

Léčebné konopí a jeho potenciál využití v dermatologii

PharmDr. Jaroslav Peč, Ph.D.¹, Mgr. Dominika Kaczorová², Mgr. Tibor Béres, Ph.D.²,
doc. RNDr. Petr Tarkowski, Ph.D.², PharmDr. Jaroslav Matal, Ph.D.³

¹Pharm & Herb, s. r. o., Prostějov

²Vysokoškolský ústav CATRIN, Univerzita Palackého v Olomouci

³Oddělení přípravy a kontroly léčiv, desinfekcí a diagnostik, Lékárna Fakultní nemocnice Olomouc

Konopí pro léčebné použití bylo úspěšně inkorporováno do české klinické praxe, zejména v oborech algeziologie a neurologie. Současnou legislativní úpravou je léčebné konopí možné používat rovněž v dermatologii v indikaci povrchová léčba dermatóz a slizničních lézí. Toto využití je nicméně prozatím opomíjeno, zejména také z důvodu neexistence standardizovaného postupu přípravy dermálních lékových forem v lékárnách a rovněž kvůli nemožnosti využití standardizovaných extraktů léčebného konopí, které jsou například dostupné v zahraničí. Ovlivnění endokannabinoidního systému topicky na úrovni pokožky nicméně skýtá zajímavý farmakologický cíl u řady kožních onemocnění. Předkládaný přehled si klade za cíl shrnout dostupné informace a potenciál využití léčebného konopí při topické dermální aplikaci.

Klíčová slova: konopí, CBD, THC, dermatologie, topická aplikace.

Medical cannabis and its potential use in dermatology

Cannabis for medical use has been successfully incorporated into Czech clinical practice, especially in the fields of algesiology and neurology. Under the current legislation, medical cannabis can also be used in dermatology in the indication surface treatment of dermatoses and mucosal lesions. However, this use is so far neglected, mainly due to the lack of a standardized procedure for the preparation of dermal dosage forms in pharmacies and also due to the unavailability of standardized medicinal cannabis extracts, which are available abroad. However, influencing the endocannabinoid system topically at the skin level provides an interesting pharmacological target for a number of skin diseases. The present review aims to summarize the available information and the potential use of medical cannabis in topical dermal application.

Key words: cannabis, CBD, THC, dermatology, topical application.

Úvod

Konopí pro léčebné použití (KLP) je legislativně umožněno používat v České republice (ČR) od roku 2013, kdy vstoupila v platnost novelizace zákona o návykových látkách (č. 167/1998 Sb.), ovšem prakticky až od roku 2015 s vydáním prováděcí vyhlášky č. 236/2015 Sb. Zmíněná vyhláška v aktuálním znění stanovuje specializované způsobilosti lékařů oprávněných KLP předepisovat a také

uvádí indikace, pro které je možné KLP použít. Aktuálně legislativně povolenou indikací je povrchová léčba dermatóz a slizničních lézí s možností předpisu KLP specializovanými lékaři v oborech dermatovenerologie, infekční lékařství a geriatrie. Pro zapracování KLP do dermatologických extern ale doposud neexistují podrobnější studie zkoumající například účinnost extrakce pro dermatologická vehikula a další parametry, které by umožnily odbor-

ně správnou přípravu lékové formy na úrovni lékárny. Jedním z možných vysvětlení neexistence odpovídající literatury a postupů je fakt, že KLP není v ostatních státech s rozvinutým zdravotnickým využitím KLP (např. Německo, Nizozemí, Kanada) zpravidla pro dermální použití využíváno. Nicméně v českém kontextu je laicky dermální použití konopí ve formě například vazelinových výluhů často využíváno, zejména v souvislosti se samoléčbou

bolestivých stavů, hojení ekzémů nebo pro zlepšení hojení různých kožních poranění.

