

## FYTOKANABINOIDY

## ZDENĚK FIŠAR

Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Ke Karlovu 11, 120 00 Praha 2  
zfiisar@f1.cuni.cz

Došlo 6.4.05, přijato 12.11.05.

Klíčová slova: kanabinoidy, marihuana, kanabinoidní receptory

## Obsah

1. Úvod
2. Definice pojmů
3. Historie
4. Botanika
5. Chemické složky konopí
6. Účinky kanabinoidů
7. Farmakokinetika
8. Mechanismy působení
9. Akutní účinky kanabinoidů na CNS
10. Chronické účinky kanabinoidů na CNS
11. Potenciální terapeutické účinky
12. Závěry

## 1. Úvod

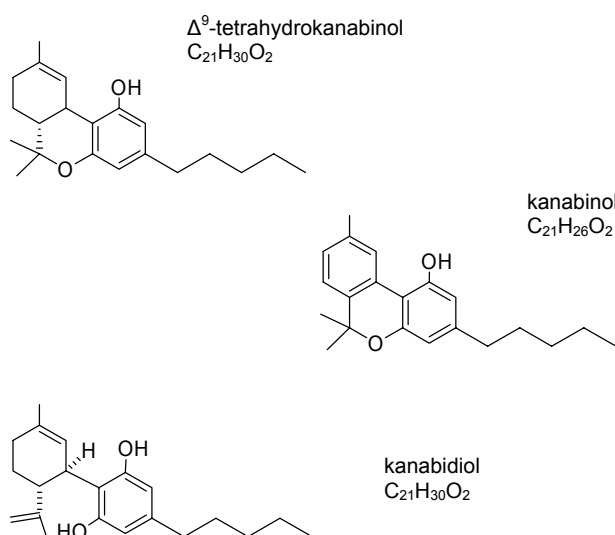
Konopné drogy jsou nejrozšířenější nelegální psychoaktivní drogy. Užívají se obvykle inhalačně nebo perorálně ve formě marihuany, hašiše nebo hašišového oleje. Ačkoli jsou jejich účinky studovány již velmi dlouho, výraznější pokrok v poznání molekulárních mechanismů jejich působení byl možný až po průkazu existence kanabinoidních receptorů v roce 1988 a po objevení endogenního metabolitu s afinitou ke kanabinoidnímu receptoru v roce 1992. Hlavní psychoaktivní složkou konopné pryskyřice je  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC), ale konopí obsahuje desítky různých kanabinoidů, z nichž některé vykazují podobné účinky jako  $\Delta^9$ -THC. Farmakokinetika  $\Delta^9$ -THC je silně ovlivněna jeho lipofilními vlastnostmi a tedy akumulací v tukových tkáních.

Akutní účinky konopných drog na psychické, psychomotorické a fyziologické funkce jsou dobře známy, méně spolehlivých údajů je zatím o vlivu jejich chronického užívání.  $\Delta^9$ -THC je agonistou kanabinoidních receptorů CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub>, které jsou spojeny s G proteiny – negativně k adenylátcyklase a napětově řízeným kalciovým kaná-

lům, pozitivně k mitogenem aktivované proteinkinase a k uvolňování draslíku. Za psychotropní účinky kanabinoidů je odpovědná aktivace receptorů CB<sub>1</sub> v mozku. Výsledné působení kanabinoidů na přenos nervového signálu je především inhibiční. V současné době se diskutují jak negativní účinky  $\Delta^9$ -THC, tak možnost lékařského využití kanabinoidů a jejich analogů.

## 2. Definice pojmů

Termínem „kanabinoidy“ se rozumí typická třída sloučenin vyskytující se v konopí setém (přírodní fytokanabinoidy), v širším smyslu potom všechny látky, které jsou specificky rozpoznány kanabinoidním systémem. Endogenní aktivátory kanabinoidních receptorů se označují jako endokanabinoidy. Tetrahydrokanabinolem (THC) se obvykle rozumí izomer  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC, dříve  $\Delta^1$ -3,4-trans-tetrahydrokanabinol). Chemicky se jedná o (6aR, 10aR)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>, MW 314,47) (obr. 1). Latinský botanický název konopí setého je *Cannabis sativa*. Marihuana (bhanga, dagga, kif) je hovorově označení sušených listů a malých stonků (obsahujících 1 až 3 %  $\Delta^9$ -THC), případně i květů této rostliny (obsahujících 3–20 %  $\Delta^9$ -THC). Hašiš (charas) je arabské (indické) označení pro pryskyřici z této rostliny (obsahující 5–20 %  $\Delta^9$ -THC). Neoppylené horní květy samičích rostlin bohaté na pryskyřici jsou po usušení a sliso-



Obr. 1. Přírodní fytokanabinoidy: psychoaktivní  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC), slabě psychoaktivní cannabinol a nep psychoaktivní cannabidiol

vání známy jako ganja (4–8 %  $\Delta^9$ -THC). Hašišový olej je alkoholový extrakt z konopné pryskyřice (obsahuje 20 až 60 %  $\Delta^9$ -THC).

### 3. Historie

Konopí patří mezi nejstarší víceúčelové ekonomické rostliny a bylo pěstováno pro vlákna, jedlá semena nebo psychoaktivní látky (konopnou pryskyřici)<sup>1</sup>. Pochází pravděpodobně ze střední Asie a bylo pěstováno nejprve v Číně a poté v Indii. Nejstarší zprávy o medicínském využití konopí pocházejí z Číny (lékařský text Shen Nung Pen-ts'ao Ching z doby legendárního císaře Shen Nunga, 2737 let př.n.l.) a Indie (Atharva Věda, 2000–1400 př.n.l.), ale také z Egypta, Sýrie, Persie a Tibetu. Staří Řekové a Římané využívali konopí především jako zdroj vláken, ale také jako víceúčelový lék. Mnoho arabských doktorů (např. Avicenna) popsalo lékařské využití konopí. Ve středověké Evropě se konopí pěstovalo pro svá výživná semena, ale je zmiňováno i v lékařských knihách. Koncem 19. století došlo k určitému vyvrcholení ve výzkumu a lékařském využívání konopných produktů, které nabízela řada významných společností pro léčbu bolesti, sípavého kašle, záduchy a jako uspávací či uklidňující prostředek.

20. století přineslo řadu chemicky orientovaných studií o účinných látkách v konopí. Nicméně do poloviny 20. století popularita konopných produktů v medicíně zcela uhasla a moderní výzkum musí teprve prokázat, do jaké míry lze kanabinoidy indikovat pro určité pacienty a za jakých podmínek. Je zajímavé, že antibiotické a analgetické účinky konopí potvrdila již koncem 50. let řada studií provedených v tehdejší Československu (Kabelík, Krejčí, Horák, Šantavý). Čeští vědci se významně podíleli na vědeckém výzkumu konopí i v pozdějších letech; úplný přehled těchto prací publikoval nedávno Hanuš<sup>2</sup>. V druhé polovině 60. let byla společnost relativně tolerantní k užívání konopných drog pro rekreační účely a řada farmakologických společností se pokoušela vyvinout deriváty THC, které by měly terapeutické účinky bez účinků psychoaktivních. To se nepodařilo a postupně se sociální a politická stanoviska k užívání kanabinoidů stala konzervativnější s postihem prodejců a uživatelů.

