



**centrum adiktologie**

PSYCHIATRICKÉ KLINIKY

1. LF A VFN

UNIVERZITA KARLOVA

V PRAZE

# Léčba konopím a deriváty z konopí a její možné vedlejší účinky

Tomáš Zábranský, Michal Miovský

Parlamentní seminář „Perspektivy léčby konopím: Zdraví, legislativa, politika“



## Kvíz na úvod

- „Je přesně upraveno jakým způsobem zacházet s marihuanou, ale nechci napovídat. Vypěstuje-li si doma někdo jednu nebo dvě rostliny marihuany, pak to není zakázáno, je sice naplněna skutková podstata trestného činu, ale není zde společenská nebezpečnost trestného činu, takže v tom není žádný problém. Nenavádím k tomu, domnívám se, že by to bylo špatné. Vypěstuje-li si někdo dvě, tři rostliny pro vlastní použití, nikdo mu do jeho soukromí nebude zasahovat.“





# Struktura prezentace

- Historie využití konopných drog pro léčbu
- Poválečný výzkum využití konopí – LF UP Olomouc
- Objev anandamidu
- Oblasti využití konopných drog pro léčbu
  - nevolnosti a zvracení
  - glaukomu
  - roztroušené sklerózy
  - epilepsie
  - Parkinsonovy nemoci a dalších neurodegenerativních onemocnění
  - bolestivých stavů
  - zánětů obecně
  - afektivních poruch
- „Konopné přípravky“ ve farmaceutickém průmyslu a v samoléčbě
- Perspektivy dalšího využití
- Potenciální rizika a nežádoucí vedlejší účinky



# Historie využití konopných drog pro léčbu a léčitelství

- Čína
  - 28. století př.n.l. – pharmacopoea *Shen-nung Pent-tshao Ching* (ústní tradicí předávané recepty) – listinně odkazováno 9. st. př.n.l
  - Léčení revmatismu, svalových a kloubních bolestí
- Oblast (Kyjevské) Rusi
  - 7. století př.n.l., zažívací problémy
- Indie
  - 4. století př.n.l.: používáno jen pro psychotropní účinky (alkohol i pro léčbu)
  - Od 12. století n.l.: konopí užíváno humánní i veterinární ayurvédskou medicínou (kompéndium léčebných přípravků *Sharangadhara Samhita*)
  - Bhavamishra (Paracelsův současník z 15. století) popsal ve svém kompéndiu lékařství a léků vlastnosti, účinky a interakce konopí a opia
  - Ayurvédské předpisy na konopné preparáty pro usnutí (*nidraprada*), povzbuzení libida (*kamada*), zlepšení chuti k jídlu, metabolismu a zažívání (*vanhivi- vardhin*), proti žaludeční nevolnosti a pro odchod větrů (*pachani*), pro mentální povzbuzení (*kaphajit*)



## Lidové léčitelství ve 20. století

- Léčba neuralgií, migrény, revmatismu, melancholie, hysterie, bolesti žaludku, nechutenství
- V Evropě běžně užíváno ženami k úlevě od menstruačních bolestí (královna Viktorie)
- Čechy: listy používány na záněty a s octem a jalovcem v obkladech při bolesti hlavy
- USA: drcené konopné listy jako hojivý a antibiotický prostředek na erysipel a furunkly
- Afrika: antibiotické užití v Jižní Rhodesii, proti malarii a haemoglobinurii, sepsi, anthraxu a dysenterii. U kmenů Xosa na léčení zánětů kopyt. U kmenů Fingo užívány listy proti hadímu uštknutí a u kmene Suto ženy kouří konopí na otupení bolesti při porodu” (Kabelík, 1955).



- Prof. J. Kabelík 1940s-1950s
  - Výrazný zájem o využití konopí a látek z něj
  - Řada publikací v domácím a zahraničním odborném tisku
  - Mezinárodní vědecká konference vysokých škol v Olomouci (10. prosince 1954), studie a monografie „Konopí jako lék“
    - za nejslibnější považoval využití ve stomatologii, ORL (zánět středního ucha) a využití protizánětlivého ATB účinku obecně
    - Výživný potenciál semence (edestin, cholin a trigonelin)
- Prof. L. Hanuš: objev endogenních kanabinoidů (mezinár. výzkum pod vedením prof. Mechoulana: Devane, Hanus, et al.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 258, 1946-1949 (1992).)



# Nevolnost a zvracení

- Průvodní znak některých patol. stavů
  - Virová infekce, nemoc z ozáření, pooperační stavy, kinetózy, agresivní léčba nádorů a/nebo HIV/AIDS
  - Spouštěny drážděním jednoho nebo několika receptorů v gastrointestinálním traktu, mozkovém kmeni a mozkových centrech
  - V jádře solitárního traktu v mozkovém kmeni vysoká koncentrace cannabinooidních receptorů
- Syntetické THC per os nebo marihuana (kouření / inhalace)?
- Standardní antiemetika,
  - antihistaminika (cyclizin, promethazin)
  - antagonisté serotonin-3 receptorů (granisetron, ondasetron)
  - neuroleptika (prochlorperazin, droperidol), budivé aminy (efedrin, metamfetamin),
  - antagonisté D2-receptorů (metoclopramid, alizaprid)
  - a další
- Významné vedlejší účinky
  - Nežádoucí sedace a obluzenost



