KANABINOIDY

Lenka Milfortová

12: 343–351, 2010
ISSN 1212-4117

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie

ÚVOD

Kanabinoidy tvoří skupinu chemických látek, které řadíme mezi rostlinné jedy (Hrdina et al., 2004), jež svým farmakologickým účinkem patří mezi látky s halucinogenním působením (Pertwee, 2005). Jsou obsažené v rostlinách druhu *Cannabis* (konopí) a jako droga jsou využívány zejména druhy: konopí indické (*Cannabis indica*), konopí seté (*C. sativa*) a konopí rumištní (*C. ruderalis*). Domovem konopí je Himálaj. Jedná se o dvoudomé rostliny robustního růstu. Samičí rostliny bývají mohutnější a z hlediska obsahu psychotropních látek významnější. Konopí je možná první rostlina, kterou člověk začal pěstovat. Původní účel kultivace této rostliny však není znám. Nevíme, zda to bylo kvůli potravě, vláknům nebo pro jeho poněkud zvláštní farmakologické účinky, které dnes označujeme jako halucinogenní – možná pro všechny tyto účely (Robinson, 1997). Konopí mělo a dosud má velké možnosti využití v řadě odvětví, ale v současné době jednoznačně převažuje zájem o konopí jako o halucinogenní drogu. Počet jejích uživatelů neustále roste, Českou republiku nevyjímajíc. Tato problematika zasahuje zejména mladou, nastupující generaci, a nejen proto si zaslouží objektivní a všestranné zkoumání širokého spektra vědeckých disciplín od medicíny, psychologie a psychiatrie přes historii, sociologii a filozofii až po ekonomii. Po stránce ekonomické je konopí jako droga významnou komoditou, i když se jedná o komoditu nelegální (Řehák, 2001).

***Cannabis sativa* a jeho cesta dějinami věků**

Slovo *Cannabis* je starověké označení pro konopí (řecké *Kannabis*). Slovo *canna* znamená v latině rákos nebo také třtina, latinské slovo *sativa* lze přeložit jako setý, ve významu kulturní či pěstovaný. Marihuana byl původně název

používaný pro usušená květenství americké odrůdy, která byla určena z velké části pro kouření. V dnešní době se již název marihuana používá v odborné literatuře jen jako název pro rostlinu jako takovou (Booth, 2005). Z hlediska historie se konopí používá asi tak stejně dlouho jako rajčata, obilí či brambory, ale na rozdíl od těchto běžných plodin nelze považovat konopí za rostlinu zcela domestikovanou.

Předkové konopí setého (*C. sativa*) pocházejí z Asie, pravděpodobně z Altaje. Není známo, kdy se člověk poprvé potkal s touto rostlinou, lze však předpokládat, že to mohlo být v mladší době kamenné (neolitu). Tlupy pravěkých lidí si v této době začaly budovat trvalejší sídla, začínaly pěstovat různé rostliny a je pravděpodobné, že s konopím přišly do styku, např. když konopí zaplevelovalo úrodnější plochy tábořišť, polí, rumišť či okolí stezek (Li, Lin, 1974). Také v Evropě se našla semena konopí na různých neolitických nalezištích v Německu, Švýcarsku, Rakousku a Rumunsku. Zřejmě rostlo jako plevel v okolí pradávnych osad a později zdomácnělo. Dalo se z něj vyrobit vlákno na ošacení, sloužilo jako potrava, bylo využíváno v medicíně (Zuardi, 2006) a konopná semena byla důležitým zdrojem bílkovin a oleje, který se dříve používal ke svícení v lampách.

Nejstarší údaje o používání konopí pocházejí z doby staré Babylonie, což je asi tak před sedmi tisíci lety. Konopí používaly všechny starověké národy. Opěvují ho indické vědy, bylo pěstováno v Persii, vážili si ho Egypťané i staří Číňané. Nejstarší známé záznamy o pěstování konopí sahají do údolí Žluté řeky před 5 000 lety, ačkoliv průmyslové využití konopí začalo již ve starém Egyptě (Touwn, 1981). Konopí bylo používáno na šaty, sítě, lana, ale také spolu s prosem a rýží sloužilo jako potrava. Číňané se postupem doby naučili ze semen

lisovat cenný olej technikou, která se používala ještě ve 20. století. Tento olej se užíval nejen na vaření, ale také k výrobě mýdla, do lamp, ke svícení nebo do barev. Vlivem kolonizace, rostoucího obchodu a cestami za obchodem se konopí postupně dostávalo do dalších zemí a kultur po celém světě. Konopí díky svým vlastnostem také vstoupilo do lékařského povědomí (Li, Lin, 1974). Tisíce let bylo oceňováno jako lék i pro své euforické vlastnosti. Encyklopedie Britannica v r. 1894 odhaduje počet pravidelných uživatelů konopí na 300 milionů, především ve východních zemích.