Z etnofarmakologického pohledu lze také vystopovat využití konopí pro dermální použití na území střední a východní Evropy. Využití konopí je v tomto kontextu spojováno s účinky analgetickými, protizánětlivými, antimikrobiálními, k léčbě různých poranění, svrabu či impetiga (1, 2). Historickou souvislost lze také dohledat ve výzkumech prováděných na Univerzitě Palackého v Olomouci, autorů profesora Kabelíka, Šantavého a Krejčího, kteří dosáhli významných objevů v rámci izolace a identifikace THC, ale rovněž při dermatologických aplikacích. Do současnosti se v Lékárně Fakultní nemocnice Olomouc dochoval historický technologický předpis na lihovou tinkturu s obsahem konopí, která byla lékárnou připravována pro pacienty v padesátých letech minulého století s využitím pro léčbu herpes zoster nebo k léčbě proleženin (2, 3).

V souvislosti s představeným tématem je nutné pečlivě rozdělit, jaké účinné látky se pod pojmem konopí v dermatologii skrývají. Již delší dobu je s úspěchem využívána konopná kosmetika, která je formulována na základě obsahu konopného oleje získávaného ze semen technického konopí, jehož účinky jsou založeny na přítomnosti polynenasycených mastných kyselin. Tato problematika není součástí předložené práce a byla již dříve autorem publikována (4). Velký rozmach v současné době zažívají přípravky s obsahem kanabidiolu (CBD) a dalších neeuforizujících kanabinoidů, jak pro topické, tak pro perorální použití. CBD je jednou ze složek KLP s prokázanými farmakologickými účinky, dále se jedná o obsah delta-9-tetrahydrokanabinolu (Δ^9 -THC), nicméně účinky KLP jsou v mnoha ohledech popisovány jako multifaktoriální ovlivnění různých farmakologických cílů. Tento tzv. entourage efekt v sobě zahrnuje i synergické působení dalších typů kanabinoidů a obsahových látek ze skupiny terpenů a terpenoidů, flavonoidů a dalších. Právě na skupinu kanabinoidů a dalších konopných sekundárních metabolitů se zaměřuje tento přehledový článek (5).

Dermální endokanabinoidní systém

Nejvíce poznatků o účincích endokanabinoidního systému (EKS) se vztahuje k jeho

lokalizaci v centrální nervové soustavě (CNS). Jsou tak zejména popsány účinky ovlivnění kanabinoidních receptorů typu 1 (CB_1) rozmístěných po celém těle a 2 (CB_2) lokalizovaných především na buňkách imunitního systému, dále jsou rozpoznány tělu vlastní ligandy, endokanabinoidy (EK) působící na kanabinoidní receptory a jsou známy mechanismy syntézy a degradace těchto neurotransmiterů (6). Rovněž je popsána řada farmakologických mechanismů účinku hlavních fyto-kanabinoidů, jak prostřednictvím kanabinoidních receptorů, tak zprostředkovaných jinými signálními drahami.

Lidská pokožka je významný orgán nejen s bariérovou funkcí, ale rovněž s neuroendokrinními a imunitními funkcemi, zajišťuje významnou roli v termoregulaci či detekci řady environmentálních signálů. Ve strukturách pokožky byl rovněž identifikován EKS a byl prokázán jeho vztah s udržením homeostázy v souvislosti s funkcí kožní bariéry a její regenerační schopnosti. CB_1 receptory byly identifikovány v keratinocytech stratum spinosum a stratum granulosum, v diferencovaných sebocytech, epitelálních buňkách nebo na vnitřní epitelové pochvě vlasových folikulů. Receptory CB_2 jsou pak lokalizovány v bazálních keratinocytech, nediferencovaných sebocytech a nediferencovaných buňkách infundibulární části vlasového folikulu. Dále byly také oba typy CB receptorů lokalizovány na melanocytech, dermálních fibroblastech nebo myoepitelálních buňkách ekrinních potních žláz. CB receptory jsou také zastoupeny na nervových zakončeních pokožky, na cévním endotelu nebo na adipocytech subkutánní tukové tkáně. Významné je také umístění CB receptorů na imunitních buňkách typu makrofágů či B a T-lymfocytů. Současně s těmito výzkumy jsou odhalována významná kožní onemocnění, která mají souvztažnost s dysregulací kožního EKS. Jedná se například o projevy atopické dermatitidy, lupénky, sklerodermie, akné, ovlivnění růstu vlasů, pigmentace pokožky, rozvoj alergické kontaktní dermatitidy nebo o onemocnění související s tvorbou keratinu (2, 5, 7, 8).

