

# Personalizacja – przyszłość medycznych konopi?

Patrycja Kurowska<sup>1,2</sup>, Wojciech Giermaziak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Główna Biblioteka Lekarska, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Adres do korespondencji

Patrycja Kurowska, Główna Biblioteka Lekarska  
im. S. Konopki, ul. Chocimska 22, 00-791 Warszawa,  
e-mail: p.kurowska@gbl.waw.pl

## Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

## Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.02.06

Zaakceptowano: 2020.02.24

Opublikowano on line: 2020.03.15

## DOI

10.32383/farmpol/118881

## ORCID

Patrycja Kurowska (ORCID iD: 0000-0002-0548-4572)

Wojciech Giermaziak (ORCID iD: 0000-0002-7263-4825)

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## Personalization: the future of medical cannabis?

We live in the era of personalisation. Personalised advertisements attack us all around, we are proposed customised trainings and dietary plans. It is no different in medicine. Personalized medicine offers a special approach to the specific needs and symptoms of each patient. How is the future of medical cannabis drawn in the light of this concept? After all, the use of so-called “medical marijuana”, although controversial, is the actual part of modern medicine. Approach to the principle: “one size fits all” does not work with therapeutic cannabis therapy. Cannabis is a complex herbal medicine, so far over five hundred compounds present in them have been identified and isolated – not only cannabinoids, but also terpenes, flavonoids and many other compounds. They are able to affect each other, causing so-called “entourage effect” (enhancing, synergetic effect). These interactions are responsible for specific action of different cannabis varieties.

Choosing the right product is a huge challenge. There are hundred of different strains of cannabis. The global cannabis industry is full of different types and forms of products. Finding the right one for a patient struggling with specific condition can be a challenge.

Gratefully, innovations allow higher levels of personalization while addressing challenges faced by a medical cannabis patient. Platforms using extensive data sets and artificial intelligence are being developed worldwide, which allow the development of personalized therapies based on cannabinoids, including for patients with cancer. However, there is a risk of abuse in this field. Especially since in Poland there is no proper law regarding genetic testing and biobanking...

The other thing is that Cannabis flos, like other herbal medicinal products, can cause drug–drug interactions. As the medical cannabis market continues to evolve, we should all strive to ensure that the drug is adapted to the safety and therapeutic profile of the largest number of patients in need.

**Keywords:** personalized medicine, precision medicine, medical marijuana.

© Farm Pol, 2020, 76(2): 73–78

## Konwencjonalna medycyna a medycyna personalizowana

Konwencjonalna medycyna opiera się na klasyfikacji, przypisywaniu chorób i objawów do poszczególnych grup. Metody leczenia są opracowywane w postaci rekomendacji czy standardów. Leczenie odbywa się niejako według ściśle określonego protokołu, „klucza”. Jednak żaden z dwóch pacjentów z tą samą chorobą nie doświadcza jej w ten sam sposób. Różnice między pacjentami mogą dotyczyć m.in. reakcji na leki, stopnia przestrzegania zaleceń, indywidualnych upodobań, statusu ekonomicznego. W związku z tym leczenie powinno być dostosowane do danego pacjenta. Taka idea nie jest nowa – już w czasach starożytnych Hipokrates dobierał lek w oparciu o stosunek czterech humorów (krwi, żółci, flegmy i czarnej żółci) u danego pacjenta.

Postęp w nauce i technologii przyniósł nowe spojrzenie na zindywidualizowane podejście do terapii i umożliwił rozwój medycyny personalizowanej. Medycyna personalizowana, zwana także medycyną precyzyjną lub zindywidualizowaną, jest rozwijającą się dziedziną, kształtującą nowe, wydajne podejście do procesu diagnostyki i leczenia. Testy diagnostyczne identyfikują określone markery biologiczne (często genetyczne), które pozwalają określić procedury najlepsze dla danego pacjenta. Takie leczenie staje się efektywne. Niestety, poważną przeszkodę w zastosowaniu medycyny personalizowanej na szeroką skalę stanowią regulacje m.in. dotyczące refundacji, a także zawirowania związane z przyjmowaniem norm i standardów medycznych. W medycynie istnieje więc pewien dysonans: z jednej strony dążymy do personalizacji leczenia, a z drugiej – oczekujemy standaryzacji opieki zdrowotnej [1].

