

# POTENCIALNI UČINKI KANABINOIDOV

## POTENTIAL EFFECTS OF CANNABINOIDS

AVTOR / AUTHOR:

Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Fakulteta za farmacijo UL,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
borut.strukelj@ffa.uni-lj-si

## 1 UVOD

Konoplja (*Cannabis sativa* L.) je že tisočletja ena od priznanih zdravilnih rastlin. Uporaba indijske konoplje v medicinske namene je bila uradno priznana v svetu do leta 1942, ko so monografijo o indijski konoplji umaknili iz ameriške farmakopeje USP. V medicinske namene so uporabljali predvsem tinkturo, narejeno iz smole ženskih socvetij indijske konoplje, ki vsebuje največji spekter kanabinoidov. Kanabinoidi so prisotni v obeh podvrstah konoplje (*Cannabis sativa* L. ssp. *sativa* in *Cannabis sativa* L. ssp. *indica*), pri čemer je vsebnost psihoaktivnega kanabinoida  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinola v industrijski konoplji pod 0,2 %, v indijski podvrsti pa nad 0,2 %. Na osnovi natančnih spektroskopskih analiz trenutno poznamo več kot 80 strukturnih kanabinoidnih analogov, predvidevajo pa, da je v obeh podvrstah konoplje več kot 130 različnih analogov kanabinoidne strukture z različnimi farmakološkimi delovanji (1). Najpogosteje preiskovani so trije kanabinoidi, ki so količinsko prisotni v konoplji v največjem odstotku. To so  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol (THC), kanabidiol (CBD) in kanabinol

## POVZETEK

Izvlčke konoplje z veliko vsebnostjo kanabinoidov so že stoletja uporabljali v medicinske namene tako v tradicionalni medicini kot tudi v uradnem zdravljenju do začetka druge svetovne vojne. Kasneje izdelkov, ki so vsebovali psihoaktivni delta-9-tetrahidrokanabinol in psihoneaktivna, a farmakološko pomembna kanabinol in kanabidiol, v uradni medicini niso predpisovali do leta 2010, ko je bilo v Evropski uniji registrirano prvo zdravilo na osnovi naravnih kanabinoidov z namenom zmanjševanja spastičnosti pri multipli sklerozi. V teku so raziskave o uporabi standardizirane mešanice naravnih kanabinoidov za lajšanje bolečine, pri epilepsiji, za izboljšanje apetita pri kaheksiji in anoreksiji, za izboljšanje stanja pri možganski kapi in distoniji, opažajo pa tudi posamezne primere zmanjševanja razrasta nekaterih rakavih boleznih, ki pa še niso potrjeni v kliničnih raziskavah.

## KLJUČNE BESEDE:

Kanabinoidi, THC, CBD, bolečina, distonija, multipla skleroza, rak, fibromialgija, kaheksija, epilepsija

## ABSTRACT

Cannabis extracts with high content of cannabinoids have been used for centuries in traditional and official medicine and pharmacy. They were withdrawn from the pharmacopoeia at the beginning of the Second World War and reintroduced in terms of industrial registered medicine in the year 2010 with the indication of spasticity reduction for patients with multiple sclerosis. On-going research studies are in progress in order to confirm the high pharmacological potential of the standardized mixture of natural cannabinoids that can be used for the treatment of pain, multiple sclerosis, epilepsy, stroke, cachexia and anorexia. Even more, some sporadic cases in reduction of solid tumours were observed, however, more clinical studies have to be performed in order to clinically confirm these observations.