Botanická charakteristika konopí

Konopí je teplomilná jednoletá rostlina z čeledi Cannabaceae (Moudrý, Stražil, 1996). Je to dvoudomá rostlina s přímou a v horní části krátce větvenou lodyhou o výšce až 2 m. Produkuje tedy samčí a samičí květy. Samičí květy vytvářejí hustá květenství. Samčí rostliny rostou rychleji než samičí a jejich květy v úžlabních vrcholových latkách obsahují velké množství pylu. Listy konopí mají charakteristický tvar, složený z 5–7 kopinatých lístků s pilovitým okrajem. Horní strana listů je tmavě zelená, spodní je poněkud světlejší a má zřetelnou žilnatinu. Plody jsou šedohnědé nažky obalené listenem.

Kdy se z potravin a průmyslové suroviny stala droga

I když znalost halucinogenních schopností konopí sahá do hluboké minulosti, důvod, proč bylo konopí pěstováno, je zcela jiný. Po celá staletí bylo důležitou potravinářskou surovinou a důležitým zdrojem vlákna vhodného pro výrobu ošacení a později zejména lodních plachet. Průmyslová revoluce význam konopí jako průmyslové suroviny ještě podtrhla. Po tisíce let byla převážná část lodních plachet a lan vyráběna z konopí. Britská vláda podporovala pěstování konopí ve svých koloniích pro potřeby námořnictva. V roce 1762 byli dokonce farmáři ve Virginii pokutováni za to, že odmítali konopí pěstovat. Dalším impulzem pro pěstování konopí byl objev, který umožňoval z této zemědělské plodiny vyrábět kvalitní papír. Jednu z prvních továren na výrobu konopného papíru vlastnil v USA i Benjamin Franklin. O tom, jak širokého použití v nově se rozvíjejícím průmyslu konopí nalezlo, svědčí výroba prvního auto-

mobilu značky Ford. Legendární model T, který opustil montážní linku Fordova závodu v roce 1908, byl nejen z velké části vyroben z plastových panelů z konopí, ale dokonce jezdil na benzin, který byl také vyroben z konopí.

Zájem o konopí jako drogu stoupl až v souvislosti s prohibicí alkoholu, která byla mezi lety 1914–1933 postupně zavedena v USA, severských státech a Rusku. V USA, kde se konopí pěstovalo na rozlehlém území, se od roku 1910 začíná šířit kouření marihuany jako levné náhražky alkoholu. Zlomem se stal rok 1930, kdy vláda USA založila Federální úřad pro narkotika a do jeho čela postavila ministra financí tehdejší Hooverovy vlády a budoucího manžela jeho neteře Harryho J. Anslingera. Ten, ač se o konopí dříve nijak významně nezajímal, se stal po určité době konopím přímo posedlý a vyhlásil mu neúprosný boj. Do roku 1973 se mu podařilo dosáhnout toho, že droga byla zakázána ve čtyřiceti šesti ze čtyřiceti osmi tehdejších států USA. Anslinger zastával funkci šéfa úřadu pro narkotika 31 let a má velké zásluhy na vytvoření jednotné drogové konvence, jejímž podpisem se 60 členských států OSN v roce 1961 zavázalo, že během 25 let se u nich přestane konopí užívat a bude smeteno z povrchu země. Prognóza však nevyšla. Konopí se naopak stalo nejrozšířenější nelegální drogou na světě. Jen v USA bylo podle studie zpracované v roce 2007 14,4 milionu lidí, kteří během měsíce předcházejícího tomuto průzkumu kouřili alespoň jednou marihuanu. Zvyšující se počty lidí užívajících konopí jsou registrovány na celém světě (de Jong, 2009; Marimoutou et al., 2010; Roxburgh et al., 2010) včetně České republiky (Kavalírová, Višňovský, 2005).

V současné době je vedena částí společnosti intenzivní kampaň za legalizaci konopí a jeho dekriminizaci, podobně jako je tomu u alkoholu. Konopné drogy podobně jako alkohol mají schopnost měnit vnímání a vědomí člověka, ale protože způsob a důsledky těchto změn nejsou ovladatelné a současnou vědou často ani vysvětlitelné, stala se tato schopnost konopí nežádoucí pro současnou většinovou společnost.

