

Wprowadzenie do **Medycznej** **Marihuany**



Arno Hazekamp



O autorze

Dr Arno Hazekamp (1976) jest uznanym na świecie naukowcem zajmującym się marihuaną oraz Dyrektorem ds. Badań i Edukacji w Bedrocan BV – oficjalnego hodowcy medycznej marihuany w Holandii. Po zdobyciu tytułu licencjata z biologii molekularnej otrzymał tytuł magistra nauk biofarmaceutycznych na Uniwersytecie w Leiden. Jego praca doktorska skupiała się na medycznych zastosowaniach konopi, jak i na praktycznych przeszkodach, które uniemożliwiają tym roślinom stanie się częścią medycyny w jej współczesnym ujęciu. Od 2002r. dr Arno Hazekamp zajmuje się holenderskim Narodowym Programem Leczenia Medyczną Marihuaną jako specjalista w zakresie kontroli jakości, sposobów administracji oraz analizy chemicznej. Jest również członkiem zarządu IACM (Międzynarodowe Stowarzyszenie dla Leków Kannabinoidowych), aktywnym wykładowcą na międzynarodowych wydarzeniach oraz propagatorem medycznej marihuany. Jego misją jest stworzenie mostu pomiędzy potrzebami pacjentów a wymaganiami nowoczesnej medycyny za pomocą prowadzenia badań oraz działań edukacyjnych.

Wprowadzenie do Medycznej Marihuany

Zawartość

Wstęp	2
1 Standaryzacja i kontrola jakości	4
2 Skład chemiczny i odmiany	9
3 Sposoby przyjmowania i dawkowanie	15
4 Endokannabinoidy i mechanizm działania	21
5 Badania kliniczne i wskazania	25
6 Polityka antynarkotykowa w Polsce	35
Zalecane lektury dodatkowe	36
Przydatne strony internetowe	36
Kolofon	37




WSTĘP

Nieodłączną cechą medycznego świata jest jego ścisła organizacja. Konwencjonalne leki są poddawane drobiazgowym badaniom pod kątem ich bezpieczeństwa oraz skuteczności. Dopiero wtedy mogą trafić na rynek. Marihuana medyczna wykracza poza ten schemat w wielu punktach. Przykładowo, pionierami w kwestii jej użytkowania oraz promocji byli sami pacjenci i ich opiekunowie, nie zaś lekarze czy naukowcy. Często zażywane jest samo ziele, zazwyczaj przy użyciu niekonwencjonalnych metod - palenia czy waporyzacji. Bywa też parzona jako herbata czy spożywana w formie ciastek, tzw. "brownies". Ponadto marihuana może być używana zarówno w leczeniu uporczywych objawów, umożliwiając polepszenie jakości życia przewlekle chorych pacjentów, jednocześnie zaś - rekreacyjnie - w roli narkotyku. Sytuacja staje się jeszcze bardziej skomplikowana, gdyż temat przyciąga coraz większą uwagę w środkach masowego przekazu na całym świecie.

W wyniku tego zarówno sami chorzy, jak i lekarze, politycy zajmujący się regulacjami prawnymi oraz naukowcy mogą napotykać problemy ze zrozumieniem właściwości terapeutycznych posiadanych przez tę roślinę. Pomimo iż każdy zdaje się mieć własną opinię na ten temat, wiarygodne źródła informacji o marihuanie medycznej wciąż ciężko jest odnaleźć. Naukowcy zajmujący się badaniami nad lekami, zazwyczaj skupieni na działaniach wyizolowanych substancji aktywnych, napotykać problemy ze zrozumieniem złożoności, którą odznacza się marihuana w formie zioła. Badania kliniczne, które wykonywane są w ściśle określonych warunkach, nie umożliwiają zgłębienia złożonych zagadnień, które wiążą się z niekonwencjonalnymi formami jej przyjmowania, licznymi odmianami oraz schematami dawkowania, które stosują doświadczeni użytkownicy marihuany. I chociaż na popularnych stronach internetowych, forach dyskusyjnych czy w magazynach napotykamy prawdziwe bogactwo informacji, zazwyczaj opierają się one wyłącznie na przypadku pojedynczego pacjenta albo na niesprawdzonych teoriach.

W rezultacie marihuana łąduje jakby pośrodku: między światem nowoczesnej, zachodniej medycyny, pozostając lekiem ziołowym nieodpowiadającym jej standardom, a medycyny alternatywnej, której nie może być częścią, gdyż jest zbyt potężnym środkiem. Istnieje potrzeba zrównoważonych informacji, które jasno ukażą zarówno działania lecznicze, jak i niepożądane skutki używania konopi. Ta publikacja jest próbą przedstawienia najważniejszych aspektów dotyczących tej dziedziny. W poszczególnych rozdziałach porusza się tematy dotyczące hodowli, przez aspekty związane z jakością uzyskanego produktu, po sposoby jej przyjmowania oraz efekty lecznicze. Informacje przedstawione tutaj bazują na doświadczeniach nabytych przez autora zarówno w trakcie współpracy z holenderskim narodowym programem medycznej marihuany, jak i w jego pracy naukowej związanej z badaniami nad właściwościami leczniczymi konopi rozpoczętymi w 2002 r.

Należy zaznaczyć, że przedstawione w tym opracowaniu dane mają wyłącznie charakter informacyjny. Opinie wyrażone w tym tekście nie mogą być podstawą do postawienia diagnozy czy leczenia jakiegokolwiek choroby lub objawów. Radzimy, by czytelnik zasięgnął porady specjalisty zanim zdecyduje się używać marihuany w celach leczniczych i poznał dotyczące jej regulacje prawne, które obowiązują w jego kraju. W opracowaniu nie umieszczono odwołań do publikacji naukowych, gdyż zachęca się czytelników, by sami sięgnęli do takich źródeł i sformułowali własną opinię na ten temat. Lista sugerowanych pozycji bibliograficznych oraz użytecznych stron internetowych została umieszczona na końcu broszury.



Istnieje potrzeba zrównoważonych informacji, które jasno ukażą zarówno działania lecznicze, jak i niepożądane skutki używania konopi.

1 | Standaryzacja i kontrola jakości

Jednym z wymagań, które muszą spełniać współczesne leki, jest posiadanie przez nie dokładnie określonego składu. Można dzięki temu zapobiegać wystąpieniu niepożądanych zdarzeń związanych z ich nieprzewidywalnymi skutkami czy siłą działania oraz obecnością zanieczyszczeń. Dla leków ziołowych, do których zalicza się marihuana, pierwszym krokiem w kwestii standaryzacji produktu jest prowadzenie ścisłej kontroli i monitorowania warunków, w których rosną rośliny. Konopie występują w różnych formach i kształtach, które w botanice nazywane są szczepami bądź odmianami. Poza oczywistymi różnicami w wyglądzie, które pomiędzy nimi występują, poszczególne odmiany konopi wytwarzają też odmienny zestaw kannabinoidów oraz terpenów (**patrz też: rozdział 2**). Specyficzne kombinacje tych aktywnych składników wpływają na osiągnięty efekt leczniczy. A to z kolei oznacza, że względnie niewielkie zmiany w składzie marihuany mogą mieć wyraźny wpływ na właściwości tej rośliny jako leku.

Aby móc zapewnić niezmiennosc składu chemicznego, jego sprawdzenie jest niezbędnym elementem kontroli jakości. W holenderskim programie leczenia medyczną marihuaną wymaga się zamieszczenia informacji o zawartości THC/CBD, profilu występujących terpenów oraz stopniu wilgotności. Te dane udostępniane są dla wszystkich produktów na bazie konopi. Niezależne laboratoria przygotowują analizę próbki pod kątem występowania toksyn, takich jak pestycydy, metale ciężkie i bakterie. Stanowi to integralną część łańcucha produkcyjnego, co jest zgodne z przemysłowymi standardami dotyczącymi czystości i bezpieczeństwa (HAACP), wymaganiami stawianymi wyrobom farmaceutycznym (GMP), standardami międzynarodowymi (ISO) oraz zasadami dobrej praktyki rolniczej (GAP).

Standaryzacja produkcji

Rośliny, które mają posłużyć do celów leczniczych, są rozmnażane za pomocą klonowania. Polega to na odcięciu małych części od tzw. "rośliny-matki", a następnie stymulowaniu ich rozwoju do postaci dorosłej. Tę metodę wykorzystują ogrodnicy po to, by rozmnażać ich ulubione pomidory, róże albo winogrona. Klonowanie pozwala na otrzymanie roślin identycznych pod względem genetycznym, a zatem posiadających takie cechy, które są przez hodowcę pożądane i satysfakcjonujące. Dla konopi oznacza to, że rośliny otrzymane w ten sposób posiadają taki sam potencjał wytwarzania poszukiwanego zestawu kannabinoidów i terpenów. W holenderskim programie leczenia za pomocą medycznej marihuany rośliny sadzone są w grupach około 140 roślin. Każda z nich nadaje się do zbiorów po upływie kilku miesięcy, kiedy już jest całkowicie rozwinięta. W tym okresie nawet niewielkie różnice, które wystąpią w warunkach uprawy, mogą doprowadzić do znacznych zmian w ostatecznym składzie chemicznym konopi. Od 2002 roku w firmie Bedrocan systematycznie sprawdza się wpływ owych warunków na jakość i skład hodowanych przez nas roślin. Nasze badania obejmowały między innymi wpływ, jaki ma na konopie intensywność i rodzaj używanego oświetlenia, zagęszczenie roślin, wilgotność oraz warunki wentylacji, schemat podlewania, rodzaje stosowanego nawozu oraz efekty biologicznego zwalczania szkodników (za pomocą organizmów będących ich naturalnymi wrogami). W ten sposób nauczyliśmy się ostrożnie monitorować oraz dokonywać kontroli rozwoju naszych roślin, aby uzyskać wysoko standaryzowany produkt (**patrz Rycina 1-1**). Jednak czas zbiorów nie jest jednoznaczny z zakończeniem nadzoru nad produkcją spełniających standardy

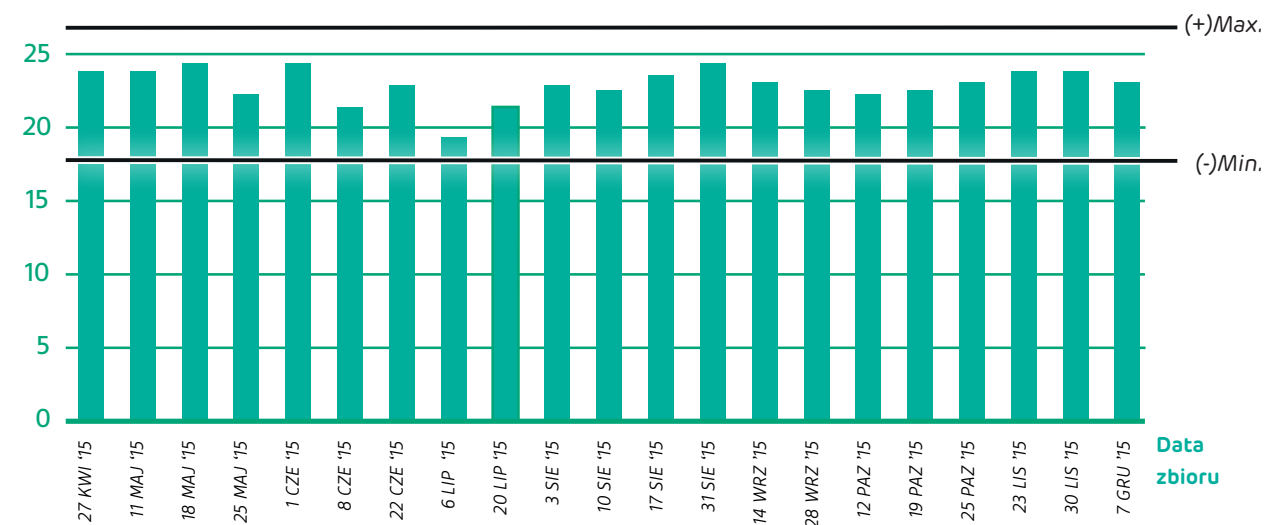
wyrobów medycznych na bazie konopi. Wszystkie kolejne etapy, jak suszenie, przycinanie, pakowanie i przechowywanie również mogą mieć wpływ na ich ostateczny skład chemiczny. Terpeny z łatwością parują - nawet w temperaturze pokojowej. Natomiast kannabinoidy mogą rozkładać się pod wpływem światła i ciepła, przykładowo powodując, że aktywny składnik - THC, przekształca się w głównie nieaktywny - CBN (**patrz też: rozdział 2**). Z tego powodu każdy podejmowany krok, od początku hodowli do ostatecznego użycia, jest równie istotną częścią kontroli jakości. W Bedrocan, wszystkie mierzone parametry są drobniawo rejestrowane w dziennikach hodowli, umożliwiając wgląd w zachodzące zmiany, obejmujące przestrzeń wielu lat. Zebrane w ten sposób informacje stają się źródłem istotnych danych dla rozwoju programów naukowych w przyszłości.