## KEYWORDS:

Cannabinoids, THC, CBD, pain, dystonia, multiple sclerosis, cancer, fibromyalgia, cachexia, epilepsy

(CBN). Rastlinski kanabinoidi so farmakološki mimetiki endokanabinoidnih agonistov, med katerimi največkrat ome-



### ALI STE VEDELI?

- da so bila magistralna zdravila z izvlečki konoplje do leta 1942 pogosto prisotna in predpisovana v Evropi in ZDA za lajšanje težav s spanjem, pri glavobolih in zobobolih, kot antitusik in proti slabostim?
- da okvirno 20 milijonov bolnikov v ZDA in EU uporablja pripravke indijske konoplje za lajšanje kroničnih bolečin v okviru samozdravljenja?
- da je edino industrijsko registrirano zdravilo z naravnimi kanabinoidi v uporabi v Evropi od leta 2010 z indikacijo lajšanja spastičnosti pri multipli sklerozi?
- da so leta 2015 podelili intravenski aplikaciji zdravila z naravnim kanabidiolom status zdravila sirote za zdravljenje ishemične encefalopatije pri novorojenčkih?

njajo anandamid in 2-arahidonoilglicerol (2, 3). Učinek kanabinoidov je posledica vezave na endokanabinoidne receptorje, ki se preko proteina G aktivirajo kot transmembranski prenašalci. V osnovi ločimo med receptorji CB1, ki so prisotni v večjem številu v možganih, in receptorji CB2, ki jih je največ v organih in tkivih, povezanih z imunskim sistemom in vaniloidnimi receptorji (VR1), na katere se vežejo CBD in njemu podobni analogi. Receptorje vseh treh tipov pa najdemo praktično v vseh tkivih, zato kanabinoidi izkazujejo številne farmakološke učinke (4).

## 2 INDIKACIJSKA PODROČJA

Farmakološko delovanje kanabinoidov na organizem delimo v dva dela: delovanje na centralni živčni sistem in delovanje na ostale celice, tkiva in organe. Največ znanstvenih publikacij zaobjema študije učinkov kanabinoidov pri preprečevanju bolečine, pri lajšanju težav pri multipli sklerozi, možganski kapi, Alzheimerjevi, Parkinsonovi in Huntingtonovi bolezni, pri diskineziji in distoniji ter pri lajšanju simptomov rakavih bolezni. Največja slabost vseh znanstvenih raziskav pa je pomanjkanje neodvisnih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študij, ki bi nedvoumno dokazovale koristnost izvlečkov konoplje pri zdravljenju oziroma lajšanju težav pri omenjenih bolezenskih stanjih. Tako sicer obstajajo opisani sporadični primeri, ki pa, razen nekaterih indikacijskih stanj, niso dovolj za statistično podprte dokaze zdravljenja (5).

### 2.1 MULTIPLA SKLEROZA

Najpogostejša motnja pri multipli sklerozi, ki je nevrološka bolezen neznanega vzroka, je spastičnost, ki je prisotna v blagi ali težji obliki pri 84 % vseh primerov multiple skleroze. Kot pomoč pri zdravljenju rutinsko uporabljamo mišične relaksanse, ki pa ne izkazujejo zadovoljivega učinka. Pri pregledu uporabe naravnih rastlinskih izvlečkov so že pred več kot sto leti ugotovili, da izvlečki konoplje ugodno učinkujejo na zmanjšanje stopnje spastičnosti pri multipli sklerozi. Ko so leta 1996 ugotovili, da sta za učinek odgovorna tako THC kot CBD, so raziskovalci pričeli s kliničnimi testirani. Z namenom uporabe standardiziranih pripravkov in na osnovi ugodnih rezultatov v kliničnih študijah je družba GW Pharmaceuticals oktobra 2003 pridobila patent (US Patent št. 6630507) za uporabo naravnih kanabinoidov pri zmanjšanju spastičnosti pri multipli sklerozi. Leta 2007 so raziskovalci dokončali obširno randomizirano klinično študijo, ki je zajela 189 bolnikov z razvito multiplo sklerozo, kjer so statistično značilno dokazali učinkovitost standardiziranega izvlečka socvetij konoplje, ki je na posamezni odmerek vseboval 2,5 mg CBD in 2,7 mg THC v mešanici etanola in propilenglikola. Študija je bila zasnovana kot randomizirana, dvojno slepa, multicentrična raziskava, ki so jo izvedli v osmih kliničnih centrih v Veliki Britaniji in štirih centrih v Romuniji. 124 bolnikov je prejelo izvleček, 65 pa placebo. Po šestih tednih študije in statistični obdelavi so dokazali učinkovitost pripravka v primerjavi s placebom, zato sta tako Ameriška agencija za zdravila FDA kot tudi Evropska agencija za zdravila EMA leta 2010 dovolili trženje zdravila s standardiziranim izvlečkom konoplje in vsebnostjo THC in CBD (6).