Konopné drogy

Jako droga se využívá celá nadzemní část rostliny konopí. Marihuana je termín používaný

k označení směsi vysušených listů, stonků, květů a semen rostliny konopí. Je obvykle zelená, nahnědlá nebo šedá. Na ulici se používá řada dalších názvů, např. tráva, brčko, marijánka, maruška, gandža apod. Marihuana se obvykle kouří ve formě cigarety (joint), ale lze ji kouřit i v dýmce. Méně často je míchána s jídlem nebo se z ní jídlo připravuje a je také konzumována jako čaj. Uživatelé někdy rozeberou cigaretu, odstraní z ní část tabáku a nahradí ho marihuanou – takové cigaretě se říká blunt. Do jointů a bluntů se někdy přidávají jiné, silnější drogy, například crack nebo PCP. Hašiš je jiná forma této drogy, vyrábí se z pryskyřice květů konopí. Nazývá se též haš, čaras, šit nebo bahno a je přibližně šestkrát silnější než marihuana. Velké množství hašiše se vyrábí v Afghánistánu a Maroku. Droga je pevného skupenství, má hnědou nebo tmavě zelenou až černou barvu a po zahřátí měkne. Používá se tak, že kousek hašiše se nahřeje a rozdrolí na malé kousky, které se pak smíchají s tabákem nebo marihuanou a vykourí se v ubaleném jointu. Hašiš se také dá kouřit samotný ve vodní dýmce nebo přidávat do potravy. Další formou drogy je hašišový olej, který se získává destilací hašiše. Hašišový olej je farmakologicky účinnější než hašiš v pevném skupenství.

Konopné drogy jsou po alkoholu a tabáku třetí nejčastěji užívanou skupinou návykových látek v ČR (Miovský et al., 2004). Podle informací z roku 2008 (Miovská, Miovský, 2008) mělo zkušenost s užitím konopí 10,9 % dospělé populace, což je přibližně 740 tisíc osob. U středoškoláků je toto číslo mnohem vyšší

a pohybuje se mezi 35–50 %. Tento vývoj odpovídá situaci v ostatních členských státech EU. Vysoká prevalence užívání konopných drog vzbuzuje značné obavy v oblasti možných dopadů jejich zneužívání na lidské zdraví (Parakh, 2010).

Chemie kanabinoidů

O prvním chemickém výzkumu konopí se dá hovořit již v polovině 19. století, ale teprve v 60. letech 20. století bylo snažení chemiků završeno, když byl izolován delta-9-tetrahydrokanabinol, hlavní biologicky aktivní složka konopí, a bylo navrženo schéma biosyntézy kanabinoidů (Turner, Hadley, 1973). Těch bylo až dosud izolováno a popsáno několik desítek a tvoří nejvýznamnější skupinu biologicky účinných látek konopí. Protože dnes jsou mezi kanabinoidy řazeny i synteticky připravené látky, nověji jsou kanabinoidy izolované z konopí označovány jako fyto-kanabinoidy. Chemicky patří mezi isoprenoidy a lze je zjednodušeně charakterizovat jako fenolické terpeny. V současné době je známo 66 fyto-kanabinoidů 8 strukturálních typů (Downer, Campbell, 2010). Nejdůležitějšími fyto-kanabinoidy jsou delta-9-tetrahydrokanabinol (THC), který je hlavním nositelem halucinogenních účinků, a dále kanabidiol, kanabinol, tetrahydrokanabivarin a některé další (Fišar, 2009). Struktury farmakologicky nejvýznamnějších fyto-kanabinoidů jsou na obr. 1.

Obr. 1 Strukturální vzorce nejvýznamnějších fytokanabinoidů: delta-9-tetrahydrokanabinol (THC), kanabinol (CBN), kanabidiol (CBD), tetrahydrokanabivarín (THCV), kanabichromen (CBC)

Farmakologie kanabinoidů

Ze strukturálně-aktivitních studií vyplývá, že pro farmakologickou aktivitu kanabinoidů je zcela nezbytná fenolická hydroxylová skupina v jejich molekule (Reggio et al., 1990).