# Glaukom

- Zvýšené množství a tlak nitrooční tekutiny
  - degenerace světločivých tělísek a tím nevratné poruchy vidění
  - akutní
    - se zavřeným očním úhlem (operativně)
- Chronický glaukom
  - vkapávání prostředků pro snížení nitroočního tlaku přímo do oka
  - sotva 5 % z vkapaného roztoku efektivní
  - vedlejší účinky (astma, pálení očí, změna barvy)
- Od sedmdesátých let empiricky známo snížení NO tlaku po kanabinoidech
- specifická AEA-enzymatická aktivita v oku
- Přesný mechanismus stále neznám
- zkoušky olejů ztroskotaly na dráždivosti oka a faktu, že samy mají nepříznivý vliv na nitrooční tlak.
- cannabinoidy, které se dostanou do krve, působí uspokojivé snížení očního tlaku, a to bez ohledu na způsob užití





# Roztroušená skleróza

- autoimunitní onemocnění, poškozující myelin (tvoří ochrannou pochvu kolem nervů v mozku a míše)
- Prevalence v Evropě: cca 0,1 % lidí
  - relabující/remitující (85-90% postižených)
  - sekundárně progresivní
  - primárně progresivní
  - progresivní relaxující



# Roztroušená skleróza

- Řada léků a postupů podle stádia nemoci a individuálního pacienta
  - od cyklosporinu a interferonu
  - přes cyklofosfamid a metotrexát
  - po transplantaci kostní dřeně
- Po užití konopí udávalo subjektivní zlepšení
  - 96,5 % těch, kteří trpěli spasticitou (křečovitostí) při usínání,
  - 95,1 % (Tomida, Pertwee, & Azuara-Blanco, 2004) trpících bolestivostí svalů,
  - 93,2 % udávalo zlepšení spasticity, již zažívali při nočním probuzení,
  - 92,3 % bolestivost nohou,
  - 90,7 % udávalo zlepšení třesu rukou/hlavy,
  - 90,6 % zlepšení depresí atd.



## Roztroušená skleróza

- Pertwee et al. (2002) uvádí devět (kontrolovaných) klinických pokusů
  - pět podávalo  $\Delta$ -9-THC orálně
  - tři podávaly orálně nabilon (analog THC)
  - dvě použily v jedné ze skupin konopí podávané kouřením a/nebo orálně
  - Objektivní testy zjistily, že v pokusech s  $\Delta$ 9-THC podávaná látka snížila spasticitu, rigiditu (ztuhlost) a třes, a že zlepšila schopnost chodit, výsledky v testu psaním, a ovládání močového měchýře.
  - Pokusy s nabilonem a marihuanou dospěly k obdobným výsledkům. V řadě z klinických pokusů se navíc zjistilo, že spasticita a bolestivost ustupuje i u poúrazových stavů míchy – při quadruplegii (ochrnutí všech údů) a paraplegii (ochrnutí dolních končetin).



# Epilepsie

- Cca 1% populace – el. výboje v neuronech
- „*grand mal*“ (tonicko-klonický záchvat) s náhlým bezvědomím, křečemi, pomočením, pokousáním
- „*petit mal*,“ mráкотné stavy, záškuby v určitých svalových skupinách bez ztráty vědomí, čichové záchvaty aj.
- Standardní terapie
  - barbituráty
  - benzodiazepiny
  - heterogenní skupina léků působící přímo na úrovni neuropřenašečů, jako je např. lamotrigin, vigabatrin, gabapentin a další
  - 20 – 30 % epilepsie není léčbou adekvátně kontrolováno
- *grand mal* – responzivní na kanabinoidy
- *petit mal* – je kanabinoidy spíše vyvoláván
- Účinnou látkou zřejmě CBD, nikoliv THC



# Parkinson, Alzheimer a další neurodegenerativní onemocnění

- Parkinsonova nemoc
  - poruchy pohybu, řečové poruchy a poruchy držení těla
  - po podávání THC a/nebo CBD zlepšení dyskinezií, ale nikoliv parkinsonických projevů
- Alzheimerova nemoc
  - nejčastější příčina senilní demence
  - THC: kompetitivní inhibice acetylcholinesterázy a zabránění agregace amyloid b-peptidu, hlavního markeru nemoci (Eubanks et al., 2006) v míře, která převyšuje veškeré dosud používané léky
  - Stále čekáme na replikace studie – etické problémy



- řada preparátů:
  - mohutně analgeticky působící opiáty (heroin, morfin, meperidin, kodein, fentanyl, pethidin a řada dalších) – riziko závislosti, sedace, nevolnost, alergické reakce
  - paracetamol (acetaminophen) – relativně slabý
  - tzv. nesteroidní antiflogistika/analgetika (aspirin, ibuprofen atd.) – zvýšení krvácivosti, duodenální vředy
- Analgetický efekt konopí je znám již od starověku
- Nulové riziko fatálního předávkování
- S jistotou prokázaný efekt na neuropatickou bolest (z poškození nervových buněk u roztroušené sklerózy, u Parkinsonovy choroby a u úrazů míchy, jež ústí v ochrnutí dvou nebo všech končetin) lze považovat za zcela prokázaný



# Analgézie

- působení na CB1 receptory, které se ve zvýšených koncentracích vyskytují v těch mozkových oblastech, jež modulují přenos bolesti; působí na spinální i supraspinální úrovni
- endocannabinoidy mohou mít analgetické účinky díky modulaci signálů bolesti na vzestupných i sestupných drahách, přímým účinkem na míchu a/nebo na periferní nervy
- „Cannabinoidy nabízejí přístup k zvládnání bolesti za použití nového terapeutického zacílení a mechanismu. (Chronická) bolest často vyžaduje ke svému zvládnání použití více farmak, a cannabinoidy představují potenciální přínos do jejich arsenálu.“ (Burns and Inneck, 2006)
- nízké koncentrace CB1 receptorů v dýchacích centrech prodloužené míchy (v kontrastu s masivní koncentrací opioidních receptorů) a z toho vyplývající vysoký terapeutický marihuany a její vhodnost pro vývoj řady léků
- V přelomové studii Holdcrofta a kolegů (2006) prokázali výzkumníci nepřímou závislost orální dávky výtažku z psychoaktivního konopína nutnosti tlumit pooperační bolesti klasickými analgetiky – zatímco u dávky 5 mg výtažku z konopí bylo nutno pooperační bolest tlumit opiáty u všech pacient



