

Konopí – léčba budoucnosti?

Jan Hajer

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Souhrn

Přes veškeré pokroky v léčbě chronických gastrointestinálních onemocnění u části pacientů nedosahuje léčba dlouhodobé optimální efektivity. Proto se řada pacientů uchyluje ke komplementární a alternativní medicíně (complementary and alternative medicine – CAM). Z různých typů CAM je pacienty s GIT onemocněními preferována především homeopatie, akupunktura a v neposlední řadě i fytoterapie, pod kterou lze řadit i léčebné užití *Cannabis sativa*. Patofyziologická báze terapeutického efektu léčebného konopí není doposud zcela objasněna. Studium působení kanabinoidů v organismu je zájmem mnoha vědců z mnoha odvětví medicíny a farmakologie od začátku 20. století s významným vzestupem zájmu v 80. letech 20. století. Objev kanabinoidních receptorů (1988) a endogenních molekul aktivujících tyto receptory (1992) vedl k objevení endokanabinoidního systému. Farmakologická modulace endogenního kanabinoidního systému nabízí nové terapeutické možnosti v léčbě mnoha onemocnění a symptomů včetně onemocnění GIT, zahrnující nauzeu, zvracení, kachexii, IBS, Crohnovu chorobu a některá další onemocnění. Kanabinoidy jsou atraktivní terapeutickou možností – ovlivňují mnoho symptomů s minimálními vedlejšími účinky. Zkušenosti pacientů s GIT onemocněními ukazují, že užití kanabis je efektivní a pomáhá v případech, kdy selhává standardní terapie.

Klíčová slova: *Cannabis sativa* – endokanabinoidní systém – fytoterapie – komplementární alternativní medicína (CAM)

Cannabis – therapy for the future?

Summary

Despite all the progress achieved in the treatment of chronic gastrointestinal diseases, in some patients the treatment does not reach long-term optimum effectiveness. Therefore a number of patients have turned to complementary and alternative medicine (CAM). Of the different types of CAM patients with GIT diseases tend to prefer in particular homeopathy, acupuncture and not least phytotherapy, where therapeutic use of cannabis may also be included. The pathophysiological basis of therapeutic effect of curative cannabis has not been fully clarified so far. Many scientists in many fields of medicine and pharmacology have been engaged in the study of effects of cannabinoids on the body since the beginning of the 20th century with the interest significantly increasing in the 1980s. The discovery of CB receptors (1988) and endogenous molecules which activate these receptors (1992) led to the discovery of the endocannabinoid system. Pharmacological modulation of the endogenous cannabinoid system offers new therapeutic possibilities of treatment of many illnesses and symptoms including the GIT disorders, including of nausea, vomiting, cachexia, IBS, Crohn's disease and some other disorders. Cannabinoids are attractive due to their therapeutic potential – they affect a lot of symptoms with minimum side effects. Experience of patients with GIT disorders show that the use of cannabis is effective and helps in cases where the standard therapy fails.

Key words: cannabis – endocannabinoid system – phytotherapy – complementary alternative medicine (CAM)

Úvod

U značné části pacientů s chronickými onemocněními gastrointestinálního traktu (GIT) se setkáváme se zvýšeným zájmem o alternativní medicínu, což je obvykle dáno dlouhodobým ne zcela uspokojivým průběhem léčby. Proto se řada pacientů uchyluje ke komplementární a alternativní medicíně (complementary and alternative medicine – CAM).

CAM je označením pro nekonvenční medicínu a zahrnuje širokou škálu diagnostických a léčebných postupů. Na rozdíl od klasické medicíny je přístup k péči o pacienta holistický, což je obzvláště důležité u chronických onemocnění (IBD, malignity, funkční dyspepsie atd).

Z různých typů CAM je pacienty s GIT onemocněními preferována především homeopatie, akupunktura a v neposlední řadě i fytoterapie, pod kterou lze řadit i léčebné užití rostliny *Cannabis sativa*, česky konopí seté, kanabis [1].