Niektórzy autorzy różnicują pojęcia „medycyny precyzyjnej” i „medycyny spersonalizowanej”. Ginsburg i Phillips uważają, że medycyna spersonalizowana to podejście, w którym rozważa się nie tylko profil genetyczny pacjenta, ale również jego preferencje, przekonania, postawy, wiedzę oraz uwarunkowania ekonomiczne i kulturowe. Medycyna precyzyjna natomiast opisuje model świadczenia opieki zdrowotnej oparty na danych, analizach i informacjach [2]. W słowniku MeSH hasła: „medycyna personalizowana” (ang. *personalized medicine*) i „medycyna zindywidualizowana” (ang. *individualized medicine*) są synonimami wyszukiwawczymi dla deskryptora „medycyna precyzyjna” (ang. *precision medicine*), dlatego autorzy niniejszego opracowania traktują te pojęcia zamiennie. Medycyna personalizowana będzie tu rozważana jako całość działań medycznych dostosowanych do konkretnego pacjenta.

W 2003 roku, kiedy po raz pierwszy zsekwen- cjonowano ludzki genom, otworzyła się droga do nowych opcji terapeutycznych. Medycyna precyzyjna umożliwia prowadzenie opieki zdrowotnej na wielu etapach życia człowieka. Diagnostyka genetyczna przyszłych rodziców pozwala na ustalenie ryzyka przekazania wad genetycznych potomstwu, między 8 a 12 tygodniem ciąży przyszła matka może przejść badania genetyczne, oceniające nieprawidłowości chromosomalne płodu. W późniejszym okresie życia medycyna precyzyjna może zostać wykorzystana do diagnostyki i leczenia różnych chorób – przede wszystkim umożliwia szczegółową diagnostykę nowotworową i dopasowanie terapii w przypadku chorób przewlekłych [2].

I tak na przykład u pacjentów z zakażeniem HIV przed rozpoczęciem leczenia abakawirem powinno być przeprowadzone badanie obecności alleli HLA-B\*5701 – u osób będących nosicielami tych alleli lek jest przeciwwskazany ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia nadwrażliwości. Pacjenci z wrodzonym niedoborem metylotransferazy tiopurynowej mogą być wrażliwsi na działanie merkaptopuryny, dlatego wskazane jest u nich dostosowanie dawki tego leku. Podobnie od genotypu pacjenta zależy dawkowanie warfaryny – pacjenci będący „wolnymi metabolizerami” (CYP2C9) wymagają niższej dawki inicjującej i podtrzymującej [2].

## Miejsce leczniczych konopi w medycynie

Świat medycyny jest ściśle zorganizowany. Standardowe leki, zanim trafią na rynek, są poddawane drobiazgowym badaniom oceniającym ich skuteczność i bezpieczeństwo. Konopie niejako wykraczają poza ten schemat. Po pierwsze, jako lek zaczęli je promować sami pacjenci i opiekunowie, a nie badacze. Ponadto, badania nad lekami zwykle skupiają się na działaniu wyizolowanych substancji aktywnych (tak jak było np. z paklitaksemem, pierwotnie izolowanym z kory cisu). Natomiast badania na wyizolowanych kannabinoidach, choć oczywiście potrzebne, nie dają odpowiedzi na to, jak działają wszystkie związki zawarte w roślinie. To właśnie synergistyczne działanie kannabinoidów, terpenów i innych cząsteczek wykazuje właściwy efekt farmakologiczny (tzw. efekt entourage – efekt otoczenia) [3]. Badania kliniczne, prowadzone w ściśle określonych warunkach, nie uwzględniają niekonwencjonalnych form przyjmowania konopi, różnych schematów dawkowania czy odmian rośliny [3]. W efekcie konopie łądają niejako pośrodku: nie są konwencjonalnym lekiem roślinnym (z klasyfikacją ziela konopi jako leku nie zgodził się też Główny Urząd Statystyczny, kwalifikując je jako surowiec farmaceutyczny objęty 23-procentowym