### 2.2 MOTNJE HRANJENJA

Eden od poznanih učinkov kanabinoidov je stimulacija apetita, kar je pomembno pri različnih vrstah kaheksije, predvsem pri rakavih boleznih in anoreksiji. Povečanje apetita je posledica aktivacije receptorjev CB1, kar so dokazali z vezavo endokanabinoida anandamida, kakor tudi z uporabo antagonista receptorjev CB1 rimonabanta, ki zmanjšuje apetit. Prav rimonabant je bil v EU do leta 2008 registriran kot zdravilo za zmanjševanje debelosti oziroma za preprečevanje metabolnega sindroma, a so ga zaradi povečane stopnje depresivnosti in verjetnosti k samomoru umaknili s tržišča. Trenutno poteka multicentrična klinična študija za uporabo kanabinoidov pri lajšanju anoreksičnih sindromov. Prav pri anoreksiji je pomemben psihološki učinek kanabinoidov, kjer je izguba telesne mase le posledica in zunanji znak porušenega psihičnega ravnovesja (7).

## 2.3 GLAVKOM

Vzrokov glavkoma je več, a vsi so povezani z zvišanim intraokularnim tlakom, kar sčasoma vodi do ireverzibilne izgube vida. Glavkom je v Evropi poglaviti vzrok izgube vida pri odrasli populaciji. Ocenjujejo, da okoli 2 milijona bolnikov trpi za raznimi oblikami glavkoma. Kanabinoidi znižujejo intraokularni tlak z vezavo na ciliarne kanabinoidne receptorje, kar posledično zmanjšuje napolnjenost zrkla s tekočino. Kanabinoidi v povprečju znižujejo intraokularni tlak za okoli 25–30 %, žal pa je učinek kratkotrajen in po 3–4 urah izzveni. To bi v praksi pomenilo, da je potrebno večkrat dnevno aplicirati pripravek s kanabinoidi v obliki peroralnih pripravkov, kar pa bi gotovo vplivalo na druge učinke kanabinoidov, zato trenutno ni zdravila na osnovi kanabinoidov za lajšanje simptomov pri glavkomu (8).

## 2.4 DISTONIJA IN DISKINEZIJA

Endokanabinoidni receptorji CB1R in CB2R so močno zastopani v bazalnih ganglijah, kar kaže na njihovo pomembno vlogo pri normalni motorični funkciji, zato lahko kanabinoidi, ki delujejo kot agonisti obeh receptorjev, lajšajo simptome pri motnjah motorike. Receptorji CB1 so prekomerno izraženi v nevronih GABA v striatumu, v presinaptičnih koncih globus pallidusa, v substanci nigri, obenem pa so prisotni v prenosnih poteh v možgansko skorjo in iz skorje kakor tudi v subtalamičnih jedrih. Tako naj bi eksogeni kanabinoidi v obliki naravne mešanice pozitivno vplivali na distonične in diskinezične motnje. Opažajo, da se po peroralni aplikaciji olja iz ženskih socvetij indijske konoplje z dodatkom olja iz industrijske konoplje bistveno zmanjša pogostost in jakost nehotenih gibov (tikov). Pri tem so poleg kanabinoidov, ki se vežejo na receptorje tipa CB, pomembni tudi kanabinoidi CBD, ki se vežejo na vaniloidni tip kanabinoidnih receptorjev, zato je smiselna kombinacija obeh vrst olj iz ženskih socvetij. Obenem pa se z zmanjšanjem psihoaktivnih kanabinoidov, predvsem THC, bistveno zmanjšajo neželeni učinki. Raziskovalci opažajo, da se tudi pogostost nehotenih gibov – tikov, ki jih opisujemo kot Tourettov sindrom, zmanjša za okoli 30 % po peroralni ali inhalacijski uporabi kanabinoidnih pripravkov (9–11).