Historie léčebného užití konopí

Léčebné využití k je známo tisíciletí. První písemné zmínky o užití konopí jako léčebného prostředku pocházejí z Egypta asi 1 500 let před n. l.

První zmínky užití konopí jako léčebného prostředku v Evropě jsou ze 13. století. Kanabis byla nejvíce popularizována v 19. století, kdy byla užívána především pro

své antikonvulzivní, analgetické a antiemetické účinky. Kanabis je legalizována pro léčebné užití v různých zemích světa, první země, která legalizovala léčebné užití kanabis, byly Spojené státy americké, kde došlo k legalizaci již v roce 1937. Ta byla ovšem zrušena ve 40. letech minulého století [2]. V České republice došlo k legalizaci v roce 2011, a to v indikacích terapie roztroušené sklerózy, bolesti a terapie anorexie u nádorových onemocnění. Některými autory je kanabis považována pro své minimální nežádoucí účinky a rozsáhlý efekt za aspirin 21. století. Dnes je kanabis třetí neuzívanější drogou po alkoholu a tabáku.

Cannabis sativa

Vlastní rostlina – *Cannabis sativa* – obsahuje více než 460 složek (obr. 1). Tetrahydrokanabinol (tetrahydrocannabinol – THC) je hlavní psychoaktivní složkou. Hlavní nepsychogenní komponentou je kanabidiol (cannabidiol – CBD).

Kanabinoidy jsou vysoce lipofilní, lehce pronikají přes buněčné membrány. Kanabis může obsahovat více než 80 kanabinoidních složek (tricyklické dibentopyreny), jako je kanabidiol (cannabidiol – CBD), kanabinol (cannabinol – CBN), kanabicyklol (cannabicyclol – CBL), kanabichromen (cannabichromene – CBC) a kanabigerol (cannabigerol – CBG), které mohou modulovat odpověď na THC [2,3].

Endokanabinoidní systém

Patofyziologická báze terapeutického efektu léčebného konopí není doposud zcela objasněná. Objev CB receptorů (1988) a endogenních molekul aktivujících tyto receptory (1993) vedl k objevení endokanabinoidního systému.

Tento systém se skládá z CB receptorů (CB₁, CB₂), jejich hlavních endogenních ligand – endokanabinoidů – anandamidu a 2-arachidonolglycerolu (2-AG) a jejich syntetizačních a degradačních enzymů.

CB₁ receptory jsou primárně exprimované především v centrální a periferní nervové soustavě a jsou zodpovědné za psychomimetické účinky kanabinoidů. V centrální nervové soustavě (CNS) je CB₁ receptor jeden z nejčastěji zastoupených receptorů vázající G proteiny

(GTP-áza). CB₁ receptory jsou exprimovány kortikálně (neokortex, pyriformkortex, hypokampus, amygdala) v bazálních gangliích, mozečku, talamu a hypotalamu a periaquedukální šedi, které jsou zodpovědné za motorickou koordinaci a krátkodobou paměť. CB₁ receptor je též exprimován v aferentních míšních oblastech, které jsou zásadní v patofyziologii bolesti [4–6]. Mimo nervový systém jsou CB₁ receptory exprimovány v hypofýze, štítné žláze a nadledvinách, dále v buňkách, které se podílejí na metabolismu, tj. v tukových, svalových a jaterních buňkách a v buňkách GIT. Nalezneme je v plicích, ledvinách, u mužů ve spermiích a u žen v ovariích, myometriu, buňkách deciduy i v placentě těhotných žen.

CB₂ receptory se vyskytují především na buňkách imunitního systému. CB₂ receptor je exprimován v buňkách sleziny, tonzil, v tymu. Dále jsou exprimované monocyty, makrofágy, a B-lymfocyty a T-lymfocyty. Díky této expresi se účastní imunomodulace – suprese, indukce apoptózy, indukce buněčné migrace [7]. Dále jsou exprimované v gastrointestinálním traktu (GIT), v němž je zkoumána jejich role při patogenezi nespecifických střevních zánětů [8]. CB₂ receptory kontrolují zánětem indukovanou bolest.