# Protizánětlivé působení

- Protizánětlivé vlastnosti konopí u revmatoidní artritidy („kloubního rheumatismu“) popsal a experimentálně ověřil již český klasik Jan Kabelík s kolegy
  - Prozatím jen jeden klinický pokus, subjektivní zlepšení zřejmě spíše díky analgézi
- Alergické astma
  - dlouhodobé bronchodilatační účinky kouřené marihuany
  - jiné studie naznačují, že dlouhodobí kuřáci marihuany trpí zvýšeným rizikem astmatu (korpuskule?)
- Protizánětlivé účinky cannabinoidů pro gastrointestinální trakt popsány několika studiemi v 2001-2006
  - Wrightová et al (2005) popisuje mechanismus, jimž cannabinoidy povzbuzují hojení sliznice střeva





# Afektivní poruchy

- Velmi kontroverzní téma
- Spouštění psychózy u predisponovaných jedinců
  - do psychicky postižené populace se užívání psychotropních látek (tabáku, alkoholu, kofeinu, ale i marihuany a dalších nelegálních drog) významně koncentruje, aniž by nutně předcházelo propuknutí nemoci (automedikace?)
- Deprese
  - užití THC má přinejmenším akutně pozitivní efekt
  - ti, kteří si pomocí marihuany snaží léčit depresivní stavy, obvykle trpí hlubšími depresemi než ti, kteří tak nečiní. To je zjištění, jež lze interpretovat nejednoznačně – jako známku zhoršení stavu v důsledku užívání marihuany nebo jako projev racionální automedikace
  - Zpráva Akademie věd USA, pořízená na zakázku vlády, uvádí „úzkostnost“ jako jedno z „trýznivých onemocnění, jež může marihuana zmírnit“



# Konopí v produktech farmaprůmyslu

- Rimonabant (Acomplia® - Sanofi Aventis)
  - Léčba obezity antagonistou endokanabinoidních receptorů (IIE 2006)
  - 2008: stažen z trhu v EU i USA - zvýšená sebevražednost a depresivita léčených
- Sativex® - GW Pharmaceuticals / Bayer GmbH
  - Čištěný extrakt z geneticky uniformních samičích konopných rostlin –  $\Delta$ -9-THC a CBD v bezvodém roztoku alkoholu a propylen glykolu s pepermintovým olejem
  - Léčba neuropatické bolesti při roztroušené skleróze
- Syntetický THC
  - Marinol® (dronabinol) a Cesamet® (obsahuje nabilon)
  - Pro léčbu nechutenství a nauzey (USA). Izrael, Německo Anglie + bolest a neurologické indikace.



## Přírodní marihuana ve světě

- Schválena jako součást ofic. farmacopeiy v Kanadě, Nizozemí, Švýcarsku
- 22 států USA chrání zákony své občany proti federální jurisdikci, jež terapeutický potenciál marihuany popírá
- Dalších 7 států chrání proklamativně
- „Právo lékařů předepisovat marihuanu v zájmu snížení bolesti a utrpení“ podporuje 78 % Američanů



## Další perspektivy

- Endocannabinoidy se nalézají v mozku v oblastech, které mají co do činění s koordinací pohybu, emocemi, pamětí, snížením bolesti, systémem sebeuspokojení. Ve varlatech ovlivňují rozmnožování. Máme tedy za to, že je to hlavní a základní systém, který pracuje společně a komunikuje s řadou dalších systémů
- Anandamid vzniká v organismu pouze tehdy, je-li ho zapotřebí a nalézá se pouze v těch oblastech, kde je ho v daný okamžik zapotřebí
- Neuroprotektivní, a zřejmě ochranná všeobecně
- V určité míře bychom mohli srovnat úkol endocannabinoidního systému se systémem imunitním
- Kanabinoid dexamabinol je poměrně účinný k prevenci snížení poznávacích schopností po operaci srdce, které se v některých případech mohou objevit
- Endocannabinoidy mohou také potlačovat paměť – PTSD
- Agonisté specifické na periferní cannabinoidní receptor (CB2) – Crohnova choroba apod.
- Třetí cannabinoidní receptor, který má periferní a vazodilatační účinky
- Insulin, (1921) byl v klinické praxi vyzkoušen během několika měsíců
- V roce 1948 kortizon, v klinické praxi již dva roky poté
- Anandamid dosud nebyl vyzkoušen na člověku
- Je třeba nejprve provést toxikologický výzkum, který stojí řádově miliony dolarů.



### **Potenciální rizika a nežádoucí vedlejší účinky lze v současnosti rozdělit do tří skupin:**

- Rizika spojená se změnou psychiky po podání látky
- Rizika spojená s dlouhodobějším užíváním
- Prozatím málo popsané interakce s jinými léky, případně alergické reakce atd.