Je nutné mít na paměti, že výzkumy EKS ještě neodhalily veškeré souvislosti komplexního systému ovlivnění homeostázy a regulace. Nad rámec publikace je však zajímavé

nastínit, jak komplexní je regulační kaskáda EKS. Do signálních kaskád vstupují nejen zmíněné kanabinoidní receptory CB_1 a CB_2 , ale může docházet k zapojení ionotropních napětově řízených receptorů (TRPV), nukleárních receptorů (PPAR) či dalších nekanabinoidních receptorů (serotoninové, adenosinové, glycinové a další). Další úroveň regulační kaskády pak může představovat enzymatický systém tvorby a degradace vlastních endokanabinoidů, kde lze například zmínit zapojení známých metabolických systémů cyklooxygenázy a lipoxygenázy. Další variabilitu do tohoto komplexního regulačního systému vnáší heterogenní rozmístění receptorů endokanabinoidního systému v jednotlivých vrstvách pokožky, či pouze exprimovaných na jednotlivých typech buněk. Neméně komplexní jsou pak účinky různých fyto-kanabinoidů, které mohou různou měrou, od agonistického až po antagonistické působení, interagovat s výše zmíněnými receptorovými systémy. Obecně lze konstatovat, že THC je parciální agonista CB_1 receptorů a CBD působí na CB_1 receptory jako antagonistista či inverzní agonista, nicméně může na CB_1 receptor dle potřeb organismu působit i aktivně. Z nastíněného komplexního mechanismu účinku je vždy těžké extrapolovat experimentální údaje z jednoduchých systémů (1 účinná látka vs. 1 receptorový systém) do reálných systémů živých organismů, které jsou komplexní na úrovni organismu, ale i v rámci používaných rostlinných extraktů (2, 5, 7).

Účinky lokálně aplikovaných kanabinoidů

První z probíraných možných dermatologických podání cílí na vliv endokanabinoidního účinku na homeostázu sebaceózní lipogeneze mazových žláz, která má souvislost s onemocněním akné, seborheou či suchostí pokožky doprovázející atopickou dermatitidu. Na mazových žlázách byly identifikovány oba typy kanabinoidních receptorů, kdy CB_1 se nacházejí na diferencovaných centrálních buňkách a CB_2 na nediferencovaných bazálních sebocytech. Zejména pak tlumení aktivity CB_2 receptorů přispívá k udržení homeostázy tlumením lipogeneze, kdy naopak endokanabinoidy podporovaná aktivace CB_2 receptoru vedla k nadměrné syntéze lipidů. Kromě kla-

sických kanabinoidních receptorů je popisováno i ovlivnění TRPV receptorů spřažených s iontovými kanály, jejichž aktivace vede ke snížení lipogeneze v sebocytech. Současně také může docházet k propojení s imunitním systémem ve smyslu pro- i protizánětlivé aktivity prostřednictvím CB₁ i TRPV receptorů. Nejvíce prozkoumané účinky v této oblasti jsou u CBD, který vykazuje komplexní antiaknózní účinky normalizací nadměrné tvorby mazu, má antiproliferativní a protizánětlivé účinky, bez ovlivnění homeostázy lipogeneze mazových žláz. CBD má v tomto ohledu další doprovodné pozitivní účinky, jako jsou suprese proliferace a diferenciace keratinocytů a antibakteriální účinky. Řada pozitivních účinků na mazové žlázy byla rovněž pozorována u dalších fytkanabinoidů, například u tetrahydrokanabivarinu (THCV), kanabigerolu (CBG) nebo kanabichromenu (CBC) (7, 8, 9, 10).

