

ZDRAVSTVENO VELEUČILIŠTE, ZAGREB

ZORAN LONČAR, KREŠIMIR ROTIM

BOL, PETI VITALNI ZNAK

Izdavač
ZDRAVSTVENO VELEUČILIŠTE
Mlinarska cesta 38, 10000 Zagreb
<http://www.zvu.hr>

Za izdavača
Izv. prof. dr. sc. Krešimir Rotim

Biblioteka
"Udžbenici i priručnici Zdravstvenog veleučilišta"
Svezak 74.

Urednik biblioteke
Prof. dr. sc. Predrag Keros

Lektor
TEKSTURA - Obrt za lekturu i usluge u izdavaštvu

Recenzenti
Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes
Doc. dr. sc. Igor Filipčić, prof. v.š.
Doc dr. sc. Silvio Bašić, prof. v.š.

Ilustracije
Arhiva autora

Copyright © 2016. Zdravstveno veleučilište Zagreb

Sva prava pridržana.
Nijedan dio ove knjige ne smije se reproducirati ni prenositi
ni u kakvom obliku niti ikakvim sredstvima, elektroničkim
ili mehaničkim, fotokopiranjem, snimanjem ili umnažanjem u bilo kojem
informatičkom sustavu za pohranjivanje
i korištenje bez prethodne suglasnosti vlasnika prava.

CIP zapis dostupan u računalnom katalogu Nacionalne i sveučilišne knjižnice
u Zagrebu pod brojem 000944354.

ISBN 978-953-6239-54-2
Grafičko oblikovanje: studiog6h8
Tisak: Printera

ZORAN LONČAR, KREŠIMIR ROTIM

Bol, peti vitalni znak



ZDRAVSTVENO VELEUČILIŠTE, ZAGREB

ZAGREB, 2016.

22.**INDIJSKA KONOPLJA –
NOVA NADA ZA NEIZLJEĆIVE****ŽELJAN MALEŠ, MIRZA BOJIĆ, LIDIJA BACH-ROJECKY**

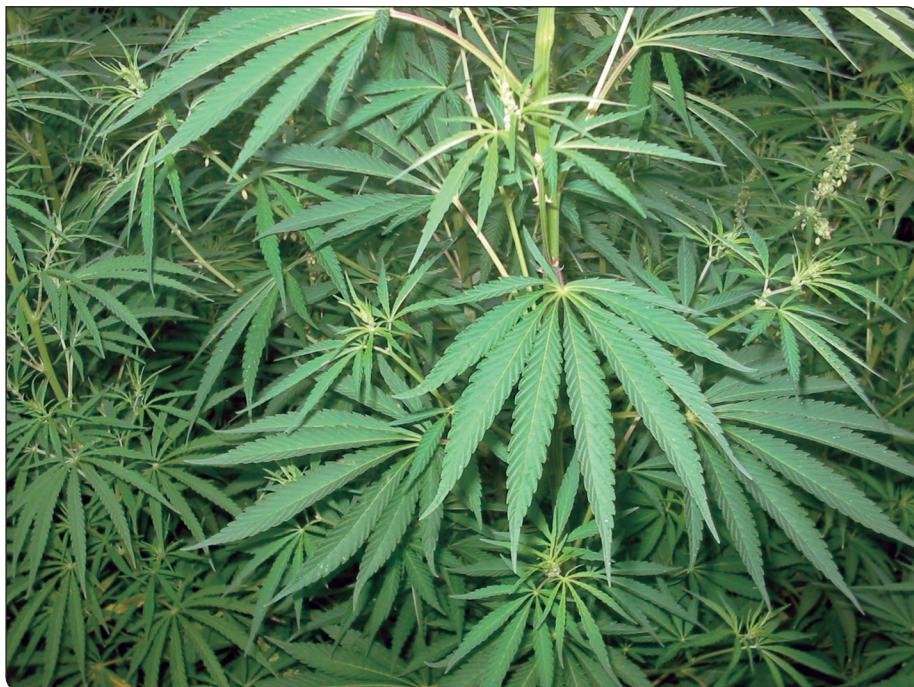
Djelovanje indijske konoplje poznato je tisućljećima. Njezine glavne su sastavnice kanabinoidi, prvenstveno tetrahidrokanabinol (THC). THC se vezuje za kanabinoindne receptore u središnjem živčanom sustavu, kao i na periferiji, oponašajući djelovanje endogenih kanabinoida. Od farmakoloških učinaka opisani su: blaga euforija i pojačana percepcija, mišićna relaksacija, kao i povećanje srčane frekvencije, te modulacija imunosnog odgovora. Učinci poput povećanog teka, smanjenja mučnine i kronične boli doveli su do primjene kanabinoida u medicinske svrhe.