Kontrola jakości

Leki pozyskiwane z konopi muszą być niezawodne, aby można je było włączyć do rutyny normalnego, aktywnego trybu życia: spędzania czasu w rodziną i znajomymi, pracy, prowadzenia samochodu itd. Bedrocan oferuje produkty testowane przez niezależne i wyspecjalizowane w tej dziedzinie laboratoria. W ten sposób można zapewnić, iż posiadają one pożądane właściwości. Generalnie rzecz ujmując, stosowane są dwa rodzaje testów, które określają jakość marihuany. Jeden z rodzajów testów jest wykonywany z celu sprawdzenia, czy produkty mają pożądany skład. Bierze się pod uwagę ogólny wygląd, zawartość poszczególnych kannabinoidów oraz terpenów, stopień wilgotności. Drugi zestaw testów pozwala



THC %



Rycina 1-1 Bedrocan wytwarza standaryzowany produkt, co oznacza, że jego skład chemiczny jest stały. Powyższy wykres obrazuje zmierzoną zawartość THC (podaną w %) w 20 różnych grupach odmiany 'Bedrocan'. Czarne linie na wykresie wskazują dozwolone wahania jego zawartości, zgodnie z wytycznymi UE dotyczącymi leków ziołowych.

Ministry of Health, Welfare and Sport Office of Medicinal Cannabis			
Release certificate			
Product:	Cannibis floe, variety Bedoca (hemp flowers), granulated to be sold on the pharmaceutical market	carabollabac: +1.70%	
Country:	Netherlands		
Strength:	0.5 mg/ml		
Design form:	flowers		
Package size:	5 grams in container		
Batch:	13818P13222		
Order number:	284135 to 284136		
Greenhouse:	Bedrocan BV P.O. Box 2050 NL-5840 CA Venlo	harvest date/period: 18 February 2013	
Gamma irradiation:	Synrgy Health Soverestraat 2 NL-4879 NN Eetin-Leur	date: 23 July 2013	dose: ≥ 10.0 kGy
Packager:	Fagron BV Verkebaan 101 NL-2008 KE Capelle a/d IJssel	date: 5 - 8 August 2013	
Part of analysis:	1. general analysis	2. microbiology of end product in container	
Laboratories:	1. Farmalys BV Pietje Liefdeking 2 NL-1505 HK Zaandam	2. Bedrocan BV Middenkade 17 NL-8543 CH Nijmegen	
Analysis number:	1. V05 1021 F 0428	2. 13443	
Report date:	1. 14 May 2013	2. 10 August 2013	
Testing method:	Analytical monograph by BMC / Farmalys, version 6.2, Oct. 20, 2010		
End effect:	Office of Medicinal Cannabis	date:	8 August 2013
Appearance	Method: monograph Specification: brown green granulated material of the flowers (about 5 mm) with a characteristic smell	Result:	conform
Identify	Method: monograph Specification: mainly gland hairs visible	Result:	conform
Microscopy	Method: monograph Specification: monograph	Result:	conform
Fluorimetry	Method: monograph Specification: monograph	Result:	conform
Chromatography	Method: monograph Specification: visible, insects and other leaves are absent	Result:	conform
Foreign material	Method: monograph Specification: monograph	Result:	conform
Presence	Method: monograph Specification: the granulated flowers without stalks larger than 1.0 - 1.5 cm	Result:	conform

Rycina 1-2 Certyfikat Analizy załączany do każdej partii medycznej marihuany produkowanej w Holandii.

potwierdzić, że nie ma w nich niepożądanych składników takich jak "wypełniacze", bakterie, metale ciężkie, pestycydy. Gdy uzyska się już wyniki wszystkich tych testów, zostają one podsumowane w Certyfikacie Analizy, w który mają wgląd zarówno lekarze, jak i pacjenci (**patrz: Rycina 1-2**). Uważa się, że marihuana spełnia określone standardy, kiedy poszczególne grupy roślin wykazywały te same właściwości w przeprowadzanych testach przez dłuższy okres czasu.

Najważniejsza kwestia podlegająca kontroli w przypadku medycznej marihuany to obecny w niej skład kannabinoidów. Kiedy mowa o marihuanie używanej w celach leczniczych (w przeciwieństwie do narkotyków), THC zwykle nie jest uważane za jedyną substancję aktywną. Wzrasta ilość doniesień naukowych mówiących o tym, że kannabidiol (CBD), jak i mniej znane kannabinoidy, przykładowo tetrahydrokannabiarin (THCV) albo kannabigerol (CBG), mogą również mieć tutaj znaczenie. Produkty Bedrocanu są zatem analizowane pod kątem szerokiego spektrum kannabinoidów zanim zostaną dopuszczone do użytku przez pacjentów. Dodatkowe testy oceniają ogólny wygląd holenderskich wyrobów (np. kształt kwiatów, nieobecność włosów lub insektów), zawartość wilgoci oraz profil terpenów. Obficie występujące w marihuanie terpeny, jak się obecnie uważa, mogą wpływać na terapeutyczne właściwości konopi na tysiące sposobów, w tym poprzez zwiększenie wchłaniania kannabinoidów przez jelita oraz płuca, albo zmieniając sposób, w jaki są metabolizowane lub łączą się z receptorami. Liczne terpeny same w sobie mają ważne właściwości, co zostało omówione w **rozdziale 2**.

Potencjalne zanieczyszczenia w marihuanie

Marihuana pozyskana z niepewnego źródła może być zanieczyszczona licznymi szkodliwymi substancjami. W mediach, a także w literaturze medycznej, opisano wiele przypadków, gdzie właśnie zażycie nietestowanej marihuany było przyczyną zarówno hospitalizacji, jak i poważnych szkód zdrowotnych. Produkty oferowane przez Bedrocan są zatem drobiazgowo sprawdzane, by zapewnić, że żaden z wymienionych poniżej rodzajów zanieczyszczeń nie jest w nich obecny.

Ponieważ konopie rosną w warunkach ciepłych i wilgotnych, tworzy to idealne środowisko rozwoju **bakterii**. Zanieczyszczenie roślin drobnoustrojami jelitowymi (E. coli) może wynikać ze stosowania nawozów pozyskiwanych z odchodów zwierzęcych lub niezachowania standardów higieny, a kontaminacja grzybami z gatunku np. Aspergillus lub Penicillium może prowadzić do zagrażających życiu infekcji, szczególnie u pacjentów z upośledzoną odpornością. Nie wszystkie z tych organizmów mogą być łatwo dostrzeżone pod mikroskopem. Niektóre mikroorganizmy lub toksyczne substancje chemiczne, które są przez nie wytwarzane, odporne są na wysoką temperaturę i mogą być wdychane do płuc podczas palenia albo waporyzacji marihuany. Aby zapewnić, że produkt jest wolny od nich całkowicie, marihuana w Bedrocan jest dezynfekowana poprzez napromienianie promieniami gamma. Metoda ta nie ma żadnego wpływu na skład chemiczny czy efekt leczniczy samej rośliny.

Mimo iż **pestycydy** są szeroko stosowane w rolnictwie, ich wykorzystanie jest zawsze ograniczone do specyficznych zbóż, w dodatku w limitowanych ilościach. W kwestii medycznej marihuany nie jest jasne, czy którykolwiek ze stosowanych środków ochrony roślin stanowi zagrożenie dla życia pacjentów. Jak dotąd zarówno w przypadku marihuany inhalowanej, jak i spożywanej w formie doustnej, żadne badania nie były przeprowadzone, by sprawdzić bezpieczeństwo tych związków. Dowiedziano jednak, że kiedy pali się zanieczyszczoną marihuanę, wiele z nich jest inhalowanych do płuc w niezmienionej formie. Bedrocan nie używa chemicznych środków ochrony roślin; zastąpiono je wyłącznie biologicznymi metodami zwalczania szkodników (za pomocą drapieżnych owadów).

Metale ciężkie, takie jak rtęć, arsen, kadm albo ołów, rzadko są dodawane do marihuany celowo. Mogą być jednak obecne w różnych materiałach, które stykają się z rośliną podczas hodowli, jak ziemia, woda czy nawozy. Konopie znane są z tego, że bardzo silnie absorbują metale ciężkie. Po zażyciu marihuany wspomniane metale ciężkie mogą się kumulować w tkankach naszego organizmu, z upływem czasu wywołując szkody w licznych organach. Wszystkie surowce używane do hodowli roślin w Bedrocan są dobierane ze szczególną troską, by były bezpieczne i wolne od metali ciężkich. Marihuana uliczna sprzedawana jest na wagę (w gramach), a cena jest proporcjonalna do jej mocy. By zwiększyć wagę, rozmaite „**wypełniacze**”, jak piasek bądź cząsteczki metali (ołów, żelazo), dodawane są do suszu roślinnego. Aby stworzyć fałszywe wrażenie większej mocy, zmielone drobinki szkła lub talk dorzuca się do zela, co pozwala uzyskać wrażenie obecności gruczołowych włosów (**patrz też: rozdział 2**). Podczas kontroli jakości marihuana w Bedrocan jest zawsze sprawdzana pod kątem wizualnym, by zapewnić czystość ostatecznego produktu.

Oczywiście wdychanie lub spożycie którejkolwiek z wymienionych wyżej substancji może prowadzić do szkodliwych skutków, jak infekcja, zatrucie czy uszkodzenie płuc. Pacjentom doradza się zatem, by marihuanę pozyskiwali z wiarygodnego i oficjalnego źródła zawsze, gdy jest to możliwe.





Wszystkie etapy produkcji -
hodowla, suszenie, przycinanie,
pakowanie, przechowywanie -
mogą mieć wpływ na ostateczny
skład chemiczny.

2 | Skład chemiczny i odmiany

Mówi się nieraz, że marihuana jest jedną z najbardziej przebadanych roślin w historii nauki. Jak dotąd opublikowano więcej niż 10 000 artykułów naukowych, które dotyczą zarówno kwestii zastosowania marihuany w medycynie, jak i jej nadużywania w formie narkotyku. W roślinach tych oraz w produktach z konopi pochodzących z całego świata zidentyfikowano już ponad 500 związków chemicznych. Najbardziej znane są kannabinoidy, do których zalicza się okryty złą sławą THC. Ale występują w niej również inne rodzaje substancji chemicznych, takie jak terpeny, flawonoidy oraz alkaloidy. Wciąż odkrywa się nowe związki chemiczne. Ponieważ wiele z nich nigdy nie zostało odpowiednio scharakteryzowanych pod kątem działania leczniczego, niektórzy naukowcy nazywają konopie "lekceważoną skarbnicą leków".

Najbardziej interesujące składniki są znajdowane w wydzielinie małych gruczołów we włoskach, które okrywają całą roślinę. Te włoski, zwane w botanice "trichomami", wytwarzają lepłą żywicę, która zbiera się w niewielkie kropelki na szczycie każdego z nich. Trichomy są tak małe, że można je uwidocznnić dopiero pod mikroskopem, co obrazuje **Rycina 2-1**. Znajdują się zarówno w roślinach męskich, jak i żeńskich, jednak najbardziej obficie występują na żeńskich kwiatostanach. Z tego powodu hodowcy marihuany skupiają się na uprawie wyłącznie roślin płci żeńskiej. W ostatnich czasach zauważono, iż wartość lecznicza kwiatostanu konopi jest dyktowana przez określoną mieszaninę składników, które ona produkuje. Wielu naukowców sądzi, że najbardziej istotne w tym aspekcie są kannabinoidy oraz terpeny.



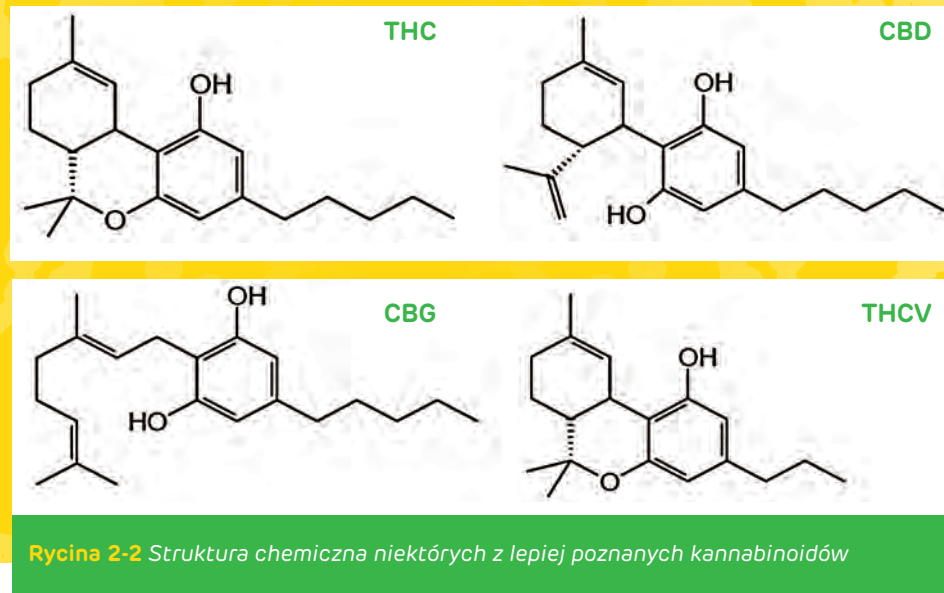
9



Rycina 2-1 Trichomy (włoski) pokrywające konopie - widok pod mikroskopem (powiększenie 50x)

Kannabinoidy - główne składniki aktywne marihuany

Kannabinoidy uważane są za główną aktywną komponentę konopi o znaczeniu leczniczym. To związki wyjątkowe dla tych roślin i w naturze nie są spotykane nigdzie indziej. Obecnie zostało zidentyfikowanych ponad 100 kannabinoidów, a ich chemiczne struktury w większości są bardzo zbliżone. Ponadto więcej substancji chemicznych podobnych do naturalnych kannabinoidów jest syntetyzowanych w laboratoriach farmaceutycznych. Marihuana uprawiana w szklarniach ma wyższą zawartość kannabinoidów w porównaniu z roślinami, które rosną w środowisku zewnętrznym. Kiedy hodowla przebiega w zoptymalizowanych warunkach, żeńskie kwiaty konopi mogą osiągać zawartość THC bliską 30% suchej masy.