Důležitou oblastí účinku EKS je ovlivnění růstu vlasů související s onemocněním alopecií nebo naopak hirsutismem. Rovněž vlasové folikuly jsou ovlivňovány CB a TRPV receptory, kdy u *in vitro* experimentů aktivace CB₁ (například prostřednictvím THC) vedla k inhibici růstu vlasů, což by mohlo být využíváno k ovlivnění hirsutismu. Rovněž byl pozorován zvýšený výskyt CB₁ receptorů v keratinové vlasové matrixi, což je dáváno do souvislosti se zapojením EKS v průběhu terminálních růstových fází vlasového folikulu. Naopak CB₁ antagonisté či parciální agonisté působili v *in vitro* experimentech pozitivně na růst vlasů. Je důležité upozornit, že dnes hojně využívaný CBD dokáže ovlivnit růst vlasů v závislosti na aplikované koncentraci, kdy nízké koncentrace (0,1 μM) podporují, a naopak vysoké koncentrace (10 μM) inhibují vlasový růst ovlivněním adenosinových a TRPV₄ receptorů. Neméně zajímavý potenciál účinnosti EKS je u autoimunitního onemocnění alopecia areata, kdy prokázané protizánětlivé a imunosupresivní účinky kanabinoidů mohou vést k pozitivnímu ovlivnění tohoto onemocnění. Zejména posílení endokanabinoidního signalačního tonu, či přímé agonistické působení na CB₁, mohou vést k prevenci nástupu či relapsu onemocnění (7, 8, 11).

Zajímavé možnosti ovlivnění hypo- i hyperpigmentace pokožky na úrovni melanocytů jsou bohužel prozatím pouze obrysové nastíněny, i když je potvrzeno, že na mela-

nocytech jsou přítomny receptory CB₁, CB₂ i TRPV₁ a enzymový aparát ovlivňující tvorbu endokanabinoidů. Dle dostupných studií se jeví mechanismus účinku EKS více komplexní, kde nehraje roli pouze agonistické či antagonistické působení (endo)kanabinoidů, ale vnitřní prostředí konkrétní tkáně. Dle literárních dat se předpokládá pozitivní účinek kanabinoidů na vitiligo, s ohledem na autoimunitní patogenezi tohoto onemocnění (7, 8).

Keratinocyty jsou další skupinou diferencovaných buněk, na kterých je exprimován EKS, konkrétně byly identifikovány receptory CB₁, CB₂, TRPV, vlastní endokanabinoidy i enzymový aparát jejich tvorby a degradace. Homeostatický efekt EKS může ovlivňovat diferenciaci a proliferaci keratinocytů i uvolňování mediátorů zánětu. Bohužel komplexní mozaika účinků zatím není plně objasněna, avšak předpokládá se, že mírná aktivace CB₁ receptorů může způsobit supresi diferenciace a zvýšená aktivace CB₁ může vést k antiproliferativnímu a proapoptotickému účinku. Rovněž neprozkoumané zůstávají účinky na schopnost obnovy kožní bariéry, kde výzkumy prozatím odhalily, že absence CB₁ oddalovala regeneraci bariérových funkcí pokožky a absence CB₂ signalizace regeneraci urychlovala. Naopak v souvislosti s hojením ran byly identifikovány dynamické změny v expresi CB receptorů a zejména aktivace CB₂ může pozitivně ovlivňovat proces hojení. Ze zahraničních zkušeností lze ještě v této souvislosti zmínit studii zkoumající možnosti hojení ran s přípravky obsahujícími konopný extrakt s obsahem THC a CBD, ale i dalších sloučenin typu terpenů či flavonoidů, kdy došlo k pozitivnímu efektu na hojení běrcových vředů (2, 12). Velice významným a více studiemi prozkoumaným účinkem EKS je jeho protizánětlivé působení, a to i na úrovni buněčných struktur pokožky. U endokanabinoidů i fytkanabinoidů byly prokázány schopnosti modulovat imunitní funkce a obecně jsou považovány za protizánětlivé látky, a to i na buněčné úrovni keratinocytů nebo sebocytů. Tyto účinky jsou tak velice dobře využitelné při onemocnění psoriázou jakožto zánětlivého chronického onemocnění pokožky (13). I když patogeneze tohoto onemocnění není doposud plně objasněna, důležitou roli hraje neadekvátní komunikace mezi keratinocyty a imunitními buňkami, což vede k patologic-