Kanabis a endokanabinoidní systém

Tetrahydrokanabinol (THC) je predominantním herbálním ligandem (parciálním agonistou) pro CB receptory, napodobuje efekt anandaminu a 2-AG. CBD nepůsobí přímo na receptory, ale ovlivňuje právě endokanabinoidní signalizaci prostřednictvím interakce s degradačním systémem kanabinoidů s FAAH (fatty acid amid hydroxylase) a transportérem pro anadamid (AT). Následkem toho dochází k nespecifickému zvýšení hladin anandamidu a 2-AG [9].

Obr. 1. Cannabis sativa



Obr. 2. Typické zarudnutí očí



Výsledky nejrecentnějších studií prokazují, že CBD má účinky protizánětlivé, anxiolytické, antipsychotické a mírně sedativní [10,11]. Jeho další výhodou je fakt, že do značné míry zmiňuje (antagonizuje) psychotomimetické účinky THC a stejně tak zabraňuje propsychochotickému působení THC z dlouhodobého hlediska [12,13].

Biologické účinky kanabis

Akutní účinky po užití kanabis jsou velmi dobře známé. Indukuje psychoaktivní, lehce euforickou, relaxační intoxikaci, která způsobuje mírné změny v psychomotorických a kognitivních funkcích, výrazně stimuluje apetit. Nežádoucím účinkem může být sucho v ústech, závratě, u části uživatelů může vést k anxiositě, panice a k paranoi. U citlivých jedinců může spustit akutní psychózu zahrnující deziluzi a halucinace. Z celkových příznaků zvyšuje srdeční frekvenci, snižuje krevní tlak v důsledku vazodilatace, kterou obvykle provází typické zarudnutí očí (obr. 2). U chronických uživatelů může pravidelné dlouhodobé užívání konopí vést k amotivačnímu syndromu [14].

Je kanabis lék?

V posledních dobách je patrný velký zájem o působení kanabis na lidský organizmus, a to v celé vědecké společnosti, který je podložený rozsáhlou publikační činností. V posledním desetiletí bylo publikováno více než 15 000 vědeckých článků o biochemii a farmakologických účincích konopí a více než 2 000 článků zabývajících se funkcí endogenních kanabinoidů. Tyto publikace vycházejí z celého spektra medicínských oborů. Kromě možného terapeutického využití u gastrointestinálních onemocnění jsem se snažil vyzdvihnout indikace i v jiných medicínských oborech, v nichž byl terapeutický potenciál kanabinoidů prokázán na základě klinických či teoretických studií.

Neurologická onemocnění

Pozitivní vliv kanabinoidů na neurologické onemocnění je znám již delší dobu. Klinické studie prokazují léčebný efekt u pacientů s vážnými neurologickými onemocněními jako epilepsie, sclerosis multiplex, Parkinsonova choroba, amyotrofická laterální skleróza, ovlivnění neuropatické bolesti. Několik klinických studií s nazálním sprayem Sativex (fáze II a III) prokázalo jednoznačný terapeutický efekt kanabis u pacientů s roztroušenou sklerózou a spasticitou. Významnou klinickou studií byla mezinárodní multicentrická studie s českou účastí neurologických klinik v Praze, Olomouci, Ostravě a nemocnic v Pardubicích a Teplicích [15]. V randomizovaném, dvojité slepém a placebem kontrolovaném uspořádání byla v paralelních skupinách pacientů se sclerosis multiplex nereagujících uspokojivě na dosavadní antispastickou farmakoterapii přidávána po 4 týdny aplikace nabixomolu (tetrahydrokanabinol + kanabidiol; Sativex). Z celkového počtu pacientů reagovalo 20% snížením spasticity, v následném pokračování

studie se s vysokou signifikací ($P = 0,0002$) projevil antispastický efekt nabixomolu.

Jak ukázala další randomizovaná studie, efekt kanabinoidů lze prokázat i u pacientů s neuropatickými bolestmi po úrazu spinální míchy [16].