Najsłynniejszym kannabinoidem jest delta-9-tetrahydrokannabinol, znany szerzej jako THC. Poza działaniem dającym uczucie "haju", osiąganym w celach rekreacyjnych, THC jest też odpowiedzialny za liczne efekty lecznicze marihuany. Zawiera się w tym, między innymi, zdolność do zmniejszania nudności, wymiotów, bólu oraz znoszenie spastyczności mięśni, polepszenie snu oraz apetytu. Zastosowania THC, a także innych kannabinoidów w medycynie, są opisane bardziej szczegółowo w rozdziale 5.

Innym kannabinoidem, który zyskał ostatnio znaczne poważanie w świecie nauki, jest kannabidiol czyli CBD. Posiada działanie lecznicze, ale nie daje tzw. "haju". Wręcz przeciwnie, CBD zmniejsza niektóre z niepożądanych działań związanych z zażywaniem wyższych dawek THC. Badania naukowe wskazują, że CBD może być skutecznym środkiem w znoszeniu objawów różnych, trudnych do opanowania stanów chorobowych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca, zespół stresu pourazowego, zespoły lękowe oraz infekcje odporne na stosowane antybiotyki. Inne przykłady kannabinoidów mogących mieć zastosowanie w medycynie to kannabigerol (CBG), który ma silne działanie przeciwzapalne, czy tetrahydrokannabinawarin (THCV), który jest poddawany badaniom jako potencjalny lek na padaczkę oraz chorobę Parkinsona. Chemiczna struktura tych kannabinoidów została przedstawiona na **Rycinie 2-2**. Ponieważ mają różne właściwości terapeutyczne, specyficzna kombinacja kannabinoidów obecna w kwiatostanach konopi ma ogromny wpływ na ich medyczne właściwości.

Terpeny - precyzyjne dostrajanie efektu

Terpeny są składnikami, które nadają marihuanie jej charakterystyczny zapach oraz smak. Na ten moment odnaleziono ich ponad 120. Odwrotnie niż w przypadku kannabinoidów, główne terpenoidy obecne w

konopiach (noszące tak piękne nazwy jak mircen, alfa-pinen oraz beta-kariofilen) są znajdowane obficie w naturze. Niemniej jednak terpeny również wykazują szerokie spektrum działań, które mogą modulować niektóre niechciane efekty THC, na przykład zmniejszając utratę pamięci krótkotrwałej lub niepokój związany z użyciem konopi. Terpeny mogą wywoływać również własne skutki farmakologiczne; niektóre z nich są potężnymi antybiotykami, podczas gdy inne, dla przykładu, mają właściwości znieczulające czy przeciwzapalne.

Ponieważ w konopiach znajduje się tak wiele terpenów, mogą one występować w licznych, bardzo różnych kombinacjach. Tak samo jak w przypadku kannabinoidów, każda specyficzna mieszanina tych związków może dawać niepowtarzalne efekty lecznicze. Terpeny łatwo parują (dlatego też możemy wyczuwać ich zapach) i są wdychane podczas palenia czy waporyzacji marihuany. Niestety, przeprowadzono tylko kilka badań skupiających się na potencjalnych interakcjach pomiędzy terpenami i kannabinoidami. Niemniej jednak przyjmuje się, że każdy typ (odmiana czy szczep) marihuany ma swoją unikatową kompozycję kannabinoidów i terpenów.

Odmiany: co zawiera się w nazwie

Konopie stanowią tylko jeden gatunek, a jego oficjalna botaniczna nazwa brzmi *Cannabis sativa L.* To oznacza, w biologicznym sensie, że każda roślina może być krzyżowana z innym przedstawicielem tego gatunku. Najbliższymi krewnymi konopi są chmiel (będący jej kuzynem) oraz pokrzywa (jej "drugi kuzyn"). Od wieków na całym świecie ludzie hodowali wybrane konopie dla uzyskania pożądanego efektu narkotycznego, rozmiaru, kształtu pąków, zapachu i wielu innych cech. Rezultat tych krzyżówek jest uznawany za nową odmianę, kiedy wygląda zupełnie odmiennie od innych roślin konopi. Psy oraz tulipany są innymi przykładami jednego gatunku posiadającego różne odmiany. Wynikiem tej selekcji oraz stuleci hodowli jest szeroki zakres odmian (znanych również jako szczepy, rasy), który w ten sposób uzyskano. Odmiany są rozpoznawane przez hodowców roślin, ludzi używających konopi rekreacyjnie, a także przez pacjentów, poprzez nadawanie im popularnie brzmiących nazw, takich jak Biała Wdowa, Światła Północy, Amnezja, Mgła.

Do dnia dzisiejszego oficjalnie opisanych zostało więcej niż 700 odmian, lecz można się spodziewać, że ta liczba jest nawet wyższa. Oczywiście pytanie które się pojawia brzmi - czy różnorodność nazw używanych dla tych wszystkich odmian przekłada się na różnice w ich medycznych właściwościach? Innymi słowy: które odmiany mają dla pacjentów największe znaczenie i jak wiele nazw musimy w tym celu wyróżnić? Najbardziej znanym sposobem stworzenia ogólnej klasyfikację odmian rośliny *Cannabis* jest opisanie jej "fenotypu". Pod tym terminem rozumiemy wszystkie cechy, które możemy określać za pomocą zmysłów: kształt rośliny, jej kolor, wysokość, zapach i inne. Bazując na takiej charakterystyce, można wyszczególnić dwa typy konopi. Zwyczajowo wyróżnia się więc konopie siewne (*Cannabis sativa*), oraz konopie indyjskie (*Cannabis indica*). Konopie siewne były oryginalnie uprawiane na skalę przemysłową w zachodnim świecie dla pozyskania z nich włókien, oleju oraz paszy dla zwierząt. Zazwyczaj są wysokimi



Terpeny wykazują szeroką gamę działań, które modulują efekty THC.

Nazwa odmiany	THC	CBD	typ	
Bedrocan®	22	-	sativa	% zawartości w suchej masie
Bedrobinol®	13,5	-	sativa	
Bediol®	6,3	8	sativa	
Bedrolite®	<0,4	9	sativa	
Bedica®	14	-	indica	

Tabela 2-3 Skład chemiczny odmian konopi obecnie dostępnych w holenderskim programie leczenia medyczną marihuaną.

roślinami, z kilkoma rozłożystymi gałęziami i długimi, cienkimi liśćmi. W przeciwieństwie do nich odmiana indica, historycznie znana jako konopie indyjskie, pochodzi z południowej Azji. Jest niższa, bardziej rozkraczona, ma szersze liście i dość szybko dojrzewa. Obie te grupy mają zwykle inny zapach, co prawdopodobnie odzwierciedla profil występujących w nich terpenów. Tworzone współcześnie odmiany konopi są w zasadzie hybrydą (krzyżówką) przodków odmian sativa i indica. Czasami jako odrębną grupę wyróżnia się jeszcze Cannabis ruderalis (konopie dzikie). Jest mniejszą, przypominającą chwast rośliną wywodzącą się z rejonów środkowej Rosji. Pochodzi ze starych pól konopi i obecnie rzadko jest uprawiana, by uzyskać THC czy dla celów medycznych. Odmiana ruderalis utraciła większość cech, dla których była oryginalnie stworzona, przystosowując się do warunków panujących w jej środowisku.

Odwieczny dylemat: sativa czy indica?

Podjęto już starania, by na podstawie zawartości konkretnych kannabinoidów dokonać naukowej klasyfikacji odmian konopi. W zagadnieniach prawnych oraz w kwestii legalizacji najważniejsze jest rozróżnienie pomiędzy typem narkotycznym (marihuana) oraz włóknistym (konopie). Istniejące podziały biorą pod uwagę zawartość THC oraz CBD, a czasem też inne kannabinoidy. Niestety, występujące w nich różnorodne terpeny nie zostały nigdy uwzględnione w tych klasyfikacjach. Dla lepszego zrozumienia właściwości konopi potrzebny byłby dokładniejszy system klasyfikacji, który obejmowałby zarówno wszystkie znane kannabinoidy, jak i terpeny.

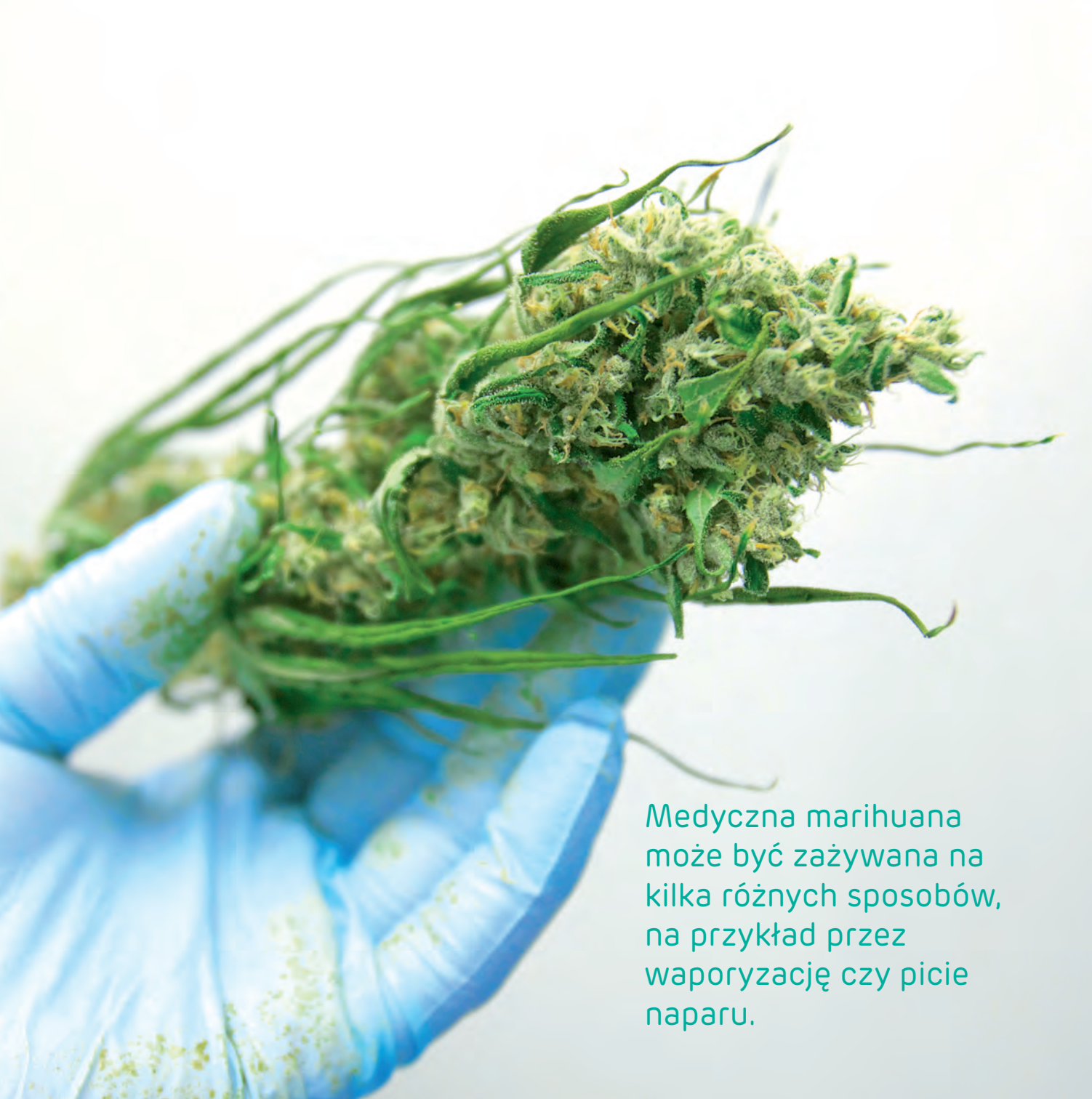
Pacjenci z wielu krajów poprzez żmudny proces prób i błędów odnajdują odmianę konopi, która najlepiej pomaga w leczeniu ich schorzenia. Zwyczajowe rozróżnienie pomiędzy odmianami sativa oraz indica istotnie pomaga w tym poszukiwaniu. Jednakże nigdy nie sprawdzono dokładnie, czy i dlaczego medyczne właściwości konopi mają związek z różnicami występującymi między sativą i indicą. Jasne jest, że lepsze zrozumienie chemicznych różnic istniejących pomiędzy odmianami konopi pozwoliłoby stworzyć pomost pomiędzy szeroką wiedzą, którą dysponują rekreacyjni użytkownicy marihuany, a danymi, których potrzebują osoby stosujące ją ze względów medycznych oraz pracownicy służby zdrowia.

W Bedrocan poddaje się badaniom szeroki zakres (potencjalnie) aktywnych składników znajdujących się w hodowanych przez nas roślinach. Pod uwagę branych jest do 28 różnych typów kannabinoidów oraz terpenów. Stosując takie podejście, wierzymy, że nieskończona liczba popularnych odmian (zwanymi czasem „kultywarami”), może być znacznie zredukowana do zaledwie kilku, o chemicznie odmiennym składzie (czyli „fenotypów chemicznych” albo „chemotypów”). Odmiany obecnie dostępne w holenderskim programie leczenia medyczną marihuaną są wymienione w **Tabeli 2-3**. Dalsze badania zgłębiające różnice w składzie chemicznym, a także podobieństwa pomiędzy rodzajami konopi mającymi największą popularność, mogą stanowić pomoc dla użytkowników marihuany medycznej. Dzięki temu będą mogli skutecznie odszukać właśnie tę odmianę konopi, której najbardziej potrzebują. Wymienianie się odmianami roślin i informacjami przez badaczy z różnych krajów, w których używanie marihuany ze względów medycznych jest dozwolone (jak Holandia, Kanada czy USA), mogłoby takie badania znacząco ułatwić.