Proteklih nekoliko godina vodila se društvena rasprava o legalizaciji marijuane u liječenju nekih bolesti (tumori, multipla skleroza, epilepsija, SIDA). Njezina je legalizacija stručno, društveno i ekonomsko pitanje i izvan je opsega ovog rada. U ovom poglavlju prikazat će se farmakobotanička obilježja marijuane, farmakološke karakteristike aktivnih sastavnica s naglaskom na THC te farmakoterapijski potencijal u liječenju kronične boli.

FARMAKOBOTANIČKA OBILJEŽJA

Indijska konoplja – *Cannabis sativa* L. subsp. *indica* (Lam.) E. Small et A. J. Cronquist pripada porodici Cannabaceae (konoplje). To je jednogodišnja dvodomna zeljasta biljka visoka 1 do 2,5 m. Listovi su dlanasti, sastavljeni od pet do sedam dugih i zašiljenih listaka, pilastog ruba, dlakavi, s gornje strane točkasti od žljezdica (slika 1). Neugledni jednospolni cvjetovi imaju šiljaste ovršne listiće i srasle lapove koji obavijaju plodnicu tučka. Plodovi su oraščići veličine oko 4 mm. Ova vrsta koja raste u Indiji uzgaja se radi sastavnica narkotičkog djelovanja. U prometu se razlikuje više vrsta ove biljne droge*, poznate pod nazivom *Herba cannabis indicae* – marijuana. Oficinalne su samo droge koje su skupljene u toplijim krajevima i predstavljaju vršne cvatuće dijelove ženske biljke s nešto plodova i listova. Vršci su smeđezeleni, slijepljeni od izlučene smole. Hašiš je smola koja se odjeljuje od vršaka biljke. To je smeđecrna masa koja grijanjem postaje ljepljiva. U smoli uz druge sastavnice ima i hlapljivih terpena (eteričnog ulja s glavnom sastavnicom kariofilen oksidom), koji psima tragačima pomažu otkriti drogu. Hašiš se za tržište oblikuje u šipke ili ploče.

* Biljne droge (ljekovite droge ili drogel) ljekovite su sirovine biljnog i životinjskog, a rijde mineralnog podrijetla.



Slika 1. Indijska konoplja (<https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabaceae>)

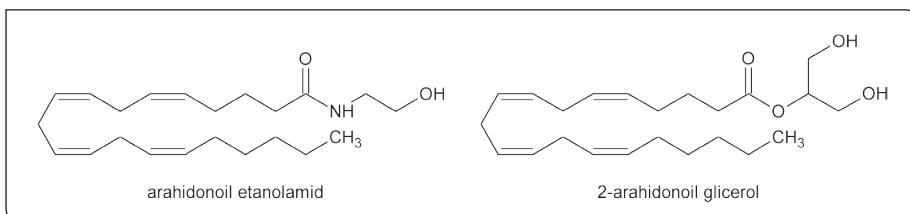
U smoli, listovima i prcvjetnim listovima ženskih cvjetova ima lipofilnih kanabinoida (terpenskih fenola), od kojih je najaktivniji benzotetrahidropiran Δ^9 -tetrahidrokanabinol (THC) kojem se pripisuju farmakološki učinci. Kanabinoidi nastaju metabolizmom geranilpirofosfata. Biljke u toplijim krajevima sadrže 1 do 6 % THC-a, a za tekstilnu industriju ispod 0,3 % THC-a. Hašiš sadrži do 20 % THC-a, a ulje (ekstrakt) hašiša i do 50 % THC-a. Do početka cvatnje prevladava kanabidiolska kiselina i tetrahidrokanabinolska kiselina, a tijekom cvatnje nastaju kanabidiol, kanabinol i THC. Premda nemaju psihoaktivno djelovanje, mogući farmakološki učinci ostalih kanabinoida, posebice CBD-a, intenzivno se istražuju. Svi su navedeni spojevi nestabilni i prelaze u stabilni kanabinol. U roku od godine dana psihotropno djelovanje smanjuje se za 75 %. Promjene se odvijaju i u živoj biljci ovisno o zemljopisnim i klimatskim uvjetima, a nakon skupljanja ovise o načinu sušenja i čuvanja (1, 2).

