

## KONOPI PRO LÉČEBNÉ POUŽITÍ

Konopí je lidstvu známé tisíce let a patří k vůbec nejstarším kulturním plodinám. Tato jednoletá dvoudomá rostlina se celosvětově rozšířila zřejmě z centrální Asie. Konopí se využívalo jak pro své účinky psychotropní, tak i léčebné. Kromě toho bylo vždy důležitou technickou plodinou v textilní výrobě a ve stavebnictví. Konopná semena a z nich lisovaný olej se běžně konzumují jako potraviny bohaté na živiny. Během 20. století se konopí dostalo do povědomí veřejnosti především coby nelegální rekreační droga, na druhou stranu také začal probíhat intenzivní vědecký výzkum, jenž postupně vedl nejen k objevu specifických účinných látek v konopí – fytoKANABINOIDŮ, ale také složitého endokanabinoidního systému, čímž se významně rozšířilo poznání týkající se regulace důležitých fyziologických funkcí v našem organismu. Terapeutický potenciál konopí se díky tomu postupně dostává do centra zájmu vědecké, lékařské i laické veřejnosti. Pozitivní účinek konopí na velké množství symptomů a onemocnění byl již potvrzen řadou klinických studií, nicméně závěry z metaanalýz a systematických review většinou shledávají kvalitu důkazů jako nízkou s požadavkem na větší randomizované kontrolované studie. Postoje a doporučení národních a mezinárodních lékařských společností jsou zatím opatrné a nejednotné, zřejmě i v důsledku odlišné historické zkušenosti, legislativního rámce pro užívání konopí a míry obav z jeho možného zneužití. V ČR bylo konopí pro použití v medicínském kontextu legalizováno již v r. 2013, od r. 2020 má stanovenou úhradu pojišťovny.

Konopí pro léčebné použití (KLP) jsou podle vymezení dle přílohy č. 1 Vyhlášky č. 236/2015 Sb. o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití (dále jen „vyhláška o KLP“) sušené samičí květy rostliny *Cannabis sativa* L. nebo *Cannabis indica* Lam. s povoleným obsahem účinných látek delta-9-tetrahydrokanabinolu (THC) maximálně do 25,0% a kanabidiolu (CBD) maximálně do 23,0%. Aktuálně probíhá novelizace vyhlášky o KLP, ve které je navrhováno zohlednit článek o konopných rostlinách v Evropském lékopisu (monografie *Cannabis flos*) závazný od 1. 7. 2024, a navrhuje se doplnit odkaz na požadavky stanovené Evropským lékopisem pro odrůdu *Cannabis sativa*. Současně s ohledem na závěr Výboru pro rostlinné léčivé přípravky (HMPC) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA)<sup>1/</sup> je reflektována skutečnost, že název *Cannabis indica* je jen synonymem *Cannabis sativa*. Z tohoto důvodu je v novele vyhlášky navržen pouze pojem *Cannabis sativa*.

### FYTOKANABINOIDY

Rostlina konopí obsahuje stovky různých látek, hlavní skupinu z hlediska vlivu na lidský organismus tvoří kanabinoidy, jichž bylo dosud popsáno více než sto čtyřicet. V centru medicínského zájmu pak stojí dva z nich: THC a CBD.

Nejznámější **THC** je zodpovědný za psychotropní účinek konopí. Ten se projevuje euforií, uvolněním, snížením úzkosti, změnou vnímání času, halucinacemi, ale u některých jedinců může paradoxně dojít i ke zvýšení úzkosti, až psychotickým stavům. Kromě psychoaktivního efektu má THC i významný účinek analgetický, antispastický, antiemetický a stimuluje chuť k jídlu.<sup>2/</sup>

Naproti tomu **CBD** nemá přímý psychotropní efekt, a dokonce má schopnost antagonizovat nežádoucí účinky THC. Působí analgeticky, antipsychoticky, anxiolyticky, antikonvulzivně a protizánětlivě.<sup>2/</sup> Analgetický efekt tedy mají jak THC, tak CBD.