kým zánětlivým procesům u proliferace a diferenciace dermálních keratinocytů. Kanabinoidy tlumí zánětlivou reakci různými mechanismy účinku, zahrnujícími proapoptotický účinek, modulaci produkce cytokinů nebo indukci T-regulatorních buněk. Rovněž atopická dermatitida a její souvislost s abnormální funkcí keratinocytů může být pozitivně ovlivněna normalizací EKS. Zejména je uvažována možnost pozitivního ovlivnění zánětlivé odpovědi a rovněž obnovy bariérové funkce prostřednictvím EKS, především aktivací CB₁ receptoru. Ačkoliv je většina protizánětlivých a imunomodulačních účinků spojována s aktivací CB₂ receptoru, ukazuje se také zajímavé propojení účinku CB₁ s T-lymfocyty. Cílená manipulace endokanabinoidního tonu v různých fázích onemocnění tak představuje zajímavý cíl ovlivnění zánětu, imunitní odpovědi a obnovení epidermálních bariérových funkcí (9). Další významné a těžce léčitelné onemocnění je systémová sklerodermie jakožto autoimunitní onemocnění doprovázené dermální fibrózou a řadou přidružených orgánových komplikací. V tomto případě byla provedena řada *in vitro* i *in vivo* studií, které naznačují pozitivní ovlivnění systémové sklerodermie prostřednictvím aktivace receptorů CB₂ a PPAR_α, případně antagonistickým působením na CB₁ a A_{2A} adenosinových receptorech. Shrnutí mechanismů zahrnující ovlivnění zánětu, modulace imunitní odpovědi, participace na vaskulárních funkcích a fibrogenězi tak opět činí z ovlivnění EKS atraktivní terapeutickou možnost (5, 7, 8, 11).

Pruritus je významným nepříjemným průvodním jevem řady kožních onemocnění, jehož pozitivní ovlivnění má významný pozitivní efekt na kvalitu života pacientů. Léčebné konopí užívané perorálně nebo inhalačně je v současnosti zavedenou léčbou různých typů chronické bolesti, ale může mít pozitivní vliv právě také na svědění pokožky. Analgetické a antipruriginózní působení na centrální úrovni je vysvětlováno působením na CB₁ receptory, u periferního účinku pak dochází k ovlivnění CB₁ i CB₂ receptorů. Současné protizánětlivé působení se snížením uvolňování histaminu spolu s přímým účinkem na neuronální úrovni prostřednictvím CB receptorů tak může mít významný antipruriginózní efekt. Rovněž ovlivnění TRP iontových kanálů obstarávajících senzorické vjemy pokožky, tak, jak je například zná-

mo analgetické působení kapsaicinu prostřednictvím TRPV1, má farmakologické propojení s EKS. Topická aplikace kanabinoidů tak může pozitivně působit analgeticky i antipruriginózně. Lokální aplikace je také spojena s vyšším bezpečnostním profilem a přímým působením na postižených místech. V tomto ohledu je však stále nutné potvrdit účinky v kontrolovaných klinických studiích (8, 14).