FARMAKODINAMIKA KANABINOIDA

Premda je učinak kanabinoida bio poznat dulje od tisućljeća, THC je izoliran i kemijski karakteriziran tek 1964. godine. THC je kiralna molekula s dva asimetrična C-atoma. S vremenom je opisana uloga endokanabinoidnog sustava i endogenih kanabinoida.

Otkriće i kloniranje kanabinoidnih receptora tipa 1 (CB1) 1990., a tipa 2 (CB2) 1993. godine omogućilo je razumijevanje fiziološke funkcije endokanabinoidnog sustava te njegove potencijalne uključenosti u različite patofiziološke procese. CB receptori jesu membranski receptori spregnuti s G-proteinima. CB1 receptor primarno je distribuiran na membranama neurona u središnjem i perifernom živčanom sustavu, dok je CB2 receptor dokazan periferno na imunosnim stanicama. Danas je poznato da su CB1 receptori prisutni i na membranama stanica perifernih tkiva, dok se CB2 receptori nalaze i na membranama neurona.

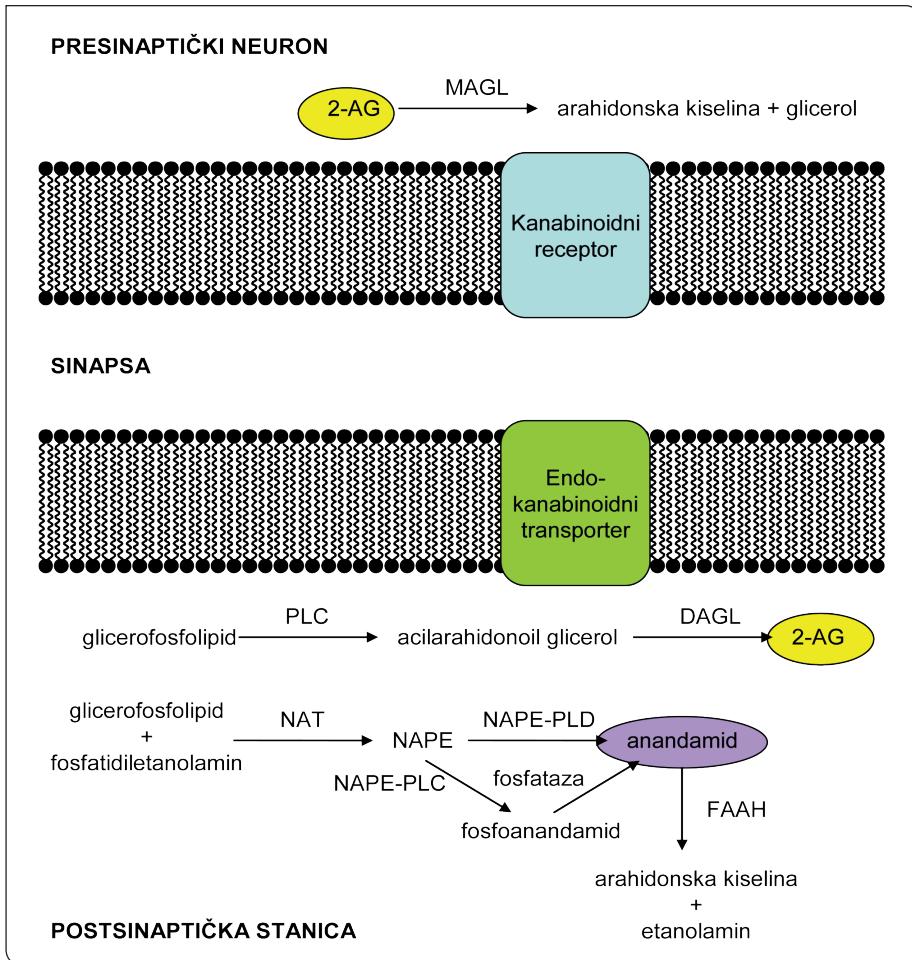
Glavna je odlika THC-a lipofilnost, a odražava se kako na farmakodinamiku tako i na farmakokinetiku. Kao fiziološki agonist receptora CB1 otkriven je arahidonoil etanolamid odnosno anandamid – prvi endokanabinoid (slika 2.). Na razini CB2 receptora utvrđeno je da je fiziološki ligand ester 2-arahidonoil glicerol (2-AG).