Delta-9-tetrahydrokanabinol (THC) je hlavní účinnou složkou a nejvýznamnější biologicky účinnou látkou konopí a hlavním nositelem jeho psychoaktivních účinků. Odhadem 70–100 % psychoaktivních účinků pochází z této látky. Vyskytuje se prakticky ve všech odrůdách a kultivarech konopí, ale v různém množství. Od stop až po téměř 95 % ze všech obsažených

kanabinoidů. Kvalitně připravená droga může mít až 12 % THC. Z hlediska farmakologického účinku konopí se pod THC zahrnuje i propyl-derivát THC a také delta-8-tetrahydrokanabinol. I některé další kanabinoidní látky mohou mít halucinogenní účinky, ale v konopí jsou přítomny jen v nepatrném množství. Jiné mají účinky sedativní, některé i antibakteriální (Appendino et al., 2008). Podíl ostatních kanabinoidů na omamných účincích konopí nebyl dosud uspokojivě objasněn, předpokládá se však, že průběh intoxikace do jisté míry ovlivňují, protože byly zjištěny určité rozdíly při použití

konopí a čistého syntetického THC (Galal et al., 2009). Izomer THC, delta-8-THC, již v malých dávkách významně ovlivňuje příjem potravy a vede ke snížení váhy pokusných myší (Avraham et al., 2004).

Kanabidiol (CBD) se rovněž vyskytuje téměř ve všech odrůdách konopí od velmi nízkých hodnot až po zhruba 95 % přítomných kanabinoidů. Nemá však halucinogenní účinky a dlouho byl považován za inaktivní kanabinoid. Výzkumy posledních let však prokázaly jeho sedativní, analgetické, anxiolytické a antipsychotické vlastnosti (Zuardi, 2008) a učinily z něj vážného kandidáta v terapii neurodegenerativních onemocnění (Iuvone et al., 2009). Tím, že CBD má tlumivé účinky a působí proti povzbudivým efektům THC, posouvá poněkud počátek působení marihuany. Současně může dobu jejího působení až dvakrát prodloužit, čímž by bylo možné vysvětlit rozdílné průběhy intoxikací u různých konopných preparátů. Při nízkém obsahu THC a vysokém obsahu CBD by převažoval útlum a pocit slabosti až otupělosti mysli a těla, při opačném poměru těchto dvou kanabinoidů by byl nástup psychoaktivních účinků rychlý a intenzivní (Bhattacharyya et al., 2010). Protože CBD je v rostlině konopí prekurzorem THC, může být poměr obou látek závislý na prostředí růstu a podmínkách pěstování nebo může být změněn umělým zásahem při zpracování hotové produkce. To by vysvětlovalo, proč jsou u konopí různého původu tak značné rozdíly v jeho psychoaktivních účincích (Fusar-Poli et al., 2009).

Kanabinol (CBN) je oxidačním produktem THC, není tedy produkován rostlinou a přirozeně se v pryskyřici nevyskytuje. Také čerstvé vzorky marihuany ho obsahují jen malé množství, ale špatné skladování či nekvalitní výroba hašíše může způsobit, že značná část THC zoxiduje na CBN a droga tak ztrácí na kvalitě (De Backer et al., 2009). Samotný CBN má totiž pouze asi 10 % psychoaktivní účinnosti THC (Reggio et al., 1991). Jeho přítomnost v konopných drogách možná vyvolává pocit závratě a vnitřní rozpolcenosti a souvisí se ztrátou orientace (Hiltunen et al., 1989).

Tetrahydrokanabivarin (THCV) je derivátem THC a spolu s kanabivarinem se vyskytuje jen v některých vzorcích konopí z Jižní Afriky, Nigérie, Afghánistánu nebo Pákistánu (Merkus, 1971; Turner et al., 1973). Údajů o jeho působení

na člověka je málo, ale podle experimentů se zdá, že účinkuje rychleji než THC, ale jeho účinek odeznívá dříve (Dennis et al. 2008). THCV signifikantně redukuje epileptogenní křeče vyvolané pentylenetetrazolem a má výrazné antikonvulzivní vlastnosti (Hill et al., 2010).

Kanabichromen (CBC) je další z významných kanabinoidů. Protože jeho množství v konopných drogách je velmi nízké (Holley et al., 1975; Lurie et al., 1998), byl dlouho považován za nepodstatnou složku drogy a věřilo se, že nemá psychotropní účinky (Kapeghian et al., 1983). Jako pravděpodobné se jeví, že kanabichromen by mohl působit nepřímo tak, že by synergizoval účinek THC (Russo, Guy, 2006).