Mezi další kanabinoidy s terapeutickým potenciálem, které jsou předmětem výzkumu, patří kanabigerol, kanabichromen nebo kanabidivarin. Kromě kanabinoidů jsou v konopí obsaženy terpeny (zodpovědné za charakteristické aroma), flavonoidy a další sloučeniny. Předpokládá se, že výsledný účinek rostliny je dán synergickým působením těchto látek s kanabinoidy, hovoříme o doprovodném efektu, tzv. entourage efektu.<sup>3/</sup>

### ENDOKANABINOIDNÍ SYSTÉM

Kanabinoidy působí v organismu přes kanabinoidní receptory, které jsou součástí komplexního endokanabinoidního systému. Ten byl definován na přelomu 80. a 90. let 20. století a jeho výzkum stále pokračuje. Hraje zásadní roli v regulaci řady fyziologických procesů v těle souvisejících s udržením homeostázy. Je důležitý pro modulaci bolesti na centrální i periferní úrovni. Ovlivňuje ale i mnoho dalších funkcí v centrálním nervovém systému (CNS), jako jsou nálada, spánek, paměť, koordinace pohybů, systém odměny, termoregulace nebo příjem potravy, roli hraje také v neuroprotektci. Má vliv i na systém imunitní, kardiovaskulární a na reprodukci.<sup>4/</sup> Endokanabinoidní systém se skládá z endokanabinoidů, kanabinoidních receptorů a enzymů pro syntézu nebo biodegradaci endokanabinoidů. Endokanabinoidy jsou endogenní ligandy vážící se na kanabinoidní receptory; mezi nejprozkoumanější endokanabinoidy patří anandamid (arachidonoyletanolamid, AEA) a 2-AG (2-arachidonoylglycerol).

Dva hlavní kanabinoidní receptory, na kterých kanabinoidy působí, jsou CB1 a CB2. Jedná se o transmembránové receptory spřažené s G-proteinem. Mezi další receptory schopné vázat kanabinoidy patří např. TRPV1 přítomné na periferních nervových zakončeních, GPR55, nebo PPAR receptory.<sup>4/</sup> **CB1** receptory jsou hojně zastoupeny v CNS, vysoká koncentrace je popisována zejména v oblasti *bulbus olfactorius*, v hipokampu, striatu a mozečku.<sup>5/</sup> Z klinického hlediska je důležité, že se tyto receptory téměř nevyskytují v oblasti dechového centra prodloužené míchy, proto ani vysokými dávkami konopí nelze vyvolat jeho útlum. CB1 receptory jsou umístěny na presynaptické membráně nervových zakončení a inhibují uvolňování neurotransmiterů do synaptické štěrbin. Nacházejí se i v periferním nervovém systému, a to především na sympatických nervových zakončeních. Najdeme je ale i v gastrointestinálním traktu, v játrech, svalcích, kostech, kůži i v reprodukčním systému.<sup>5/</sup> **CB2** receptory jsou přítomny zejména na buňkách imunitního systému. V CNS jsou oproti CB1 receptorům zastoupeny mnohem méně, nacházejí se převážně na mikroglíích, tedy buňkách patřících také k imunitnímu systému. Tyto receptory se uplatňují především při zánětlivé odpovědi organismu, kdy dochází k jejich up-regulaci. Hrají také důležitou roli v neuroprotektci.

THC i CBD působí na obou typech receptorů, nicméně odlišným způsobem. THC je parciálním agonistou CB1 i CB2 receptorů. CBD

oproti tomu působí jako negativní alosterický modulátor CB1 receptorů a jako inverzní agonista CB2 receptorů, čímž snižuje účinek THC na těchto receptorech.<sup>6/</sup> V praxi CBD snižuje nežádoucí psychotropní účinky THC.

Existují důkazy, že změny na úrovni endokannabinoidního systému hrají důležitou roli v rozvoji některých bolestivých stavů (migréna, fibromyalgie, syndrom dráždivého tračníku),<sup>7/</sup> ale i psychiatrických onemocnění (deprese, úzkosti, autismus, ADHD).<sup>8/</sup> Endokannabinoidní deficiencie, termín, který zavedl prof. Russo, by tak mohla být společným jmenovatelem v patofyziologii řady neurologických a psychiatrických onemocnění.

## FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI FYTOKANABINOIDŮ

Kanabinoidy jsou vysoce lipofilní látky s velkým distribučním objemem a vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny (> 90 %). Podléhají efektu prvního průchodu játry. Biologická dostupnost THC a CBD je vzájemně srovnatelná a závisí na způsobu podání. Při inhalaci je nejvyšší (kolem 30 %), po perorálním podání je nízká (6-10 %).<sup>9/</sup> Lze ji částečně zvýšit současným podáním tučného jídla. Metabolizace kanabinoidů probíhá na jaterním cytochromu P450, následně dochází ke glukuronidaci a vyloučení metabolitů močí a stolicí. THC má aktivní metabolit 11-hydroxy-THC, který má dokonce výraznější psychotropní efekt než THC.

## INDIKACE

Povolené indikace pro KLP v ČR spolu s příslušnými specializacemi lékařů jsou dané vyhláškou č. 236/2015 Sb., a jejich kompletní seznam je uveden v **tabulce 1**.

**Chronická neutišitelná bolest** (R52.1 dle MKN) je vůbec nejčastější indikací KLP. Lze ho předepsat na bolest prakticky jakékoliv etiologie, největší množství důkazů je pak pro **bolest neuropatickou**.<sup>9/</sup> Ta vzniká poškozením somatosenzorického nervového systému a etiologicky tvoří heterogenní skupinu. Často se ne-daří neuropatickou bolest uspokojivě tlumit obvyklou medikací (gabapentinoidy, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, tricyklická antidepresiva). KLP lze tedy indikovat např. pro bolestivou polyneuropatii, jejíž etiologie je opět různorodá. Dobrý efekt byl ve studiích prokázán u bolestivé diabetické polyneuropatie<sup>11/</sup> či HIV polyneuropatie.<sup>12/</sup>

Mezi další stavy spojené s neuropatickou bolestí, kde lze užít KLP, patří postherpetická neuralgie, bolest po poranění periferních nervů, kořenové bolesti a bolest u FBSS (failed back surgery syndrom) a neuropatická bolest v důsledku míšní nebo mozkové léze (zde se současně uplatňuje i efekt antispastický).

Další onemocnění doprovázená bolestí s prokázaným efektem KLP patří fibromyalgie<sup>13/</sup>, revmatoidní artritida<sup>14/</sup>, migréna a některé jiné bolesti hlavy<sup>15/</sup>.

**Léčba spasticity zejména** u roztroušené sklerózy (RS), ale i jiné etiologie je rovněž schválenou indikací KLP. Pro léčbu spasticity u RS je také registrován hromadně vyráběný léčivý přípravek ve formě orálního spreje obsahujícího konopný extrakt THC a CBD (tzv. nabiximols) v poměru 27 mg THC: 25 mg CBD v 1 ml přípravku.

KLP jako takové sice nemá jasně doporučenou indikaci pro léčbu epilepsie nicméně jeho antikonvulzivní efekt byl prokázán, a to zejména u CBD. Výlučně pro léčbu **farmakorezistentní epilepsie u syndromu Dravetové a Lennox-Gastaut** je registrovaný hromadně vyráběný léčivý přípravek s obsahem čistého extraktu CBD 100 mg/ml, užívá se v kombinaci s clobazamem. Kromě vlastního antikonvulzivního efektu zvyšuje CBD plazmatické koncentrace clobazamu.

Výsledky studií u pacientů s **Parkinsonovou nemocí** naznačují potenciál konopí zmírňovat třes, bolest, úzkost, zlepšovat spánek i celkovou kvalitu života.<sup>16/</sup> S ohledem na protizánětlivý, antioxidační a neuroprotektivní efekt se konopí zkoumá i pro použití u dalších neurodegenerativních onemocnění.