Výrazné zlepšení kvality života po aplikaci syntetického tetrahydrokanabinolu je referováno rovněž z randomizované placebem kontrolované dvojité slepé klinické studii u diabetické neuropatie s bolestí a příznaky deprese [17].

U epilepsie je testovaný preparát Epidiolex (purifikovaný CBD), který je zkoušen u dětských pacientů s epilepsií [18,19]. Dále je účinek konopí zkoumán u Touretteova syndromu.

Psychiatrická onemocnění

Dalším odvětvím, v němž je prokázán a stále zkoumán efekt kanabinoidů, je psychiatrie. Vědecké studie prokazují význam endokanabinoidního systému v patofyziologii bipolární poruchy a jejího možného ovlivnění užitím kanabis. Hodnocením neurokognitivních funkcí (pozornosti, verbální pohotovosti, logické paměti/učení) bylo po užití kanabis zaznamenáno signifikantní zlepšení pacientů s diagnózou bipolární poruchy, a naopak zhoršení u pacientů se schizofrenií [20].

Studiemi je také podložena možnost terapie anxiety. V placebem kontrolované dvojité slepé klinické studii působil kanabidiol stimulaci výkonu slovního projevu na veřejnosti (s menšími změnami krevního tlaku, tepové frekvence a kožní vodivosti a subjektivních úzkostných příznaků) u pacientů s diagnózou sociální úzkostné poruchy oproti zdravým dobrovolníkům [21]. Tyto závěry byly podpořeny rovněž výsledky studie využívající perfuzní scintigrafii mozku (^{99m}Tc -ECD). V dvojité slepém uspořádání působil kanabidiol proti placebo snížením subjektivní úzkosti pacientů se sociální úzkostnou poruchou doprovázené objektivními změnami aktivity (zvýšené vychytávání radiofarmaka) v limbické a paralimbické oblasti mozku [22].

Na základě nových poznatků endokanabinoidního systému se předpokládá, že kanabinoidy mohou inhibovat exotoxické glutamanergní poškození striata a touto cestou potlačovat kompulzivní chování. Pilotní studie sledující vliv kanabinergního agonisty dronabinolu na jinak dosud obtížně léčitelnou trichotilomanií prokázala signifikantní potlačení příznaků bez negativního dopadu na výkon v objektivních neurokognitivních testech [23].

V psychiatrii je ale také studiemi prokázán negativní účinek chronického užívání kanabinoidů dokazující korelaci mezi užíváním kanabis v adolescenci a rozvojem schizofrenie v dospělosti [24,25].

Terapie bolesti

Více než 100 různých kanabinoidů obsažených v cannabis sativa má analgetické účinky, které jsou zprostředkovány neuromodulací v ascendentních a descendentních drahách bolesti. Efekt kanabis je i v tomto směru

podložen výsledky klinických studií. Byl prokázán efekt na kontrolu bolesti u zánětlivé a revmatoidní artritidy a poranění brachiálního plexu [26,27]. V Kanadě je Sativex používán u pacientů s pokročilými nádory nereagujícími na léčbu opiáty. Sativex je dostupný v roce 2014 ve 24 zemích, včetně UK, Španělska, Itálie, Německa a ČR.

Terapeutický efekt kanabinoidů je zmiňován v souvislosti s celou řadou dalších onemocnění. U nádorových onemocnění byl v laboratorních experimentech prokázán antikancerogenní a antitumorózní efekt, tyto výsledky však nebyly doposud podpořeny výsledky klinických studií. Zatím se nepotvrdil ani předpoklad efektu terapie u dalších onemocnění, jako jsou např. diabetes mellitus, demence, Alzheimerova choroba či glaukom [28].