## Akutní psychické komplikace při intoxikaci konopnými látkami:

- Platí zejména pro situaci nedodržení dávkování a požití vyšších množství. V zásadě však žádný stav neohrožuje přímo na životě
- Riziko rozvoje úzkostného či úzkostně panického stavu (tzv. bad trip) zejména po předávkování
- Riziko interakce provokující spuštění akutního psychotického stavu či afektivní poruchy u vysoce predisponovaných jedinců (lze snížit pečlivým zhodnocením anamnézy pacienta)
- Ovlivnění kognitivních a exekutivních funkcí (omezení pro řízení vozidel či obsluhu nebez. strojů a zařízení)



### **Možné komplikace spojené s podáváním kanabinoidů v somatické oblasti:**

- Vliv kanabinoidů na imunitní systém, kde za určitých okoností může dojít k jeho oslabení.
- Vliv akutní intoxikace na kardiovaskulární systém u predisponovaných jedinců (zejména osoby trpící např. hypertenzí a ohrožené infarktnem myokardu).
- Vliv kanabinoidů na reprodukci při dlouhodobém podávání by mohl způsobovat (reverzibilní) zhoršení např. v oblasti motility spermií.



## Jiná rizika

- Tzv. amotivační syndrom popsáný (ač nedostatečně) ve světové vědecké literatuře se nejeví být významný vzhledem k jeho sporné existenci jako nosologické jednotky / syndromu (a případně extrémně nízké prevalenci)
- Riziko vzniku závislosti: srovnatelné s alkoholem za výrazně nižších zdravotních škod
- Možná kancerogenita: při perorálním užití či při vaporizaci je riziko z hlediska rakoviny plic prakticky nulové

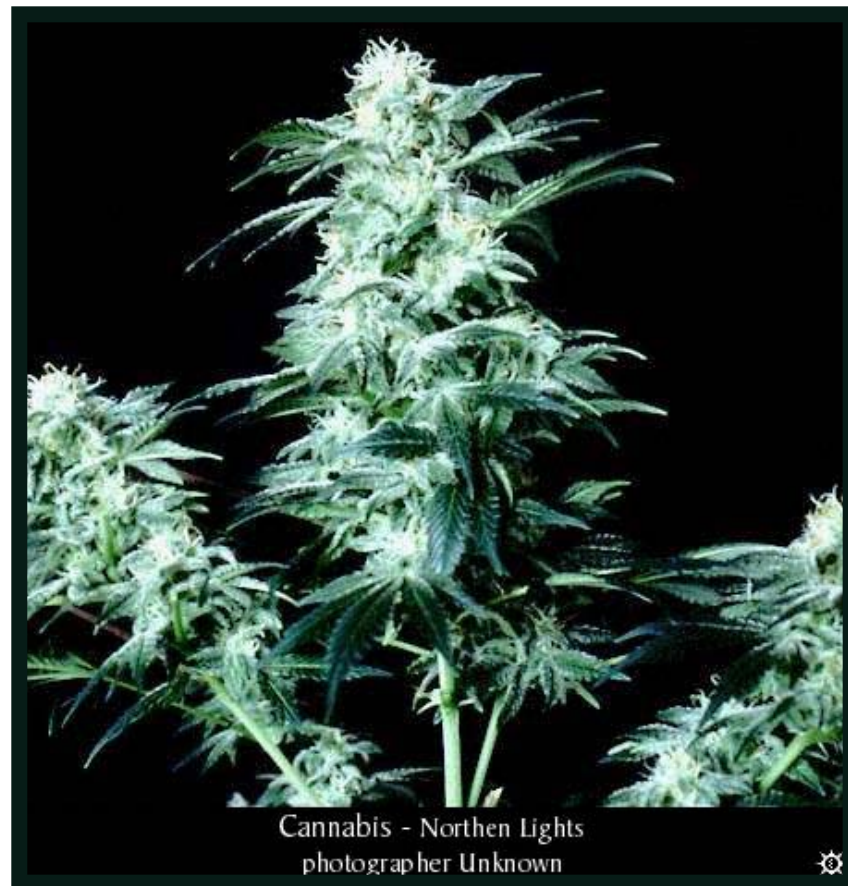




Děkujeme za pozornost!

[twz@adiktologie.cz](mailto:twz@adiktologie.cz)

[mmiovsky@adiktologie.cz](mailto:mmiovsky@adiktologie.cz)





- Abrahamov A., Abrahamov A. & Mechoulam R. (1995) An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. Life Sci 56(23/24), 2097-2102.
- Baker, D., Pryce, G., Croxford, J. L., Brown, P., Pertwee, R. G., Huffman, J. W., & Layward, L. (2000). Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. Nature 404(6773), 84-7.
- Baker, D., Pryce, G., Giovannoni, G., & Thompson, A. J. (2003). The therapeutic potential of cannabis. Lancet Neurol, 2(5), 291-8.
- [Begg M.](#), [Pacher P.](#), [Batkai S.](#), [Osei-Hyiaman D.](#), [Offertaler L.](#), [Mo F. M.](#), [Liu H.](#) & [Kunos G.](#) (2005) Evidence for novel cannabinoid receptors. Pharmacology & Therapeutics 106 (2): 133-145.
- Ben Amar, M. (2006). Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. J Ethnopharmacol, 105(1-2), 1-25.
- Berman, J. S., Symonds, C., & Birch, R. (2004). Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. Pain, 112(3), 299-306.
- Bifulco M. & Di Marzo V. (2003) The endocannabinoid system as a target for the development of new drugs for cancer therapy. Recenti progressi in medicina 94(5), 194-8.
- Blake, D. R., Robson, P., Ho, M., Jubbs, R. W., & McCabe, C. S. (2006). 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), 45(1), 50-2.
- Brady, K. T., & Sinha, R. (2005). Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. Am J Psychiatry, 162(8), 1483-93.
- Burns, T. L., & Ineck, J. R. (2006). Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. Ann Pharmacother, 40(2), 251-60.
- Calhoun P. S., Sampson W. S., Bosworth H. B., Feldman M. E., Kirby A. C., Hertzberg M. A., Wampler T. P., Tate-Williams F., Moore S. D. & Beckham J. C. (2000) Drug use and validity of substance use self-reports in veterans seeking help for posttraumatic stress disorder. Journal of consulting and clinical psychology 68(5), 923-7.
- Carroll, C. B., Bain, P. G., Teare, L., Liu, X., Joint, C., Wroath, C., Parkin, S. G., Fox, P., Wright, D., Hobart, J., & Zajicek, J. P. (2004). Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. Neurology, 63(7), 1245-50.
- Consroe, P., Musty, R., Rein, J., Tillery, W., & Pertwee, R. (1997). The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. Eur Neurol, 38(1), 44-8.
- Croci, T., Landi, M., Galzin, A. M., & Marini, P. (2003). Role of cannabinoid CB1 receptors and tumor necrosis factor-alpha in the gut and systemic anti-inflammatory activity of SR 141716 (rimonabant) in rodents. Br J Pharmacol, 140(1), 115-22.
- Cunha, J. M., Carlini, E. A., Pereira, A. E., Ramos, O. L., Pimentel, C., Gagliardi, R., Sanvito, W. L., Lander, N., & Mechoulam, R. (1980). Chronic administration of



- cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. Pharmacology, 21(3), 175-85.
- Darmani, N. A. (2006) Methods evaluating cannabinoid and endocannabinoid effects on gastrointestinal functions. Methods in Molecular Medicine Publisher: Humana Press Inc. 123(Marijuana and Cannabinoid Research), 169-189.
- Di Marzo, V., & Petrocellis, L. D. (2006). Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. Annu Rev Med, 57, 553-74.
- Di Monte, D. A., Lavasani, M., & Manning-Bog, A. B. (2002). Environmental factors in Parkinson's disease. Neurotoxicology, 23(4-5), 487-502.
- Doblin, R. E., & Kleiman, M. A. (1991). Marijuana as antiemetic medicine: a survey of oncologists' experiences and attitudes. J Clin Oncol, 9(7), 1314-9.
- Doležal, J. X. (1998). Zakázaná medicína [Forbidden Medicine]. Vol. 38(9). Praha: Ringier CZ a.s.
- Drug Policy Alliance . (2006) Medical Marijuana [Web Page]. URL <http://www.drugpolicy.org/marijuana/medical/> [2006, September 1].
- Dwaracannath, S. C. (1965). Use of opium and cannabis in the traditional systems of medicine in India. Bulletin on Narcotics, 17(1), 4-7.
- Eubanks, L. M., Rogers, C. J., Beuscher, A. E., Koob, G. F., Olson, A. J., Dickerson, T. J., & Janda, K. D. (2006). A Molecular Link between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology. Mol. Pharm.
- European Medicines Agency. (2006) Evropská veřejná zpráva o hodnocení (EPAR) Acomplia [European Public Assessment Report - Acomplia] [Web Page]. URL <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/AcompliaEparSummary-cs.pdf#search=%22ACOMPLIA%22> [2006, August 19].
- Fox, S. H., Henry, B., Hill, M., Crossman, A., & Brotchie, J. (2002). Stimulation of cannabinoid receptors reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned nonhuman primate model of Parkinson's disease. Mov Disord, 17(6), 1180-7.
- Fride E. (2002) Endocannabinoids in the central nervous system --an overview. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids 66(2-3), 221-33.
- The Gallup Organisation. (2005) Gallup Poll Social Series: Crime - Question qn25 [Web Page]. URL <http://brain.gallup.com/documents/question.aspx?question=154704&Advanced=0&SearchConType=1&SearchTypeAll=marijuana> [2006, September 2].
- Gotlieb, A. (1995). Vaříme s konopím [The Art and Science of Cooking with Cannabis] (1st Czech (3rd ed.). Olomouc: Votobia.
- Green, B., Kavanagh, D. J., & Young, R. M. (2004). Reasons for cannabis use in men with and without psychosis. Drug Alcohol Rev, 23(4), 445-53.
- Green, B. E., & Ritter, C. (2000). Marijuana use and depression. J Health Soc Behav, 41(1), 40-9.
- Green, K. (1979). The ocular effects of cannabinoids. Curr Top Eye Res, 1, 175-215.
- Green, K. (1998). Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. Arch Ophthalmol, 116(11), 1433-7.