Proces pro extrakci farmakologicky účinných látek z konopí byl patentován již roku 1914, ale izolace jednotlivých čistých složek z této směsi vyžadovala vývoj nových chemických technik. V první polovině 20. století byla provedena nejprve úspěšná izolace a určení chemické struktury kanabinolu (slabě psychoaktivní složka) a později kanabidiolu (nep psychoaktivní složka s jinými farmakologickými účinky) (obr. 1). Syntézou a testováním různých derivátů těchto sloučenin bylo potvrzeno, že za psychotropní aktivitu konopné pryskyřice jsou odpovědný především tetrahydrokanabinoly a byly činěny pokusy o jejich izolaci. Teprve v 60. letech však bylo prokázáno, že hlavní psychoaktivní složkou v pryskyřici z konopí je  $\Delta^9$ -THC (obr. 1); přesná chemická struktura  $\Delta^9$ -THC byla určena roku

1964 (cit.<sup>3</sup>) a úplná syntéza  $\Delta^9$ -THC (přesněji směsi jeho (–) a (+)-optických izomerů) byla publikována roku 1965 (cit.<sup>4</sup>). Z hlediska výzkumu mechanismů účinků kanabinoidů byl významný průkaz existence kanabinoidních receptorů v centrálním nervovém systému (CNS) roku 1988 (cit.<sup>5</sup>) a objev prvních endogenních kanabinoidů, nejprve anandamidu<sup>6</sup>, poté 2-arachidonoyl-glycerolu (2-AG)<sup>7</sup> a dalších.

V polovině 90. let minulého století se pozornost opět vrátila k možnému lékařskému využití kanabinoidů. Příčinou byly výsledky řady studií, které ukázaly, že kouření marihuany často umožňuje pacientům vyrovnat se lépe s bolestí a nauzeou při léčbě rakoviny, a že dochází ke snížení nitroočního tlaku u pacientů s glaukomem. Protože se farmaceutickým firmám stále nepodařilo vyvinout účinné deriváty THC bez psychotropních účinků, některé státy povolily lékařské využití kanabinoidů, což ale vedlo k obavám o možném zneužití této péče ze strany rekreačních uživatelů marihuany. Je známo, že v Holandsku je marihuana dostupná pro osobní použití již více než 20 let. Holandský přístup přijaly další země jako Kanada, Švýcarsko, Dánsko, Řecko a Španělsko. Některé státy USA schválily lékařské využití marihuany, avšak nedošlo k plné realizaci tohoto záměru díky nesmiřitelnému postoji federální vlády k legalizaci této drogy. V současné době je ve většině západních států marihuana zařazena mezi nezákonné drogy bez lékařského využití.

### 4. Botanika

Konopí seté (*Cannabis sativa*) je jednorocí rostlina, roste ze semen na otevřených slunných místech a dosahuje až 5 metrů výšky v průběhu 4- až 6-ti měsíčního růstu. Existují však i poddruhy dosahující výšky pouze kolem 1 metru (*Cannabis indica*). Výkvět je indukován zkracujícími se dny po slunovratu. V pokojových podmínkách dozrává za optimálních světelných a tepelných podmínek již po 2 měsících. Normálně je konopí dvoudomá rostlina; anatomicky nelze rozpoznat samčí a samičí rostliny před začátkem květu. Samčí květy visí ve volných shlucích podél relativně bezlistých vztyčených větví, oproti tomu samičí květy tvoří husté shluky při bázi každého listu podél větve. Psychoaktivní  $\Delta^9$ -THC se vyskytuje ve většině částí rostliny, ale nejkoncentrovanější je v drobných kapičkách lepkavé pryskyřice produkované žlázkami u základny jemných chloupků, které pokrývají listy samičích i samčích rostlin a zvláště listeny samičích květů<sup>8</sup>. Konopná pryskyřice se získává setřením z květů nebo mnutím sušených květů a listů přes řadu sít, kdy jsou získány vysušené částice pryskyřice; po slisování s pojídlem (např. tukem) do denzní masy je získán žlutý až tmavě hnědý hašiš. Od 70. let minulého století se pěstuje rovněž marihuana *sinsémilla* (marihuana bez semen), tj. ponechávají se růst jen neoplozené samičí rostliny, které vytvářejí více květů. Především v Holandsku a v Kalifornii byla vyprodukována řada odrůd konopí, které se liší obsahem  $\Delta^9$ -THC.

Velká samičí rostlina vyprodukuje po opylení více než kilogram semen. Jádra konopných semen obsahují

esenciální mastné kyseliny a snadno stravitelné proteiny a jsou vhodná jako lidská i zvířecí potrava. Semena obsahují pouze nepatrné množství  $\Delta^9$ -THC a jejich požívání proto nemá nevhodné účinky. Konopný olej z těchto semen obsahuje n-6 (kyselina linolová) a n-3 (kyselina  $\alpha$ -linolenová) nenasycené mastné kyseliny v poměru vhodném pro správnou výživu a mimo jiné obsahuje i relativně vysoké koncentrace vitamínu E (antioxidantu).

## 5. Chemické složky konopí

Konopí obsahuje alespoň 483 chemických složek, z nichž 66 jsou kanabinoidy. Byly identifikovány různé podtřídy kanabinoidů<sup>9</sup>:

- typu kanabigerolu (CBG),
- typu kanabichromenu (CBC),
- typu kanabidiolu (CBD),
- typu  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolu ( $\Delta^9$ -THC),
- typu  $\Delta^8$ -tetrahydrokanabinolu ( $\Delta^8$ -THC),
- typu kanabinolu (CBN) a kanabinodiolu,
- jiné kanabinoidy.

$\Delta^9$ -THC a CBD jsou hlavní složky marihuany s rozdílnými farmakologickými profily:  $\Delta^9$ -THC aktivuje kanabinoidní receptory typu 1 (CB<sub>1</sub>) a typu 2 (CB<sub>2</sub>), zatímco CBD nikoli. Poměr  $\Delta^9$ -THC k CBD se liší v rostlinách pěstovaných venku v tropických oblastech (10:1 i vyšší) a v severnějších zemích (až 1:2). Velikost

účinků marihuany je vztažena k obsahu  $\Delta^9$ -THC. Farmakologické působení  $\Delta^9$ -THC je stereoselektivní; přírodně se vyskytuje pouze (–)-izomer, který je biologicky mnohem aktivnější než jeho zrcadlový (+)-izomer. CBN je velmi slabě psychotropní a CBD, CBG a CBC jsou neppsychotropní kanabinoidy. Konopí obsahuje také různá množství derivátů  $\Delta^9$ -THC nesoucích karboxylovou skupinu, jejichž význam spočívá ve skutečnosti, že po zahřátí (při kouření nebo vaření) přecházejí na aktivní formu THC. Naopak při skladování konopné pryskyřice může docházet k oxidaci  $\Delta^9$ -THC na neaktivní složky.

## 6. Účinky kanabinoidů

Účinky kanabinoidů na psychiku, vědomí a psychomotorické funkce mohou být rozdílné podle zkušenosti uživatele a podle jeho stavu v době požití drogy<sup>10</sup> (tabulka I). Rovněž některé fyziologické účinky (např. vliv na krevní tlak) mohou být odlišné u zkušených a nezkušených uživatelů marihuany. Zvýšení klidového pulzu až o 60 %, ke kterému dochází v první půlhodině po vykouření marihuanové cigarety, může být nebezpečné pro osoby se srdeční chorobou. Účinky THC na kardiovaskulární systém jsou tedy dosti výrazné a jsou zprostředkovány hlavně receptory CB<sub>1</sub> v krevních cévách a v srdci. Rovněž snížení nitroočního tlaku vlivem kanabinoidů je pravděpodobně umožněno existencí receptorů CB<sub>1</sub> v oku.