## 2.5 EPILEPSIJA

Prav pripravki z naravnimi kanabinoidi naj bi v bodočnosti predstavljali potencialno učinkovita zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov. V nekaterih državah ZDA so na voljo že galenska in magistralna zdravila, ki jih zdravniki predpisujejo epileptičnim bolnikom. V nedavni metaanalizi so raziskovalci sicer ugotovili, da je le malo študij, ki bi do-

kazovale klinično uporabnost kanabinoidov, predvsem psihoneaktivnega kanabidiola, po drugi strani pa je veliko znanstvenih zapisov o sporadičnih primerih bistvenega izboljšanja epileptičnega statusa po uporabi izvlečkov indijske konoplje. Verjetno gre učinek pripisati mešanici več naravnih kanabinoidov, kar pa s farmacevtskega stališča otežuje pripravo standardiziranega končnega pripravka (12).

## 2.6 NAVZEJA IN BRUHANJE

Antiemetično delovanje naravnih kanabinoidov je ena od najbolj poznanih indikacij za uporabo izvlečkov indijske konoplje. Od konca 19. stoletja do sredine 20. stoletja so številne lekarne v ZDA in Evropi izdelovale tinkture, ki so vsebovale izvlečke smole ženskega socvetja indijske konoplje. Na živalskih modelih so raziskovalci dokazali, da je za antiemetično delovanje pomembna aktivacija receptorjev CB1, saj antagonist rimonabant poveča stopnjo navzeje in bruhanja. Po drugi strani pa deluje antiemetično tudi kanabidiol, ki se ne veže na receptorje CB, ampak na vaniloidne receptorje, kar kaže na kompleksnost mehanizma preprečevanja navzeje. Trenutno so za preprečevanje slabosti, predvsem pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, pri bolnikih, ki so obsevani, ali pri kirurških posegih, na voljo antagonisti serotoninjskih receptorjev 5HT3, kot na primer ondansetron, ki pa izkazuje več neželenih učinkov kot kanabinoidi. Glede na različen molekularni mehanizem delovanja bi bilo smiselno razviti kombinirano zdravilo, ki bi vsebovalo tako ondansetron kot CBD in THC (13).

## 2.7 MOŽGANSKA KAP

Za možgansko kap je značilna motnja v osrednjem živčevju, pri kateri je zaradi nezadostne oskrbe možganov s krvjo njihovo delovanje moteno za več kot 24 ur. Posledica ishemije je motnja v delovanju in prenosu živčnih impulzov ter manjša ali večja nekrotična lezija. Pri reperfuziji in okrevanju nastane na območju lezij veliko provnetnih mediatorjev in kisikovih radikalov, zato je poleg preprečevanja nastajanja novih krvnih strdkov smiselno čim bolj zmanjšati vnetno območje in poskušati odstraniti vzrok kapi. Kanabinoidi so se v kontroliranih eksperimentalnih pogojih z uporabo živalskih modelov izkazali kot učinkoviti aktivatorji receptorjev CB1, kar vodi do zaviranja sproščanja glutamata in vnetnih citokinov, zmanjšanja koncentracije intracelularnega kalcija, ki pri možganski kapi močno naraste, ter aktivacije hipotermije, kar dodatno ugodno vpliva na regeneracijo lezije v možganih. Prav farmakološko izzvana hipotermija je na živalskih modelih pokazala velik potencial pri preprečevanju sekundarnih žarišč kapi oziroma pri hi-