- Grinspoon, L., & Bakalar, J. B. (1997). Marihuana, the forbidden medicine (Rev. and expanded ed ed.). New Haven, CT: Yale University Press.
- Gruber, A. J., Pope, H. G. Jr, & Oliva, P. (1997). Very long-term users of marijuana in the United States: a pilot study. Subst Use Misuse, 32(3), 249-64.
- Hall, W., Christie, M., & Currow, D. (2005). Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. Lancet Oncol, 6(1), 35-42.
- Hall, W., & Solowij, N. (1998). Adverse Effects of Cannabis. The Lancet, 352, 1611-1616.
- Hanuš L., Avraham Y., Ben-Shushan D., Zolotarev O., Berry E. M. & Mechoulam Raphael. (2003) Short-term fasting and prolonged semistarvation have opposite effects on 2-AG levels in mouse brain. Brain Research 983(1,2), 144-151.
- Hazekamp, A., Ruhaak, R., Zuurman, L., van Gerven, J., & Verpoorte, R. (2006). Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. J Pharm Sci, 95(6), 1308-17.
- Hench P. S., Slocumb C. H., Polley H. F. & Kendal E. C. (1950) Effect of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatic diseases. Journal of the American Medical Association 144(16), 1327-35.
- Henquet, C., Krabbendam, L., de Graaf, R., Ten Have, M., & van Os, J. (2006). Cannabis use and expression of mania in the general population. J Affect Disord.
- Hepler, R. S., & Frank, I. R. (1971). Marihuana smoking and intraocular pressure. JAMA, 217(10), 1392.
- Holdcroft, A., Maze, M., Dore, C., Tebbs, S., & Thompson, S. (2006). A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. Anesthesiology, 104(5), 1040-6.
- Cheymol J. (1971) Discovery of insulin by Banting and Best, 50 years ago. Bulletin de l'Academie nationale de medecine 155(32), 836-52.
- Jackson, S. J., Pryce, G., Diemel, L. T., Cuzner, M. L., & Baker, D. (2005). Cannabinoid-receptor 1 null mice are susceptible to neurofilament damage and caspase 3 activation. Neuroscience, 134(1), 261-8.
- Jan, T. R., Farraj, A. K., Harkema, J. R., & Kaminski, N. E. (2003). Attenuation of the ovalbumin-induced allergic airway response by cannabinoid treatment in A/J mice. Toxicol Appl Pharmacol, 188(1), 24-35.
- Jarvinen, T., Pate, D. W., & Laine, K. (2002). Cannabinoids in the treatment of glaucoma. Pharmacol Ther, 95(2), 203-20.
- Jay, W. M., & Green, K. (1983). Multiple-drop study of topically applied 1% delta 9-tetrahydrocannabinol in human eyes. Arch Ophthalmol, 101(4), 591-3.
- Joy, J. E., Watson Jr, S. J., Benson Jr., J. A., Institute of Medicine (U.S.), & Division of Neuroscience and Behavioral Health. (1999). Marijuana and Medicine - Assessing the Science Base (1st ed.). Washington, D.C.: National Academy Press.



- Kabelik, J. (1951). Rostlinná léčba reumatismu v lidové medicíně [Plants in the treatment of rheumatism in popular medicine.]. Cas Lek Cesk. 90(8), 246-9.
- Kabelik, J. et al. (1955). Acta Universitatis Palackianae Olomouensis - Supplementum "Konopí jako lék - Práce a diskuse přednesené 10. prosince 1954 na I. vědecké konferenci vysokých škol v Olomouci" (Tom VI ed.). Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
- Kabelik, J. (1955). Dějinný přehled léčebného účinku konopí - cannabis. in J. Kabelík et al. (Editor), Acta Universitatis Palackianae Olomouensis - Supplementum "Konopí jako lék - Práce a diskuse přednesené 10. prosince 1954 na I. vědecké konferenci vysokých škol v Olomouci" (Tom VI ed., ). Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
- Kabelik, J. (1957). [Hemp (Cannabis sativa); antibiotic drug. I. Hemp in the old & popular medicine.]. Pharmazie, 12(7), 439-43.
- Kelley, K., & Theodore, W. H. (2005). Prognosis 30 years after temporal lobectomy. Neurology, 64(11), 1974-6.
- Kindler S., Garzon A. & Fink G. (2004) Non-psychoactive cannabinoids for prevention of cognitive impairment. PCT Int. Appl., 51 pp.
- Kirkham T. C., Williams C. M., Fezza F. & Di Marzo V. (2002) Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. Brit. J. Pharmacol. 136(4), 550-557.
- Kučera, P., & Lidové noviny. (2005) Marihuana zůstane mimo zákon - Léčba konopím - Vláda chce povolit využití THC v medicíně [Web Page]. URL [http://lidovky.zpravy.cz/ln\\_noviny.asp?r=ln\\_noviny&c=A20051212\\_000017\\_In\\_noviny\\_sko&klic=210686&mes=20051212](http://lidovky.zpravy.cz/ln_noviny.asp?r=ln_noviny&c=A20051212_000017_In_noviny_sko&klic=210686&mes=20051212) [2006, July 25].
- Lichtman, A. H., & Martin, B. R. (1991). Spinal and supraspinal components of cannabinoid-induced antinociception. J Pharmacol Exp Ther. 258(2), 517-23.
- Ligresti, A., Cascio, M. G., Pryce, G., Kulasegram, S., Beletskaya, I., De Petrocellis, L., Saha, B., Mahadevan, A., Visintin, C., Wiley, J. L., Baker, D., Martin, B. R., Razdan, R. K., & Di Marzo, V. (2006). New potent and selective inhibitors of anandamide reuptake with antispastic activity in a mouse model of multiple sclerosis. Br J Pharmacol. 147(1), 83-91.
- Lu, D., Vemuri, V. K., Duclos, R. I. Jr, & Makriyannis, A. (2006). The Cannabinergic System as a Target for Anti-inflammatory Therapies. Curr Top Med Chem, 6(13), 1401-26.
- Lyman, W. D., Abrams, G. A., & Raine, C. S. (1989). Experimental autoimmune encephalomyelitis: isolation and characterization of inflammatory cells from the central nervous system. J Neuroimmunol. 25(2-3), 195-201.
- Lyman, W. D., Sonett, J. R., Brosnan, C. F., Elkin, R., & Bornstein, M. B. (1989). Delta 9-tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neuroimmunol. 23(1), 73-81.
- Maccarrone, M. (2006) Involvement of the endocannabinoid system in cancer. Endocannabinoids 451-466.
- Marrie, R. A. (2004). Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. Lancet Neurol. 3(12), 709-18.
- Marsicano, G., Goodenough, S., Monory, K., Hermann, H., Eder, M., Cannich, A., Azad, S. C., Cascio, M. G., Gutierrez, S. O., van der Stelt, M., Lopez-Rodriguez, M. L., Casanova, E., Schuetz, G., Zieglerberger, W., Di Marzo, V., Behl, C. & Lutz, B. (2003) CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. Science 302(5642), 84-88.
- Martin, B. R. (2005) Role of endocannabinoid system in brain reward. Abstracts of Papers, 229th ACS National Meeting, San Diego, CA, United States, March 13-17.
- Massa, F., Marsicano, G., Hermann, H., Cannich, A., Monory, K., Cravatt, B. F., Ferri, G. L., Sibaev, A., Storr, M., & Lutz, B. (2004). The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. J Clin Invest. 113(8), 1202-9.



