; 170: 118.
- Azcarate PM, Zhang AJ, Keyhani S, Steigerwald S, Ishida JH, Cohen BE. Medical reasons for marijuana use, forms of use, and patient perception of physician attitudes among the US population. *J Gen Intern Med* 2020; 35: 1979-1986.
- Kosiba JD, Maisto SA, Ditre JW. Patient-reported use of medical cannabis for pain, anxiety, and depression symptoms: systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med* 2019; 233: 181-192.
- Emboden W. Marihuana. The first twelve thousand years. Ernest L. Abel. *Q Rev Biol* 1981; 56.
- Clendinning J. Observations on the medicinal properties of the Cannabis sativa of India. *Med Chir Trans* 1843; 26: 188-210.
- Nahler G. Cannabidiol and other phytocannabinoids as cancer therapeutics. *Pharmaceut Med* 2022; 36: 99-129.
- Raz N, Eyal AM, Zeitouni DB i wsp. Selected cannabis terpenes synergize with THC to produce increased CB1 receptor activation. *Biochem Pharmacol* 2023; 212: 115548.
- Maayah ZH, Takahara S, Ferdaoussi M, Dyck JRB. The molecular mechanisms that underpin the biological benefits of full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain and inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866: 165771.
- Lewandowska A, Graczyk M. Ten reasons to consider cannabinoids in everyday clinical practice. *Palliat Med Pract* 2022; 16: 167-182.
- Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 2018. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html>.
- Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res* 2016; 9: 457-467.
- Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int* 2017; 37: 29-42.
- Erratum: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 (The Lancet (2017) 390(10100) (1211-1259) (S0140673617321542) (10.1016/S0140-6736(17)32154-2)). *Lancet* 2017; 390. doi:10.1016/S0140-6736(17)32647-8
- Bhaskar A, Bell A, Boivin M i wsp. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res* 2021; 3: 22.
- Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y i wsp. The effect of medicinal Cannabis on pain and quality-of-life outcomes in chronic pain: a prospective open-label study. *Clin J Pain* 2016; 32: 1036-1043.
- Abrams DJ, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 844-851.
- Groce E. The health effects of Cannabis and Cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. *J Med Regul* 2018; 104: 32.
- Safakish R, Ko G, Salimpour V i wsp. Medical cannabis for the management of pain and quality of life in chronic pain patients: a prospective observational study. *Pain Med (United States)* 2020; 21: 3073-3086.
- Cooper ZD, Bedi G, Ramesh D, Balter R, Comer SD, Haney M. Impact of co-administration of oxycodone and smoked cannabis on analgesia and abuse liability. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 2046-2053.
- Sagy I, Schleider LBL, Abu-Shakra M, Novack V. Safety and efficacy of medical cannabis in fibromyalgia. *J Clin Med* 2019; 8: 807.
- Johal H, Devji T, Chang Y, Simone J, Vannabouathong C, Bhandari M. Cannabinoids in chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2020; 13: 1179544120906461.
- Okusanya BO, Asaolu IO, Ehiri JE, Kimaru LJ, Okechukwu A, Rosales C. Medical cannabis for the reduction of opioid dosage in the treatment of non-cancer chronic pain: a systematic review. *Syst Rev* 2020; 9: 167.
- Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1614-1648.
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S i wsp. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2456-2473.
- Stockings E, Campbell G, Hall WD i wsp. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain* 2018; 159: 1932-1954.
- Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD012182.
- Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2020; 10: 14-24.
- To J, Davis M, Sbrana A i wsp. MASCC guideline: cannabis for cancer-related pain and risk of harms and adverse events. *Support Care Cancer* 2023; 31: 202.
- Cohen K, Weinstein AM. Synthetic and non-synthetic cannabinoid drugs and their adverse effects – a review from public health perspective. *Front Public Heal* 2018; 6: 162.
- Freeman TP, Craft S, Wilson J i wsp. Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2021; 116: 1000-1010.
- ElSohly MA, Mehmmed Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014): analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 613-619.
- Wegier P, Varenbut J, Bernstein M, Lawlor PG, Isenberg SR. “No thanks, I don’t want to see snakes again”: a qualitative study of pain management versus preservation of cognition in palliative care patients. *BMC Palliat Care* 2020; 19.
- Rosa WE, Chittams J, Riegel B, Ulrich CM, Meghani SH. Patient trade-offs related to analgesic use for cancer pain: a Max-Diff analysis study. *Pain Manag Nurs* 2020; 21: 245-254.
- Worster B, Hajjar ER, Handley N. Cannabis use in patients with cancer: a clinical review. *JCO Oncol Pract* 2022; 18: 743-749.
- Graczyk M, Borkowska A, Krajnik M. Why patients are afraid of opioid analgesics: a study on opioid perception in patients with chronic pain. *Polish Arch Intern Med* 2018; 128: 89-97.
- Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbotham DJ. Lack of analgesic efficacy of oral δ -9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain* 2003; 106: 169-172.