Bylo zjištěno, že kanabinoidy mění funkci řady buněk

Tabulka I

Pozorované a předpokládané účinky konopných drog<sup>10</sup>

### Účinky konopných drog

*Psychika a vnímání:* euforie, zvýšená pohoda, únava, dysforie, úzkost, snížení úzkosti, depersonalizace, zvýšené senzorické vnímání, zvýrazněné sexuální zážitky, halucinace, změna vnímání času, psychotické stavy

*Vědomí a psychomotorický výkon:* fragmentované myšlení, zvýšená tvořivost, narušená paměť, vratká chůze, porucha koordinace pohybů, splývavá řeč, zhoršování nebo zlepšování pohybové koordinace

*Nervový systém:* analgezie, svalová relaxace, stimulace chuti k jídlu, zvracení, antiemetické účinky, neuroprotektivní účinky při ischemii a hypoxii

*Tělesná teplota:* snížení tělesné teploty

*Kardiovaskulární systém:* tachykardie, zvýšená potřeba kyslíku, vasodilatace, ortostatická nebo posturální hypotenze (snížená schopnost upravit krevní tlak při změně polohy), hypertenze (u nezkušených uživatelů), inhibice agregace trombocytů

*Oči:* zarudlé oči (v důsledku dilatace cév ve spojivkách), snížený tok slz, snížení nitroočního tlaku

*Respirační systém:* bronchodilatace, hyposalivace, sucho v ústech

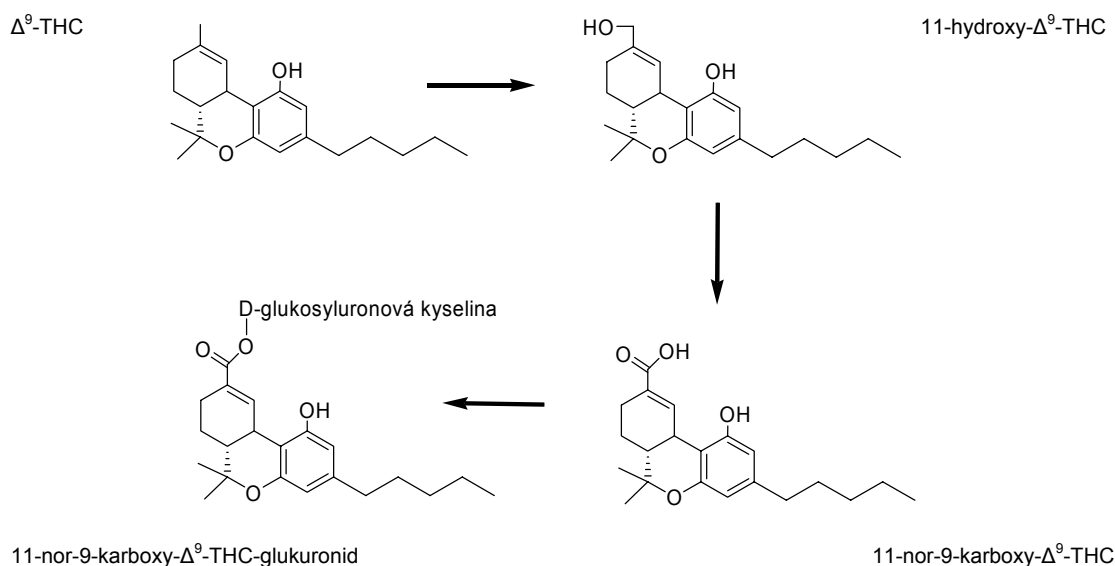
*Genetický materiál a rakovina:* protinádorová aktivita, inhibice syntézy DNA, RNA a proteinů

*Gastrointestinální trakt:* snížený pohyb střev a zpožděné vyprazdňování žaludku

*Hormonální systém:* vliv na luteinizační hormon, folikulostimulační hormon, testosteron, prolaktin, somatotropin, thyreostimulační hormon, glukosový metabolismus; snížený počet a pohyblivost spermií, narušený menstruační cyklus a potlačená ovulace

*Imunitní systém:* narušená buněčná a humorální imunita, protizánětlivé a stimulační účinky

*Vývoj plodu:* malformace, růstová retardace, narušený fetální a postnatální vývoj mozku, narušené kognitivní funkce

Obr. 2. Metabolismus  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolu ( $\Delta^9$ -THC)

imunitního systému. Zpráva Světové zdravotnické organizace z roku 1997 však uvádí, že většina těchto změn je relativně malých, zcela reverzibilních po odstranění kannabinoidů, a vznikajících pouze při koncentracích vyšších než jsou ty, které jsou potřebné pro psychoaktivitu THC (více než  $10 \mu\text{mol l}^{-1}$  *in vitro* nebo více než  $5 \text{ mg kg}^{-1}$  *in vivo*)<sup>11</sup>.

Farmakologicky a toxikologicky nejvýznamnější složkou konopí je  $\Delta^9$ -THC. Působení nízkých dávek  $\Delta^9$ -THC je charakterizováno směsí depresivních a stimulačních účinků na CNS. Podobně jako u řady jiných psychofarmak jsou dobře známy akutní účinky  $\Delta^9$ -THC, ale o jeho dlouhodobých účincích je méně prokázaných poznatků. Rovněž neurochemické procesy vedoucí k narušení kognitivních funkcí u kuřáků marihuany nejsou dostatečně známy. Nejvýraznější psychologické účinky THC ze rozdělil do 4 skupin:

- afektivní (euforie, veselost),
- senzorické (zvýšené vnímání vnějších podnětů a vlastního těla),
- somatické (pocit plovoucího těla nebo klesání v posteli),
- kognitivní (narušení vnímání času, selhání paměti, potíže s koncentrací).

## 7. Farmakokinetika

V závislosti na způsobu požití existují výrazné rozdíly v resorpci a metabolismu THC a v jeho průvodních projevech. Kouření je zvláště účinný způsob, jak dostat  $\Delta^9$ -THC do mozku. Po inhalaci je  $\Delta^9$ -THC rychle resorbováno do krevního toku a distribuováno<sup>12</sup>. Do tělního oběhu se do-

stane 15–50 %  $\Delta^9$ -THC z marihuánové cigarety, přičemž ztráty zkušených kuřáků jsou až poloviční oproti kuřákům náhodným. Při kouření marihuany jsou subjektivní pocity vnímány již během vteřin až minut, dosahují maxima po 30 min a trvají 2 až 3 h (slabší účinky i déle), po orálním požití se účinky dostávají až po 0,5–2 hodinách, jsou stálejší a trvají 5 až 8 hodin (při vyšších dávkách i déle). Intravenózní aplikace THC je obtížná vzhledem k jeho nerozpustnosti ve vodě. Při ústním podání je resorpce THC lepší, pokud je současně požíván nějaký tuk. Psychotropní práh je při vdechování  $0,03$ – $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ , při perorálním požití (s lipofilním nosičem)  $0,2$ – $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$  a při intravenózním podání  $0,01$ – $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$  (cit.<sup>13</sup>).