**U onkologických pacientů** je KLP indikováno jak k tlumení bolesti, tak i k potlačení nauzey a vomitu zejména v souvislosti s chemoterapií. Podle některých zdrojů patří KLP k neúčinnějším antiemetikům.<sup>17/</sup> Vaporizace nebo léková forma čípků jsou vhodné v případě poruchy polykání a motility gastrointestinálního traktu. Pro léčbu nauzey a vomitu po chemoterapii se v některých zemích používají syntetické kanabinoidy na bázi THC – nabilon a dronabinol (v ČR nedostupné). Aktuálně probíhá novelizace vyhlášky o KLP. V novele vyhlášky je navrhována možnost předepsání individuálně připravovaného léčivého přípravku s obsahem KLP u pacientů mladších 18 let lékařem se zvláštní specializovanou způsobilostí v oboru paliativní medicíny při poskytování paliativní péče.

**Tab. 1** Schválené indikace a specializovaná způsobilost pro léčbu KLP

Indikace	Specializovaná způsobilost lékaře
chronická neutišitelná bolest (zejména bolest v souvislosti s onkologickým onemocněním, bolest spojená s degenerativním onemocněním pohybového systému, systémovým onemocněním pojiva a imunopatologickými stavy, neuropatická bolest, bolest při glaukomu)	klinická onkologie, radiační onkologie, neurologie, paliativní medicína, léčba bolesti, revmatologie, ortopedie, infekční lékařství, vnitřní lékařství, oftalmologie, dermatovenerologie, geriatric
spasticita a s ní spojená bolest u roztroušené sklerózy nebo při poranění míchy, nebolestivá úporná spasticita zásadním způsobem omezující pohyb a mobilitu, nebo dýchání pacienta, mimovolné kinézy způsobené neurologickým onemocněním a další zdravotní komplikace mající původ v neurologickém onemocnění, nebo úrazu páteře s poškozením míchy, či úrazu mozku, neurologický třes způsobený Parkinsonovou chorobou a další neurologické potíže dle zvážení ošetřujícího lékaře	neurologie, geriatric
nauzea, zvracení, stimulace apetitu v souvislosti s léčbou onkologického onemocnění nebo s léčbou onemocnění HIV	klinická onkologie, radiační onkologie, infekční lékařství, dermatovenerologie, geriatric
Gilles de la Tourette syndrom	psychiatrie
povrchová léčba dermatóz a slizničních lézí	infekční lékařství, dermatovenerologie, geriatric

Dle Přílohy č. 3 Vyhlášky č. 236/2015 Sb.

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Za nežádoucí účinky konopí je zodpovědně převážně THC a jejich intenzita je závislá na dávce. Jde zejména o účinky na CNS a kardiovaskulární systém. Při zahájení léčby se může vyskytnout také nauzea nebo i zvracení, které však brzy odeznívají a zřídka se při pokračování léčby opakují. Přehled akutních nežádoucích účinků je uveden v **tabulce 2**.

THC může po požití krátkodobě zvýšit tepovou frekvenci a krevní tlak, ale také může v důsledku vazodilatace vyvolat ortostatickou hypotenzi. THC je spojeno se zvýšeným rizikem infarktu myokardu.<sup>18/</sup> CBD tento vliv na kardiovaskulární systém nemá. Samotný CBD je obvykle dobře tolerovaný, případné nežádoucí účinky bývají mírné a patří mezi ně: sucho v ústech, únava, spavost, gastrointestinální obtíže.

Dlouhodobé užívání konopí s vysokým obsahem THC může mít negativní dopad na kognitivní funkce a paměť. Rizikem je i rozvoj mírné závislosti, která je známá u rekreačních uživatelů, zatím ale není dostatek údajů ohledně reálného nebezpečí při užívání KLP v kontrolovaných podmínkách. U chronických uživatelů konopí s vysokým obsahem THC může dojít k rozvoji **kanabinoidního hyperemetického syndromu**, při kterém dochází k opakovaným epizodám zvracení a nauzey trvajících několik dní.