Slika 2. Endokanabionidi

Preteča je u sintezi anandamida N-acil-fosfatidiletanolamin (NAPE) koji nastaje kondenzacijom glicerofosfolipida i fosfatidiletanolamina djelovanjem N-aciltransferaze (slika 3). Anandamid nastaje hidrolizom iz N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE) djelovanjem enzima NAPE-selektivne fosfolipaze D (PLD) ili preko fosfoanandamida katalitičkim djelovanjem NAPE-fosfolipaze C (PLC) i fosfataze. Djelovanjem fosfolipaze C glicero-fosfolipid se prevodi u acilarahidonoil glicerol iz kojeg, djelovanjem di-acilglicerol lipaze (DAGL) nastaje 2-arahidonoil glicerol. Biosinteza endokanabinoida odvija se u neuronima kao odgovor na poticaj. Važnu ulogu u tome ima kalcij, čija se koncentracija unutar postsinaptičke stanice povećava kao odgovor na djelovanje ekscitacijskog neurotransmitora, primjerice glutamata. Izlučeni anandamid i 2-arahidonoil glicerol vežu se na endokanabionoidni receptor CB1 na presinaptičkom neuronu te inhibiraju oslobađanje glutamata, GABA-e i drugih neurotransmitora u sinaptičku pukotinu. Zbog toga se endokanabinoidi nazivaju i retrogradnim sinaptičkim glasnicima. Razgradnja anandamida odvija se u postsinaptičkoj staniči djelovanjem hidrolaze viših masnih kiselina (FAAH), odnosno u presinaptičkoj staniči djelovanjem monoacilglicerol lipaze (MAGL). Razgradni je produkt endokanabinoida arahidonska kiselina, jak medijator upale.

Endokanabinoidni sustav prisutan je u cerebralnom korteksu, hipotalamusu, hipokampusu, ventralnom tegmentalnom području, supstanciji nigri i cerebellumu. Uloga mu je u različitim dijelovima mozga različita, a njegova lokalna aktivacija na stimulus služi za uspostavljanje homeostaze (3, 4). Endokanabinoidni sustav prisutan je i u regijama mozga uključenima u nocicepciju, poput periakveduktalne sive tvari, rostralne ventralne jezgre i dorzalnog roga kralježnične moždine. Aktivnost sustava povećava se uslijed akutne боли, stresa, ali i u modelima kronične боли.



Slika 3. Biosinteza i razgradnja endokanabinoida

Farmakološki učinak anandamida i 2-arahidonoil glicerola sličan je THC-u. Anandamid je parcijalni agonist CB1 i CB2 receptora i pokazuje smanjenu intrinzičku aktivnost i afinitet za CB2 u odnosu na CB1. 2-AG, čije su koncentracije u mozgu 170 puta veće od koncentracija anandamida, pravi je agonist CB receptora.

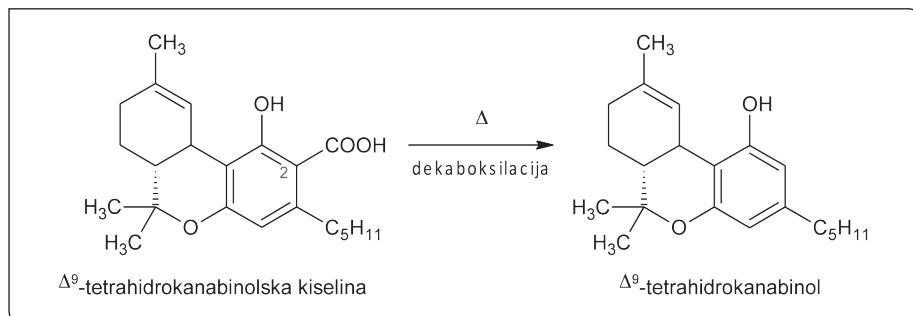
THC je parcijalni agonist CB1 i CB2 receptora, a većinu farmakoloških učinaka ostvaruje preko CB1 receptora na presinaptičkim neuronima posredujući inhibiciju, ali i stimulaciju lučenja neurotransmitora, što objašnjava i ekscitirajuće i depresorno djelovanje THC-a na ponašanje. Kanabidiol je inverzni agonist CB receptora i blokira staničnu signalizaciju.