Kanabinoidní receptory

Farmakologické účinky kanabinoidů jsou z valné části realizovány prostřednictvím specifických kanabinoidních receptorů, které jsou součástí tzv. endokanabinoidního systému (Guindon, Hochmann, 2009). Ten je přítomen u všech vyšších živočichů včetně člověka. Kanabinoidní systém spolupracuje s dalšími systémy neurotransmiterů a neuromodulátorů a má klíčový vliv na celou řadu životních funkcí včetně rozmnožování a také příjmu potravy (Varga et al., 2008). Mezi jiným také pomáhá organismu vyrovnat se se stresem a s úzkostí. V tkáních savců existují nejméně dva typy kanabinoidních receptorů – CB₁ a CB₂, jež patří do skupiny receptorů spážených s G proteiny (Traynor, 2010). Tyto receptory existují v různých orgánech i v kůži, ale především jsou koncentrovány v mozku.

Receptory CB₁ jsou velmi rozšířené v některých oblastech mozku, jež jsou zodpovědné za pohyb a posturální kontrolu, smyslové vnímání, vnímání bolesti, paměť, emoční homeostázu a další funkce mozku (Marco, Viveros, 2009). Jsou ale také v některých periferních tkáních (Kvasnička, 2010). Receptory CB₂ se vyskytují zejména v tkáních imunitního systému a jejich úloha je stále ve stadiu zkoumání. Předpokládá se, že zprostředkovávají imunologické účinky kanabinoidů. Nejnovější výzkumy naznačují, že mohou existovat i další typy kanabinoidních receptorů (Sharir, Abood, 2010).

Endokanabinoidy

Kanabinoidní systém produkuje látky zvané endokanabinoidy, které se vážají na kanabinoidní

receptory a jejich prostřednictvím působí na organismus. Tyto endogenní ligandy kanabinoidních receptorů mají ve srovnání s fytokanabinoidy z konopí zcela rozdílné chemické složení, ale působí podobně, tj. prostřednictvím kanabinoidního systému (Mouslech, Valla, 2009). Po stránce chemické to jsou deriváty kyseliny arachidonové, která je jednou z nenasycených mastných kyselin tvořících fosfolipidy buněčných membrán (Fišar, 2006). Kyselina arachidonová je také významným prekurzorem pro syntézu prostaglandinů, prostacyklinů, tromboxanů a leukotrienů a v lidském mozku tvoří až 10 % z celkových mastných kyselin. Endokanabinoidy jsou téměř ve všech částech mozku, jsou zde syntetizovány a uvolňovány při stimulaci neuronů. Z mimobuněčného prostoru jsou odstraňovány selektivním systémem zpětného vychytávání, takže se chovají jako klasické signální molekuly.

Nejznámějším a nejdéle známým endokanabinoidem je anandamid (N-arachidonylethanolamid), objevený v roce 1992 na Hebrejské univerzitě v Jeruzalémě (Devane et al., 1992). Jeho název pochází ze sanskrtského

slova „nanda“, což znamená „bláženost“ nebo „dokonalé štěstí“. Pokud mozek vyrábí dostatečné množství anandamidu a ten se váže na kanabinoidní receptory, lze zjednodušeně říct, že člověk se nachází ve stavu „bláženosti“. Při nedostatku anandamidu je tento stav psychické rovnováhy narušen, ale lze jej uvést do původního stavu dodáním kanabinoidů rostlinného původu. Tímto zjednodušeným způsobem lze vysvětlit léčebné působení konopí na některé nemoci.

Anandamid není jediným endokanabinoidem. Podobné účinky mají i některé další deriváty kyseliny arachidonové, jejichž fyziologický účinek je také realizován prostřednictvím kanabinoidních receptorů (Dalton et al., 2009). Struktury nejvýznamnějších endokanabinoidů jsou na obr. 2.

Není bez zajímavosti, že chemické látky podobné struktury jako anandamid a další endokanabinoidy byly nalezeny i v kakaových bobech a čokoládě (di Tomaso et al., 1996; James 1996) a jejich přítomnost vysvětluje, proč je čokoláda pro řadu lidí drogou (Bruinsma, Taren, 1999; Tytgat et al., 2000).

Obr. 2 Struktura nejvýznamnějších endokanabinoidů: N-arachidonylethanolamid (anandamid), sn-2-arachidonoylglycerol (2-AG), O-arachidonylethanolamin (virodhamin), N-arachidonoyldopamin (2-AD)

Nová léčiva na bázi kanabinoidů

Existence endokanabinoidního systému, který je úzce provázán s jinými neurotransmisními, neuromodulačními, imunologickými a dalšími systémy člověka, vybízí k hledání látek, které by mohly vazbou na kanabinoidní receptory ovlivňovat fyziologické pochody těla a fungovat jako nová léčiva některých nemocí (Hanuš, Mechoulam, 2010).