podatkiem, a nie 8-procentowym, jak w przypadku produktów leczniczych) [3, 4]. Nie można też konopi potraktować jako elementu medycyny niekonwencjonalnej, gdyż są zbyt silnie działającym środkiem, z istotnymi dowodami na skuteczność w leczeniu np. chronicznego bólu u dorosłych, młodości i wymiotów podczas chemioterapii czy spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego [5]. Mimo kontrowersji narosłych wokół stosowania konopi, nie ulega wątpliwości, że stanowią one część współczesnej medycyny. Lista chorób, w których kannabinoidy wykazują efekt terapeutyczny, stale się wydłuża. Zatem nie powinniśmy już pytać, czy konopie mają jakąkolwiek wartość terapeutyczną, a powinniśmy się zastanowić, w jaki sposób zoptymalizować terapię konopiami.

Od 1 listopada 2017 r. konopie inne niż włókniście zostały w Polsce dopuszczone do stosowania w celach medycznych [6], a pierwsza partia suszu pojawiła się w polskich aptekach w styczniu 2019 r. Z zagranicznych badań oceniających przekonania i wiedzę farmaceutów na temat „medycznej marihuany” wynika, że w tej grupie zawodowej wiedza na temat terapii konopiami jest niska. Farmaceuci, mimo że na ogół popierają stosowanie konopi w praktyce leczniczej, wyrażali swoje obawy związane z potencjalnymi szkodami wywoływanymi przez lek, zgłaszali też, że brakuje im wiedzy na temat farmakologii, farmakokinetyki i farmakodynamiki surowca. W badaniach ankietowych sygnalizowali niepokój dotyczący potencjalnego stosowania surowca w celach rekreacyjnych oraz możliwych interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta [7].

### Farmakogenetyka kannabinoidów, czyli jak zoptymalizować terapię konopiami?

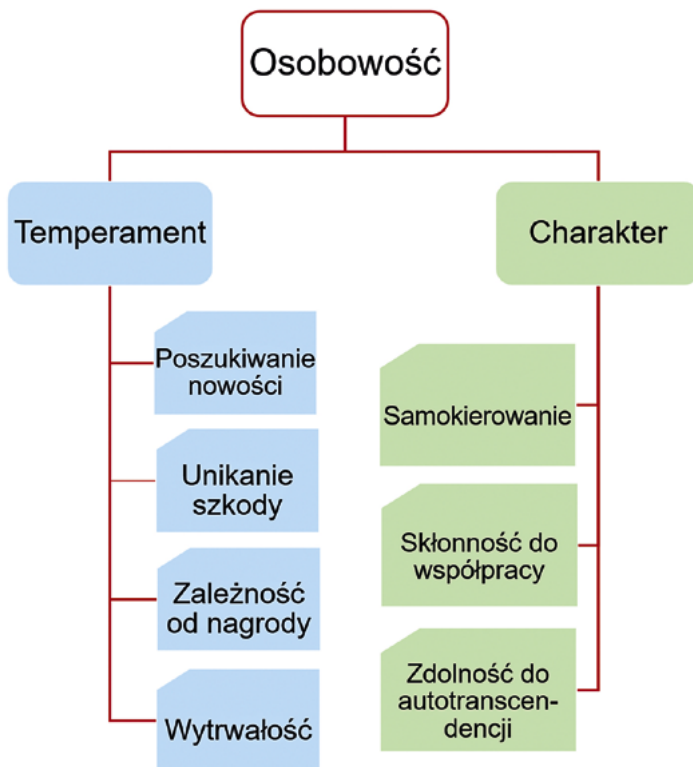
Reakcje poszczególnych osób na kannabinoidy występujące w konopiach mogą być bardzo zróżnicowane ze względu na różnice w systemach endokannabinoidowych: jedna osoba może doznać ataku paniki po podaniu 1 mg tetrahydrokannabinolu (THC), zaś inna może nie odczuwać żadnego efektu po 10 mg tej substancji [8]. Jak zatem „dopasować” najlepszą terapię do pacjenta? Farmakogenetyka może dać odpowiedzi na wiele wątpliwości związanych z medycznym użyciem konopi. Wiedza dotycząca transportu, działania czy metabolizmu kannabinoidów w organizmie ludzkim umożliwia zaproponowanie zestawu genów, które mogą mieć związek z terapeutycznymi czy niepożądanymi działaniami konopi i kannabinoidów [9].