- Matsuda, S., Kanemitsu, N., Nakamura, A., Mimura, Y., Ueda, N., Kurahashi, Y., & Yamamoto, S. (1997). Metabolism of anandamide, an endogenous cannabinoid receptor ligand, in porcine ocular tissues. Exp Eye Res, 64(5), 707-11.
- Mechoulam, R. (1986). The pharmacohistory of Cannabis sativa. in R. Mechoulam (Ed.), Cannabinoids as Therapeutic Agents (pp. 1-19). Boca Raton: CRC Press.
- Mechoulam R. & Hanuš L. (2001) The cannabinoids: an overview. Therapeutic implications in vomiting and nausea after cancer chemotherapy, in appetite promotion, in multiple sclerosis and in neuroprotection. Pain research & management 6(2), 67-73.
- Mechoulam, R., & Hanuš, L. (2002). Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. Chem Phys Lipids, 121(1-2), 35-43.
- Mechoulam R., Spatz M. & Shohami E. (2002) Endocannabinoids and neuroprotection. Science's STKE [electronic resource]: signal transduction knowledge environment 2002(129), RE5.
- Melamed, R. (2005). Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic. Harm Reduct J, 2, 21.
- Meng, I. D., & Johansen, J. P. (2004). Antinociception and modulation of rostral ventromedial medulla neuronal activity by local microinfusion of a cannabinoid receptor agonist. Neuroscience, 124(3), 685-93.
- Meng, I. D., Manning, B. H., Martin, W. J., & Fields, H. L. (1998). An analgesia circuit activated by cannabinoids. Nature, 395(6700), 381-3.
- G. Milman, Y. Maor, S. Abu-Lafi, M. Horowitz, R. Gallily, S. Batkai, F. M. Mo, L. Offertaler, P. Pacher, G. Kunos, R. & Mechoulam, R. (2006) N-arachidonoyl L-serine, an endocannabinoid-like brain constituent with vasodilatory properties. PNAS 103, 2428.
- Muller-Vahl, K. R., Koblenz, A., Jobges, M., Kolbe, H., Emrich, H. M., & Schneider, U. (2001). Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. Pharmacopsychiatry, 34(1), 19-24.
- Muller-Vahl, K. R., Kolbe, H., Schneider, U., & Emrich, H. M. (1999). Cannabis in movement disorders. Forsch Komplementarmed, 6 Suppl 3, 23-7.
- Muller-Vahl, K. R., Prevedel, H., Theloe, K., Kolbe, H., Emrich, H. M., & Schneider, U. (2003). Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance. Neuropsychopharmacology, 28(2), 384-8.
- Muller-Vahl, K. R., Schneider, U., Koblenz, A., Jobges, M., Kolbe, H., Daldrup, T., & Emrich, H. M. (2002). Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. Pharmacopsychiatry, 35(2), 57-61.
- Muller-Vahl, K. R., Schneider, U., Prevedel, H., Theloe, K., Kolbe, H., Daldrup, T., & Emrich, H. M. (2003). Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. J Clin Psychiatry, 64(4), 459-65.
- Musto, D. F. (1987). The American disease : origins of narcotic control. Expanded ed., ). New York ; Oxford : Oxford University Press, 1987.
- Nahas, G. G., & Pace, N. A. (1993 December). Marijuana as Chemtherapy Aid Poses Hazards (letter to the editor). New York Times, p. 20.
- Notcutt, W., Price, M., Miller, R., Newport, S., Phillips, C., Simmons, S., & Sansom, C. (2004). Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. Anaesthesia, 59(5), 440-52.
- Offertaler L., Mo F. M., Batkai S., Liu J., Begg M., Razdan R. K., Martin B. R., Bukoski R. D. & Kunos G. (2003) Selective ligands and cellular effectors of a G protein-coupled endothelial cannabinoid receptor. Mol. Pharmacol. 63 (3), 699-705.
- Panikashvili D., Simeonidou C., Ben-Shabat S., Hanuš L., Breuer A., Mechoulam R. & Shohami E. (2001) An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. Nature 413, 527-531.