Příkladem takového léčiva může být nabilon (obr. 3), synteticky připravená látka s mnohonásobně silnějším účinkem než THC, která byla vyvinuta jako analgetikum pro chronické bolesti u pacientů s rakovinou (Berlach et al., 2006) a postoperativními bolestmi (Beaulieu, 2006). Má též pozitivní účinek na spánek (Ware et al., 2010) a potlačuje nauzeu (Slatkin, 2007; Davis, 2008). Jiným příkladem takového léčiva může být rimonabant (obr. 3), antagonist kanabinoidních receptorů CB₁ (Scheen, 2008), lék, který reprezentuje nový přístup k managementu kardiovaskulárních rizikových faktorů (Rosen, 2009), spojených s metabolickým syndromem. Je cílen jednak na klasické kardiometabo-

lické rizikové faktory, jakými jsou abdominální obezita, aterogenní dyslipidemie, inzulinová rezistence, nikotinismus a glukózová intolerance, a jednak na zánětlivé parametry, například C-reaktivní protein (CRP), (Caballero, 2003). Děje se tak na základě zmírnění abdominální obezity a přímo zlepšením lipidového a sacharidového metabolismu a úpravy inzulinové rezistence (Fernandez, Allison, 2004). Agonisté a antagonisté kanabinoidních receptorů představují v současné době jednu z nejstudovanějších skupin látek vyvíjených jako potenciální léčiva civilizačních nemocí (Janero, Makriyannis, 2009), ale svým rozsahem přesahují možnosti tohoto přehledného článku. Předpokládá se, že by mohly být užitečné u řady nemocí, jako jsou např. anorexie, různé typy bolesti, záněty, roztroušená skleróza, neurodegenerativní onemocnění (Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, Tourettův syndrom, Alzheimerova choroba), epilepsie, glaukom, osteoporóza, schizofrenie, kardiovaskulární poruchy, rakovina, obezita a metabolický syndrom.

Obr. 3 Synteticky připravené kanabinoidy – nabilon a rimonabant

ZÁVĚR

Kanabinoidy jsou halucinogenní látky, které byly v přírodě nalezeny v rostlinách konopí. U vyšších organismů účinkují prostřednictvím endogenního kanabinoidního systému, jehož součástí jsou specifické kanabinoidní receptory. Jejich endogenními ligandy jsou deriváty kyseliny arachidonové zvané endokanabinoidy. Objev

endogenních kanabinoidů a studium fyziologických funkcí kanabinoidního systému v mozku přinesl řadu důležitých poznatků o úloze membránových lipidů a lipidových látek v přenosu nervového signálu. Specifické účinky kanabinoidů jsou realizovány aktivací kanabinoidních receptorů, ale zřejmě se na něm podílejí i nerekceptorové mechanismy, např. přes změnu vlast-

ností lipidových částí buněčných membrán. Od objevu endogenního kanabinoidního systému se zintenzivnil výzkum v oblasti farmakologie a potenciálního terapeutického využití kanabinoidů a jim podobných látek, které představují značný potenciál v oblasti nových léků.