Na animalnim modelima pokazano je da selektivna aktivacija CB1 receptora posreduje antiemetički učinak i smanjenje intraokularnog tlaka, kao i poboljšanje kliničkih znakova u multiple skleroze, dok selektivna aktivacija CB2 receptora rezultira smanjenjem upale. Antinociceptivno djelovanje posljedica je aktivacije obaju tipova kanabinoidnih receptora. Njemu pridonose i učinci preko drugih nekanabinoidnih receptora uključenih u prijenos bolnih podražaja (npr. vaniloidni receptor). Osim izravnih agonista središnjih i/ili perifernih CB receptora, intenzivno se istražuju mogućnosti posrednog djelovanja na endokanabinoidni sustav. Inhibicija enzima razgradnje FAAH i MAGL omogućuje duže djelovanje endokanabinoida sintetiziranih „na poticaj“, čime se postiže usmjerena aktivacija CB receptora.

FARMAKOKINETIKA KANABIONIDA

Indijska konoplja sadrži više od 400 spojeva, od čega više od 60 kanabinoida. Kanabinoidi se mogu primijeniti oralno, sublingvalno i topikalno; mogu se pušiti, inhalirati, miješati s hranom ili uzeti kao čaj. Glavna je sastavnica THC, koji izložen zraku, svjetlu i toplini prelazi u kanabinol. Pirolizom (pušenjem) nastaje više od 2000 različitih spojeva. Većina farmakokinetičkih ispitivanja provedena je za THC (3, 4).

S aspekta *apsorpcije*, pušenje je glavni način primjene konoplje jer omogućava brzo djelovanje zbog brzog dotoka aktivnih tvari u CNS. Suha droga obično sadrži oko 3 % THC-a i deset puta manje kanabinola. Smatra se da kanabinol inhibira enzime citokrom P450 uključene u metabolizam THC-a, čime mu se produžuje djelovanje. Prilikom skupljanja indijska konoplja ima male količine THC-a. Pušenjem se karboksilna kiselina THC-a gotovo u potpunosti dekarboksilira i prelazi u THC (slika 4).



Slika 4. Nastajanje THC-a pirolizom

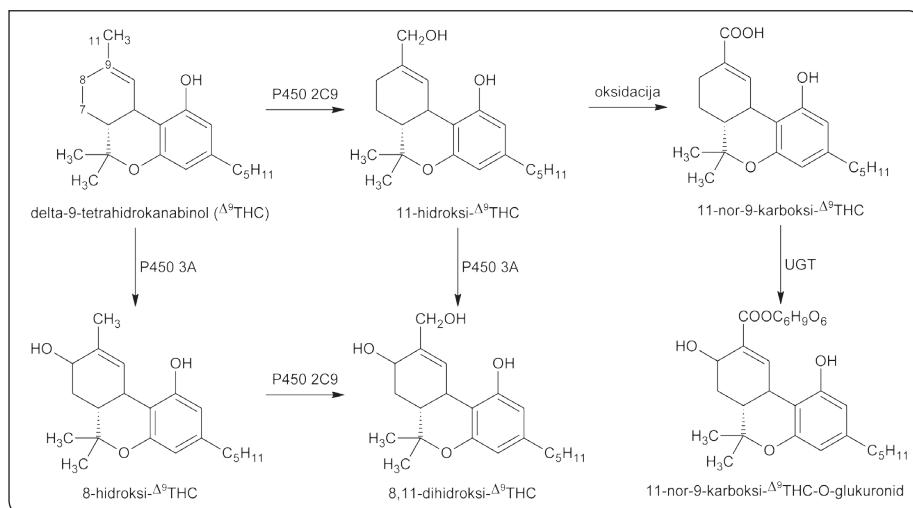
Bioraspoloživost THC-a nakon pušenja varira, u načelu je manja od 60 %. Vršne koncentracije postižu se brzo nakon primjene (desetak minuta), kao i eliminacija. THC se ovisno o koncentraciji ne može dokazati u krvi 12 do 27 sati nakon jednokratne primjene.