- Holdcroft A, Maze M, Doré C, Tebbs S, Thompson S. A multi-center dose-escalation study of the analgesic and adverse ef-

- fects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology* 2006; 104: 1040-1046.
41. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 812-819.
 42. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 112: 299-306.
 43. Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic neuropathic pain. *CNS Drugs* 2022; 36: 31-44.
 44. Wang L, Hong PJ, May C i wsp. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2021; 374: n1034.
 45. Hameed M, Prasad S, Jain E i wsp. Medical Cannabis for chronic nonmalignant pain management. *Curr Pain Headache Rep* 2023; 27: 57-63.
 46. Banerjee S, McCormack S. Medical Cannabis for the treatment of chronic pain : a review of clinical effectiveness and guidelines. CADTH (Canadian Agency Drugs Technol Heal Rapid Response Reports). Published online 2019.
 47. Graczyk M, Lewandowska AA, Melnyczok P, Zgliński A, Łukowicz M. Cannabinoids – perspectives for individual treatment in selected patients: analysis of the case series. *Biomedicines* 2022; 10: 1862.
 48. Lazarjani MP, Young O, Kebede L, Seyfoddin A. Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review. *J Cannabis Res* 2021; 3: 32.
 49. AlUbeed HMS, Bhuyan DJ, Alsherbiny MA, Basu A, Vuong QV. A comprehensive review on the techniques for extraction of bioactive compounds from medicinal cannabis. *Molecules* 2022; 27: 604.
 50. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* 2018; 49: 12-19.
 51. MacCallum CA, Eadie L, Barr AM, Boivin M, Lu S. Practical strategies using medical Cannabis to reduce harms associated with long term opioid use in chronic pain. *Front Pharmacol* 2021; 12: 633168.
 52. Cyr C, Arboleda ME, Aggarwal SK i wsp. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Ann Palliat Med* 2018; 7: 463-477.
 53. Andreae MH, Carter GM, Shaparin N i wsp. Inhaled Cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. *J Pain* 2015; 16: 1221-1232.
 54. Longo R, Oudshoorn A, Befus D. Cannabis for chronic pain: a rapid systematic review of randomized control trials. *Pain Manag Nurs* 2021; 22: 141-149.
 55. Liang YC, Huang CC, Hsu K Sen. Therapeutic potential of cannabinoids in trigeminal neuralgia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004; 3: 507-514.
 56. Mechtler L, Ralyea C, Bargnes V, Benyovszky A, Wang YT, Kerling D. Medical Cannabis in the treatment of neuropathy (4596). *Neurol Journals*. Published online April 2021.
 57. Mechtler L, Hart P, Bargnes V, Saikali N. Medical Cannabis treatment in patients with trigeminal neuralgia (P5.10-020). *Neurology* 2019; 92.
 58. Bennici A, Mannucci C, Calapai F i wsp. Safety of medical cannabis in neuropathic chronic pain management. *Molecules* 2021; 26: 6257.
 59. Graczyk M, Pawlak Ł, Lewandowska A. Is there a place for cannabigerol in symptomatic treatment? *Palliat Med* 2023; 15: 50-58.
 60. Wen Y, Wang Z, Zhang R i wsp. The antinociceptive activity and mechanism of action of cannabigerol. *Biomed Pharmacother* 2023; 158: 114163.
 61. Sepulveda DE, Morris DP, Raup-Konsavage WM, Sun D, Vrana KE, Graziane NM. Cannabigerol (CBG) attenuates mechanical hypersensitivity elicited by chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur J Pain (United Kingdom)* 2022; 26: 1950-1966.
 62. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1770-1804.
 63. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014; 370: 2219-2227.
 64. Owen KP, Sutter ME, Albertson TE. Marijuana: respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46: 65-81.
 65. Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 239-247.
 66. Layden JE, Ghinai I, Pray I i wsp. Pulmonary illness related to e-cigarette use in illinois and wisconsin – final report. *N Engl J Med* 2020; 382: 903-916.
 67. King BA, Jones CM, Baldwin GT, Briss PA. The EVALI and youth vaping epidemics – implications for public health. *N Engl J Med* 2020; 382: 689-691.
 68. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html.
 69. Antoniou T, Bodkin J, Ho JMW. Drug interactions with cannabinoids. *CMAJ* 2020; 192: E206.
 70. Woroń J, Przekłasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Kannabinoidy w leczeniu bólu w 2019 roku, co wiemy, a czego jeszcze powinniśmy się dowiedzieć. *Terapia* 2019; 278: 41-46.
 71. Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol interactions with medications, illicit substances, and alcohol: a comprehensive review. *J Gen Intern Med* 2021; 36: 2074-2084.
 72. Narouze SN. *Cannabinoids and pain*. Springer, Berlin 2021.
 73. Bar-Sela G, Cohen I, Campisi-Pinto S i wsp. Cannabis consumption used by cancer patients during immunotherapy correlates with poor clinical outcome. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2447.
 74. Dz. U. 2001 nr 126 poz. 1381.