Zwyczajowe rozróżnienie pomiędzy odmianami sativa oraz indica stanowi ogromną pomoc dla pacjentów.





Medyczna marihuana może być zażywana na kilka różnych sposobów, na przykład przez waporyzację czy picie naparu.

3 | Sposoby przyjmowania i dawkowanie

Marihuana może być zażywana na kilka różnych sposobów. Chociaż palenie jest najbardziej powszechną ze znanych metod, z pewnością nie stanowi też jedynej ani najzdrowszej z nich. Inne, stosowane na co dzień przez użytkowników medycznej marihuany sposoby to:

- inhalacja z użyciem specjalnie do tego przystosowanego waporyzatora
- przygotowanie naparów lub ciastek zawierających marihuane
- skoncentrowane ekstrakty
- spożywanie surowych konopi jako warzywa lub wyciskanie z nich soku

Ponieważ wiele z tych metod nigdy nie stało się przedmiotem badań, nasza wiedza o nich opiera się na doświadczeniach samych pacjentów.

Wiele zmian w oryginalnym składzie chemicznym rośliny może zająć w zależności od wybranego sposobu przyjmowania preparatu. Przykładowo, wspólnym czynnikiem występującym w wielu z tych metod jest podgrzewanie. Jest ono etapem niezbędnym, aby mogła zająć przemiana kwasów 2-karboksylowych w ich bardziej aktywne formy farmakologiczne (co zostało wytłumaczone szczegółowo poniżej). Przegrzanie może prowadzić z kolei do wytworzenia się produktów degradacji, takich jak kannabinol (CBN) i delta-8-THC, z których każdy, przynajmniej potencjalnie, ma własną aktywność farmakologiczną. Lotne składniki, takie jak terpeny, mogą łatwo ulec utracie na drodze parowania, przykładowo podczas gotowania naparu albo podczas zagęszczania ekstraktu poprzez odparowywanie rozpuszczalnika.

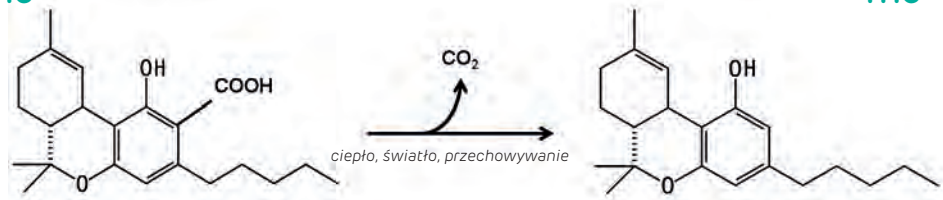
Dodatkowo każdy z tych specyfików jest w różnym stopniu wchłaniany (przez jelita lub przez płuca) i posiada własny zestaw metabolitów wytwarzanych po zażyciu. Najważniejsze różnice zachodzą między preparatami doustnymi (które są połykane) a wziewnymi (które przedostają się do organizmu drogą płucną). Wziewnie stosowane kannabinoidy oraz terpeny przedostają się bowiem do organizmu w nienaruszonym stanie, następnie przez płuca przenikają bezpośrednio do krwiobiegu. Natomiast składniki przyjmowane doustnie docierają do celu z pewnym opóźnieniem związanym z procesami zachodzącymi w jelitach oraz w wątrobie. Połączenie wszystkich tych czynników może mieć wpływ na czas trwania efektów oraz ich rodzaj dla każdego rodzaju preparatu pochodzącego z marihuany, nawet jeśli użyto tej samej odmiany do jego przygotowania.

Kannabinoidy kwasowe i obojętne

THC i CBD to dwa najbardziej znane kannabinoidy, jednak w przeciwieństwie do tego, co się powszechnie uważa, wcale nie są obecne w świeżo zebranych roślinach. Powodem tego jest fakt, że konopie wytwarzają wszystkie swoje kannabinoidy w nieco odmiennej formie, zwanej kannabinoidami kwasowymi (kwasami 2-karboksylowymi) czy kwasami kannabinoidowymi. Kiedy te zostają wystawione na odpowiednią ilość ciepła, szybko przekształcają się w swoje "obojętne" odpowiedniki, w procesie określanym jako dekarboksylacja. Zatem, kiedy marihuana jest palona, pieczona lub gotowana dla uzyskania naparu, kwasowe THC zmienia się w swoją neutralną formę - THC, a kwasowe CBD zamienia się w CBD, i to samo zachodzi w



Kwasowe THC



THC

Rycina 3-1 Dekarboksylacja: jako przykład tej reakcji została pokazana przemiana THCA w THC. Pod wpływem ciepła, światła lub przedłużonego przechowywania kwasowe formy kannabinoidów przekształcają się w ich neutralne pochodne z wydzielaniem dwutlenku węgla.

przypadku innych kannabinoidów. Ten proces został zobrazowany na **Rycinie 3-1**. Dekarboksylacja zachodzi również spontanicznie wraz ze starzeniem się próbek konopi, na skutek przechowywania, ekspozycji na światło czy temperaturę pokojową, jednak dzieje się to znacznie wolniej.

Przez długi czas naukowcy sądzili, że kwasy kannabinoidowe są "nieaktywną" formą kannabinoidów. Wszak nie dają poczucia bycia "na haju" ani nie łączą się z receptorami kannabinoidowymi (**patrz: rozdział 4**). Obecnie jednak wiadomo, że również kwasowe kannabinoidy mogą mieć ważne właściwości lecznicze. Dla przykładu, kwasowa forma CBD ma silne właściwości przeciwbakteryjne i wykazuje obiecujące działanie przeciwzapalne, natomiast w przypadku kwasowego THC wykazano, że ma on potężny wpływ na ludzki układ odpornościowy. Co może wydawać się jeszcze bardziej interesujące, niektóre kwasy kannabinoidowe wydają się hamować wzrost niektórych nowotworów, przynajmniej w doświadczeniach laboratoryjnych. Zatem u niektórych rodzajów pacjentów wcale nie będą one pozbawione aktywności.

Droga wziewna: palenie i waporyzacja

Podczas inhalacji kannabinoidy oraz terpeny są natychmiastowo absorbowane przez płuca, a następnie transportowane po całym organizmie. Pierwsze ich efekty ujawniają się w przeciągu kilku minut i stopniowo zanikają przez 3 do 4 godzin. Droga inhalacyjna może być zatem najbardziej odpowiednia dla pacjentów, którzy zmagają się z objawami występującymi nagle i którym szybko trzeba zaradzić, tak jak niektóre rodzaje bólu, spastyczność związana z SM czy padaczka albo nudności i wymioty. Dość łatwo jest też kontrolować dawkę przyjmowaną wziewnie: kiedy efekt okazuje się niewystarczający po upływie kilkunastu minut, możesz po prostu zaciągnąć się jeszcze raz, aż do osiągnięcia pożądanego efektu lub odczucia skutków ubocznych. Marihuana może być przyjmowana wziewnie na dwa główne sposoby: poprzez palenie lub waporyzację.

Palenie

Palenie jest zdecydowanie najpowszechniej stosowaną metodą zażywania marihuany na całym świecie, zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z tytoniem. Palenie umożliwia użytkownikowi bezpośrednie zażywanie wybranej przez niego odmiany, pociągając za sobą minimalny wysiłek czy koszty. Jednak wdychanie toksycznych składników podczas palenia marihuany może stanowić poważne zagrożenie dla

zdrowia. Ma to związek z uwalniającymi się produktami ubocznymi spalania jak smoła, amoniak czy tlenek węgla. W wielu krajach stygmatyzacja palenia marihuany stanowi główną przeszkodę w jej legalizacji jako leku ziołowego przez organy zdrowia publicznego. Z tych wszystkich powodów palenie nie należy do zalecanych metod zażywania marihuany w celach leczniczych.

Waporyzacja

Waporyzacja marihuany jest techniką polegającą na podgrzewaniu marihuany do wysokich temperatur, ale bez spalania użytego materiału. W ten sposób kannabinoidy i terpeny uwalnianie w formie pary mogą być wdychane bezpośrednio. Waporyzacja oferuje wszystkie zalety drogi inhalacyjnej (szybki efekt, odpowiednie dawkowanie), ale umożliwia uniknięcie ryzyka związanego z paleniem. Chociaż na rynku obecnych jest wiele różnych rodzajów waporyzatorów, tylko kilka z nich było poddanych testom jakościowym. Waporyzator medyczny Volcano® (**Rycina 3-2**) jest obecnie jedynym, który zyskał status urządzenia do użytku medycznego (w Kanadzie i w Niemczech), udowadniając, iż jest odpowiednim i efektywnym aparatem do przyjmowania kannabinoidów. MiniVap® jest innym waporyzátorem obecnie poddawany testom. Ponieważ materiał roślinny nie jest spalany podczas waporyzacji, można korzystać z całości potencjału działania marihuany, gdyż żaden ze składników aktywnych nie ulega utracie.

Droga doustna: napar i produkty spożywcze

Kiedy marihuana przyjmowana jest doustnie, zwykle do czasu ujawnienia się jakichkolwiek efektów musi upłynąć 30 do 90 minut. Szczyt działania kannabinoidów podawanych tą drogą ma miejsce zazwyczaj po 2 lub 3 godzinach i zanika po 4 do 8. Napar z konopi i jedzenie (ciastka, brownies, słodycze etc.) są dwoma dość powszechnymi sposobami doustnego przyjmowania marihuany. Ponieważ zazwyczaj nie mają charakterystycznego dla konopi wyglądu ani zapachu, pozwalają użytkownikowi spożywać je w



Rycina 3-2 Volcano® - waporyzator medyczny. Jest to jedyny waporyzator marihuany, który został zatwierdzony do użytku medycznego i był używany w badaniach klinicznych.



miejscu publicznym (np. w pracy, podczas wizyty u rodziny) bez przyciągania zanedbano niechcianej uwagi. Wolny początek efektów w połączeniu z ich długim czasem trwania sprawia, że doustna forma zażywania marihuany jest odpowiednia przede wszystkim w przypadku występowania objawów przewlekłych, które wymagają stałego dawkowania marihuany w ciągu dnia. Doustnie podawana marihuana może być też preferowanym sposobem jej przyjmowania w razie problemów ze snem, gdyż efekty potencjalnie utrzymują się przez całą noc. Główną wadą doustnych preparatów jest zmienne wchłanianie składników aktywnych w jelitach, ponieważ rodzaj spożywanych pokarmów może mieć znaczący wpływ na absorpcję substancji aktywnych. Poza tym jest to raczej nieodpowiedni sposób w przypadku np. nudności i wymiotów czy braku apetytu. Zmiany w doustnym dawkowaniu marihuany powinny być dokonywane ostrożnie i powoli, ponieważ przedawkowanie następuje znacznie częściej niż na drodze wziewnej.

Produkty jadalne

Samoleczenie przy pomocy marihuany w formie jadalnej, jak ciastka, brownies lub olej, wydaje się zdobywać szczególne uznanie wśród pacjentów z Ameryki Północnej. Niestety, nie ma jak dotąd naukowych metod, które umożliwiałyby analizę zawartości kannabinoidów i/lub terpenów w produktach jadalnych zawierających marihuanę lub jej ekstrakty. W wyniku tego nie ma dokładnych danych naukowych, które określałyby siłę działania, skład oraz niezmienność tych produktów. Teoretycznie rzecz ujmując, problemy, które mogą się pojawić, to odpowiednie zmieszanie składników (dające pewność, że każde ciastko ma taką samą moc działania jak poprzednie) i stabilność ich składu podczas przechowywania. Co za tym idzie, stworzenie standaryzowanych receptur może być ważniejsze w przypadku produktów jadalnych z marihuaną niż dla jakiegokolwiek innej formy przyjmowania omawianej w tym rozdziale. Ponieważ takie preparaty są bardzo odmienne w swej formie od nowoczesnych leków, nie używa się ich zazwyczaj w żadnych badaniach naukowych.

Nowi aktorzy na scenie: nalewki, koncentraty i sok z surowej marihuany

Według wyników najnowszej międzynarodowej ankiety przeprowadzonej wśród niemal 1000 pacjentów, najważniejsze wady leków na bazie konopi to ich nieprzyjemny smak, powodowane przez nie zawroty głowy i niepohamowany apetyt (czasem nazywany z ang. "munchies", po polsku "gastrofaza"), a także ich działanie na psychikę (uczucie bycia "na haju"). Badanie zasugerowało również, że inne sposoby przyjmowania marihuany są preferowane w domu, a odmienne w miejscach publicznych. Aby rozwiązać te kwestie wielu pacjentów leczących się marihuaną na własną rękę często eksperymentuje z nowymi formami, a pewne z nich zyskały znaczącą sławę dzięki internetowym forom, czasopismom oraz przez media społecznościowe. Wiele z tych nowych i niekonwencjonalnych preparatów, co nie powinno wydawać się zaskakujące, nie było nigdy testowanych pod kątem ich jakości i bezpieczeństwa. Dwa nowe sposoby - olej z konopi oraz surowa marihuana - omówiono poniżej.