Oralna bioraspoloživost THC-a znatno je niža u odnosu na pušenje i iznosi 4 do 20 %, što se pripisuje metabolizmu prvog prolaza, a maksimalna koncentracija postiže se četiri do šest sati nakon primjene. Na tržištu ju dostupno konopljino ulje i drugi proizvodi kao što je čokolada sa sjemenkama konoplje. Valja imati na umu da je sadržaj THC-a u takvim proizvodima minimalan. Konopljino ulje, koje je dostupno i na hrvatskom tržištu, primarno se primjenjuje zbog visokog sadržaja esencijalnih aminokiselina te linolenske i linoleične kiseline.

Kako bi se izbjegao metabolizam prvog prolaza, THC se može primjenjivati i oromukozalno. Jedan je od standardiziranih ekstrakata Sativex®, registriran u nekim europskim zemljama za ublažavanje mišićnih grčeva u multiploj sklerozi, koji se primjenjuje u obliku oralnog spreja. Prvi prolaz kroz jetru može se izbjegići i rektalnom primjenom u obliku čepića, čime se postiže veća bioraspoloživost, no vršne se koncentracije postižu sporije i niže su u odnosu na one nakon oralne primjene. Iz istih razloga krenulo se u razvoj transdermalnih pripravaka, posebice imajući na umu da je THC izrazito lipofilna tvar pogodna za apsorpciju putem kože [5 – 8].

Raspodjela THC- a ide prvo prema visokoprokrvljenim tkivima: pluća, srce, mozak i jetra. Manje od 1 % doze raspodjeljuje se u mozak. Budući da je THC lipofilan, nakuplja se u masnom tkivu tako da omjer koncentracija u masnom tkivu i mozgu raste do tri puta nakon tri tjedna u odnosu na prvi tjedan primjene. Volumen raspodjele THC-a visok je i iznosi 3 do 10 L/kg. THC prolazi kroz posteljicu posebice u prvim mjesecima trudnoće. Visoka lipofilnost odgovorna je i za nakupljanje THC-a u majčinu mlijeku [7, 9].

Više od 100 metabolita THC-a identificirano je u brojnim studijama metabolizma. Međutim, primarni je metabolit oksidacije 11-hidroksi-THC koji zadržava aktivnost. Reakcije oksidacije kataliziraju enzimi citokrom P450: djelovanjem enzima CYP2C9 nastaje 11-hidroksi produkt, dok djelovanjem potporodice CYP3A nastaje 8-hidroksi metabolit (slika 5). Monohidroksilirani derivati mogu dalnjom oksidacijom dati dihidroksilirani produkt (8,11-dihidroksi-THC). Dalnjim reakcijama oksidacije 11-hidroksi-THC prevodi se u inaktivni 11-nor-9-karboksi-THC koji se izlučuje urinom u obliku glukuronida. Iako se glukuronidacijom povećava vodotoplivost i olakšava ekskrecija, renalni je klirens nizak zbog visokog vezanja glukuronida na proteine plazme. Smatra se da je usko grlo u eliminaciji THC-a preraspodjela iz masnog tkiva, a ne metabolizam i ekskrecija.



Slika 5. Hepatički metabolizam THC-a

Ekstrahepatički metabolizam u plućima i mozgu dolazi do izražaja uslijed disfunkcije jetre. Tada se odvija reakcija hidroksilacije, i to na postraničnom pentilnom lancu (7, 10 – 12).

Eliminacija THC-a odvija se većinom u obliku 11-hidroksi metabolita i glukuronida karboksilne kiseline. Tijekom pet dana izluči se 80 do 90 % doze, od čega oko 20 % u urinu, a većim dijelom u fecesu. Vodotopljni glukuronid izlučuje se urinom, a dominantan je metabolit u fecesu 11-hidroksi THC. Na eliminaciju utječe raspodjela lipofilnog THC-a u masnom tkivu i enterohepatička cirkulacija. U jetri se odvija hepatički metabolizam, odnosno oksidacija THC-a do karboksilne kiseline i glukuronidacije. Glukuronidi se izlučuju putem žući te se u crijevima oslobođaju djelovanjem bakterijskih glukuronidaza. Oslobođeni se THC u obliku karboksilne kiseline reapsorbira i ponovno je podložan hepatičkoj glukuronidaciji. Posljedica je enterohepatičke cirkulacije produženo vrijeme poluživota (oko četiri dana) kod pacijenata koji kronično primjenjuju kanabinoide.