THC a jeho metabolity rychle prostupují do tkání; vzhledem k vysoké rozpustnosti THC v tucích dochází k jeho hromadění především v tělním tuku. Zdánlivý distribuční objem THC je kolem  $10 \text{ l kg}^{-1}$ . V plazmě je většina THC vázána k lipoproteinům, albuminu a erytrocytům, volná frakce činí pouze cca 3 %. Pomalé uvolňování THC z tukových tkání do krve nevede normálně ke koncentracím způsobujícím psychologické účinky. Při pravidelném užívání marihuany dochází k výraznější akumulaci THC v tukových tkáních, což může mít škodlivé následky a snad by tak mohl být vysvětlen náhodný opětovný výskyt („flashback“) subjektivní nálady odpovídající požití drogy („high“), aniž by k jejímu požití došlo.

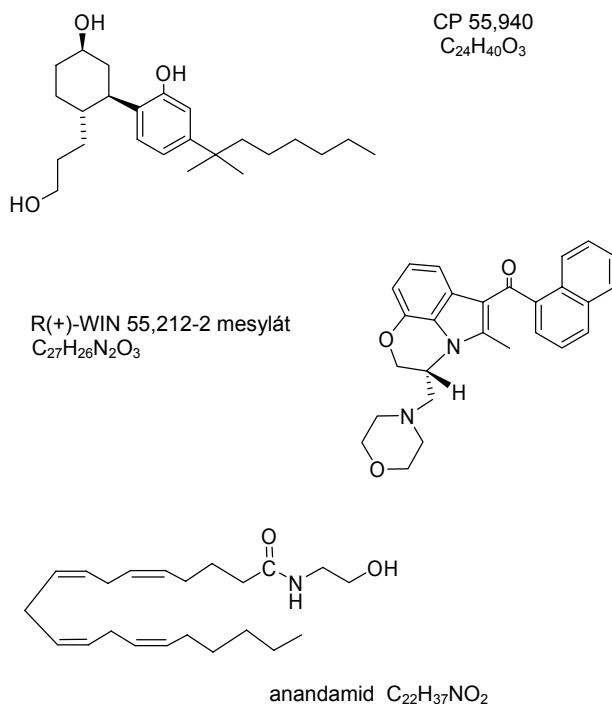
Prvotní metabolismus  $\Delta^9$ -THC nastává v plicích nebo játrech, kdy je hlavním aktivním metabolitem 11-hydroxy- $\Delta^9$ -THC (11-OH-THC); účinný metabolismus v játrech dále mění 11-OH-THC na nepсихоaktivní 11-nor-9-karboxy- $\Delta^9$ -THC (THC-COOH) a další metabolity (obr. 2). Plazmatické hladiny  $\Delta^9$ -THC se při kouření marihuany zvyšují velmi rychle a dosahují maxima (obvykle

desítky  $\text{ng ml}^{-1}$ ) ještě před koncem kouření a poté rychle klesají díky distribuci do vysoce vaskulárních tkání (eliminací fáze  $\alpha$ ), po níž následuje pomalejší distribuce do tukové tkáně (eliminací fáze  $\beta$ ). Clearance je 760 až  $1200 \text{ ml min}^{-1}$ , konečný plazmatický eliminační poločas se udává 1–4 dny. Úplná eliminace jedné dávky  $\Delta^9$ -THC může trvat až 5 týdnů, ale metabolity THC v moči chronických kuřáků marihuany byly nalezeny i po 80 dnech po poslední dávce. Hlavním metabolitem v moči je 11-nor-9-karboxy- $\Delta^9$ -THC-glukuronid (THC-COOHglu) (cit. <sup>14,15</sup>).

## 8. Mechanismy působení

Vzhledem k lipofilním vlastnostem kanabinoidů se zpočátku předpokládalo, že kanabinoidy působí přes narušení uspořádání lipidové části buněčných membrán<sup>16,17</sup>. Ačkoliv tento mechanismus působení nemůže být zcela vyloučen, je hlavním kandidátem pro zprostředkování centrálních účinků kanabinoidů receptorový mechanismus<sup>18,19</sup>. Kanabinoidní signální systém byl pozorován u savců, ryb i bezobratlých<sup>20</sup>.  $\Delta^9$ -THC je agonistou  $\text{CB}_1$  a  $\text{CB}_2$  kanabinoidních receptorů. Oba tyto receptorové typy jsou spojeny s G proteiny, negativně k adenylátcyklase a pozitivně k mitogenem aktivované proteinkinase. Maximální inhibice adenylátcyklasy, a tedy tvorby cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP), je dosaženo již při koncentraci  $\Delta^9$ -THC kolem  $0,1 \mu\text{mol l}^{-1}$  (cit. <sup>21</sup>). cAMP je významný druhý posel, který přenáší signál o aktivaci různých neurotransmiterových receptorů a podílí se na regulaci buněčných funkcí přes aktivaci proteinkinasy typu A.  $\Delta^9$ -THC je parciálním agonistou receptorů  $\text{CB}_1$ , neboť není schopen vyvolat plnou aktivaci receptoru, jako je tomu syntetických kanabinoidů CP 55, 940 nebo WIN 55, 212-2 (obr. 3). Navíc jsou receptory  $\text{CB}_1$  spojeny přes  $\text{G}_{i/o}$  proteiny s iontovými kanály, negativně s N-typem a P/Q-typem kalciových kanálů a pozitivně s různými typy draslíkových kanálů<sup>22</sup>. Inhibicí kalciových kanálů lze vysvětlit kanabinoidy vyvolané snížení uvolňování neurotransmiterů, jako je glutamát, kyselina  $\gamma$ -aminomáselná (GABA), acetylcholin, noradrenalin a dalších, z presynaptických zakončení.

Receptory  $\text{CB}_1$  se nacházejí především v CNS, ale také v míše a periferním nervovém systému. Jsou lokalizovány především v oblasti synapsí a jednou z jejich funkcí je modulace uvolňování neurotransmiterů. Receptory  $\text{CB}_2$  jsou exprimovány primárně v buňkách imunitního systému. Buňky zdravého mozku  $\text{CB}_2$  receptory nenesou, avšak tyto receptory byly zjištěny v zaníceném mozku, kdy je jejich exprese v mikroglíích modulována cytokiny<sup>23</sup>. Dosaďovací poznatky ukazují, že za psychoaktivní vlastnosti kanabinoidů, včetně efektu odměny, tolerance a fyzické závislosti, jsou odpovědné receptory  $\text{CB}_1$  v mozku<sup>24</sup>. Hustota receptorů  $\text{CB}_1$  v mozku je srovnatelná s jinými receptory spřáhanými s G proteiny, jako jsou mí opioidní peptidové receptory nebo dopaminové D2 receptory. Početné jsou receptory  $\text{CB}_1$  hlavně v mozečku, substantia nigra, globus pallidus, hipokampu a laterálních částech striata<sup>25</sup>.



Obr. 3. Neselektivní agonisté (CP 55,940 a WIN 55,212-2) a anandamid

Receptory  $\text{CB}_1$  regulují aktivitu osteoklastů. Terapeutické použití kanabinoidů může zvyšovat ztrátu kostní hmoty a predispozici k osteoporóze<sup>26</sup>.