Endogenní kanabinoidní systém u GIT onemocnění

Historie užívání kanabis v terapii onemocnění gastrointestinálního traktu je v Evropě bezmála stoletá. Ve východní medicíně sahá tato historie mnohem dále. V GIT se vyskytují veškeré komponenty endokanabinoidního systému [32]. Laboratorním výzkumem byla prokázána velice četná přítomnost CB receptorů v tenkém a tlustém střevě. Endokanabinoidní systém hraje klíčovou neuromodulační roli v kontrole motility a střevního zánětu [29]. CB receptory – G protein párové receptory jsou predominantně exprimovány ve střevě a CNS (CB₁) a imunitních buňkách (CB₂). GIT obsahuje endogenní kanabinoidy (anandamid, 2-arachidonylglycerol). CB₁ receptory byly nalezeny v myenterické a submukózní nervové pleteni. Aktivací kanabinoidních receptorů dochází k inhibici sekrece v GIT a zánětu na zvířecích modelech. Testované kanabinoidy – kanabidiol a kanabigerol, nepsychotropní kanabinoidy, snižují expresi iNOS (iso-Nitric Oxide Synthase), moduluje hladiny cytokinů a vykazují antioxidační účinky, a tímto způsobem ovlivňují zánět [30].

Léčebné užití kanabis u onemocnění GIT Stimulace apetitu

CB₁ receptor je spojen s regulací chuti k jídlu. K regulaci dochází centrálně cestou stimulace CB₁ receptorů v hypothalamu, dále ovlivněním v oblasti limbického systému (potravina se stává chutnější) [33–35]. Dále jsou stimulovány CB receptory lokálně v GIT v žaludku a v tenkém střevě. Stimulací těchto receptorů dochází ke zvýšení pocitu hladu. Obecně tedy stimulace CB receptorů jak centrálně, tak lokálně vede ke zvýšení pocitu hladu a stimulaci příjmu potravy. Studie na zdravých dobrovolnících prokázaly stimulaci apetitu s nárůstem hmotnosti. Vzhledem k těmto účinkům se předpokládá a studiemi je podpořen efekt při terapii anorexie např. u HIV pacientů a pacientů s anorexia nervosa. Byl prokázán také antiemetický účinek s výrazným zmírněním nauzey a zlepšením chuti k jídlu [36–38].

Další využití kanabis v oblasti gastroenterologie je možnost ovlivnění gastroezofageálního refluxu, spazmů, bolesti a motility [39,40]. Kanabidiol (CBD), druhá nejvý-

raznější složka cannabis sativa po THC, redukuje hypermotilitu, zánět a poškození tkáně u experimentálních modelů onemocnění GIT, pomáhá tak ovlivňovat bolest. Stimulace CB receptorů v GIT má spazmolytický efekt. Kanabinoidy mají schopnost blokovat spinální, periferní a GIT mechanizmy způsobující bolest u syndromu dráždivého tračníku (irritable bowel syndrome – IBS) a přidružených funkčních onemocnění. V poslední době proběhly studie u pacientů s IBS a pacientů s Crohnovou chorobou (Crohn disease – CD), které prokázaly, že kanabis snižuje křeče, zmírňuje průjem a zácpu u těchto nemocných [41,42].

Protizánětlivé a imunomodulační účinky kanabinoidů

Jeden z možných účinků kanabinoidů v experimentálním střevním zánětu je efekt na imunocyty, které převážně exprimují CB₂ receptory. Po CB₂ aktivaci T buňky podléhají apoptóze a snižují svoji proliferaci. Aktivací CB₂ se snižuje putování neutrofilů, T buněk a makrofágů do zánětem postižené sliznice [43]. Při zánětu střevní sliznice dochází ke zvýšené expresi CB receptorů v postižených oblastech, což vede k regulaci zánětu zvýšeným přísunem endokanabinoidů. Tyto předpoklady vycházejí i z experimentu na CB receptor knock out myši s použitím agonistů a antagonistů CB receptorů [44].

Zatímco adanamid a jeho syntetizační enzymy jsou snižované u ulcerózní kolitidy (ulcerative colitis – UC), exprese CB₂ receptorů a enzymů zodpovědných za syntézu a degradaci 2-AG je zvýšená [45]. Tyto závěry indikují, že CB₂ receptory hrají klíčovou roli v amelioračním efektu kanabinoidů u IBD. Jsou různorodě exprimované u pacientů s IBD a ukazují na jejich regulační roli v progresi onemocnění [46]. CB receptory byly také nalezeny ve střevním nervovém systému (ENS). Proto aktivace CB receptorů (THC/CBD) může redukovat hypermotilitu asociovanou se zánětem střeva [47,48].