Od ukupne se doze manje od 1 % otkriva u urinu nepromijenjeno. Stoga se nakon primjene konopljina ulja (ne sadržava znatne količine THC-a) ne očekuje detekcija THC-a u urinu, za razliku od terapije dronabinolom, gdje će reakcija u urinu zasigurno biti pozitivna (7, 13).

Uzori i testovi za detekciju kanabinoida odnosno način i mogućnost njihove detekcije rezultat su karakteristika kanabinoida. THC je iznimno lipofilan i nalazi se u niskim koncentracijama u tjelesnim tekućinama. U *in vitro* uvjetima veže se na plastiku i staklo, što otežava analizu. Plazmatska je koncentracija THC-a čak i nakon primjene dronabinola niska

i gotovo nemjerljiva. Stoga se u većini testova prate metaboliti. Ako se kanabinoidi detektiraju u urinu, može se zaključiti da je osoba konzumirala indijsku konoplju ili čisti kanabinoid, ali se ne može zaključiti kada se konzumacija dogodila. Zanimljivo je da se THC nakon pušenja nakuplja u oralnoj mukozi, tako da bi oralni testovi mogli biti mogućnost testiranja. Za razliku od slabih baza, kao što su kokain i metamfetamin koji se nakupljaju u kosi jer se vežu na melatonin, lipofilni THC u znatno se manjoj mjeri nakuplja u vlasima. Kako bi se izbjegle dvojbe je li THC posljedica pasivnog pušenja, u kosi se obično analizira 11-nor-9-karboksi-THC. Znoj također može predstavljati uzorak za analizu. Najjednostavniji kućni testovi temelje se na imunokemijskoj reakciji monoklonskog protutijela (reagens) na THC (iz urina). Zlatni standard ipak predstavlja zahtjevna tehnika – plinska kromatografija spregnuta sa spektrometrijom masa (GC/MS) (14, 15).

KLINIČKA ISPITIVANJA KANABINOIDA

U literaturi je najviše opisanih randomiziranih kliničkih studija o analgetičkom djelovanju kanabinoida (THC, dronabinol, nabiksimol) kod kroničnih neuropatskih bolova i spasticiteta u bolesnika s multiplom sklerozom te kod boli koja je posljedica napredovanja tumora u bolesnika s karcinomima (16, 17).

Antiemetički učinak THC-a dobro je istražen i na tržištu se nalaze dronabinol i nabilon koji se primjenjuju za ublažavanje nuspojava kemoterapije u slučajevima kada se drugi antiemetici ne pokažu učinkovitim. Antiemetički učinak postiže se i pušenjem konoplje (18, 19).

Gubitak težine, anoreksija i kaheksija javljaju se u pacijenata s uznapredovalim karcinomom i infekcijama HIV-om. Nekoliko je studija pokazalo da konoplja i kanabinoidi pozitivno djeluju na tek, no i ovdje su rezultati oprečni.

Postoje opažanja da konoplja povoljno djeluje na anksioznost te poboljšava kvalitetu sna (20).

Neželjeni učinci primjene kanabinoida smatraju se blagima, a najčešće uključuju glavobolju, mučninu, pospanost i vrtoglavicu. Kod pušenja indijske konoplje češće se javljaju respiratorne nuspojave (21).

Glavni je način primjene indijske konoplje pušenje, stoga glavni rizik primjene potencijalno predstavlja karcinom pluća. Nekoliko studija s manjim brojem ispitanika ukazuju na navedeni potencijal. Međutim, uzmu li se u obzir studije provedene u Kaliforniji sa 64 855 ispitanika, zaključak je da marihuana ne uzrokuje karcinome povezane s pušnjem, ali se pokazala povezanost s karcinomom prostate. Posljednje istraživanje također provedeno na muškoj populaciji u Kaliforniji sa

84 170 ispitanika pokazuje da konoplja smanjuje rizik od incidencije karcinoma mokraćnog mjeđura za 45 %. Važnije studije o primjeni indijske konoplje u liječenju karcinoma ne postoje, osim pozitivnog učinka THC-a na pacijente s rekurentnim glioblastom multiforme (22, 23).

ZAKLJUČAK

Potencijal primjene kanabinoida postoji, a kako spoznaje o endokanabinoidnom sustavu rastu tako se i širi područje njihove primjene. Jedino mjerilo za primjenu indijske konoplje ili kanabinoida kao lijekova mora biti pozitivan učinak za specifičnu indikaciju, o čemu se sud donosi na temelju kliničkih ispitivanja i omjera koristi (ako je ima) i štete u primjeni.