## 9. Akutní účinky kanabinoidů na CNS

Řada studií se věnovala a věnuje studiu vyšších funkcí mozku u lidí při intoxikaci kanabinoidy. Rovněž účinky THC na chování pokusných zvířat a na jejich neurochemické procesy umožňují lépe pochopit působení této drogy na lidský mozek. Zatímco akutní účinky THC jsou dobře známy, poznání vlivu chronického užívání marihuany na kognitivní funkce, neurochemické procesy, endokrinní a imunitní systém není dostatečné<sup>27,28</sup>. Zhoršení kognitivních funkcí je přitom výraznější u osob, které začaly konopné drogy užívat v adolescenci<sup>29</sup>.

Akutní účinky psychoaktivních kanabinoidů jsou závislé na dávce, způsobu požití, dřívější zkušenosti uživatele marihuany a jeho individuální náchylnosti k psychotropnímu působení  $\Delta^9$ -THC, ale také na psychickém stavu uživatele v době užití drogy. Při nízkých dávkách  $\Delta^9$ -THC dochází ke kombinaci stimulačních a sedativních účinků, zatímco při vyšších dávkách převažují účinky sedativní<sup>30</sup>. Psychoaktivní kanabinoidy způsobují v nízkých a středních dávkách (2–10 mg  $\Delta^9$ -THC) především kvalitativní změny v sensorickém vnímání, dále pocit pohody, nesmy-

Tabulka II  
Nepříznivé akutní vedlejší účinky kouření marihuany<sup>27</sup>

Akutní vedlejší účinky a rizika
Úzkost a strach
Narušená pozornost
Narušená krátkodobá paměť
Narušený reakční čas, psychomotorické dovednosti a koordinace
Zvýšené riziko dopravních nehod
Zvýšené riziko psychotických příznaků u náchylných osob

slnou euforii, uvolnění a uklidnění; může však dojít i ke zhoršení již předtím špatné nálady či úzkosti. Střední dávky (10–20 mg  $\Delta^9$ -THC) vedou k výraznějším projevům citového chování a reaktivity, vnímání a přechodných halucinací. Vážnější nepříznivé účinky<sup>27</sup> (tabulka II) nastávají obvykle až při vysokých dávkách (>20 mg  $\Delta^9$ -THC), avšak díky vysoké interindividuální variabilitě v odezvě na kanabinoidy k nim může docházet i při dávkách nízkých. Z tohoto hlediska je dávkování drogy mnohem lépe kontrolovatelné při kouření než při perorálním požití.

Akutní toxicita  $\Delta^9$ -THC je nízká a nebylo dosud popsáno úmrtí v důsledku jeho požívání. Intoxikace konopnými drogami je obvykle popisována jako příjemná zkušenost (smích, hovornost, zvýšené sensorické vnímání, zvýšená sexuální touha a prožívání), mohou se však vyskytnout i nepříjemné pocity (úzkost, panika, strach) a období pohody může být vystřídáno dysforickou fází, aktivita vystřídána fází sedace nebo spánku. Výrazný je vliv marihuany na zhoršení krátkodobé paměti, avšak schopnost vyvolávat dříve naučené informace zřejmě narušena není. Akutní účinky marihuany na pracovní paměť mizí po asi 3–4 hodinách; do jaké míry dochází k poškození paměti a jiných intelektuálních funkcí při pravidelném užívání vysokých dávek kanabinoidů, je dosud předmětem výzkumu<sup>14</sup>. Dalším efektem kanabinoidů je zvýšení chuti k jídlu. Somatické účinky zahrnují hyposalivaci se suchostí v ústech a hrdle, zvýšenou srdeční činnost, zarudlé spojivky, snížení toku slz, někdy ortostatickou hypotenzi s tendencí padat (zřídka se synkopou) a zvýšení krevního tlaku při ulehnutí.

Narušení krátkodobé paměti, psychomotorických funkcí a tendence k prodloužení reakčního času jsou po užití marihuany podobné, jako při intoxikaci alkoholem. Vnímání času je však opačné, marihuana urychluje vnitřní hodiny (1 minuta se zdá být dlouhá několik minut) zatímco alkohol je zpomaluje<sup>14</sup>. Uživatelé marihuany jsou spíše uvolnění a klidní, zatímco alkohol může uvolňovat agresivní a násilné chování. Dlouhodobé užívání větších dávek alkoholu vede obvykle k trvalému poškození intelektuálních funkcí až k organickému poškození mozku a psychóze či demenci. Podobné účinky sice nebyly u chronických kuřáků marihuany pozorovány, ale není dosud jasné, do

jaké míry je ovlivněn vývoj a funkce mozku u velmi mladých uživatelů této drogy.

Většina akutních jevů spojených s užíváním marihuany je vratných a tudíž pravděpodobně spojených se změnami mozkových funkcí. Pro studium změn mozkových funkcí při intoxikaci kanabinoidy je vhodné měření regionálního mozkového krevního toku (rCBF) a metabolismu (CMR). Tato měření umožňují nové techniky s využitím metod magnetické rezonance nebo pozitronové emisní tomografie. Bylo tak prokázáno, že užití marihuany je spojeno s celkovým zvýšením rCBF, přetrvávajícím až 2 hodiny, přičemž významné zvýšení bylo pozorováno ve frontálních, inzulárních a předních oblastech cingula. Tyto změny byly větší v pravé hemisféře<sup>31</sup>. Zvýšení rCBF ve frontální a temporální kůře je vztahováno k narušení krátkodobé paměti. Depersonalizace indukovaná s užitím marihuany koreluje se zvýšením rCBF v pravém předním cingulu a v pravé frontální oblasti<sup>32</sup>. Marihuanou indukované změny ve vnímání času jsou pravděpodobně spojeny se změněným krevním tokem v mozečku<sup>33</sup>. Změny celkového CMR glukózy v mozku vlivem THC byly různé, ale vždy došlo k významnému zvýšení v mozečku<sup>34</sup>.

Zneužívání kanabinoidů může zhoršit příznaky schizofrenie, ale není zřejmě příčinně vázáno ke vzniku schizofrenie. Nicméně existují jasné důkazy o tom, že konopné drogy mohou u náchylných osob přivodit latentní schizofrenní psychózu nebo mohou nepříznivě ovlivnit její průběh<sup>35</sup>. Není však dosud jasné, do jaké míry způsobuje intoxikace kanabinoidy další duševní poruchy, jako je deprese, úzkostné poruchy apod.<sup>36,37</sup>. U vulnerabilních jedinců může po požití drogy vzniknout psychotická porucha („toxická psychóza“) trvající delší dobu a zahrnující např. smyslově živé halucinace, záměny osob, bludy (paranoidní, perzekuční) nebo vztahovačnost, psychomotorické poruchy nebo abnormální emoce. Mnohem častější jsou ale neklinické pozitivní psychotické zážitky. Dosud známé poznatky podporují hypotézu, že změny duševního stavu vyvolané užíváním konopných drog vedou ke zvýšenému riziku vzniku pozitivních (halucinace, bludy, bizarní chování, porucha platného společenského myšlení) i negativních (nedostatky v řeči, afektivní oploštěnost, apatie, anhedonie – asocialita, narušená pozornost) psychotických příznaků, přičemž největší vliv má frekvence užívání marihuany a počátek užívání této drogy v časně adolescenci<sup>38–41</sup>. Teprve další longitudinální studie výskytu psychotických příznaků ve společnosti umožní porozumět vztahu mezi užíváním marihuany a psychózou a zjistit, zda existuje kritické období ve vývoji mozku, kdy jsou kanabinoidy zvláště nebezpečné.