Najczęściej badania związane z farmakogenetyką konopi dotyczyły ich potencjału uzależniającego. W licznych pracach oceniano, czy polimorfizm genu kodującego receptor kannabinoidowy

typu 1 (CB<sub>1</sub>) jest związany z predyspozycją do rozwoju uzależnienia. Wyniki badań okazały się jednak sprzeczne [9, 10]. Podobne sprzeczności obserwowano w badaniach dotyczących związku uzależnienia od konopi z polimorfizmem pojedynczego nukleotydu w genie GABRA2. Agraval i wsp. [11] wskazują na obecność takiego związku, zaś Lind i in. zaprzeczają jego istnieniu [12]. Badano również związek uzależnienia z polimorfizmem C3435T/rs1045642 w obrębie genu oporności wielolekowej (MDR1/ABCB1). Wyniki sugerowały, że osoby z genotypem CC mają większą tendencję do uzależnienia od konopi, a u osób posiadających genotyp TT częściej może występować psychoza wywołana spożyciem THC [9,13]. Zgłaszano związek między stosowaniem konopi a rozwojem psychozy u osób z genetycznymi predyspozycjami do schizofrenii i zaburzeń schizotypowych [14]. Aktualny stan badań farmakogenetycznych dotyczących odpowiedzi na stosowanie konopi został szczegółowo opisany w przeglądzie S. Hryhorowicza i wsp. [9]. Autorzy podkreślają, że wyniki badań często są ze sobą sprzeczne i wyrażają nadzieję, że dopuszczenie medycznej marihuany do lecznictwa pozwoli na intensyfikację działań naukowych w tym zakresie. Być może w niedalekiej przyszłości możliwa będzie terapia konopiami w oparciu o wyniki badań genetycznych.

Jak ważna może być personalizacja leczenia dla układu endokannabinoidowego pokazuje nam przykład rimonabantu. Rimonabant jest antagonistą receptora CB<sub>1</sub>, wiązano z nim olbrzymie nadzieje w leczeniu otyłości. Skutecznie redukował masę ciała, a nawet był w stanie blokować psychoaktywne działanie THC [15]. Okazało się, że jego stosowanie wywołuje objawy depresyjne i zwiększa ryzyko dokonania samobójstwa, toteż lek został wycofany z rynku. W późniejszym okresie przeprowadzono badania sugerujące, że te niepożądane działania mogą być uwarunkowane genetycznie, tj. za ich występowanie odpowiadają pewne warianty genu receptora CB<sub>1</sub> czy genu transportera serotoniny (SLC6A4). Teoretycznie można więc było „wylać” osoby z grupy wysokiego ryzyka i wykluczyć z leczenia, a dla pozostałych lek nadal byłby przydatny. Takie badania przesiewowe wpisują się w trend medycyny spersonalizowanej [16, 17].