Olej z marihuany i surowe ziele

Olej z marihuany to skoncentrowany ekstrakt, który otrzymuje się z pąków lub liści konopi z użyciem rozpuszczalnika. W zasadzie nie jest olejem, ale nazwę zawdzięcza swej lepkiej, oleistej postaci. Niektórzy pacjenci silnie wierzą, że olej z konopi może leczyć raka, a twierdzenia te są często popierane historiami kilku pojedynczych przypadków innych chorych. Badania laboratoryjne rzeczywiście wykazują potencjalny efekt przeciwnowotworowy tego preparatu na wyizolowanych komórkach raka na szalkach Petriego i u

zwierząt laboratoryjnych, jednak jest wciąż zbyt wcześnie, by sądzić, że zażywanie preparatów z marihuany może leczyć raka w znacznie bardziej skomplikowanym środowisku, jaki stanowi ludzki organizm.

Do produkcji oleju z marihuany zalecane są różne rozpuszczalniki. Wymienia się wśród nich eter naftowy, benzynę ciężką, alkohol i oliwę z oliwek. Niedawno przeprowadzone badanie, porównujące pięć powszechnie używanych sposobów produkcji oleju, wykazało znaczące różnice w składzie kannabinoidów i terpenów w ostatecznie uzyskanym produkcie. Ponadto, niepokoi także obecność w nim resztek rozpuszczalnika, szczególnie w przypadku używania do ekstrakcji benzyny ciężkiej. Wedle ostatecznego wniosku przedstawionego przez autorów przywoływanej pracy, zaleca się przygotowywać olej na bazie oliwy z oliwek, gotując wywar w kąpieli wodnej przez godzinę lub dwie. Metoda ta gwarantuje najwyższy stopień ekstrakcji aktywnych składników, bez ryzyka pozostawienia pozostałości rozpuszczalnika.

Intrygującym nowym pomysłem jest spożywanie surowych liści i pąków konopi, przygotowanych w formie napoju poprzez wyciśnięcie z nich soku w blenderze z użyciem wody lub soku owocowego, albo bezpośrednio w formie sałatki. W przeciwieństwie do pozostałych wymienionych wyżej sposobów, wszystkie kannabinoidy przyjmowane są w swojej oryginalnej (kwasowej) formie, ponieważ ta metoda przygotowania nie zawiera etapu związanego z obróbką cieplną. Potencjalne skutki tej intrygującej formy zażywania marihuany nie były jednak dotąd w żaden sposób badane.

Ogólne wskazówki dotyczące dawkowania

Bez względu na to, jaka forma przyjmowania marihuany zostanie wybrana, pacjent powinien zachować ostrożność, aby przypadkowo nie przedawkować kannabinoidów. W szczególności dla tych, którzy dotąd nie mieli żadnych doświadczeń z marihuaną, uczucie bycia na "haju" może się wydać niepokojące, a nawet przerażające. Inne skutki przedawkowania mogą sprawić, że chory np. upadnie (przez zawroty głowy), zwymiotuje (nudności) albo poczuje się zdezorientowany. W rozdziale 5 znajduje się więcej informacji na temat spodziewanych skutków zażywania marihuany w celach leczniczych.

Ważne jest, by znaleźć odpowiednią, dostosowaną do swojego organizmu dawkę, aby w pełni móc korzystać z medycznych właściwości marihuany. Najbardziej niechcianym działaniem niepożądanym marihuany łatwo zapobiec, jeśli zastosujemy się do kilku prostych wytycznych. Po pierwsze, **należy zaczynać od niskich dawek**. Lepiej przyjmować kilka małych dawek w ciągu dnia, dochodząc stopniowo do osiągnięcia najlepszego efektu, niż eksperymentować z jedną większą dawką, która może okazać się zbyt duża. Po drugie, istotna jest **cierpliwość** w oczekiwaniu na pojawienie się skutków działania leku. Oczywiście jest, że może być to frustrujące w przypadku ostrych objawów jak silny ból, nudności czy skurcz mięśni, jednak pamiętaj, że marihuana u każdego pacjenta może dawać odmienne skutki. Aby rzeczywiście ocenić jak marihuana wpływa na Twój stan, najlepiej używać takiej samej (niskiej) dawki przez kilka dni i obserwować skutki takiego postępowania. W końcu możesz zacząć **powoli zwiększać dawkę** przez okres kilku dni. Warto zaznaczyć raz jeszcze: nie rób tego nagle, nie zwiększaj szybko ilości przyjmowanego leku - powinno to się odbywać powoli, a po każdym zwiększeniu dawek pozwól sobie na obserwację skutków. Po 1-2 tygodniach terapii powinieneś być w stanie określić własną, indywidualnie dostosowaną dawkę, która zapewni najlepszy efekt leczniczy przy minimalnie odczuwalnych skutkach ubocznych.



Tabela 3-3 ukazuje średni okres, który musi upłynąć do pojawienia się pierwszych efektów, efektu maksymalnego oraz do ustąpienia działania. Jeśli sądzisz, że potrzebujesz dodatkowej dawki medycznej marihuany, powinieneś poczekać przynajmniej do momentu, w którym maksymalne natężenie jej działania zacznie zanikać: około 15 minut przy przyjmowaniu kannabinoidów drogą wziewną (palenie lub waporyzacja) lub 2 godziny w przypadku kannabinoidów przyjmowanych drogą doustną (napar, ekstrakt lub produkty spożywcze).

	Pierwsze efekty	Maksymalne natężenie efektu	Maksymalny czas trwania efektów
Droga wziewna	5 min.	15 min.	3-4 godz.
Droga doustna	30-90 min.	2-3 godz.	4-8 godz.

Tabela 3-3 Tabela porównuje różne sposoby przyjmowania marihuany oraz (w przybliżeniu) czas trwania ich efektów.



Ważne jest, by wykazać się cierpliwością w oczekiwaniu na skutki działania.

4 | Endokannabinoidy i mechanizm działania

Do niedawna nie wiadomo było, w jaki sposób marihuana wywiera swoje efekty na mózg. Początkowo zakładano, że kannabinoidy, takie jak THC, po prostu wnikają w błony komórkowe mózgu, zaburzając tym sposobem funkcjonowanie komórek nerwowych. Właśnie taki jest mechanizm działania alkoholu, co przejawia się zewnętrznie jako stan upojenia alkoholowego. Nagle nastąpiła swego rodzaju rewolucja; w roku 1990 został odkryty ludzki układ endokannabinoidowy i dowiedzieliśmy się, że wiele procesów w naszym organizmie jest kontrolowanych przez substancje produkowane w mózgu, układzie odpornościowym i innych organach, które podobne są do tych pochodzących z konopi. W tym rozdziale przyjrzymy się w sposób bardziej szczegółowy, jak to zachodzi.

Receptory: komunikacja między komórkami

Receptor to duża cząsteczka znajdująca się na powierzchni komórki. Otrzymuje ona chemiczne lub fizyczne bodźce ze środowiska zewnątrzkomórkowego. To najważniejszy sposób umożliwiający komórce odpowiedź na zmiany zachodzące w jej otoczeniu. W każdej z komórek występują setki różnych rodzajów receptorów. Natomiast każdy z typów receptorów wiąże się wyłącznie z określonymi substancjami.

Substancja, która wiąże się z receptorem, nazywana jest **ligandem**. Generalnie rzecz ujmując, ligandy to małe cząsteczki, jak neurotransmitery (np. dopamina), hormony (testosteron), leki (beta-blokery), czynniki toksyczne (od wirusów do bakterii), a również... kannabinoidy, takie jak THC. Kiedy ligand wiąże się z odpowiadającym mu receptorem, zmienia konfigurację tego ostatniego w podobny sposób, jak przy dopasowaniu się klucza otwierającego konkretny zamek. Gdy to zajdzie, otrzymywany jest sygnał, który zmusza komórkę by uczyniła "coś", co jest czynnością przypisaną do danego typu receptora. Może być to rozpoczęcie wzrastania (np. by uleczyć ranę), doprowadzenie do śmierci komórki (by np. zrobić przestrzeń dla nowych komórek), rozpoczęcie produkcji substancji chemicznych (np. aby trawić pożywienie, zwalczać infekcje) albo zezwolenie określonym substancjom na wnikanie do wnętrza komórki (np. substancje budulcowe).

Ponieważ biologiczne skutki działania wielu leków związane są właśnie z interakcjami zachodzącymi przy udziale receptorów, zgodnie z logiką zaczęto poszukiwać receptorów kannabinoidowych, które byłyby odpowiedzialne za psychoaktywne efekty działania THC. Rezultatem tych badań było odkrycie wiążącego kannabinoidy receptora typu 1 (CB-1, 1990), a w krótkim czasie również receptora typu 2 (CB-2, 1993). Obecnie pojawiają się spekulacje na temat możliwości istnienia jeszcze trzeciego receptora - CB-3, ale nie zostało to jak dotąd potwierdzone.

Ludzki układ endokannabinoidowy

Receptory kannabinoidowe znajdują się w każdym miejscu w ludzkim organizmie, ale ich obecność szczególnie zaznacza się w wybranych organach. Receptor CB-1 jest obecny głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (tj. w mózgu i w rdzeniu kręgowym), szczególnie w tych obszarach mózgu, które odpowiadają za znane skutki używania marihuany, tj. w ośrodkach kontrolujących sen, apetyt, poczucie czasu i bólu, pamięć itd. Zbyt silna stymulacja CB-1 powoduje stan intoksykacji, który określany też jest



„hajem” lub „odlotem”. Receptor CB-2 występuje natomiast głównie w komórkach należących do układu odpornościowego, gdzie może wpływać na uczucie bólu, występowanie stanu zapalnego oraz stopień uszkodzenia tkanek.

Odkrycie receptorów kannabinoidowych zmusiło naukowców do poszukiwania ich naturalnych ligandów, które musiały przecież być wytwarzane w jakimś rejonie ludzkiego organizmu. Ostatecznie została wyizolowana jedna taka substancja o dużej sile wiązania z receptorem CB-1. Ów związek (etenolamid kwasu arachidonowego) nazwano **anandamidem**, od sanskryckiego słowa oznaczającego „wieczną błogość”. Kilka lat później odnaleziono podobny związek, który potrafi wiązać się z obydwoma receptorami kannabinoidowymi; określany jest jako 2-arachidonyloglicerol, w skrócie 2-AG. W ostatnich latach została odkryta, bądź sztucznie zsyntetyzowana, szeroka gama substancji mogących wpływać na układ endokannabinoidowy.

Receptory kannabinoidowe i ich naturalne ligandy łącznie tworzą to, co nazywamy układem endokannabinoidowym. Ten układ sygnalizacji z użyciem kannabinoidów występuje w niemal każdej możliwej do wyobrażenia formie życia, zaczynając od istot ludzkich przez koty i ptaki, aż po ryby, a nawet prymitywne organizmy żyjące w oceanach, czego przykładem może być hydra (**inaczej stułbia - patrz Rycina 4-1**). To odkrycie pokazuje jak wielkie znaczenie ewolucyjne ma ów układ dla podstawowego przeżycia oraz funkcjonowania rozmaitych gatunków. Należy zaznaczyć, że nie wszystkie efekty kannabinoidów są związane z samym łączeniem się ligandów z ich receptorami. Uważa się, że przynajmniej niektóre z nich są wywoływane na drodze odmiennych mechanizmów.

Mechanizm działania marihuany

W farmakologii termin **mechanizm działania** odwołuje się do szeregu specyficznych, biochemicznych oddziaływań, poprzez które lek wywołuje swoje skutki farmakologiczne. Zatem kluczowym pytaniem pozostaje: jak substancje zawarte w marihuanie mogą pomóc w walce z różnymi chorobami, jaki jest ich mechanizm działania? Badania naukowe jasno wykazują, że endokannabinoidy odgrywają ważną rolę w zachowaniu wewnętrznej równowagi organizmu, szczególnie w czasie choroby. Jeden z badaczy zajmujących się układem endokannabinoidowym opisał to w poniższy sposób: układ endokannabinoidowy pomaga organizmowi „odczuwać mniej bólu, lepiej kontrolować swoje ruchy (spazmy), odprężyć się, jeść, zapominać (w stresie pourazowym), spać i chronić układ nerwowy”.

W świecie nauki obecnie przyjmuje się, że konopie wytwarzają substancje zwane kannabinoidami, które mają wpływ na układ endokannabinoidowy. Ten fakt może być wykorzystany w leczeniu ciężkich chorób, a także posłużyć do stworzenia nowych leków. Innymi słowy, układ endokannabinoidowy jest jakby zestawem nowych, farmakologicznych „zamków”, które mogą być utrzymywane w stanie otwartym lub zamkniętym za pomocą naturalnych lub syntetycznych kannabinoidów. To ekscytujące doniesienie jednak... nie jest do końca wyjątkowe; wystarczy pomyśleć o opiatkach (morfina, kodeina itd.), które można wyprodukować z soku pewnej rośliny: maku lekarskiego. Te opiaty wpływają na nasz organizm poprzez układ receptorów opioidowych, stanowiących część naszego układu nerwowego. Opiaty pomagają nam w radzeniu sobie z intensywnymi odczuciami bólowymi, sytuacjami zagrożenia i innymi rodzajami silnego stresu. Dzięki naukowym badaniom skupiającym się na roślinach maku, mamy obecnie dostęp do potężnych leków

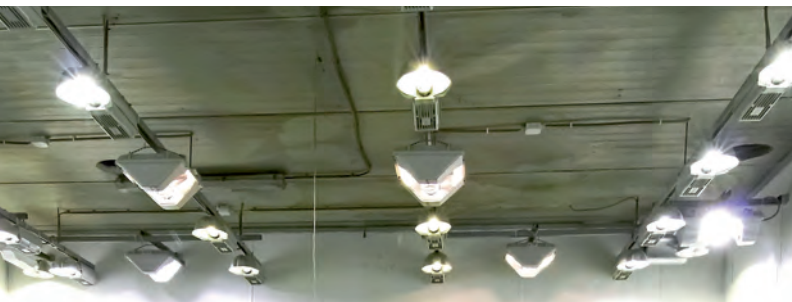
przeciwbólowych i znieczulających, które pomagają nam przeżyć operacje chirurgiczne czy poważne wypadki. Zatem to, że roślina wytwarzająca substancje narkotyczne stała się źródłem cennych leków, nie jest niczym nowym. Marihuana może więc wstąpić w świat nowoczesnej medycyny w ten sam sposób, jak wcześniej opium.