**Abstinenční příznaky** se mohou objevit u dlouhodobých uživatelů konopí s vysokým obsahem THC, bývají mírné až střední intenzity. Projevují se podrážděností, neklidem, úzkostí, depresí, nespavostí a nechutenstvím. U pacientů užívajících nízké dávky KLP nepředstavuje náhlé ukončení léčby zásadní riziko a příznaky z odnětí nemusí pocítit vůbec.

## KONTRAINDIKACE

**Těhotenství a kojení** je absolutní kontraindikací podání KLP, neboť proniká přes placentu a do mateřského mléka. Negativně ovlivňuje vývoj mozku plodu i dětí. **Závažné psychiatrické onemocnění** v osobní nebo rodinné anamnéze (schizofrenie, bipolární porucha) je také kontraindikací pro zvýšené riziko rozvoje psychotického onemocnění. **Osobám mladším 25 let** se KLP nedoporučuje pro možný negativní vliv na vývoj mozku a zvýšené riziko rozvoje psychózy. **Závažná kardiovaskulární onemocnění**, jako jsou stav po infarktu myokardu, arytmie, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční a syndrom anginy pectoris, jsou kontraindikací z důvodu vlivu na srdeční frekvenci a krevní tlak. **Anamnéza abúzu návykových látek** je relativní kontraindikací, nutno posuzovat individuálně a zvážit poměr přínosu a rizika.

## LÉKOVÉ INTERAKCE A OMEZENÍ

Jak bylo zmíněno výše, fytoKANABINOIDY se metabolizují na cytochromu P450; THC převážně cestou CYP3A4 a CYP2C9, CBD pak zejména přes CYP3A4 a CYP2C19.<sup>19/</sup> Léky působící jako silné inhibitory nebo induktory těchto enzymů tak mohou hladiny kanabinoidů ovlivnit. Silné inhibitory CYP3A4 mohou významně zvýšit hladinu THC a jeho psychotropní účinek. Patří mezi ně např. makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, antiretrovirotika, verapamil, antidepressiva fluoxetin a sertralin, amiodaron, ale také grapefruitová šťáva. Obdobný efekt mají inhibitory CYP2C9, např. cotrimoxazol, flukonazol, fluoxetin, amiodaron. Naproti tomu silné induktory CYP3A4 snižují hladiny THC a CBD. Mezi ně patří

karbamazepin, fenytoin, dexamethason, rifampicin a také třezalka tečkovaná. A naopak, z kanabinoidů především CBD působí jako poměrně významný inhibitor jaterního cytochromu, může tedy zvyšovat koncentraci jiných léčiv. Na to je dobré pamatovat i u volně prodejných přípravků s obsahem CBD. Naproti tomu THC je pouze slabý inhibitor cytochromu P450. V lékových interakcích hraje roli i genetický polymorfismus cytochromu P450 zodpovědný za interindividuální rozdíly v rychlosti metabolizace kanabinoidů a dalších léčiv. Kromě jaterního cytochromu mohou kanabinoidy měnit hladiny jiných léků ovlivněním P-glykoproteinu (P-gp)<sup>20/</sup> a inhibicí UGT (uridin 5'- difosfoglukuronosyltransferáza).<sup>21/</sup>

Možných lékových interakcí je tedy mnoho, často byly prokázány na zvířecích modelech, ovšem údajů ohledně reálných rizik běžně předepisovaných dávek KLP je nedostatek. Potenciál lékové interakce tak ještě neznamená automatickou kontraindikaci KLP, ale v každém případě je potřeba pečlivé zvážení přínosu vs. rizika léčby. Na místě může být úprava dávky KLP, resp. druhého léčiva, nebo monitorace lékových hladin. Důležité je sledování možných nežádoucích účinků, resp. toxicity, a také poučení pacienta.