trejši povrnitvi v osnovno fiziološko stanje pri manjših kapeh (14). Obstajajo tudi študije, kjer so raziskovalci opazili, da se z zaviranjem receptorjev CB1 obseg kapi zmanjšuje, kar je prav nasprotno od rezultatov ostalih raziskovalnih skupin. Razlaga leži verjetno v uporabi nestandardiziranih izvlečkov z zelo različno vsebnostjo kanabinoidov, ki lahko aktivirajo različne kanabinoidne receptorje (15).

## 2.8 BOLEČINA

Kronična bolečina predstavlja znatno breme zdravstvenega sistema, saj naj bi zaradi nevropatičnih bolečin, bolečin v mišicah in kosteh oziroma kroničnih glavobolov v Evropi trpel vsak tretji odrasli bolnik, ki si lajša bolečine največkrat z nesteroidnimi analgetiki, neredko pa nelegalno poseže tudi po kanabinoidnih pripravkih. Tako po izsledkih raziskave, ki so jo naredili zdravniki v ZDA, 38 milijonov bolnikov trpi za močnimi kroničnimi bolečinami, od tega pa si 10 milijonov pomaga z izvlečki indijske konoplje, največkrat v obliki kajenja ali peroralnih pripravkov, dva milijona pa uporablja sintezne kanabinoidne analoge. Ko so leta 1988 odkrili prvi kanabinoidni receptor (CB1) na površini nekaterih celic v telesu, je postal mehanizem lajšanja bolečine bolj razumljiv. Leta 1993 so odkrili tudi drugi tip kanabinoidnega receptorja CB2. Receptor CB1 je še posebej pogosto izražen v okolici nociceptivnega živčnega sistema v možganih in hrbtenjači kakor tudi v perifernem živčnem sistemu. Nasprotno je največ receptorjev CB2 izraženih v limfnem imunskem sistemu, zato je razumljivo, da deluje mešanica naravnih kanabinoidov protibolečinsko in protivnetno. Z odkritjem endokanabinoidov je molekularni mehanizem delovanja kanabinoidnega sistema dobil nove razsežnosti. Sedaj ga nekateri raziskovalci opisujejo kot sistem za »relaksacijo, hranjenje, spanje in zaščito« (16, 17). Endokanabinoidni sistem v več točkah sinergistično sovпада z endorfinsko-enkefalinskim sistemom.

Protibolečinski učinek naravnih kanabinoidov so dokazali v različnih kliničnih študijah. Tako je Abrams s sodelavci (18) leta 2007 izvedel študijo na 50 bolnikih z okužbo z virusom HIV in dokazal 30-odstotno učinkovitost pri zmanjševanju bolečine in hiperalgezije. V kliničnih študijah so različni raziskovalci uporabljali tako mešanico kanabinoidov kot posamezne kanabinoide naravnega ali sinteznega izvora. Največ študij je bilo opravljenih z registriranim zdravilom, ki vsebuje 2,7 mg THC in 2,5 mg CBD na posamezni odmerek. Ugotovili so izboljšanje stanja pri pooperativnih bolečinah, pri bolečinah zaradi revmatizma, nevropatičnih bolečinah in bolečinah neznanega vzroka. Zanimivo pa je, da študija z istim zdravilom pri ugotavljanju uspešnosti zmanjševanja bolečine pri rakavih bolnikih ni pokazala zna-

čilnih statističnih vrednosti v primerjavi s placebom. Študijo bodo razširili z novim naborom bolnikov, saj je v praksi nedvoumno dokazan analgetični učinek kanabinoidov pri bolečinah zaradi raka. Raziskovalci predvidevajo, da je za večji učinek pomembna čim večja raznolikost naravnih kanabinoidov, čeprav so dodobra raziskane le lastnosti THC, CBD in CBN (19).