Czy personalizując leczenie możemy rozważyć osobowość pacjenta? Jak wskazują Boersma i wsp. uwzględnienie osobowości może stanowić wręcz kluczowy czynnik w przewidywaniu wyników leczenia [18]. Według koncepcji Roberta Cloningera na osobowość składa się genetycznie zdeterminowany temperament oraz środowiskowo kształtowany charakter (**rycina 1**) [19]. Kleinloog i wsp. w oparciu o psychobiologiczny model Cloningera badali wpływ osobowości na subiektywne działanie



**Rycina 1.** Psychobiologiczny model osobowości. Opracowano na podstawie: Anderberg i in., 1999 [19].

**Figure 1.** A psychobiological model of temperament and character. Based on: Anderberg et al., 1999 [19].

$\Delta 9$ -THC [20]. Aby ocenić osobowość, badani zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza Cloningera. Mierzono subiektywne efekty THC w zakresie „percepcji”, „relaksacji” i „dysforii”. Percepcja dotyczy zmian w postrzeganiu, takich jak: jaśniejsze widzenie kolorów, zniekształcone postrzeganie przestrzeni i czasu. Relaksacja polega na odczuciu senności, zahamowania myślowego. Dysforia to drażliwość, uczucie podejrzliwości, wyolbrzymianie pewnych sytuacji, przeświadczenie, że przedmioty i ludzie mają inne znaczenie niż w rzeczywistości. Okazało się, że wymiar temperamentu „unikanie szkody” (zależny od układu serotonergicznego) wiązał się ze zmianami w percepcji. Pacjenci z bardzo niskimi lub bardzo wysokimi wynikami w tym wymiarze temperamentu byli mniej wrażliwi na zmiany percepcji wywołane THC. Natomiast osoby z wysokim poziomem tzw. „zdolności do autotranscendencji”, czyli z cechami schizotypowymi, były bardziej wrażliwe na dysforyczne działanie tego kannabinoidu [20]. Takie wyniki mogą sugerować zasadność współpracy lekarzy z psychologami, którzy przeprowadzaliby wśród potencjalnych pacjentów testy osobowości – być może określenie cech osobowości umożliwi lepsze dopasowanie terapii do pacjenta, np. pod kątem składu poszczególnych kannabinoidów.

## Medycyna personalizowana a badania genetyczne

Medycyna personalizowana stanowi wciąż ewoluującą zmianę paradygmatu w opiece zdrowotnej. Nastąpił gwałtowny wzrost dostępności i wykorzystania testów genetycznych i ta tendencja prawdopodobnie się utrzyma. Taka sytuacja generuje zarówno wiele możliwości, jak i wyzwań. Realizacja potencjału medycyny precyzyjnej będzie wymagać wielopłaszczyznowej współpracy na szczeblach: naukowym, klinicznym i politycznym. Leczenie personalizowane jest przedstawiane zazwyczaj jako „przełom”, „początek medycznej rewolucji”. Nie ma jednak rewolucji bez ofiar.

W ostatnich latach obserwuje się swoistą „modę” na badania genetyczne – ludzie chcą sprawdzać prawdopodobieństwo wystąpienia u siebie określonych chorób, określają swój żywieniowy profil genetyczny, a nawet wykonują testy służące określeniu poziomu empatii czy predyspozycji do określonych sportów. W duchu tej mody na świecie zaczęły pojawiać się także komercyjne testy genetyczne, służące dopasowaniu „najlepszej odmiany” konopi dla pacjenta. Na przykład, jeśli wynik testu wskazuje na podwyższone ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera u badanego, sugeruje mu się wybór odmiany o wysokiej zawartości  $\alpha$ -pinenu, monoterpenu, który wykazuje aktywność inhibitora acetylocholinoesterazy i wspomaga pamięć oraz funkcje poznawcze [21]. Wiarygodność wyników badania ma wzmacniać raport z odniesieniami do publikacji naukowych, potwierdzających daną tezę. Oczywiście firmy w swoich klauzulach informacyjnych podkreślają, że doniesienia z badań dotyczących farmakogenetyki oraz konopi mogą być sprzeczne. Stanowczo zaznaczają też, że testy nie służą diagnostyce, a mają jedynie charakter informacyjno-edukacyjny.