LITERATURA

- APPENDINO, G., GIBBONS, S., GIANA, A., PAGANI, A., GRASSI, G., STAVRI, M., SMITH, E., RAHMAN, M. M.: Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *J. Nat. Prod.* 2008, vol. 71, p. 1427–1430.
- AVRAHAM, Y., BEN-SHUSHAN, D., BREUER, A., ZOLOTAREV, O., OKON, A., FINK, N., KATZ, V., BERRY, E. M.: Very low doses of delta 8-THC increase food consumption and alter neurotransmitter levels following weight loss. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2004, vol. 77, p. 675–684.
- BEAULIEU, P.: Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can. J. Anaesth.* 2006, vol. 53, p. 769–775.
- BERLACH, D. M., SHIR, Y., WARE, M. A.: Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic non-cancer pain. *Pain Med.* 2006, vol. 7, p. 25–29.
- BHATTACHARYYA, S., MORRISON, P. D., FUSAR-POLI, P., MARTIN-SANTOS, R., BORGWARDT, S., WINTON-BROWN, T., NOSARTI, C., O'CARROLL, C. M., SEAL, M., ALLEN, P., MEHTA, M. A., STONE, J. M.: Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010, vol. 35, p. 764–774.
- BOOTH, M.: *Cannabis: A History*, 2005. Macmillan Publ. Random House, Inc. ISBN 978-0-312-42497-7.
- BRUINSMA, K., TAREN, D. L.: Chocolate: food or drug? *J. Am. Diet. Assoc.* 1999, vol. 99, p. 1249–1256.
- CABALLERO, A. E.: Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003;11:1278–89.
- DALTON, G. D., BASS, C. E., VAN HORN, C. G., HOWLETT, A. C.: Signal transduction via cannabinoid receptors. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2009, vol. 8, p. 422–431.
- DAVIS, M. P.: Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2008, vol. 17, p. 85–95.
- DE BACKER, B., DEBRUS, B., LEBRUN, P., THEUNIS, L., DUBOIS, N., DECOCK, L., VERSTRAETE, A., HUBERT, P., CHARLIER, C.: Innovative development and validation of an HPLC/DAD method for the qualitative and quantitative determination of major cannabinoids in cannabis plant material. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2009, vol. 877, p. 4115–4124.
- DE JONG, F. A.: Medicinal use of cannabis in the Netherlands: towards a responsible pattern of use. [Article in Dutch] *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2009, vol. 153, p. B23.
- DENNIS, I., WHALLEY, B. J., STEPHENS, G. J.: Effects of Delta9-tetrahydrocannabinol on [35S] GTPgammaS binding in mouse brain cerebellum and piriform cortex membranes. *Br. J. Pharmacol.* 2008, vol. 154, p. 1349–1358.
- DEVANE, W. A., HANUŠ, L., BREUER, A., PERTWEE, R. G., STEVENSON, L. A., GRIFFIN, G., GIBSON, D., MANDELBAUM, A., ETINGER, A., MECHOULAM, R.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992, vol. 258, p. 1882–1884.
- DI TOMASO, E., BELTRAMO, M., PIOMELLI, D.: Brain cannabinoids in chocolate. *Nature*. 1996, vol. 382, p. 677–678.
- DOWNER, E. J., CAMPBELL, V. A.: Phytocannabinoids, CNS cells and development: a dead issue? *Drug Alcohol Rev.* 2010, vol. 29, p. 91–98.
- FERNANDEZ, J. R., ALLISON, D. B.: Rimonabant Sanofi-Synthelabo. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5:430–435.
- FIŠAR, Z.: Endokanabinoidy. *Chem. Listy* 2006, vol. 100, p. 314–322.
- FIŠAR, Z.: Phytocannabinoids and endocannabinoids. *Curr. Drug Abuse Rev.* 2009, vol. 2, p. 51–75.
- FUSAR-POLI, P., CRIPPA, J. A., BHATTACHARYYA, S., BORGWARDT, S. J., ALLEN, P., MARTIN-SANTOS, R., SEAL, M., SURGULADZE, S. A., O'CARROLL, C., ATAKAN, Z., ZUARDI, A. W., MCGUIRE, P. K.: Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009, vol. 66, p. 95–105.
- GALAL, A. M., SLADE, D., GUL, W., EL-ALFY, A. T., FERREIRA, D., ELSOHL, M. A.: Naturally occurring and related synthetic cannabinoids and their potential therapeutic applications. *Recent Pat. CNS Drug Discov.* 2009, vol. 4, p. 112–136.
- GUINDON, J., HOHMANN, A. G.: The endocannabinoid system and pain. *CNS. Neurol. Disord. Drug Targets*. 2009, vol. 8, p. 403–421.
- HANUŠ, L. O., MECHOULAM, R.: Novel natural and synthetic ligands of the endocannabinoid system. *Curr. Med. Chem.* 2010 Feb 18. [Epub ahead of print]
- HILL, A. J., WESTON, S. E., JONES, N. A., SMITH, I., BEVAN, S. A., WILLIAMSON, E. M., STEPHENS, G. J., WILLIAMS, C. M., WHALLEY, B. J.: Delta-Tetrahydrocannabinol suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats. *Epilepsia*. 2010 Feb 26. [Epub ahead of print]
- HILTUNEN, A. J., JÄRBEM, T. U., KAMKARM, M. R., ARCHER, T.: Behaviour in rats maintained by low differential reinforcement rate: effects of delta 1-tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol, alone and in combination. *Neuropharmacology*. 1989, vol. 28, p. 183–189.
- HOLLEY, J. H., HADLEY, K. W., TURNER, C. E.: Constituents of *Cannabis sativa* L. XI: Cannabidiol and cannabichromene in samples of known geographical origin. *J. Pharm. Sci.* 1975, vol. 64, p. 892–894.
- HRDINA, V., HRDINA, R., JAHODÁŘ, L., MARTINEC, Z., MĚRKA, V.: *Přírodní toxiny a jedy*. Galén, Praha 2004, 302 s.
- IUVONE, T., ESPOSITO, G., DE FILIPPIS, D., SCUDERI, C., STEARDO, L.: Cannabidiol: a promising drug for neurodegenerative disorders? *CNS Neurosci. Ther.* 2009, vol. 15, p. 65–75.
- JAMES, J. S.: Marijuana and chocolate. *AIDS Treat. News*. 1996, no 257, p. 3–4.
- JANERO, D. R., MAKRIYANNIS, A.: Cannabinoid receptor antagonists: pharmacological opportunities, clinical experience, and translational prognosis. *Expert Opin. Emerg. Drugs*. 2009, vol. 14, p. 43–65.