Riziko lékových interakcí se samozřejmě zvyšuje při polypragmazi. V praxi je pak důležité věnovat pozornost některým konkrétním skupinám léčiv. Vysoce riziková je kombinace s antikoagulancii. Kombinace warfarinu s KLP prokazatelně zvyšuje INR a nebezpečí krvácení).<sup>22/</sup> Toto riziko je vyšší i při kombinaci s přímými antikoagulancii (inhibice CYP3A4 u rivaroxabanu a apixabanu, inhibice P-gp u edoxabanu a dabigatranu).<sup>22/</sup> Dále bychom se měli vyhnout kombinaci konopí a klopidogrelu, kdy dochází naopak ke snížení antiagregačního efektu.<sup>20/</sup> Vzhledem k vlivu THC na srdeční rytmus se nedoporučuje kombinace se sympatomimetiky, anticholinergiky a antiarytmiky. Pro možné interakce na jaterních cytochromech je potřeba opatrnost a event. úprava dávky při kombinaci s řadou antiepileptik, antidepressiv a antipsychotik. Rizikové mohou být kombinace KLP s dalšími léky se sedativním efektem, jako jsou benzodiazepiny a hypnotika, zejména u starších pacientů. Stejně tak je potřeba opatrnosti při současném podávání obecně hepatotoxických léků nebo při poruše jaterních a renálních funkcí.

Endokanabinoidní systém je funkčně propojen s opioidním. Současné užívání kanabinoidů potencuje analgetický efekt většiny opioidů. V důsledku interakcí na cytochromu P450 může KLP hladiny opioidů zvyšovat. Např. v jedné studii vedlo přidání konopí k 2,7násobnému zvýšení hladin buprenorfinu.<sup>23/</sup> Rizikem může být výraznější sedativní působení opioidů na CNS. Na druhou stranu přidání KLP do medikace nám často umožní redukcii dávky opioidu. V léčbě bolesti může být KLP z hlediska návykovosti výrazně bezpečnější volbou než opioidy.

## ŘÍZENÍ MOTOROVÝCH VOZIDEL

Konopí, resp. v něm obsažené THC podléhá zákonu o návykových látkách č. 167/1998 Sb. V souvislosti s řízením motorových vozidel je hranice pro přestupek koncentrace THC v krvi 2 ng/ml, pro testný čin 10 ng/ml. Pacienti užívající KLP se nemusí zcela vzdát řízení vozidel, ale je potřeba dodržet doporučený interval 9-10 hodin od poslední dávky, a i po této době se nesmí cítit "být pod vlivem" KLP.<sup>24/</sup> Test ze slin slouží pouze jako orientační. V případě jeho pozitivity je potřeba provést krevní zkoušku. Ohledně pravidel pro řízení motorových vozidel při léčbě KLP je pacienty nutné důkladně poučit.

**Tab. 2** Akutní nežádoucí účinky KLP, resp. delta-9-tetrahydrokanabinolu

Kardiovaskulární	přechodně tachykardie, hypertenze nebo ortostatická hypotenze
Ovlivňující CNS	porucha krátkodobé paměti a koncentrace, halucinace, paranoia a další psychotické příznaky, porucha koordinace pohybů a zpomalení reakčního času, euforie, nekontrolovatelné výbuchy smíchu
Jiné	zarudnutí spojivek, sucho v ústech, zvýšená chuť k jídlu

## SHRNUTÍ

KLP rozšiřuje terapeutické možnosti zejména pro pacienty s chronickou bolestí, spasticitou a v rámci symptomatické terapie onkologických pacientů. Některé jeho účinky z preklinického výzkumu teprve čekají na potvrzení klinickými studiemi. S prohlubující se znalostí o funkci endokannabinoidního systému se dá do budoucna očekávat další rozšíření indikačního spektra KLP. Zajímavý terapeutický potenciál představuje CBD a další nepsychotropní fytokannabinoidy. I přes relativní bezpečnost oproti jiným léčivům

je potřeba KLP indikovat uvážlivě, mít na paměti jeho kontraindikace, možné lékové interakce a nepodceňovat zejména rizika a určitý návykový potenciál THC.

## PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme MUDr. Heleně Vorlíkové za přípravu tématu pro toto vydání.



## LITERATURA

1. Compilation of terms and definitions for Cannabis-derived medicinal products. Dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/compilation\\_of\\_cannabis\\_related\\_terms\\_definitions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/compilation_of_cannabis_related_terms_definitions_en.pdf)
2. Hanuš LO, et al. Kanabinoidní látky a léčivá síla přírody. In: Landa L (ed.). Léčebné konopí v současné medicínské praxi. Praha: Grada Publishing, 2020: 38–57.
3. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol* 2011; 163 (7): 1344–1364.
4. Reich GE, Narouze SN. The Endocannabinoid System In: Narouze SN (ed.). *Cannabinoids and Pain*. Cham: Springer, 2021: 39–45.
5. Reich GE, Narouze SN. Cannabinoid Receptor 1 (CB1) In: Narouze SN (ed.). *Cannabinoids and Pain*. Cham: Springer, 2021: 47–54.
6. Laprairie RB, et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol* 2015; 172 (20): 4790–4805.
7. Russo EB. Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res* 2016; 1 (1): 154–165.
8. Navarro D, et al. Molecular Alterations of the Endocannabinoid System in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (9): 4764.
9. Roychoudhury P, Wang NN, Narouze SN (2021). Phytocannabinoids: Tetrahydrocannabinol (THC). In: Narouze SN (ed.). *Cannabinoids and Pain*. Cham: Springer International Publishing, 2021: 71–77.
10. Häuser W, et al. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management – An overview of systematic reviews. *Eur J Pain* 2018; 22 (3): 455–470.
11. Wallace MS, et al. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain* 2015; 16 (7): 616–627.
12. Aly E, Masocha W. Targeting the endocannabinoid system for management of HIV-associated neuropathic pain: A systematic review. *IBRO Neurosci Rep* 2021; 10: 109–118.
13. Sagy I, et al. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. *J Clin Med* 2019; 8 (6): 807.
14. Blake DR, et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45 (1): 50–52.
15. Poudel S, et al. Medical Cannabis, Headaches, and Migraines: A Review of the Current Literature. *Cureus* 2021; 13 (8): e17407.
16. Urbí B, et al. Effects of Cannabis in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis* 2022; 12 (2): 495–508.
17. Zikos TA, et al. Marijuana, Ondansetron, and Promethazine Are Perceived as Most Effective Treatments for Gastrointestinal Nausea. *Dig Dis Sci* 2020; 65 (11): 3280–3286.
18. Lee J, et al. Cannabis and Myocardial Infarction: Risk Factors and Pathogenetic Insights. *Scied J Cardiol* 2017; 1 (1): 1000004.
19. Polson G, et al. Cannabis Drug Interactions. In: Narouze SN (ed.). *Cannabinoids and Pain*. Cham: Springer International Publishing, 2021: 93–101.
20. Davis MP. Cannabinoid-Based Medicine: Pharmacology and Drug Interactions. In: Cyr C et al. *Cannabis and Cannabinoid-Based Medicines in Cancer Care*. Cham: Springer, 2022: 41–89.
21. Nasrin S, et al. Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes by Major Cannabinoids and Their Metabolites. *Drug Metab Dispos* 2021; 49 (12): 1081–1089.
22. Paduch M, Thomason AR. Potential Drug Interactions Between Cannabinoids and Its Derivatives and Oral Anticoagulants. *Hosp Pharm* 2022; 57 (1): 188–192.
23. Vierke C, et al. Buprenorphine–cannabis interaction in patients undergoing opioid maintenance therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021; 271 (5): 847–856.
24. Trojan V, et al. Assessment of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in saliva and blood after oral administration of medical cannabis with respect to its effect on driving abilities. *Physiol Res* 2022; 71 (5): 703–712.

**Farmakoterapeutické informace**, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvouměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) jsou v sekci Publikační činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékařů.

**Odborná redakce:** Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň

**Redakční rada:** prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., člen výboru Spolku českých lékařů v Praze

**Kontakt na redakci:** e-mail: [redakcefi@sukl.cz](mailto:redakcefi@sukl.cz); **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10