## 10. Chronické účinky kanabinoidů na CNS

Chronické kouření marihuany přináší obdobná rizika pro respirační trakt jako kouření tabáku, s tím, že jedna marihuanová cigareta (bez filtru a s delší dobou zadržení dechu) odpovídá asi 4 tabákovým cigaretám. Dle neuropsychologických studií se řada chronických účinků ka-

Tabulka III  
Nepříznivé chronické vedlejší účinky kouření marihuany<sup>27</sup>

Pravděpodobné chronické účinky kanabinoidů

Chronická bronchitida

Syndrom závislosti na kanabinoidech

Narušení pozornosti

Narušení krátkodobé paměti

Narušení schopnosti organizovat a integrovat komplexní informace

Další vedlejší účinky se předpokládají, ale nejsou dosud prokázány

kanabinoidů pokládá za pravděpodobné (tabulka III) a mnohé další se předpokládají<sup>42,43</sup>. Kromě narušení krátkodobé paměti a pozornosti je to především narušení schopnosti organizovat a integrovat komplexní informace. Ačkoli tyto poruchy nemají obvykle kritický dopad na schopnost kuřáků marihuany relativně normálně fungovat, dochází k jasněmu narušení výkonných funkcí mozku a např. ke zvýšenému riziku všech typů úrazů. Hypotéza, podle níž je zneužívání konopných drog spojeno se zvýšeným rizikem vzniku závislosti na jiné drogy, je předmětem diskuzí, neboť neurobiologická podstata tohoto spojení není prokázána a ve skutečnosti se může jednat o jev sociálního charakteru<sup>14,44,45</sup>. Velká pozornost je věnována účinkům konopných drog na vývoj adolescentů, na schopnost jejich dalšího vzdělání a na vznik tzv. „amotivačního syndromu“. Chroničtí uživatelé marihuany mohou být apatičtí, letargičtí, stažení a nemotivovaní, avšak spíše než o amotivační syndrom se může jednat o příznaky deprese, chronické intoxikace a o narušení kognitivních funkcí. Na druhou stranu, lze považovat za prokázané, že dlouhodobé užívání kanabinoidů *i*) nezpůsobuje strukturální poškození mozku, *ii*) neindukuje u lidí poruchu imunitních funkcí, *iii*) nezpůsobuje snížení plodnosti nebo sexuálních funkcí ani u žen, ani u mužů, *iv*) nezpůsobuje klinicky významné genetické změny. Ačkoli riziko negativních účinků kanabinoidů během těhotenství zřejmě není vysoké, je jistější vyhnout se v tomto období všem drogám, včetně marihuany, neboť podle některých studií kanabinoidy ovlivňují hladiny hormonů<sup>46</sup>.

Po chronickém užívání kanabinoidů se vyvíjí tolerance, nikoli však ke všem účinkům a nikoli se stejnou rychlostí a intenzitou. Tolerance je zřejmě způsobena především farmakodynamickými změnami, tj. downregulací a internalizací receptorů v různých oblastech mozku. U lidí vyvolávají toleranci ke kardiovaskulárním i psychickým účinkům kanabinoidů teprve opakované vysoké dávky THC. Přerušení chronického požívání kanabinoidů může způsobit tzv. návratovou reakci („rebound fenomén“), např. zvýšení nitroočního tlaku, ztrátu chuti k jídlu, apod. Tolerance a odvykáací stav, resp. „abstinenční syndrom“ byly prokázány u experimentálních zvířat<sup>24</sup>. Avšak i u některých chronických kuřáků marihuany vzniká po

náhlém přerušení příjmu kanabinoidů odvykáací stav s podrážděností, agitací, úzkostí, poruchami spánku, nadměrným pocením, ztrátou chuti k jídlu, atd. Tyto symptomy jsou však obvykle mírné. Na této skutečnosti se pravděpodobně podílí dlouhý poločas vylučování kanabinoidů.

Náchylnost ke vzniku závislosti je oproti opiátům, kokainu, alkoholu, tabáku nebo benzodiazepinům relativně malá a mechanismus jejího vzniku není dostatečně znám<sup>43</sup>. Závislost na kanabinoidech je dána více psychologickými faktory než fyziologickými (pozn.: zneužívání návykových látek s fyziologickou závislostí je diagnostikováno, pokud je prokázána tolerance nebo odvykáací stav). Alespoň některá diagnostická vodítka pro syndrom závislosti (touha nebo pocit puzení užívat drogu, potíže v kontrole užívání kanabinoidů, somatický odvykáací stav, průkaz tolerance, postupné zanedbávání jiných potěšení a zájmů, trvalé užívání konopných drog bez ohledu na jasné škodlivé důsledky) jsou však poměrně často splněna. Různé studie uvádějí, že procento čistých uživatelů marihuany, které lze klasifikovat jako závislé, se pohybuje mezi 2 a 10 %. Celoživotní prevalence závislosti na kanabinoidech je třetí nejčastější diagnóza závislosti na návykových látkách, hned po tabáku a alkoholu. Riziko vzniku závislosti je přitom nezávislé na době užívání této drogy, ale zvyšuje se s množstvím a frekvencí užívání marihuany. Zvýšené riziko (téměř 22 %) vzniku pozdější závislosti na kanabinoidech bylo pozorováno u osob, které měly pozitivní reakci na užití kanabinoidů ve věku pod 16 let<sup>40,47</sup>.

## 11. Potenciální terapeutické účinky

Z klinického hlediska  $\Delta^9$ -THC, jeho metabolit THC-COOH, nepsychotropní kanabidiol, různé analogy kanabinoidů a nově objevené modulatory endogenního kanabinoidního systému vykazují určité terapeutické účinky. Působení kanabinoidů na přenos signálu je především inhibiční, což ukazuje na jejich možnou úlohu v léčbě nemocí, kde je vhodná inhibice uvolňování neurotransmiterů<sup>48</sup>.

Za prokázané lze považovat příznivé účinky kanabinoidů na nevolnost a zvracení (jako vedlejších účinků protinádorové terapie), anorexii a kachexii. Relativně dobře potvrzené jsou i účinky na spasticitu (způsobenou roztroušenou sklerózou nebo poraněním míchy), neurogenní bolest, poruchy pohybu (Tourettův syndrom, dystonie, Parkinsonova choroba, třes, tardivní dyskineza), astma (pouze p.o.) a glaukom. Méně potvrzené jsou účinky na alergie, záněty, infekce, epilepsii, závislost a abstinenční syndrom (při závislosti na benzodiazepinech, opiátech nebo alkoholu); z psychiatrických symptomů je to vliv na reaktivní deprese, poruchy spánku, úzkostné poruchy a bipolární poruchy. Ve stádiu výzkumu jsou i neuroprotektivní účinky THC a jeho působení na autoimunitní nemoci, rakovinu a poruchy krevního tlaku<sup>1,49–53</sup>.

Byly vyvinuty jak agonisté a antagonisté kanabinoidních receptorů, tak inhibitory zpětného vychytávání endo-

## Tabulka IV

Látky působící na kanabinoidní systém zkoumané pro jejich možné terapeutické účinky

## Látky působící na kanabinoidní systém

Nepsychotropní kanabinoidy (např. kanabidiol)

Nepsychotropní metabolity  $\Delta^9$ -THC

Endokanabinoidy a jejich analogy

Kanabinoidy a jim podobné látky, které nepůsobí přes CB receptory

Látky, které ovlivňují transport a metabolismus endokanabinoidů

Antagonisté kanabinoidních receptorů

kanabinoidů a inhibitory jejich nitro-buněčné enzymové hydrolyzy. Molekulárními cíly léčiv zasahujících do kanabinoidního systému jsou proto jak receptory  $CB_1$  a  $CB_2$ , tak transportní protein pro anandamid nebo enzymy katabolizující endokanabinoidy (tabulka IV).