Klinické studie u CD

Retrospektivní observační studie u pacientů s CD prokázala, že konopí snižuje index aktivity onemocnění a potřebu užívání dalších léků a operací [49]. Obdobné výsledky prokázala i recentní prospektivní placebem kontrolovaná studie stejného autora u 21 pacientů s Crohnovou chorobou, u nichž selhává na standardní terapii. Přestože terapie kanabinoidy nevedla k navození remise, jednoznačně prokázala, že 8týdenní léčba konopím bohatým na δ -9-tetrahydrokanabinol (THC) vede ke snížení indexu aktivity CD (Crohn Disease Activity Index – CDAI) u 90 % pacientů a k signifikantnímu zlepšení kvality života bez výraznějších vedlejších účinků [50].

Formy aplikace léčebného konopí

Kouření (joint) je nejčastějším způsobem užití kanabis. Nevýhodou tohoto způsobu aplikace je problém s ne zcela predikovatelnou farmakologickou odezvou vzhledem k rozdílné koncentraci kanabinoidů u jed-

notlivých pacientů. Patrný je rozdíl zvláště mezi kuřáky a nekuřáky.

Dalším způsobem aplikace je valorizace – aerosol (obr. 3) [51] a aplikace ve formě nazálního spraye (Sativex).

U tabletových forem (dronabinol, nabilon) je problematické pomalé uvolňování kanabinoidů z tukové tkáně a snížení hladin THC prvním průchodem játry, což vede k rozdílným plazmatickým koncentracím. Dronabinol (Marinol) je syntetický THC, který nemá stejný terapeutický efekt jako cannabis sativa, obsahující více než 100 dalších kanabinoidů. Marinol není tak efektivní jako kanabis v léčbě bolesti, která je zřejmě závislá na poměru THC a CBD. Na základě tohoto poznatku je Marinol indikován pouze pro stimulaci apetitu (tab. 1).

Další možnosti aplikace jsou ve formě oleje nebo másla a také ve formě tinktury.

Obecně lze říci, že inhalační aplikace je efektivnější než perorální podání, a to pro jednodušší titraci dávky a nižší výskyt nežádoucích účinků.

Je kanabis bezpečná?

Na tuto otázku není zcela jednoduché odpovědět, ale jednoduchou odpověď nenalezneme ani u jiných farmak, která se běžně konvenčně užívají a jsou dostupná široké veřejnosti i bez nutnosti preskripce lékařem.

Není známé akutní letální předávkování kanabis. Kanabis je méně návyková než běžně užívaná farmaka ze skupiny myorelaxancií, hypnotik nebo analgetik. Zásadním problémem je při aplikaci kouřením zvýšený

obsah dehtu a jiných škodlivých látek, který je asi 4krát škodlivější, než je kouření cigaret. Tento problém je řešitelný jiným způsobem aplikace (nejlépe vaporizací). Největším problémem užití je její nelegálnost a nedostupnost, což kriminalizuje potenciální pacienty, u kterých by měla terapie zásadní pozitivní efekt.

Závěr

Farmakologická modulace endogenního kanabinoidního systému nabízí nové terapeutické možnosti v léčbě mnoha GIT onemocnění, zahrnující nauzeu, zvracení, kachexii, IBS, Crohnovu chorobu, a některá další onemocnění. Kanabinoidy jsou atraktivní terapeutickou alternativou, která ovlivňuje mnoho symptomů s minimálními vedlejšími účinky. Zkušenosti pacientů s onemocněními GIT ukazují, že kanabis je efektivní a pomáhá i v případech, kdy selhává standardní terapie.