## 2.9 KANABINOIDI IN RAKAVE BOLEZNI

V zadnjih nekaj letih rakavi bolniki množično posegajo po izvlečkih indijske konoplje kljub temu, da je šele 15. 3. 2016 z Uredbo o spremembi razvrstitve prepovedanih drog postal izvleček indijske konoplje s kanabinoidi uradno dovoljen v Sloveniji. Trenutno torej v Sloveniji ni na voljo industrijskega zdravila z mešanico naravnih kanabinoidov kakor tudi ne magistralno ali galensko izdelanih zdravil na osnovi izvlečka indijske konoplje, pa kljub temu neuradna statistika kaže, da je v zadnjih dveh letih vsaj 3000 rakavih bolnikov poseglo po nelegalnih izvlečkih s kanabinoidi. To pomeni za bolnika veliko varnostno tveganje kakor tudi finančno breme. Velikokrat so rakavi bolniki nenatančno in zavajajoče informirani s strani prodajalcev ilegalnih izvlečkov o čudežni moči indijske konoplje in z obljubami o ozdravitvi. Na osnovi dosedanjih raziskav in opažanj lahko trdimo, da izvlečki indijske konoplje bistveno vplivajo na kakovost življenja pri rakavih bolnikih glede zmanjšanja navzeje, težav s spancem, bolečin in motenj hranjenja, da pa bi v veliki meri izvlečki zdravili raka, še ni dovolj dokazov. Res je, da so v Sloveniji in v razvitem svetu evidentirali vsaj 40 primerov izginotja raka prostate po uživanju naravnih kanabinoidov, prav tako beležimo dolgotrajno preživetje pri nekaterih bolnikih z neoperativnim glioblastomom, nedrobnoceličnim pljučnim rakom in rakom na debelem črevesu, a na področju zdravljenja raka primanjkuje kakovostnih kliničnih raziskav. Že pred dobrim desetletjem sta raziskovalni skupini dr. Di Marza in dr. Guzmana objavili zelo obetajoče študije o antiproliferativnih učinkih kanabinoidov na celične linije pljučnega adenokarcinoma in na živalskih modelih z induciranim tumorjem. Opazili so selektivno inhibitorno delovanje na rast rakavih celic, ne pa v kontroli fiziološko normalnih celic (20, 21). Do podobnih rezultatov so prišli tudi raziskovalci pod vodstvom dr. Contrerasa, ki so opazili selektivno zavirajoč učinek naravnih kanabinoidov na rast celic raka prostate. Učinek se je izničil z dodatkom antagonista receptorja CB1 (SR141716), kar kaže na to, da imajo celice raka prostate veliko receptorjev CB1, preko katerih kanabinoidi aktivirajo apoptozo rakavih celic. Ali gre za posredno ali neposredno sprožitve, še ni popolnoma jasno. Do podobnih rezultatov so prišli tudi onkologi pri



nekaterih bolnikih z rakom prostate, ki pa obenem opažajo, da se pri heterogeni populaciji rakavih celic učinek kaže le na tistih, ki so na kanabinoide občutljive, ki imajo torej izraženih veliko receptorjev CB1 (22). Potrebno bo izvesti kakovostne klinične raziskave, da bomo z gotovostjo lahko trdili, da naravni kanabinoidi v sistemu *in vivo* res uničujejo nekatere rakave celice, nedvoumno pa je, da kanabinoidi bistveno pozitivno vplivajo na kakovost življenja pri rakavih bolnikih v napredovalem stadiju (23).