Rynek badań genetycznych w Polsce jest nieuregulowany prawnie. Na ten problem zwrócił uwagę raport Najwyższej Izby Kontroli z kwietnia 2018 r. [22]. Nieporządek prawny związany z badaniami genetycznymi i ochroną danych zakodowanych w DNA miała, przynajmniej częściowo, okiełznać ustawa o badaniach genetycznych i biobankowaniu. Zgodnie z wykazem prac legislacyjnych i programowych Rady Ministrów, projekt ustawy powinien być przyjęty w III kwartale 2019 r. [23]. Tak się jednak nie stało.

Nie ulega wątpliwości, że medycyna przyszłości będzie się opierała na leczeniu spersonalizowanym. Pojawianie się leków tworzonych „pod genetykę” konkretnego pacjenta jest dużym osiągnięciem, ale też otwiera pole do nadużyć w zakresie wiarygodności badań genetycznych wykonywanych poza systemem ochrony zdrowia.



## Dyskusja i podsumowanie aktualnej sytuacji

Konopie są traktowane jako bezpieczny lek, jako że prawdopodobieństwo ich śmiertelnego przedawkowania jest znikome. Indeks terapeutyczny (stosunek dawki toksycznej do dawki skutecznej lecnico) po doustnym przyjęciu konopi wynosi 1000:1. Dla porównania, indeks terapeutyczny opioidów jest dużo niższy – dla kodeiny wynosi 20:1 [24]. Niskie zagęszczenie receptorów kanabinoidowych w pniu mózgu tłumaczy brak obserwowanych przypadków depresji oddechowej czy śmiertelnego przedawkowania po przyjęciu leków kanabinoidowych [25]. Trzeba jednak pamiętać, że kannabinoidy są podatne na interakcje z innymi lekami, gdyż w ich metabolizowaniu bierze udział system enzymatyczny cytochromu P450. Wyszukiwarka interakcji drugs.com podaje aktualnie 335 znanych interakcji konopi z innymi lekami (z których 24 są oznaczone jako „bardzo istotne”). Na podstawie badań stwierdzono na przykład, że kannabidiol (CBD) powoduje wzrost poziomu klobazamu (leku przeciwpadaczkowego) we krwi u dzieci z padaczką lekooporną [26]. Należy jednak wziąć pod uwagę, że układ endokannabinoidowy został odkryty stosunkowo niedawno, w latach 90., w związku z tym potrzeba jeszcze czasu na uzyskanie pełniejszych wyników z badań nad leczniczymi konopiami [27], do prowadzenia których wezwali w lutym 2019 r. posłowie Parlamentu Europejskiego [28]. Przelamanie barier, które utrudniają promowanie wiedzy na temat konopi indyjskich pozwoli na wykorzystanie leczniczego potencjału tego surowca.

W sytuacji, kiedy na polskim rynku pojawił się tylko jeden rodzaj surowca, trudno było mówić o personalizacji leczenia „medyczną marihuaną”. Obecnie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dopuszczono do obrotu sześć surowców farmaceutycznych w postaci ziela konopi:

- Cannabis sativa L., Red No 2 SPECTRUM CAN-NABIS. Zawartość THC 19% (nie mniej niż 17,1% i nie więcej niż 20,9%), CBD 1% (nie więcej niż 1%),
- Cannabis flos, Canopy Growth. Zawartość THC 10% (nie mniej niż 9% i nie więcej niż 11%), CBD 7% (nie mniej niż 6,3% i nie więcej niż 7,7%),
- Cannabis flos Aurora Deutschland GmbH. Zawartość THC 1% (nie więcej niż 1%), CBD 12% (nie mniej niż 10,8% i nie więcej niż 13,2%),
- Cannabis flos Aurora Deutschland GmbH. Zawartość THC 20% (nie mniej niż 18% i nie więcej niż 22%), CBD 1% (nie więcej niż 1%),
- Cannabis flos Aurora Deutschland GmbH. Zawartość THC 22% (nie mniej niż 19,8% i nie więcej niż 24,2%), CBD 1% (nie więcej niż 1%),

- Cannabis flos Aurora Deutschland GmbH. Zawartość THC 8% (nie mniej niż 7,2% i nie więcej niż 8,8%), CBD 8% (nie mniej niż 7,2% i nie więcej niż 8,8%) [29].