Žádný lék či droga nejsou zcela bezpečné, proto není třeba diskutovat o tom, zda jsou či nejsou kanabinoidy látkou, jejíž užívání není vůbec nebezpečné pro zdraví. Je nepochybné, že marihuana je návyková látka se škodlivými vedlejšími účinky, které nejsou tak nebezpečné jako u kokainu, heroinu nebo amfetaminů, ale jejichž závažnost je umocněna skutečností, že se jedná o nejrozšířenější psychoaktivní drogu. Socioekonomické důsledky jejího zneužívání lze proto těžko srovnávat s ostatními návykovými látkami, kromě alkoholu, kofeinu a nikotinu.

O možnostech lékařského využití marihuany je dlouhodobě vedena diskuse. Klinické zkoušky léků působících na kanabinoidní systém v CNS teprve probíhají a na jejich výsledku závisí, zda budou zavedeny do lékařské praxe v západních zemích. Skutečností je, že s nadějí na zlepšení svého stavu kouří marihuanu ilegálně mnoho pacientů s AIDS, roztroušenou sklerózou, rakovinou nebo glaukolem.

V některých státech jsou dostupné léky, které jsou syntetickými kanabinoidy: dronabinol a nabilon. Dronabinol (Marinol<sup>®</sup>) je generický název, který byl dán  $\Delta^9$ -THC. Čistá substance je světle žlutá pryskyřice, která je prakticky nerozpustná ve vodě. Marinol<sup>®</sup> se proto připravuje rozpuštěním dronabinolu v sezamovém oleji. V USA je cca 80 % Marinolu<sup>®</sup> předepisováno pacientům s AIDS (pro stimulaci chuti k jídlu), 10 % při chemoterapii rakoviny (proti nevolnosti a zvracení) a 10 % při jiných indikacích<sup>14</sup>. Nabilon (Cesamet<sup>®</sup>) je keto-kanabinoid; je jedinou klasickou syntetickou obdobou THC, která může být předepisována v některých státech (v Kanadě, Švýcarsku, Velké Británii). Čistá substance je pevná krystalická látka a pro užití se Cesamet<sup>®</sup> připravuje v pevné podobě. Klinické zkoušky tohoto léku se zaměřují na jeho použití při léčbě nevolnosti a zvracení při chemoterapii rakoviny.

## 12. Závěry

Mechanismy účinků kanabinoidů jsou studovány jednak proto, že jsou psychoaktivní složkou marihuany či hašiše, jednak proto, že úloha endokanabinoidního systému u člověka není dosud dostatečně známa. Zatímco akutní účinky kanabinoidů jsou celkem dobře známy, poznatky o důsledcích chronického zneužívání konopných drog nejsou dostatečné. Akutní účinky kouření marihuany mohou zahrnovat kromě euforie a povznesené nálady také úzkost a strach, narušení krátkodobé paměti a pozornosti, řadu dalších vlivů na psychiku, vnímání, vědomí, psychomotorický výkon a na různé fyziologické funkce. Mezi pravděpodobné důsledky chronického užívání kanabinoidů patří chronická bronchitida (při kouření), narušení krátkodobé paměti a pozornosti, narušení schopnosti organizovat a integrovat komplexní informace, syndrom závislosti a další. Není dosud jasné, do jaké míry je narušen výkon a funkce mozku u velmi mladých uživatelů marihuany, ale bylo prokázáno, že tato skupina uživatelů má zvýšené riziko vzniku závislosti. Konopné drogy mohou u náchylných osob přivodit latentní schizofrenní psychózu nebo mohou nepříznivě ovlivnit její průběh a těžcí kuřáci marihuany mohou mít oproti ostatním zvýšené depresivní příznaky. Teprve další studie však umožní porozumět vztahu mezi užíváním marihuany a psychózou a zjistit, zda existuje kritické období ve vývoji mozku, kdy jsou kanabinoidy zvláště nebezpečné.

Specifické účinky kanabinoidů jsou dány především ovlivněním aktivity kanabinoidních systémů v mozku a systémů s nimi spojených. Primární biochemické účinky látek ovlivňujících kanabinoidní systém spočívají v agonistickém či antagonistickém působení na kanabinoidní receptory, v inhibici enzymů podílejících se na katabolismu kanabinoidů nebo v ovlivnění kanabinoidních přenašečů. U chronických uživatelů konopných drog lze předpokládat adaptivní změny v jejich kanabinoidním systému a v souvisejících neurotransmiterových systémech, jako je regulace hustoty a senzibility membránových receptorů a aktivity jejich přenosových systémů.

Hodně se diskutuje o možnostech lékařského využití marihuany. Předmětem výzkumu je syntéza analogů kanabinoidů, které by neměly psychoaktivní vlastnosti  $\Delta^9$ -THC, ale měly jeho případné terapeutické účinky. Klinické zkoušky léků působících na kanabinoidní systém v CNS ale teprve probíhají a teprve na jejich výsledku závisí, zda budou zavedeny do lékařské praxe.