## 3 SKLEP

Naravni kanabinoidi izkazujejo številne farmakološke učinke, od protibolečinskega delovanja, lajšanja simptomov pri možganski kapi, do lajšanja težav pri nevroloških motnjah, kaheksiji in anoreksiji. Pomembna je kombinacija različnih kanabinoidov, ne le psihoaktivnega THC, ki se nahajajo tako v indijski konoplji kot tudi v industrijski konoplji, ki pa praktično ne vsebuje THC. Pri proučevanju bolezenskega stanja nekaterih bolnikov z rakom, predvsem rakom prostate in glioblastomom, so opazili zmanjševanje obsega rakavih tvorbo, a gre le za sporadične primere, zato je bistveno prezigodaj trditi, da naravni kanabinoidi zdravijo raka. Farmacevti moramo zato svariti pred pretiranim navdušenjem pri vsestranski uporabi izvlečkov iz konoplje, čeprav ji zdravilnosti res ne gre odrekati. Potrebne so intenzivne klinične raziskave, da bomo potrdili ali ovrgli opažanja in predpostavke. Vsekakor pa si moramo prizadevati, da postanejo izdelki, ki vsebujejo naravne kanabinoide, standardizirana industrijska, galenska ali magistralna zdravila, ki bodo našla svoje mesto v materiji mediki, nikakor pa naj se preko legalizacije izdelki z naravnimi kanabinoidi ne uporabljajo v rokah laikov za zdravljenje resnih bolezni.

## 4 LITERATURA

1. El-Alfy AT. Antidepressant-like effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 95: 434-442.
2. Devane WA, Hanus L, Breuer A et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
3. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83-90.
4. Latorre JGS, Schmidt EB. Cannabis, Cannabinoids and Cerebral Metabolism: Potential Applications in Stroke and Disorders of the CNS. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17: 72-79.
5. Cabral GA, Rogers TJ, Lichtman AR. Turning Over a New Leaf: Cannabinoid and Endocannabinoid Modulation of Immune Function. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015; 10: 193-203.
6. Collin C, Davies P, Mutiboko IK. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 290-296.
7. Hao SZ, Avraham Y, Mechoulam R et al. Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 392: 147-156.
8. Sun X, Xu CS, Chadha N et al. Marijuana for Glaucoma: A Recipe for Disaster or Treatment? *Yale J Biol Med* 2015; 88: 265-269.
9. Koppel B.S. Cannabis in the treatment of Dystonia, Sykinesias and Tics. *Neurotherapeutics* 2015, DOI10.1007/s13311-015-0376-4.
10. Fernandez-Ruiz J. Endocannabinoids and motor disorders. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 1029-1040.
11. Consroe P, Sandyk R, Snider RS. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Inter J Neurosci* 1986; 30: 277-282.
12. Devinsky O, Cilio MR, Cross H et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55: 791-802.
13. Bolognini D, Rock E, Cluny N et al. Cannabidiolic acid prevents vomiting in *Suncus murinus* and nausea-induced behaviour in rats by enhancing 5-HT(1A) receptor activation. *Br J Pharmacol* 2013; 168: 1456-1470.
14. Sommer C, Paven FJ. Neuroprotective cannabinoid receptor antagonist SR141716A prevents downregulation of excitotoxic NMDA receptors in the ischemic penumbra. *Acta Neuropath* 2006; 112: 277-286.
15. Zhang M. Modulation of the balance between cannabinoid receptors activation during cerebral ischemic reperfusion injury. *Neuroscience* 2008; 152: 753-760.
16. Gibson SJ. Global year against pain in older person. *Expert Rev Neurolog* 2007; 7: 627-635.
17. Karsak M, Gaffal E, Date R et al. Attenuation of allergic contact dermatitis through the endocannabinoid system. *Science* 2007; 316:1494-1497.
18. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 258-266.
19. Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic agents. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 101-122.
20. Bifulco D, Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: a call for further research. *Nat Med* 2002; 8: 547-550.
21. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 745-755.
22. Orellana-Serradell O, Poblete CE, Sanchez C et al. Proapoptotic effect of endocannabinoids in prostate cancer cells. *Oncology Rep* 2015; 33: 1599-1608.
22. Abrams DI, Guzman M. Cannabis in Cancer Care. *Clin Pharmacol Therapeut* 2015; 97: 575-586.