Kannabinoidy pochodzące z zewnątrz, które obecne są w konopiach, mogą wchodzić w interakcje z naszym układem endokannabinoidowym i powodować różne efekty. Jednak marihuana to potężna substancja lecznicza i nie dla wszystkich pacjentów może okazać się odpowiednia. W niektórych przypadkach (w zależności od np. odmiany konopi, dawki i formy w której jest przyjmowana), wywołany przez nią skutek może mieć znaczenie terapeutyczne, podczas gdy w innych mogą się pojawić działania dla nas niepożądane. Kiedy przyjmie się zbyt wiele tych substancji, dochodzi do stanu intoksykacji. Chociaż dla niektórych ludzi może być on przyjemny, a nawet stanowić część działania leczniczego, pewne obawy budzą potencjalne skutki długofalowego używania konopi, jak zwiększenie ryzyka zachorowania na schizofrenię, psychozy, chorobę dwubiegunową i dużą depresję. W pewien sposób można rzec, iż osoby używające marihuany w celach rekreacyjnych celowo przedawkowują lek, ponieważ skutki tego odczuwane są przez nich jako przyjemne. Rozpatrując sprawę w ten sposób, łatwiej jest rozgraniczyć używanie marihuany do celów medycznych od jej zażywania rekreacyjnego.

Terpeny mogą brać udział we wszystkich tych procesach na kilka możliwych sposobów: poprzez pomaganie kannabinoidom w przekraczaniu bariery, jaką stanowią naczynia krwionośne w mózgu, lub, być może, przez modyfikowanie sposobu wiązania kannabinoidów z ich receptorami. Niektóre z terpenów również mogą wywoływać własne efekty, w sposób całkowicie niezależny od receptorów kannabinoidowych. Jednak istnieje zbyt wiele terpenów i zbyt liczne są możliwe sposoby ich działania, by w tym miejscu móc omówić je wszystkie. Obecnie liczne badania wykazały, że pozyskane z całej rośliny konopi preparaty roślinne dają efekty lepsze niż samo THC. To, jak wszystkie te składniki działają razem dla osiągnięcia danego efektu leczniczego, określane jest mianem synergii. Potrzeba jednak więcej badań, by w pełni zrozumieć, jak dokładnie zachodzą te interakcje.



Rycina 4-1 *Hydra (stułbia) - drapieżny organizm morski, jeden z najbardziej prymitywnych organizmów posiadających układ endokannabinoidowy (rozmiar ok. 5 mm).*



Badania kliniczne nad marihuaną często były inspirowane pozytywnymi, anegdotycznymi doniesieniami od pacjentów, którzy używali tej rośliny w celach samoleczenia.



5 | Badania kliniczne i wskazania

Wedle statystyk obecnie ponad 100 mln ludzi na świecie zażywa marihuanę często. Nie wiadomo jednak, ilu z nich może być uważanych, lub samych siebie postrzega, jako osoby korzystające z niej ze wskazań medycznych. Obecnie większość dostępnych danych opisujących efekty marihuany pochodzi z badań dotyczących głównie rekreacyjnego używania konopi. Rezultatem tego są liczne obawy, które wyrażają zarówno pacjenci pragnący zażywać ją dla jej działań leczniczych, jak i ich lekarze. Dotyczą one typowych skutków nadużywania marihuany, jak uzależnienie, przedawkowanie i intoksykacja (uczucie bycia na "haju"). Pracownicy służby zdrowia napotykają problemy z dostępem do godnych zaufania źródeł informacji opisujących lecznicze zastosowanie konopi. Marihuana, kannabinoidy i ich zastosowanie w medycynie są rzadko omawiane na uczelniach, co dotyczy nawet zagadnień związanych z istnieniem i funkcjami układu endokannabinoidowego (**rozdział 4**), które pozostają raczej nieznanne w środowisku lekarskim. Marihuana utknęła jakby pośrodku; z jednej strony jest zbyt potężna, by mogła podlegać takim samym regulacjom prawnym jak leki ziołowe, z drugiej strony jest zbyt mocno związana z zielarstwem, by po prostu uznać ją za część konwencjonalnej zachodniej medycyny. Skutek jest taki, że nie istnieje zgoda co do tego, gdzie powinna być wytyczona granica pomiędzy właściwym medycznym stosowaniem marihuany, a jej zażywaniem jako narkotyku rekreacyjnego.

Randomizowane, kontrolowane przez placebo badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą są obecnie złotym standardem stosowanym w celu określania efektywności i bezpieczeństwa leków. Takie badania są kosztowne i zarazem bardzo czasochłonne. Jednak, biorąc pod uwagę zalety i wady tego rozwiązania, to właśnie one pozwalają najlepiej osądzić, gdzie i kiedy użycie nowych metod leczenia jest właściwe i odpowiedzialne. Badania kliniczne, które służą określeniu skutków działania kannabinoidów, często wykazują znaczne ograniczenia, ponieważ albo skupiają się na konkretnych, izolowanych kannabinoidach (np. Marinol) bardziej niż na roślinnych ekstraktach, albo używa się bardzo małych dawek ze strachu przed przedawkowaniem. Na dodatek naukowcy przeprowadzający badania kliniczne często napotykają liczne problemy z uzyskaniem zgody na testowanie wpływu marihuany na człowieka lub z dostępem do zstandaryzowanego produktu odpowiedniego do rodzaju przeprowadzanego badania. Muszą również pokonać problemy natury praktycznej związane z niekonwencjonalnymi sposobami przyjmowania leku takimi jak palenie, waporyzacja czy spożywanie produktów spożywczych zawierających marihuanę.

Natomiast pacjenci przyjmujący te środki na własną rękę, mogą wybierać spośród szerokiej gamy produktów na bazie konopi (pomimo iż nie zawsze jest to legalne), z których wybierają najbardziej odpowiadającą im odmianę, dawkę i sposób jej przyjmowania, stosując tu metodę prób i błędów. Inne powody, które tłumaczą, dlaczego ludzie preferują preparaty z całego ziela konopi zamiast konwencjonalnych leków, dotyczą kwestii ponoszonych kosztów, braku zaufania do nowoczesnej medycyny albo zainteresowania medycyną naturalną. Wielu pacjentów słyszało o lekach z konopi od innych chorych lub od osób używających marihuany rekreacyjnie. Czasami właśnie ona jest bardziej skuteczna niż zwykłe leki albo ludzie używają marihuany, by radzić sobie z ich skutkami ubocznymi, a nawet usiłują leki marihuany zastąpić. Te wszystkie powody sprawiają, że doświadczeni pacjenci mogą wręcz wiedzieć więcej na temat prawdziwych wad i zalet leczenia za pomocą marihuany niż sami naukowcy zajmujący się nią w ramach badań klinicznych.



Dlatego też ankiety, które zbierają informacje bezpośrednio od chorych, pełnią bardzo istotną rolę w poznawaniu prawdziwej wartości medycznej marihuany. Zgodnie z najnowszym i zarazem największym dotąd przeprowadzonym badaniem, w którym zebrano kwestionariusze od 953 pacjentów z całego świata, w zestawieniu 5 najczęstszych dolegliwości będących powodem zażywania marihuany znalazły się: przewlekły ból (29,2% badanych), niepokój (18,3%), utrata wagi lub apetytu (10,7%), depresja (5,2%) oraz bezsenność i zaburzenia snu (5,1%). Kilka innych badań uznało te same objawy, a w szczególności przewlekły ból, jako główne przyczyny zażywania medycznej marihuany. W tym rozdziale omówimy bardziej szczegółowo, jakie schorzenia mogą być leczone za jej pomocą i jakie mogą być mechanizmy stojące za jej działaniem.

Psychika i percepcja: zmęczenie, euforia, polepszenie samopoczucia, dysforia, niepokój, zmniejszenie niepokoju, depersonalizacja, zwiększone odczuwanie bodźców zmysłowych, wzmożone odczuwanie doznań seksualnych, halucynacje, zaburzenia poczucia czasu, stany psychotyczne.

Zdolności poznawcze i sprawność psychoruchowa: rozkojarzenie myślenia, zwiększona kreatywność, zaburzenia pamięci, niepewność chodu, ataksja, bełkotliwa mowa, pogorszenie lub polepszenie koordynacji ruchowej.

Układ nerwowy: znieczulenie, relaksacja mięśni, stymulacja apetytu, wymioty, efekt przeciwwymiotny, działanie neuroprotektyjne w niedokrwieniu i niedotlenieniu.

Temperatura ciała: zmniejszenie temperatury ciała.

Układ sercowo-naczyniowy: tachykardia, zwiększona kurczliwość mięśnia sercowego oraz zużycie tlenu, rozszerzenie naczyń krwionośnych, hipotensja ortostatyczna (w pozycji stojącej), zahamowanie agregacji (zlepiania się) płytek krwi.

Oko: przekrwienie (zaczerwienienie) spojówek, zmniejszona produkcja łez, zmniejszenie ciśnienia w gałce ocznej.

Układ oddechowy: rozszerzenie oskrzeli, zmniejszenie produkcji śliny i suchość w ustach.

Układ pokarmowy: zmniejszone ruchy robaczkowe jelit i opóźnione opróżnianie żołądkowe.

Układ hormonalny: wpływ na produkcję LH, FSH, testosteronu, prolaktyny, somatotropiny, TSH, metabolizm glukozy, zmniejszenie ilości plemników i ich ruchliwości, zaburzenia w cyklu miesięczkowym oraz zahamowanie owulacji.

Układ odpornościowy: zaburzenia odporności komórkowej i humoralnej, działanie przeciwzapalne oraz immunostymulujące.

Rozwój płodu: malformacje płodu, opóźnienie wzrostu, zaburzenie płodowego i postnatalnego rozwoju mózgu, zaburzenia funkcji poznawczych.

DNA oraz rak: działanie przeciwnowotworowe, zahamowanie syntezy DNA, RNA i białek.

Tabela 5-1 Przegląd głównych działań fizjologicznych THC.

Skopiowane za pozwoleniem z: Grotenhermen F, Russo E, eds. *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential*. Binghamton/New York: Haworth Press, 2002.

Fizjologiczne efekty zażywania marihuany

To, że marihuana ma oczywisty wpływ na człowieka, niekoniecznie czyni ją od razu lekiem. W końcu alkohol czy tytoń również wywierają wyraźne skutki na organizm, ale dotąd nikt za lek ich nie uznał. Zatem skupmy się najpierw na najbardziej widocznych fizjologicznych skutkach zażywania marihuany. Większość z nich jest bezpośrednim efektem działania THC obecnego w konopiach, ale coraz bardziej zdajemy się rozumieć, jak inne składniki, takie jak CBD czy terpeny, dodatkowo wpływają na jego efekt terapeutyczny. Tabela 5-1 podsumowuje szeroki zakres skutków fizjologicznych, w tym również wpływ na procesy poznawcze, jakie odnotowano w przypadku THC.

Jednym z najbardziej poznanych efektów zażywania marihuany jest wprowadzenie w stan euforii, znane powszechnie jako "uczucie haju" lub "przeżywanie odlotu". Poza tym ludzie mogą doświadczyć odprężenia, upośledzenia pamięci krótkotrwałej, przyspieszonego bicia serca, niekontrolowanych wybuchów śmiechu lub odczuwać zmiany w postrzeganiu otoczenia. Kolory wydają się jaśniejsze, dźwięki głębsze, a nawet mogą występować łagodne halucynacje wzrokowe czy słuchowe. Często towarzyszy temu uczucie suchości w ustach czy zaczerwienienie oczu. Kiedy marihuana stosowana jest w celach leczniczych, te objawy są raczej łagodne i szybko zanikają. U użytkowników niemających doświadczenia lub po zażyciu zbyt dużych dawek objawy te mogą być znacznie bardziej nasilone, przybierając formę niekontrolowanych ruchów, niepokoju, derealizacji/ depersonalizacji, ale nie towarzyszą im klasyczne symptomy zespołu odstawiennego. W zasadzie we wszystkich przypadkach efekty te zanikną samoistnie, bez żadnej interwencji, w przeciągu kilku godzin.