*Tato práce vznikla s podporou grantu IGA MZ ČR č. NR8408-3/2005.*

## LITERATURA

1. Earleywine M.: *Understanding Marijuana. A New Look at the Scientific Evidence*. Oxford Univ. Press, New York 2002.



2. Hanuš L. O.: *Adiktologie* 4, 511 (2004).
3. Gaoni Y., Mechoulam R.: *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1646 (1964).
4. Mechoulam R., Gaoni Y.: *J. Am. Chem. Soc.* 87, 3273 (1965).
5. Devane W. A., Dysarz F. A., Johnson M. R., Melvin L. S., Howlett A. C.: *Mol. Pharmacol.* 34, 605 (1988).
6. Devane W. A., Hanuš L., Breuer A., Pertwee R. G., Stevenson L. A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R.: *Science* 258, 1946 (1992).
7. Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N. E., Schatz A. R., Gopher A., Almgog S., Martin B. R., Compton D. R., Pertwee R. G., Griffin G., Bayewitch M., Barg J., Vogel Z.: *Biochem. Pharmacol.* 50, 83 (1995).
8. Clarke R. C., Watson D. P., v knize: *Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential* (Grotenhermen F., Russo E., ed.), kap. 1. The Haworth Integrative Healing Press, New York, London, Oxford 2002.
9. ElSohly M. A., v knize: *Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential* (Grotenhermen F., Russo E., ed.), kap. 3. The Haworth Integrative Healing Press, New York, London, Oxford 2002.
10. Grotenhermen F., v knize: *Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential* (Grotenhermen F., Russo E., ed.), kap. 5. The Haworth Integrative Healing Press, New York, London, Oxford 2002.
11. World Health Organization: *Cannabis: A Health Perspective and Research Agenda*. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse, WHO, 1977.
12. Huestis M. A., Henningfield J. E., Cone E. J.: *J. Anal. Toxicol.* 16, 276 (1992).
13. Grotenhermen F., v knize: *Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential* (Grotenhermen F., Russo E., ed.), kap. 31. The Haworth Integrative Healing Press, New York, London, Oxford 2002.
14. Iversen L. L.: *The Science of Marijuana*. Oxford Univ. Press, New York 2000.
15. Brenneisen R., v knize: *Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential* (Grotenhermen F., Russo E., ed.), kap. 6. The Haworth Integrative Healing Press, New York, London, Oxford 2002.
16. Paton W. D.: *Annu. Rev. Pharmacol.* 15, 191 (1975).
17. Leuschner J. T., Wing D. R., Harvey D. J., Brent G. A., Dempsey C. E., Watts A., Paton W. D.: *Experientia* 40, 866 (1984).
18. Pertwee R. G., Ross R. A.: *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 66, 101 (2002).
19. Glass M., Felder C. C.: *Neurotransmission* 14, 3 (1998).
20. Elphick M. R., Egertová M.: *Phil. Trans. R. Soc. Lond., B* 356, 381 (2001).
21. Matsuda L. A., Lolait S. J., Brownstein M. J., Young A. C., Bonner T. I.: *Nature* 346, 561 (1990).
22. Ameri A.: *Prog. Neurobiol.* 58, 315 (1999).
23. Walter L., Stella N.: *Br. J. Pharmacol.* 141, 775 (2004).
24. Tanda G., Goldberg S. R.: *Psychopharmacology (Berl.)* 169, 115 (2003).
25. Herkenham M., Lynn A. B., Little M. D., Johnson M. R., Melvin L. S., de Costa B. R., Rice K. C.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87, 1932 (1990).
26. Idris A. I., van 't Hof R. J., Greig I. R., Ridge S. A., Baker D., Ross R. A., Ralston S. H.: *Nat. Med.* 11, 774 (2005).
27. Hall W., Solowij N.: *Lancet* 352, 1611 (1998).
28. Iversen L.: *Brain* 126, 1252 (2003).
29. Pope H. G. Jr., Gruber A. J., Hudson J. I., Cohane G., Huestis M. A., Yurgelun-Todd D.: *Drug Alcohol Depend.* 69, 303 (2003).
30. Leweke F. M., v knize: *Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential* (Grotenhermen F., Russo E., ed.), kap. 22. The Haworth Integrative Healing Press, New York, London, Oxford 2002.
31. Mathew R. J., Wilson W. H., Turkington T. G., Hawk T. C., Coleman R. E., DeGrado T. R., Provenzale J.: *Psychiatry Res.: Neuroimaging* 116, 173 (2002).
32. Mathew R. J., Wilson W. H., Chiu N. Y., Turkington T. G., DeGrado T. R., Coleman R. E.: *Acta Psychiatr. Scand.* 100, 67 (1999).
33. Mathew R. J., Wilson W. H., Turkington T. G., Coleman R. E.: *Brain Res.* 797, 183 (1998).
34. Volkow N. D., Gillespie H., Mullani N., Tancredi L., Grant C., Ivanovic M., Hollister L.: *Psychiatry Res.: Neuroimaging* 40, 69 (1991).
35. Degenhardt L., Hall W.: *Curr. Psychiatry Rep.* 4, 191 (2002).
36. Patton G. C., Coffey C., Carlin J. B., Degenhardt L., Lynskey M., Hall W.: *BMJ* 325, 1195 (2002).
37. Degenhardt L., Hall W., Lynskey M.: *Addiction* 98, 1493 (2003).
38. Arseneault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffitt T. E.: *BMJ* 325, 1212 (2002).
39. Zammit S., Allebeck P., Andreasson S., Lundberg I., Lewis G.: *BMJ* 325, 1199 (2002).
40. Fergusson D. M., Horwood L. J., Lynskey M. T., Madden P. A.: *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 1033 (2003).
41. Stefanis N. C., Delespaul P., Henquet C., Bakoula C., Stefanis C. N., Van Os J.: *Addiction* 99, 1333 (2004).
42. Solowij N., Stephens R. S., Roffman R. A., Babor T., Kadden R., Miller M., Christiansen K., McRee B., Vendetti J., for the Marijuana Treatment Project Research Group: *JAMA* 287, 1123 (2002).
43. Grotenhermen F., v knize: *Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential* (Grotenhermen F., Russo E., ed.), kap. 21. The Haworth Integrative Healing Press, New York, London, Oxford 2002.

44. Degenhardt L., Hall W., Lynskey M.: *Drug Alcohol Depend.* 64, 319 (2001).
45. Kandel D. B.: *JAMA* 289, 482 (2003).
46. Murphy L. L., v knize: *Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential* (Grotenhermen F., Russo E., ed.), kap. 26. The Haworth Integrative Healing Press, New York, London, Oxford 2002.
47. von Sydow K., Lieb R., Pfister H., Höfler M., Wittchen H.-U.: *Drug Alcohol Depend.* 68, 49 (2002).
48. Croxford J. L.: *CNS Drugs* 17, 179 (2003).
49. Piomelli D., Giuffrida A., Calignano A., Rodríguez de Fonseca F.: *TiPS* 21, 218 (2000).
50. Mechoulam R., Hanuš L.: *Pain Res. Manag.* 6, 67 (2001).
51. Grotenhermen F., v knize: *Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential* (Grotenhermen F., Russo E., ed.), kap. 11. The Haworth Integrative Healing Press, New York, London, Oxford 2002.
52. Goutopoulos A., Makriyannis A.: *Pharmacol. Ther.* 95, 103 (2002).
53. Fowler C. J.: *Brain Res. Rev.* 41, 26 (2003).

**Z. Fišar** (*1<sup>st</sup> Faculty of Medicine, Charles University in Prague*): **Phytocannabinoids**

Cannabis is one of the most widely used illicit psychoactive drugs. Both mechanisms of action of cannabinoids and adverse effects of cannabis use are reviewed in this paper. While the effects of cannabinoids have been studied for a long time, a marked progress in knowledge of molecular mechanisms of their action was possible following confirmation of cannabinoid receptors in 1988 and discovery of the endogenous cannabinoid system in 1992.  $\Delta^9$ -tetrahydro-cannabinol ( $\Delta^9$ -THC) is the major psychoactive component of marijuana. Pharmacokinetics of  $\Delta^9$ -THC is strongly influenced by its accumulation in fatty tissues. Acute effects of cannabis on psychic, psychomotor and physiological functions are well known; however, there is little information about the effects of chronic cannabis use.  $\Delta^9$ -THC acts as agonist of cannabinoid receptors CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>, which are coupled through G proteins, negatively to adenylate cyclase and to voltage-dependent calcium channels, positively to mitogen-activated protein kinase or to potassium channels. Activation of cannabinoid receptors CB<sub>1</sub> in the brain is responsible for psychotropic effects of cannabinoids. The effect of cannabinoids on signal transduction is mainly inhibitory. Both negative actions of  $\Delta^9$ -THC and therapeutic effects of cannabinoids and their analogues are discussed.

## NOVÁ VÝZVA

\* **POZOR ZMĚNA - GRANTY NA 5 LET** \*

### Výzva k podávání žádostí o podporu česko-americké vědeckotechnické spolupráce

Bližší informace a formuláře na [www.amvis.cz](http://www.amvis.cz)

**Uzávěrka přijímání návrhů je 31. května 2006.**

Kontakt:

AMVIS, o.p.s.  
Senovážné nám. 24  
116 47 Praha 1

e-mail: [amvis@amvis.cz](mailto:amvis@amvis.cz)  
tel.: 234 621 222 nebo 441  
fax: 234 621 552