Prof. dr. sc. Željan Maleš

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko biokemijski fakultet, Zavod za farmaceutsku botaniku Schrottova 39, 10000 Zagreb
E-pošta: zmales@pharma.hr, tel.: 01 4683 051

Doc. dr. sc. Mirza Bojić

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko biokemijski fakultet, Zavod za farmaceutsku kemiju
Ante Kovačića 1, 10000 Zagreb
E-pošta: mbojic@pharma.hr, tel.: 01 4818 304

Izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko biokemijski fakultet, Zavod za farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb,
E-pošta: lbach@pharma.hr, tel.: 01 6394 751

LITERATURA

1. Kuštrak D. Farmakognozija – Fitofarmacija. Zagreb: Golden marketing – Tehnička knjiga, 2005.
2. Kovačević N. Osnovi farmakognozije, Treće izdanje. Beograd: Srpska školska knjiga, 2004.
3. Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:757–64.
4. Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:30–42.
5. Heuberger JA, Guan Z, Oyetayo OO, Klumpers L, Morrison PD, Beumer TL, van Gerven JM, Cohen AF, Freijer J. Population pharmacokinetic model of THC integrates oral, intravenous, and pulmonary dosing and characterizes short- and long-term pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:209–19.
6. Ahmed AI, van den Elsen GA, Colbers A, van der Marck MA, Burger DM, Feuth TB, Rikkert MG, Kramers C. Safety and pharmacokinetics of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy older subjects: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1475–82.
7. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 2007;4:1770–804.
8. Lee D, Bergamaschi MM, Milman G, Barnes AJ, Queiroz RH, Vandrey R, Huestis MA. Plasma Cannabinoid Pharmacokinetics After Controlled Smoking and Ad libitum Cannabis Smoking in Chronic Frequent Users. *J Anal Toxicol* 2015;39:580–7.
9. Kemp PM, Cardona PS, Chaturvedi AK, Soper JW. Distribution of Δ(9)-Tetrahydrocannabinol and 11-Nor-9-Carboxy-Δ(9)-Tetrahydrocannabinol Acid in Postmortem Biological Fluids and Tissues From Pilots Fatally Injured in Aviation Accidents. *J Forensic Sci* 2015;60:942–9.
10. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev* 2014;46:86–95.
11. Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y, Yamamoto I, Watanabe K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci* 2011;88:730–6.
12. Mazur A, Lichti CF, Prather PL, Zielinska AK, Bratton SM, Gallus-Zawada A, Finel M, Miller GP, Radomińska-Pandya A, Moran JH. Characterization of human hepatic and extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in the metabolism of classic cannabinoids. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1496–504.
13. Fabritius M, Staub C, Mangin P, Giroud C. Distribution of free and conjugated cannabinoids in human bile samples. *Forensic Sci Int* 2012;223:114–8.
14. Castaneto MS, Wohlfarth A, Desrosiers NA, Hartman RL, Gorelick DA, Huestis MA. Synthetic cannabinoids pharmacokinetics and detection methods in biological matrices. *Drug Metab Rev* 2015;47:124–74.

15. Kokubun H, Uezono Y, Matoba M. Novel method of determination of D9-tetrahydrocannabinol(THC) in human serum by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014;41:471–3.
16. Whiting PH, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV i sur. *Cannabinoids for Medical Use:A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA 2015;313(24):2456–73.
17. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:166–73.
18. Sutton IR, Daeninck P. *Cannabinoids in the management of intractable chemotherapy-induced nausea and vomiting and cancer-related pain*. *J Support Oncol* 2006;4:531–5.
19. Ben Amar M. *Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential*. *J Ethnopharmacol* 2006;105:1–25.
20. Russo EB, Guy GW, Robson PJ. *Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine*. *Chem Biodivers* 2007;4:1729–43.
21. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet J-P. *Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS)*. *J Pain* 2015;16:1233–42.
22. Sidney S, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, Tekawa IS. *Marijuana use and cancer incidence (California, United States)*. *Cancer Causes Control* 1997;8:722–8.
23. Thomas AA, Wallner LP, Quinn VP, Slezak J, Van Den Eeden SK, Chien GW, Jacobsen SJ. *Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: results from the California Men's Health Study*. *Urology* 2015;85:388–92.