Literatura

1. Vochýánová Z, Sikorová K, Šmejkal K et al. Rostliny v terapii diopatických střevních zánětů. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(3): 248–254.
2. Mohamed BA. Cannabinoids in medicine: a review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol* 2006; 105(1–2): 1–25.
3. Hawks RL. The constituents of cannabis and the disposition and metabolism of cannabinoids. *NIDA Res Monogr* 1982; 42: 125–137.
4. Devane WA, Hanus L, Breuer A et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258 (5090): 1946–1949.
5. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signalling in the brain. *Science* 2002; 296 (5568): 678–682.
6. Baker D, Pryce G, Giovannoni G et al. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003; 2(5): 291–298.
7. Basu S, Ray A, Dittel BN. Cannabinoid Receptor 2 (CB2) is Critical for the Homing and Retention of Marginal Zone B Lineage Cells and for Efficient T-independent Immune Responses. *J Immunol* 2011; 187(11): 5720–5732.
8. Wright KL, Duncan M, Sharkey KA. Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *Br J Pharmacol* 2008; 153(2): 263–270.
9. Pertwee RG. Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB1 receptors. *Life Sci* 2005; 76(12): 1307–1324.
10. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30(3): 271–280.
11. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e94. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/tp.2012.15>>.
12. Morgan NH, Stanford IM, Woodhall GL Functional CB2 type cannabinoid receptors at CNS synapses. *Neuropharmacology* 2009; 57(4): 356–368.

Obr. 3. Vaporizace – aerosol



Tab. 1. Komerčně dostupné formy kanabinoidů a jejich indikační skupiny

generikum	obchodní název	lokalita	indikace
nabilon	Cesamet	USA, Kanada	antiemetikum používané k ovlivnění nauzey a zvracení při chemoterapii, při nedostatečné odezvě na konvenční antiemetickou terapii
dronabinol	Marinol	USA, Kanada	antiemetikum používané k ovlivnění nauzey a zvracení při chemoterapii, při nedostatečné odezvě na konvenční antiemetickou terapii
		USA	anorexie u pacientů s AIDS s kachektizací
nabiximols	Sativex	Kanada, Nový Zéland, evropské státy včetně ČR	léčba spasticity a neuropatické bolesti u pacientů s roztroušenou sklerózou a pacientů s bolestí v souvislosti s nádorovým onemocněním