Další zajímavé obsahové látky s potenciálním účinkem na EKS, nejen konopné

S pokračujícím výzkumem EKS a jeho součástí se rovněž objevují další strukturně nekannabinoidní přírodní látky z jiných rostlin, které dokáží interagovat s EKS. Lze například zmínit salvinorin ze *Salvia divinorum* L., yangonin z *Piper methysticum* G. Forst., ale také v přírodě hojně zastoupený β -karyofylen vykazující protizánětlivé účinky nebo alkylamidy z *Echinacea* spp., které dokáží interagovat s CB₂ receptory a v jedné ze studií prokázaly pozitivní vliv na atopický ekzém (5, 14). Také je zajímavé zmínit adaptogenní *Lepidium meyenii* Walp. (maca), jejíž aktivní látky vykazují inhibiční účinky na enzym zodpovědný za metabolizaci endokannabinoidů (FAAH) a tím působí kanabimimeticky. Rovněž další fyto-kanabinoidy, například kanabigerol, mohou skrývat velký farmakologický potenciál (15).

Významnou farmakologickou aktivitu mají i další látky konopí ze skupiny terpenů či flavonoidů, jejichž synergickým působením by mohlo dojít k zesílení účinku. Z velké skupiny

terpenů se může například jednat o již zmíněnou kanabimimetickou aktivitu β -karyofylenu s analgetickým a protizánětlivým účinkem, linalool s anxiolytickým či protizánětlivým účinkem, nebo myrcen s účinky protizánětlivými, antikonvulzivními nebo neuroprotektivními. Ze skupiny flavonoidů lze vybrat prenylované flavonoidy (kanflavin A a B) vykazující protizánětlivé účinky. Konopný flavonoid kaflanon upoutal svou pozornost v poslední době díky pozitivnímu účinku proti těžkému průběhu koronavirové infekce způsobené SARS-CoV-2 (16, 17).

Závěr

Dermální použití léčebného konopí a jeho obsahových látek je v České republice umožněno a skýtá obrovský potenciál pro pozitivní ovlivnění řady kožních onemocnění. I když tato onemocnění zpravidla nemají život ohrožující charakter, jejich projevy mohou negativně ovlivňovat kvalitu života. Tito pacienti pak často empiricky či na osobní doporučení volí konopné masti, jejichž účinnost byla i tímto sdělením podpořena. Vzhledem k relativně nízké technologické náročnosti přípravy těchto mastí v prostředí lékárny jako zdravotnického zařízení by bylo vhodné poskytnout pacientům možnost adekvátní léčby na úrovni zdravotnických zařízení vhodnými léčivými přípravky. Odpovídající přípravou ve zdravotnickém zařízení, s portfoliem masťových a krémových základů zvolených lékařem v kooperaci s lékárníkem pro odpovídající kožní onemocnění, s odborným technologickým zpracováním tak mohou

vznikat kvalitní individuálně připravované léčivé přípravky. Výhodou takto připravených léčivých přípravků pak bude absence nestandardních sloučenin či případných alergenů, jejichž obsah může být přítomen v komerčních produktech či v neodborně připravených produktech (9, 18).

Při vývoji dermálních léčiv ovlivňujících EKS mohou významnou roli hrát nejen vlastní farmakologické účinky, ale také pokročilé technologie pro vstřebávání, zajišťující dostatečné koncentrace v cílové tkáni, bez ovlivnění centrální cirkulace a CB₁ receptorů v CNS. Komplexita účinků EKS nám ukazuje i zajímavé možnosti kombinovaného účinku fyto-kanabinoidů a dalších sloučenin s různými mechanismy účinku, které jsou nyní přirozeně zastoupené v rostlinném materiálu, ale po rozpoznání farmakologického účinku by se mohly jednotlivé sloučeniny individualizovaně mísit pro současné ovlivnění více farmakologických cílů a pro multisystémové ovlivnění onemocnění (5, 10). Současně je však třeba upozornit na možnost systémového vstřebávání topicky aplikovaných kanabinoidů do centrálního oběhu, což potvrdila jedna z nedávných studií (19). Lékař by o této skutečnosti měl být obeznámen, nicméně pro forenzní účely nevzniká pacientovi žádné riziko, pokud mu bude KLP i k dermální aplikaci předepisováno jako léčivo. Je rovněž potřeba upozornit na nízký stupeň individuálně uváděných nežádoucích účinků topicky aplikovaných kanabinoidů, převážně souvisejících s alergickou reakcí na rostlinný materiál (9, 14).