Według komunikatu Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z 16 lipca 2019 r., nazwa surowca farmaceutycznego w przypadku ziela konopi innych niż włókniste powinna brzmieć: *Cannabis flos*. Ponadto, nazwa musi zawierać deklarowaną zawartość THC i CBD [30].

Podmiotem odpowiedzialnym, który otrzymał pozwolenie na obrót pierwszymi dwoma z wymienionych surowców jest spółka Canopy Growth Polska Sp. z o.o., należąca do kanadyjskiej grupy Canopy Growth Corp., natomiast pozostałe surowce zostały wprowadzone przez Aurora Deutschland GmbH.

Pojawienie się nowych surowców niewątpliwie sprzyja dopasowaniu najlepszej terapii dla pacjenta, jednak ze względu na braki w hurtowniach produkty te nie są w praktyce dostępne dla pacjentów (stan na 3.03.2020 r.).

## Piśmiennictwo

1. Personalized Medicine Coalition. The Personalized Medicine Report, 2017: Opportunity, challenges and the Future.
2. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision Medicine: From Science To Value. *Health Aff.* 2018; 37(5): 694–701.
3. Hazekamp A. Wprowadzenie do Medycznej Marihuany, 2016.
4. Wyrok Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Bydgoszczy z dnia 7 października 2019 r., ISA/Bd 398/19, Lex nr 2733164. Stawka VAT dla ziela konopi.
5. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: Current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
6. Ustawa z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. U. 2017 poz. 1458.
7. Gardiner KM, Singleton JA, Sheridan J, Kyle GJ, Nissen LM. Health professional beliefs, knowledge, and concerns surrounding medicinal cannabis – A systematic review. *PLoS One.* 2019; 14(5): e0216556.
8. Kocsisova Z. High hopes for medical cannabis. (online) 04.09.2019. Dostępny w Internecie: <https://artsci.wustl.edu/ampersand/high-hopes-medical-cannabis>. Dostęp 15.01.2020.
9. Hryhorowicz S, Walczak M, Zakerska-Banaszak O, Slomski R, Skrzypczak-Zielińska M: Pharmacogenetics of Cannabinoids. *European Journal of Drug Metabolism & Pharmacokinetics.* 2018; 43(1): 1–12.
10. Agrawal A, Wetherill L, Dick DM, Xuei X, Hinrichs A, Hesselbrock V, Kramer J, Nurnberger JI, Jr, Schuckit M, Bierut LJ, Edenberg HJ, Foroud T. Evidence for association between polymorphisms in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene and cannabis dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009; 150B: 736–740.
11. Agrawal A, Edenberg HJ, Foroud T, Bierut LJ, Dunne G, Hinrichs AL, Nurnberger JI, Crowe R, Kuperman S, Schuckit MA, Begleiter H, Porjesz B, Dick DM. Association of GABRA2 with drug dependence in the collaborative study of the genetics of alcoholism sample. *Behav Genet.* 2006; 36: 640–650.
12. Lind PA, Macgregor S, Agrawal A, Montgomery GW, Heath AC, Martin NG, Whitfield JB: The Role of GABRA2 in Alcohol Dependence, Smoking and Illicit Drug Use in an Australian Population Sample. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008; 32: 1721–1731.
13. Benyamina A, Bonhomme-Faivre L, Picard V, Sabbagh A, Richard D, Blecha L, Rahioui H, Karila L, Lukasiewicz M, Farinotti R, Picard V, Marill C, Reynaud M: Association between ABCB1 C3435T