- Paroulková, V., & TV Prima. (2004). Marihuana. [TV]. L. Sehnalová (Producer) TV Prima, Praha: TV Prima.
- Pertwee, R. G. (2002). Cannabinoids and multiple sclerosis. Pharmacol Ther, *95*(2), 165-74.
- Porcella, A., Casellas, P., Gessa, G. L., & Pani, L. (1998). Cannabinoid receptor CB1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body: implications for the antiglaucoma properties of marihuana. Brain Res Mol Brain Res, *58*(1-2), 240-5.
- Pryce, G., Ahmed, Z., Hankey, D. J., Jackson, S. J., Croxford, J. L., Pocock, J. M., Ledent, C., Petzold, A., Thompson, A. J., Giovannoni, G., Cuzner, M. L., & Baker, D. (2003). Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. Brain, *126*(Pt 10), 2191-202.
- Pryce, G., & Baker, D. (2005). Emerging properties of cannabinoid medicines in management of multiple sclerosis. Trends Neurosci, *28*(5), 272-6.
- Raft, D., Gregg, J., Ghia, J., & Harris, L. (1977). Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. Psychological correlates of the analgesic response. Clin Pharmacol Ther, *21*(1), 26-33.
- Ribauerová, M., & MF Dnes. (2001) Konopí může pomoci, připouštějí lékaři [Hemp can help, doctors admit] [Web Page]. URL [http://zpravy.idnes.cz/domaci.asp?r=domaci&c=A010730\\_212810\\_domaci\\_was&t=A010730\\_212810\\_domaci\\_was&r2=domaci](http://zpravy.idnes.cz/domaci.asp?r=domaci&c=A010730_212810_domaci_was&t=A010730_212810_domaci_was&r2=domaci) [2006, August 30].
- Robson, P. (2001). Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. Br J Psychiatry, *178*, 107-15.
- Rodriguez de Fonseca, F., Del Arco, I., Bermudez-Silva, F. J., Bilbao, A., Cippitelli, A. & Navarro, M. (2005) The endocannabinoid system : physiology and pharmacology. Alcohol and Alcoholism *40*(1), 2-14.
- Segal, M. (1986). Cannabinoids and analgesia. in R. Mechoulam Cannabinoids as Therapeutic Agents (1st ed., pp. 105-120). Boca Raton: CRC Press.
- Sieradzan, K. A., Fox, S. H., Hill, M., Dick, J. P., Crossman, A. R., & Brotchie, J. M. (2001). Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. Neurology, *57*(11), 2108-11.
- Smith, P. F. (2004). GW-1000. GW Pharmaceuticals. Curr Opin Investig Drugs, *5*(7), 748-54.
- Sparling P. B., Giuffrida A., Piomelli D., Roskopf L. & Dietrich A. (2003) Exercise activates the endocannabinoid system. Neuroreport *14*(17), 2209-11.
- Tashkin, D. (2006). No Link between Marijuana and Lung Cancer. in American Thoracic Society 102nd International Conference San Diego: American Thoracic Society .
- Tomida, I., Pertwee, R. G., & Azuara-Blanco, A. (2004). Cannabinoids and glaucoma. Br J Ophthalmol, *88*(5), 708-13.
- Ullrich, O. & Schneider-Stock, R. (2005) Endogenous cannabinoids - a local message in and between the nervous and immune system. Signal Transduction *5*(1-2), 19-27.



- Ullrich O., Schneider-Stock R. & Zipp F. (2006) Cell-cell communication by endocannabinoids during immune surveillance of the central nervous system. Results and problems in cell differentiation 43, 281-305.
- United Nations. (1961). Single Convention on Narcotic Drugs. Vol. 976, 14152. Treaty Series.
- United Nations. (1977). Single Convention on Narcotic Drugs: Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the 1972 Protocol amending the Single Convention on Narcotic drugs, 1961, including schedules, final acts and resolutions as agreed by the 1961 United Nations Conference for the Adoption of a Single Convention on Narcotic Drugs and by the 1972 United Nations Conference to Consider Amendments to the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, respectively. New York: United Nations.
- United Nations, & Economic and Social Council. (1988). United Nations convention against illicit traffic in narcotic drugs and psychotropic substances adopted by the conference at its 6th plenary meeting, on 19 December 1988. Vienna: Economic and Social Council, United Nations.
- Valverde, O. (2005) Participation of the cannabinoid system in the regulation of emotional -like behaviour. Current Pharmaceutical Design 11(26), 3421-3429.
- Varvel, S. A. & Lichtman, A. H. (2005) Role of the endocannabinoid system in learning and memory. Cannabinoids as Therapeutics 111-140.
- Venderova, K., Ruzicka, E., Vorisek, V., & Visnovsky, P. (2004). Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. Mov Disord, 19(9), 1102-6.
- Vokurka, M., Hugo, J. et al. (2005). Velký lékařský slovník [Dictionary of Medicine] (5th ed.). (Jessenius . Maxdorf.
- Walker, J. M., Hohmann, A. G., Martin, W. J., Strangman, N. M., Huang, S. M., & Tsou, K. (1999). The neurobiology of cannabinoid analgesia. Life Sci, 65(6-7), 665-73.
- Walker, J. M., Huang, S. M., Strangman, N. M., Tsou, K., & Sanudo-Pena, M. C. (1999). Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. Proc Natl Acad Sci U S A, 96(21), 12198-203.
- Williamson, E. M., & Evans, F. J. (2000). Cannabinoids in clinical practice. Drugs, 60(6), 1303-14.
- Wirguin, I., Mechoulam, R., Breuer, A., Schezen, E., Weidenfeld, J., & Brenner, T. (1994). Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by cannabinoids. Immunopharmacology, 28(3), 209-14.
- Wright, K., Rooney, N., Feeney, M., Tate, J., Robertson, D., Welham, M., & Ward, S. (2005). Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: cannabinoids promote epithelial wound healing. Gastroenterology, 129(2), 437-53.
- Yaksh, T. L. (1981). The antinociceptive effects of intrathecally administered levonantradol and desacetyllevonantradol in the rat. J Clin Pharmacol. 21(8-9 Suppl), 334S-340S.
- Zhan, G. L., Camras, C. B., Palmberg, P. F., & Toris, C. B. (2005). Effects of marijuana on aqueous humor dynamics in a glaucoma patient. J Glaucoma, 14(2), 175-7.
- Zimmer, L., & Morgan, J. P. (1997). Marijuana myths. Marijuana facts a review of the scientific evidence. New York: Lindesmith Center.
- Zimmerman, B., Crumpacker, N., & Bayer, R. (1998). Is marijuana the right medicine for you? a factual guide to medical uses of marijuana. New Canaan, CT: Keats Publishing.