Czego dowiedzieliśmy się z badań klinicznych

W okresie 1975-2012 opublikowano wyniki przynajmniej 139 badań klinicznych z użyciem marihuany albo w formie ziołowej, albo wyizolowanych kannabinoidów. Łącznie objęły 9000 pacjentów cierpiących z powodu różnych schorzeń. Opierając się na tym bogactwie danych potwierdzono, że kannabinoidy wykazują potencjał leczniczy głównie jako środki znieczulające w bólu przewlekłym i neuropatycznym, w roli stymulantów apetytu albo jako leki przeciwwymiotne w wyniszczających chorobach (np. rak, AIDS, zapalenie wątroby typu C) oraz w leczeniu różnych objawów towarzyszących stwardnieniu rozsianemu. Ponadto kannabinoidy dają obiecujące rezultaty w leczeniu objawowym uszkodzeń rdzenia kręgowego, schorzeń układu pokarmowego, zespołu Tourette'a, zespołu hiperaktywności (ADHD), w zaburzeniach lękowych oraz w alergii, padaczce i jaskrze. Być może najbardziej ekscytującym z odkryć jest fakt, że kannabinoidy mogą być skuteczne w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów, nie tylko zmniejszając ich objawy, ale poprzez faktyczne zniszczenie komórek rakowych. Jednak zanim marihuana będzie mogła być wykorzystana jako lek przeciwnowotworowy, musi być przeprowadzonych więcej badań, co zostało poruszone szczegółowo poniżej.

Badania kliniczne z użyciem marihuany lub kannabinoidów często były inspirowane anegdotycznymi wzmiankami o pozytywnych doświadczeniach pacjentów, którzy używali ziołowych preparatów marihuany jako formy samoleczenia. Przykładowo zarówno jej działanie przeciwwymiotne, polepszające apetyt, jak i przeciwbólowe i spazmolityczne, a także korzyści w leczeniu zespołu Tourette'a, zostały odkryte, a następnie ponownie dostrzeżone, ponieważ pacjenci wciąż przypominali o nich naukowcom oraz politykom. W ten sposób jasno widać, że pozyskiwanie danych opisujących osobiste doświadczenia pacjentów odgrywało - i wciąż może odgrywać - znaczącą rolę w naszym wciąż ewoluującym rozumieniu efektów wywieranych przez marihuane.



Interesującym faktem jest również to, że w ostatnich latach opublikowano kilka dobrze zaprojektowanych badań skutków palenia marihuany, głównie dotyczących HIV/AIDS. Ma to istotne znaczenie, gdyż większość pacjentów decydujących się na własną rękę zażywać marihuanę wybiera właśnie palenie, podczas gdy praktycznie żadne z badań klinicznych nie odważyło się na wykorzystanie tej formy przyjmowania leku. Te badania w szczególności wykazują korzyści w przypadku bólu neuropatycznego i braku apetytu. Oczywiście, szkodliwe produkty uboczne uwalniające się w trakcie spalania (smoła, tlenek węgla, amoniak itd.) pozostają głównym argumentem przeciwko paleniu marihuany. Zaprojektowano więc specjalne waporyzatory, które zapewniają większe bezpieczeństwo i efektywność w dostarczaniu kannabinoidów drogą wziewną (**rozdział 3**). Można więc z dużym prawdopodobieństwem założyć, że w przyszłości badania kliniczne znacznie częściej będą wykorzystywać tę alternatywną dla palenia metodę.

Jak to wygląda w Holandii

Holenderski program medycznej marihuany uwzględnia sporo chorób jako głównych wskazań do leczenia (**ich lista – patrz Tabela 5-2**). W odniesieniu do tych dolegliwości istnieje najwięcej dowodów pochodzących z licznych badań klinicznych. Dla wielu pacjentów cierpiących z powodu wymienionych we wskazaniach chorób pomoc, którą niesie konwencjonalna medycyna, jest niewystarczająca albo dlatego, że osiągniany efekt jest zbyt słaby, albo też z powodu zbyt poważnych skutków ubocznych takiej terapii. Choroby te zostały omówione szczegółowo poniżej.

Medyczna marihuana w zasadzie nie leczy tych schorzeń, lecz okazuje się być pomocną w zmniejszaniu towarzyszących im objawów lub też hamowaniu ich postępu. Marihuana może odgrywać też rolę leku potęgującego skutki innych używanych środków lub znoszącego ich działania niepożądane. W Holandii to lekarze decydują, czy terapia medyczną marihuaną może być korzystna dla pacjenta, biorąc pod uwagę charakter postawionej diagnozy, widoczne objawy i inne okoliczności. Wobec tego nie są oni ograniczeni wyłącznie do listy schorzeń, którą prezentujemy poniżej. Lekarz przepisze medyczną marihuanę wtedy, gdy standardowo stosowana terapia oraz zarejestrowane leki nie dają pożądanych efektów albo wykazują zbyt wiele działań niepożądanych.

Przewlekły ból

Przewlekły, dotkliwy ból wydaje się być głównym powodem, dla którego chorzy decydują się na medyczną marihuanę. Istnieją różne rodzaje bólu i nie każdy reaguje na nią w taki sam sposób. Efekty terapeutyczne kannabinoidów wydają się być najsilniejsze w przypadku bólu neuropatycznego, to znaczy takiego, którego powodem są nerwy uszkodzone wskutek urazu lub choroby. Tak jest w przypadku, przykładowo, stwardnienia rozsianego (SM), w którym neurony pacjenta są atakowane przez jego własny układ odpornościowy, albo w fibromialgii, w której nerwy stają się zbyt wrażliwe i nawet delikatny dotyk odbierany jest jako ból. Natomiast ból ostrego (którym jest np. ból pooperacyjny) badania mierzące efekty marihuany wykazują często jej nieskuteczność. Prawdopodobnie można to wytłumaczyć odmienną rolą, jaką endokannabinoidy (**rozdział 4**) pełnią w obu rodzajach bólu.

Badania dotyczące leczenia silnego bólu wskazują, że większość działań niepożądanych konopi jest przez pacjentów tolerowana lepiej niż te, które związane są z dłuższym stosowaniem wysokich dawek konwencjonalnych leków opioidowych. Przewlekły ból neuropatyczny jest powszechną i trudną do leczenia

Medyczna marihuana
nie leczy wymienionych
chorób, ale może
nieść ulgę w ich
objawach albo
zatrzymać ich postęp.



- Przewlekły ból (głównie ból związany z chorobą układu nerwowego, np. uszkodzeniem nerwów, ból fantomowy, neuralgia w obrębie twarzy, ból przewlekły utrzymujący się po wyleczeniu płuca),
- Ból i spazmy mięśniowe lub skurcze związane ze stwardnieniem rozsianym lub uszkodzeniem rdzenia kręgowego,
- Nudności, utrata apetytu, wagi oraz osłabienie związane z chorobą nowotworową lub AIDS,
- Nudności i wymioty związane z chemio- lub radioterapią stosowaną w leczeniu raka, zapalenia wątroby typu C, zakażenia HIV oraz AIDS,
- Zespół Gillesa de la Tourette'a,
- Jaskra oporna na leczenie.

Table 5-2 Główne wskazania do leczenia wedle holenderskiego programu leczenia marihuany.

chorobą, w której opcje terapeutyczne są ograniczone. Dlatego nawet niewielki efekt terapeutyczny osiągnąć za pomocą kannabinoidów może być znaczący dla cierpiących pacjentów. Interesujące jest też, że w pewnych badaniach klinicznych zajmujących się przewlekłym bólem zaobserwowano wybiórczy, korzystny efekt wśród kobiet. To może oznaczać, że niektóre kannabinoidy mogą przynieść ulgę w przewlekłym bólu towarzyszącym chorobom, które występują przede wszystkim u żeńskiej części populacji, takim jak na przykład fibromialgia.

Ponieważ ból przewlekły wiąże się z licznymi trudnościami w leczeniu z użyciem jednego leku, kannabinoidy były często badane w połączeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, w tym silne leki opioidowe, jak np. morfina. Zauważono, że działania kannabinoidów i opioidów mogą się sumować, a ich łączny efekt może nawet być większy od spodziewanego. Ten efekt zwany jest synergią. W jego wyniku dodanie kannabinoidów do już stosowanego leczenia może prowadzić do obniżenia wymaganej dawki leków opioidowych, a zatem zmniejszać ryzyko ich potencjalnie groźnych działań niepożądanych (np. niewydolność oddechowa).

Stwardnienie rozsiane

Liczni pacjenci na całym świecie zażywają marihuanę, aby znaleźć ulgę w bólu, spastyczności oraz w skurczach mięśni, które związane są ze stwardnieniem rozsianym czy uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Istotnie, większość badań klinicznych z lekami na bazie konopi skupiało się na SM. Standardowa terapia zwykle nie oferuje dostatecznego zmniejszenia objawów, a działania niepożądane ograniczają jej stosowanie. W wyniku tego pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane już od dawna poszukiwali alternatywnych sposobów leczenia, które miałyby polepszyć jakość ich życia. Wśród nich znalazła swe miejsce również marihuana. Obecnie istnieje dostateczna ilość dowodów naukowych na to, że zarówno

marihuana, jak i kannabinoidy, przynoszą korzyści w leczeniu związanego z tą chorobą bólu, a także drżenia, spastyczności mięśni i problemów pęcherza moczowego. Jakość snu również ulega znacznemu polepszeniu wskutek zażywania marihuany, zwiększa się nie tylko jego głębokość, ale również długość.

Stwardnienie rozsiane jest jedną z kilku chorób, w których badano długofalowe skutki zażywania kannabinoidów (głównie w formie leku o nazwie Sativex®). Ich wyniki wskazują na to, że u pacjentów nie wytwarza się tolerancja na efekt terapeutyczny tych substancji, a także nie odczuwają oni potrzeby zwiększania dawki z upływem czasu trwania leczenia. Mimo iż dowody z badań klinicznych dowodzące korzyści z leczenia medyczną marihuaną stwardnienia rozsianego są w pewien sposób ograniczone, warto zauważyć, że to samo odnosi się do większości konwencjonalnych leków stosowanych w przypadku tej choroby.

Nudności, wymioty i stymulowanie apetytu

Marihuana skutecznie ogranicza nudności i wymioty związane z chemio- i radioterapią używanymi w leczeniu raka, zapalenia wątroby typu C oraz w zakażeniu wirusem HIV i AIDS. Już w 1986 r. THC - w formie leku o nazwie Marinol® - został zatwierdzony przez amerykańską Food and Drug Administration (FDA) jako środek stymulujący apetyt w przypadku wyniszczenia związanego z utratą wagi u pacjentów z HIV/AIDS. Ponadto Marinol® został również zarejestrowany jako lek przeciwwymiotny dla pacjentów nowotworowych będących w trakcie chemioterapii. Wyniki niektórych badań sugerują, że podanie THC bezpośrednio przed kursem chemioterapii i po nim może dawać większe korzyści niż same, klasycznie stosowane leki.

Jednym z dobrze znanych skutków zażywania marihuany jest silna stymulacja apetytu, znana potocznie jako "gastrofaza". Przejawia się głównie w formie chęci przyjmowania pokarmów zawierających duże ilości tłuszczu i cukru. Spożywanie tak wysokokalorycznych produktów może przyczynić się do wzrostu wagi lub po prostu do przyswojenia odpowiedniej ilości składników odżywczych, co może być kluczową kwestią w walce z niektórymi schorzeniami, jak zespół wyniszczenia towarzyszący AIDS. Mimo iż dostępne są inne leki skuteczne w przypadku nudności, wymiotów czy braku apetytu, całościowy efekt marihuany widoczny we wszystkich trzech dolegliwościach sprawia, że wydaje się ona wyjątkowym środkiem, mogącym w widoczny sposób polepszyć jakość życia pacjentów. Dodatkowo warto zauważyć, że w przypadku nudności i wymiotów podawanie leków drogą doustną często napotyka trudności. Ponieważ marihuana może być podawana drogą wziewną (**rozdział 3**), jest wygodniejsza dla chorych, a ponadto działa znacznie szybciej niż leki stosowane doustnie.

Zespół Tourette'a

Zespół Tourette'a jest dziedziczną chorobą neuropsychiatryczną, która charakteryzuje się tikami ruchowymi (motorycznymi) oraz głosowymi. Liczne anegdotyczne doniesienia dostarczają dowodów, że marihuana może być skuteczna nie tylko w tłumieniu samych tików, ale też towarzyszących chorobie zaburzeń zachowania, jak zaburzenie obsesyjno-kompulsywne (z ang. OCB). Badania kliniczne skupiające się na skutkach działania (czystego) THC w leczeniu zespołu Tourette'a wykazały znaczące zmniejszenie ilości tików bez wywoływania poważnych skutków ubocznych. Ponieważ tiki przyciągają dużą uwagę otoczenia, mają ogromny wpływ na społeczne funkcjonowanie pacjentów z zespołem Tourette'a, zatem nawet niewielki efekt marihuany może być uważany za znaczący. THC może być wobec tego zalecany w leczeniu zespołu Tourette'a u pacjentów dorosłych, kiedy leczenie pierwszej linii nie pozwoliło na zmniejszenie tików.



Jaskra oporna na leczenie

U pacjentów z jaskrą ciągły wzrost ciśnienia wewnątrz gałki ocznej powoduje stopniową utratę wzroku; przy braku skutecznego leczenia doprowadza to w końcu do całkowitej ślepoty. Badania pochodzące już z lat 70. ubiegłego wieku wykazały, że marihuana, zarówno jedzona jak i palona, efektywnie obniża ciśnienie w oku równie dobrze jak standardowe leki. Te udokumentowane efekty działania marihuany sprawiają, że mogłaby ona potencjalnie ratować narząd wzroku przed jego nieodwracalnym zniszczeniem. Mimo iż obecnie istnieją liczne metody leczenia jaskry, wciąż pozostaje ona jedną z głównych przyczyn nieodwracalnej ślepoty na całym świecie. Medyczna marihuana może być zalecana w przypadku, gdy konwencjonalne leczenie nie daje pożądanego efektów. Efekt obniżonego ciśnienia zwykle utrzymuje się przez kilka godzin, zatem leki na bazie konopi będą musiały być przyjmowane w regularnych odstępach czasu.