13. Schubart CD, Sommer IEC, van Gastel WA et al. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res* 2011; 130(1–3): 216–221.
14. Mechoulam R. The pharmacohistory of Cannabis sativa. In: Mechoulam R (ed). *Cannabinoids as therapeutic agents*. CRC Press: Boca Raton 1986, 1–19. ISBN 978-0849357725.
15. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex (R)), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18(2): 1122–1131.
16. Rintala DH, Fiess RN, Tan G et al. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89(10): 840–848.
17. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ et al. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 128–130.
18. Muller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9- tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35(2): 57–61.
19. Collins TR. Special Report: What Neurologists Are Doing About Medical Marijuana. *Neurology Today* 2014; 14(8): 1, 28–33. Dostupné z WWW: <http://journals.lww.com/neurotodayonline/Citation/2014/04170/Special_Report__What_Neurologists_Are_Doing_About_2.aspx>.
20. Ringen PA, Vaskinn A, Sundet K et al. Opposite relationship between cannabis use and neurocognitive function in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol Med* 2010; 40(8): 1337–1347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1017/S0033291709991620>>.
21. Bergamaschi MM1, Queiroz RH, Chagas MH et al. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36(6): 1219–1226.
22. Fagherazzi EV1, Garcia VA, Maurmann N et al. Memory-rescuing effects of cannabidiol in an animal model of cognitive impairment relevant to neurodegenerative disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 219(4): 1133–1140.
23. Grant JA, Courtemanche J, Rainville P et al. A non-elaborative mental stance and decoupling of executive and pain-related cortices predicts low pain sensitivity in Zen meditators. *Pain* 2011; 152(1): 150–156.
24. Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D et al. Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. *J Psychopharmacol* 2012; 26(1): 177–188.
25. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV et al. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367(1607): 3364–3378.
26. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? *BMJ* 2001; 323(7303): 13–16.
27. Notcutt W, Price M, Blossfeldt P et al. Clinical experience of the synthetic cannabinoid nabilone for chronic pain. In: Nahas GG, Sutin KM, Harvey D et al (eds.) *Marihuana and medicine*. Humana Press: Totowa 1999: 567–572. ISBN 978-0896035935.
28. Gieringer D. Review of Human Studies on the Medical Use of Marijuana. Dostupné z WWW: <http://www.safeaccessnow.org/gastrointestinal_disorders>.
29. Izzo AA, Fezza F, Capasso R et al. Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br J Pharmacol* 2001; 134(3): 563–570.
30. De Mei C, Ramos M, Iitaka C et al. Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9(1): 53–58.
31. Pertwee RG. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut* 2001; 48(6): 859–867.
32. Kulkarni-Narla A, Brown DR. Localization of CB1-cannabinoid receptor immunoreactivity in the porcine enteric nervous system. *Cell Tissue Res* 2000; 302(1): 73–80.
33. Greenberg I, Kuehnle J, Mendelson JH et al. Effects of marihuana use on body weight and caloric intake in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1976; 49(1): 79–84.
34. Foltin R et al. Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25(3): 577–582.
35. Foltin R et al. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite* 1988; 11(1): 1–14.
36. Beal JE, Olson R, Laubenstein L et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10(2): 89–97.
37. Gonzalez-Rosales F, Walsh D. Intractable nausea and vomiting due to gastrointestinal mucosal metastases relieved by tetrahydrocannabinol (dronabinol). *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 311–314.
38. Musty R, Rossi R. Effects of smoked cannabis and oral delta-9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: a review of state clinical trials. *Journal of Cannabis Therapeutics* 2001; 1(1): 29–56.
39. Partosoedarmo ER, Abrahams TP, Scullion RT et al. Cannabinoid 1 receptor in the dorsal vagal complex modulates lower esophageal sphincter relaxation in ferrets. *J Physiol* 2003; 550(Pt 1): 149–158.
40. Lehmann A, Blackshaw LA, Brändén L et al. Cannabinoid receptor agonism inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux in dogs. *Gastroenterology* 2002; 123(4): 1129–1134.
41. Izzo AA, Mascolo N, Pinto L et al. The role of cannabinoid receptors in intestinal motility, defecation and diarrhoea in rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 384(1): 37–42.
42. Mancinelli R, Fabrizi A, Del Monaco S et al. Inhibition of peristaltic activity by cannabinoids in the isolated distal colon of mouse. *Life Sci* 2001; 69(1): 101–111.
43. Singh U, Singh NP, Singh B et al. Role of resveratrol-induced CD11b+ Gr-1+ myeloid derived suppressor cells (MDSCs) in the reduction of CXCR3+ T cells and amelioration of chronic colitis in IL-10–/– mice. *Brain Behav Immun* 2012; 26(1): 72–82.
44. Schicho R, Storr M. Patients with IBD find symptom relief in the Cannabis field. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(3): 142–143.
45. Marquéz L, Suárez J, Iglesias M et al. Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue. *PLoS One* 2009; 4(9): e6893. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006893>>.
46. Di Sabatino A, Battista N, Biancheri P et al. The endogenous cannabinoid system in the gut of patients with inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2011; 4(5): 574–583.
47. Alhouayek M, Muccioli GG. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity. *Trends Mol Med* 2012; 18(10): 615–625.
48. Capasso R, Borrelli F, Aviello G et al. Cannabidiol, extracted from Cannabis sativa, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. *Br J Pharmacol* 2008; 154(5): 1001–1008.
49. Naftali T, Lev LB, Yablecovitch D, Half E et al. Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study. *Isr Med Assoc J* 2011; 13(8): 455–458.
50. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I et al. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(10): 1276–1280.
51. Hazekamp A, Ruhaak R, Zuurman L et al. Evaluation of a vaporizing device (Volcano(R)) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci* 2006; 95(6): 1308–1317.

MUDr. Jan Hajer, Ph.D.

✉ honzahajer@gmail.com

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
www.fnhk.cz

*Doručeno do redakce 4. 6. 2015
Přijato po recenzi 18. 7. 2015*