LITERATURA

1. Gilca M, Tiplica GS, Salavastru CM. Traditional and ethnobotanical dermatology practices in Romania and other Eastern European countries. Clin Dermatol. 2018 May-Jun;36(3):338-352.
2. Proksch E, Soeberdt M, Neumann C, Kilic A, Abels C. Modulators of the endocannabinoid system influence skin barrier repair, epidermal proliferation, differentiation and inflammation in a mouse model. Exp Dermatol. 2019 Sep;28(9):1058-1065.
3. Žurnál Univerzity Palackého v Olomouci, 2011;27(20):4-5.
4. Peč J, Dušek J. Složení a využití konopného oleje se zaměřením na terapeutické účinky esenciálních mastných kyselin. Prakt. Lékáren. 2008;4(2):86-89.
5. Jeong S, Kim MS, Lee SH, Park BD. Epidermal Endocannabinoid System (EES) and its Cosmetic Application. Cosmetics. 2019;6(2):33.
6. Karličková J. Potenciální léčebné využití kanabidiolu (CBD) z konopí setého. Prakt. Lékáren. 2019;15(4):227-230.
7. Tóth KF, Ádám D, Bíró T, Oláh A. Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the „C(ut)annabinoid“ Sys-

- tem. Molecules. 2019 Mar;24(5):918.
8. Kupczyk P, Reich A, Szepletowski JC. Cannabinoid system in the skin - a possible target for future therapies in dermatology. Exp Dermatol. 2009 Aug;18(8):669-79.
9. Scheau C, Badarau IA, Mihai LG, Scheau AE, Costache DO, Constantin C, Calina D, Caruntu C, Costache RS, Caruntu A. Cannabinoids in the Pathophysiology of Skin Inflammation. Molecules. 2020 Feb;25(3):652.
10. Mnekin L, Ripoll L. Topical Use of Cannabis sativa L. Biochemicals. Cosmetics. 2021;8(3):85.
11. Río CD, Millán E, García V, Appendino G, DeMesa J, Muñoz E. The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. Biochem Pharmacol. 2018 Nov;157:122-133.
12. Maida V, Shi RB, Fazzari FGT, Zomparelli L. Topical cannabis-based medicines - A novel paradigm and treatment for non-uremic calciphylaxis leg ulcers: An open label trial. Int Wound J. 2020 Oct;17(5):1508-1516.
13. Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, Wroński A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol Effects on Phospholipid Meta-

- bolism in Keratinocytes from Patients with Psoriasis Vulgaris. Biomolecules. 2020 Feb;10(3):367.
14. Avila C, Massick S, Kaffenberger BH, Kwatra SG, Bechtel M. Cannabinoids for the treatment of chronic pruritus: A review. J Am Acad Dermatol. 2020 May;82(5):1205-1212.
15. Russo EB. Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. Trends Pharmacol Sci. 2016 Jul;37(7):594-605.
16. Lowe H, Steele B, Bryant J, Toyang N, Ngwa W. Non-Cannabinoid Metabolites of Cannabis sativa L. with Therapeutic Potential. Plants (Basel). 2021;10(2):400.
17. Erridge S, Mangal N, Salazar O, Pacchetti B, Sodergren MH. Cannflavins - From plant to patient: A scoping review. Fitoterapia. 2020 Oct;146:104712.
18. Adler BL, DeLeo VA. Allergenic ingredients in commercial topical cannabinoid preparations. J Am Acad Dermatol. 2019 Sep;81(3):847-848.
19. Biernacki M, Jastrzęb A, Skrzydlewska E. Changes in Hepatic Phospholipid Metabolism in Rats under UV Irradiation and Topically Treated with Cannabidiol. Antioxidants (Basel). 2021 Jul;10(8):1157.