Inne wskazania

Pacjenci często decydują się na zażywanie konopi na własną rękę z powodu rozmaitych schorzeń bez nadzoru lekarza. Opierając się na dostępnych dowodach naukowych, wyróżnia się trzy potencjalne zastosowania marihuany medycznej, które zasługują na większą uwagę. Zalicza się do nich nowotwory, padaczkę oraz schorzenia psychiatryczne.

Rak

Jak wspomiano powyżej, kannabinoidy mogą odgrywać pewną rolę w leczeniu paliatywnym pacjentów nowotworowych, pozwalając na redukcję uczucia nudności, wymiotów oraz bólu, stymulując apetyt i poprawiając jakość snu. Jednak badania przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych oraz izolowanych komórkach raka pokazują również, że kannabinoidy, przynajmniej w pewnych warunkach, są zdolne do hamowania na różne sposoby wzrostu i rozwoju komórek nowotworowych. Skutkiem owych ekscytujących odkryć jest wzrastająca liczba pojawiających się w Internecie amatorsko nagranych filmików czy opisów pojedynczych przypadków, które głoszą, że marihuana może leczyć raka. Jednak mimo iż badania są obecnie w toku na całym świecie, dotąd nie ma niezbitych dowodów pochodzących z badań klinicznych, które by mogły to potwierdzić. Warto tutaj zwrócić uwagę na potencjalny efekt przeciwnowotworowy wywierany przez terpeny (**rozdział 2**), zarówno przez nie same, jak i w połączeniu z kannabinoidami. Ten temat jak dotąd nie stał się jednak przedmiotem badań klinicznych. A właśnie skumulowany efekt kannabinoidów i terpenów jest zwykle przywoływany jako główna różnica pomiędzy "holistycznymi", ziołowymi preparatami marihuany, a produktami tworzonymi w koncernach farmaceutycznych, zawierającymi tylko pojedyncze kannabinoidy. Ponadto pacjenci stosujący marihuanę we własnym zakresie często używają form podawania lub metod ekstrakcji, które sporo odbiegają od warunków panujących w czasie badań laboratoryjnych lub szpitalnych. Ponieważ istnieje rozbieżność pomiędzy doświadczeniami z kliniki a tymi z prawdziwego życia, rzeczywisty leczniczy potencjał roślinnej marihuany w przypadku różnych rodzajów raka nadal pozostaje niewyjaśniony.

Padaczka

Chociaż padaczka może być dobrze opanowana za pomocą istniejących leków, znacząca liczba osób cierpiących na epilepsję nie może osiągnąć dostatecznej kontroli nad napadami padaczkowymi. Jedną z opcji terapeutycznych, która może być rozważona w trudnych przypadkach, jest interwencja chirurgiczna. Jednak zabieg ten, wymagający znacznej precyzji, łączy się z dużym ryzykiem uszkodzenia mózgu. Dla takich chorych interesującą alternatywą, którą można wypróbować przed poddaniem się operacji, jest leczenie

marihuaną medyczną. Już w roku 1979 badania przeprowadzone na szczurach wykazały przeciwdrgawkowe efekty (czystego) CBD. Później w różnych badaniach na zwierzętach oraz na ludziach z padaczką (przeprowadzonych na małą skalę) CBD przyjmowany w różny sposób okazywał się wpływać na zmniejszenie częstości i głębokości napadów. Dodając do tego fakt, iż CBD nie posiada działań psychoaktywnych, te rezultaty wskazują, że kannabidiol może być kandydatem na lek w różnorodnych typach padaczki u ludzi.

Zaburzenia psychiczne

Kolejnym potencjalnym zastosowaniem kannabinoidów jest leczenie chorób psychicznych, takich jak schizofrenia, niepokój czy zaburzenie dwubiegunowe, choć zagadnienie to dotąd nie do końca zostało zgłębione. Mimo iż długotrwała ekspozycja na THC jest uważana za czynnik ryzyka rozwoju tych zaburzeń, inne kannabinoidy wydają się mieć działanie wręcz odwrotne. W szczególności niedziałający psychoaktywnie CBD wykazuje w tym względzie pewien potencjał, a odmiany konopi (**rozdział 2**) o wysokiej zawartości CBD są obecnie tworzone w wielu miejscach na całym świecie. Badacze sądzą, że CBD może mieć wpływ na mózg na drodze bezpośrednich interakcji z układem endokannabinoidowym (**rozdział 4**). W badaniu, w którym używano czystego CBD, wykazano, że ów mechanizm działania może stanowić o szczególnych właściwościach przeciwpyschotycznych tego kannabinoidu, przy skuteczności porównywalnej ze standardowymi lekami w przypadku leczenia ostrych epizodów schizofrenii.

Ograniczenia i czynniki ryzyka

Marihuany, podobnie jak żadnego innego leku, nie można uznać za całkowicie nieszkodliwą. Poniżej omówiono skrótowo najbardziej istotne czynniki ryzyka związane z jej stosowaniem:

Psychoza

W rzadkich przypadkach zażywanie marihuany może prowadzić do wywołania stanu psychozy u tych osób, które mają ku temu predyspozycje genetyczne. Ze względu na to pacjenci powinni być pod staranną kontrolą psychiatrów podczas stosowania konopi. W szczególności dotyczy to tych osób, u których w rodzinie odnotowywano przypadki chorób psychicznych, przede wszystkim schizofrenii oraz choroby dwubiegunowej.

Choroby serca

Kannabinoidy mają silny, acz krótkotrwały wpływ na częstotliwość bicia serca oraz ciśnienie krwi. Pacjenci z pozytywnym wywiadem w kierunku chorób serca lub zażywający jakiegokolwiek leki kardiologiczne powinni znajdować się pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Ciąża

Istnieją wzmianki wskazujące, że zażywanie marihuany w trakcie ciąży może wpłynąć na rozwój nienarodzonego dziecka. Ponieważ niektóre substancje znajdujące się w konopiach - w tym również THC - przenikają do mleka matczynego, używanie marihuany medycznej nie jest zalecane w trakcie karmienia piersią.

Choroby wątroby

Po zażyciu marihuany wątroba staje się głównym organem zajmującym się przemianami chemicznymi



kannabinoidów, co wynika z jej funkcji oczyszczającej organizm z substancji pochodzących z zewnątrz (metabolizm). Zatem skutki działania marihuany mogą znacząco się różnić w przypadku pacjentów z chorobami wątroby.

Uzależnienie

Wystąpienie uzależnienia w trakcie stosowania marihuany w roli leku jest wybitnie rzadkie. Zalecana dawka stosowana w leczeniu jest zwykle niższa niż ta, która zażywana jest w celach rekreacyjnych, a nadzór nad pacjentem powinien sprawować lekarz. Szczególną ostrożność powinni zachować ci z chorych, którzy byli uzależnieni w przeszłości. Wtedy zaprzestanie stosowania marihuany może spowodować wystąpienie objawów odstawiennych, takich jak łagodne stany niepokoju, nerwowość, bezsenność oraz nudności.



6 | Polityka antynarkotykowa w Polsce

Polskie regulacje prawne dotyczące kwestii posiadania, obrotu i wytwarzania narkotyków, w tym marihuany, należą do jednych z najbardziej restrykcyjnych w Europie. W zakresie polityki antynarkotykowej polski system prawny znajduje się na przeciwległym biegunie niż np. holenderski – przewidując dotkliwie sankcje karne już za samo posiadanie marihuany, nawet w niewielkich ilościach. Polska polityka antynarkotykowa na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat zmieniała się. Początkowo uległa ona znaczącemu zaostrzeniu, aby w ostatnich latach zostać w niewielkim stopniu zliberalizowana. W polskim prawie nie istnieje jednak w dalszym ciągu rozróżnienie takich pojęć jak „narkotyki miękkie” oraz „twarde”. Jakielkolwiek posiadanie środków odurzających zagrożone jest karą pozbawienia wolności.

Kwestię posiadania, obrotu i wytwarzania marihuany początkowo regulowała ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii z 1997 roku. W swym pierwotnym brzmieniu ustawa dopuszczała posiadanie niewielkich ilości środków odurzających lub psychotropowych na własny użytek. Powyższe dotyczyło nie tylko marihuany, ale wszystkich środków, także tzw. „twardych narkotyków”. Z czasem jednakże takie rozwiązanie prawne zostało poddane krytyce przez środowiska polityczne. Wskazywano, że przestępcy zawodowo trudniący się wytwarzaniem narkotyków unikają odpowiedzialności karnej z uwagi na możliwość posiadania narkotyków na własny użytek. W związku z tym z polskiego systemu prawnego nie tylko wyeliminowano możliwość posiadania narkotyków na własny użytek, ale także wprowadzono wyższe kary za wszelkiego rodzaju przestępstwa związane z posiadaniem, obrotem i wytwarzaniem narkotyków.

Aktualnie obowiązuje w Polsce ustawa z dnia 29 lipca 2005 roku o przeciwdziałaniu narkomanii. W rozumieniu ww. ustawy marihuana jest środkiem odurzającym, którego posiadanie – zgodnie z art. 62 – zagrożone jest karą do 3 lat pozbawienia wolności. Odpowiedzialność karna jest złagodzona w przypadku mniejszej wagi (kara do 1 roku pozbawienia wolności) oraz zaostrzona w przypadku posiadania znacznej ilości narkotyków (kara do 10 lat pozbawienia wolności). Ustawa zarazem nie reguluje dokładnie pojęcia „mniejszej wagi” oraz „znacznych ilości”, co w praktyce powoduje kłopoty interpretacyjne. Od 2011 roku istnieje dodatkowa możliwość umorzenia przez prokuratora postępowania karnego w przypadku osoby, która posiadała nieznaczną ilość narkotyków (m. in. marihuany) na własny użytek. Mimo złagodzenia polityki antynarkotykowej posiadanie nawet niewielkiej ilości marihuany dalej stanowi przestępstwo, co też uniemożliwia wielu Polakom wykorzystywanie marihuany w celach medycznych.

W Polsce nie występują także żadne szczególne regulacje dotyczące uprawy konopi i posiadania marihuany w celach zdrowotnych, mimo że regulacja taka jest konieczna. Trybunał Konstytucyjny Rzeczypospolitej Polskiej już w 2014 roku (w sprawie o sygn. 3/15) wskazał, iż parlament winien tak ukształtować prawo farmaceutyczne oraz prawo o przeciwdziałaniu narkomanii, aby umożliwić osobom chorym wykorzystywanie marihuany w celach medycznych.

W Polsce nie występują także żadne szczególne regulacje dotyczące uprawy konopi i posiadania marihuany w celach zdrowotnych, mimo że regulacja taka jest konieczna.



Zalecane lektury dodatkowe

Przegląd wybranych prac naukowych:

Ben Amar M (2006) Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 105(1-2), 1-25

Hazekamp A (2006) An evaluation of the quality of medicinal grade cannabis in the Netherlands. *Cannabinoids*, 1(1), 1-9

Hazekamp A and Grotenhermen F (2010) Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009. *Cannabinoids*, 5(special issue), 1-21

Hazekamp A and Fischesdick JT (2012) Cannabis - from cultivar to chemovar. Towards a better definition of cannabis potency. *Drug Testing and Analysis*, 4, 660-667

Hazekamp A and Heerdink ER (2013) The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(8), 1575-1580.

Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F (2013) The medicinal use of cannabis and cannabinoids; an international cross-sectional survey on administration forms. *Journal of Psychoactive Drugs*, 45(3), 199-210

Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R (2009) Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(10), 515-527

Russo EB (2011) Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163, 1344-1364

Skaper SD, Di Marzo V (2012) Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1607): 3193-3200

Przydatne strony internetowe

Holenderskie Biuro ds. Medycznej Marihuany [Dutch Office of Medicinal Cannabis (OMC)]
www.cannabisbureau.nl

Bedrocan BV www.bedrocan.com

Holenderska Fundacja Medycznej Marihuany i jej Składników jako Leków [Dutch Foundation for Cannabis and its Constituents as Medicine (NCSM)]
www.ncsm.nl

Międzynarodowe Stowarzyszenie na rzecz Kannabinoidów w Medycynie [International Association for Cannabinoid Medicines (IACM)]
www.cannabis-med.org

Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań nad Marihuaną [International Cannabinoid Research Society (ICRS)] www.icrs.co

Kanadyjskie Konsorcjum ds. Badań nad Kannabinoidami [Canadian Consortium for the Investigation of Cannabinoids (CCIC)]
www.ccic.net

Amerykanie za Wolnym Dostępem [Americans for Safe Access (ASA)] www.safeaccessnow.org

Kolofon

© 2016, dr Arno Hazekamp

Niniejszy dokument powstał w ramach samopublikacji.
Podziękowania dla Bedrocan BV oraz Cannabis Science BV
za ich wsparcie.

Tekst: dr Arno Hazekamp

Tłumaczenie i konsultacja: Martyna Hordowicz, Bogdan Jot,
Mateusz Majewski, Mikael A.Kowal

Zdjęcia: Floris Leeuwenberg, Lex van Lieshout, Eppo Karsijns.

Projekt: Marion Fischer, Papyr

E-mail: ahazekamp@rocketmail.com

*Żadna część tego opracowania nie może być kopiowana,
zapisywana w publicznej bazie danych lub publikowana w
żadnej formie, czy to elektronicznej, drukowanej, czy przez
wykonywanie kserokopii, bez uzyskania uprzedniej zgody
wydawcy.*