- polymorphism and increased risk of cannabis dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33: 1270-1274.
14. Gage SH, Hickman M, Zammit S: Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry*. 2016; 79(7): 549-556.
  15. Huestis MA, Boyd SJ, Heishman SJ, Preston KL, Bonnet D, Le Fur G, Gorelick DA. Single and multiple doses of rimonabant antagonize acute effects of smoked cannabis in male cannabis users. *Psychopharmacology*. 2007; 194: 505-515.
  16. Lazary J, Juhasz G, Hunyady L, Bagdy G. Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB<sub>1</sub> receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32(5): 270-280.
  17. Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System and the Brain. *Annu Rev Psychol*. 2013; 64: 21-47.
  18. Boersma GJ, Benthem L, van Beek AP, van Dijk G, Scheurink AJ. Personalized medicine, a key factor in personalized medicine? *Eur J Pharmacol*. 2011; 667(1-3): 23-25.
  19. Anderberg U, Forsgren T, Ekselius L, Marteinsdottir I, Hallman J. Personality traits on the basis of the Temperament and Character Inventory in female fibromyalgia syndrome patients. *Nord. Journal of Psychiatry*. 1999; 5: 353-359.
  20. Kleinloog D, Stevens J, Heuberger J, Spinhoven P, van Gerven J. The influence of personality on the sensitivity to subjective effects of DELTA9-tetrahydrocannabinol. *Psychiatry Res*. 2014; 220(3): 945-953.
  21. Crockett Z. I took a cannabis DNA test and learned more than I bargained for. *The hustle*. (online) 10.03.2019. Dostępny w Internecie: <https://thehustle.co/dna-test-weed>. Dostęp 15.01.2020.
  22. Najwyższa Izba Kontroli: Informacje o wynikach kontroli - Bezpieczeństwo badań genetycznych. Nr ewid. 19/2018/P/17/102/LWA. Dostępny w Internecie: <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16680,vp,19234.pdf>. Dostęp 15.01.2020.
  23. Biuletyn Informacji Publicznej Kancelarii Prezesa Rady Ministrów. Wykaz prac legislacyjnych i programowych Rady Ministrów z okresu 4 grudnia 2015 r. - 21 listopada 2019 r: Projekt ustawy o badaniach genetycznych i biobankowaniu. Numer projektu: UD400. Dostępny w Internecie: <https://bip.kprm.gov.pl/kpr/form/r6701822110555,Projekt-ustawy-o-badaniach-genetycznych-i-biobankowaniu.html>. Dostęp 15.01.2020.
  24. Gable RS. The toxicity of recreational drugs. *Amer Sci*. 2006; 94: 206-208.
  25. Aggarwal SK. Cannabinergic Pain Medicine: A Concise Clinical Primer and Survey of Randomized-controlled Trial Results. *Clin J Pain*. 2012; 29(2): 162-171.
  26. Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56(8): 1246-1251.
  27. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 Suppl 1(Suppl 1): S163-S171.
  28. Parlament Europejski. Komunikat prasowy: Lecznicza marihuana: potrzeba więcej badań i innowacji. Opublikowano: 13.03.2019. Nr ref. 20190207IPR25221. Dostępny w Internecie: [https://www.europarl.europa.eu/pdfs/news/expert/2019/2/press\\_release/20190207IPR25221/20190207IPR25221\\_pl.pdf](https://www.europarl.europa.eu/pdfs/news/expert/2019/2/press_release/20190207IPR25221/20190207IPR25221_pl.pdf). Dostęp 15.01.2020.
  29. Milkowski M. Odpowiedź na interpelację nr 963 w sprawie leczniczej marihuany w Polsce. Znak PLD.050.1.2020.AD. Warszawa, 14 stycznia 2020. Dostępny w Internecie: <http://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/ATTBKVFYE/%24FILE/i00963-o1.pdf>. Dostęp 01.03.2020.
  30. Komunikat Prezesa Urzędu z dnia 16 lipca 2019 w sprawie wytycznych dotyczących nazewnictwa surowców farmaceutycznych do sporządzania leków recepturowych w postaci ziela konopi innych niż włókniste oraz wyciągów, nalewek farmaceutycznych, a także innych wyciągów z konopi innych niż włókniste oraz żywicy konopi innych niż włókniste dopuszczanych do obrotu na podstawie art. 33c ust. 3 ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz. U. z 2017 r. poz. 783 i 1458).