- KAPEGHIAN, J. C., JONES, A. B., MURPHY, J. C., ELISOHLY, M. A., TURNER, C. E.: Effect of cannabichromene on hepatic microsomal enzyme activity in the mouse. *Gen. Pharmacol.* 1983, vol. 14, p. 361–363.
- KAVALÍROVÁ, A., VIŠŇOVSKÝ, P.: Use of marijuana in pharmacy students (2000–2005). *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005, vol. 149, p. 477–480.
- KVASNÍČKA, T.: Endocannabinoidní systém a interference s trombogenezou. *Vnitř. Lek.* 2010, vol. 56, s. 127–129.
- LI, H. L., LIN, H.: An archeological and historical account of cannabis in China. *Econ. Bot.* 1974, vol. 28, p. 437–447.
- LURIE, I. S., MEYERS, R. P., CONVER, T. S.: Capillary electrochromatography of cannabinoids. *Anal. Chem.* 1998, vol. 70, p. 3255–3260.
- MARCO, E. M., VIVEROS, M. P.: The critical role of the endocannabinoid system in emotional homeostasis: avoiding excess and deficiencies. *Mini Rev. Med. Chem.* 2009, vol. 9, p. 1407–1415.
- MARIMOUTOU, C., QUEYRIAUX, B., MICHEL, R., VERRET, C., HAUS-CHEYMOL, R., MAYET, A., DEPARIS, X., BOUTIN, J. P.: Survey of alcohol, tobacco, and cannabis use in the French army. *J. Addict. Dis.* 2010, vol. 29, p. 98–106.
- MERKUS, F. W.: Cannabivarin and tetrahydrocannabinivarin, two new constituents of hashish. *Nature.* 1971, vol. 232, p. 579–580.
- MIOVSKÁ, L., MIOVSKÝ, M.: Vliv užívání konopných drog na kognitivní funkce jejich uživatel: zhodnocení aktuálního stavu výzkumu. *Psychiatrie* 2008, vol. 12, s. 93–100.
- MIOVSKÝ, M., ŠŤASTNÁ, L., ŘEHAN, V.: Aktuální přehled stavu užívání konopných drog v České republice z perspektivy školních a celopopulačních studií. *Psychiatrie* 2004, vol. 3, s. 280–285.
- MOUDRÝ, J., STRAŠIL, Z.: *Alternativní plodiny*. Zemědělská fakulta JU České Budějovice 1996, 68 s.
- MOUSLECH, Z., VALLA, V.: Endocannabinoid system: An overview of its potential in current medical practice. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2009, vol. 30, p. 153–179.
- PARAKH, P.: Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2010, vol. 375, p. 196–197.
- PERTWEE, R. G.: Pharmacological action of cannabinoids. *HEP* 2005, vol. 168, p. 1–51.
- REGGIO, P. H., SELTZMAN, H. H., COMPTON, D. R., PRESCOTT, W. R. Jr, MARTIN, B. R.: Investigation of the role of the phenolic hydroxyl in cannabinoid activity. *Mol. Pharmacol.* 1990, vol. 38, p. 854–862.
- REGGIO, P. H., MCGAUGHEY, G. B., ODEAR, D. F., SELTZMAN, H. H., COMPTON, D. R., MARTIN, B. R.: A rational search for the separation of psychoactivity and analgesia in cannabinoids. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991, vol. 40, p. 479–486.
- ROBINSON, R.: *Velká kniha o konopí*. Volvox Globator, 1997, orig. *The Great Book of Hemp*, nakl. Park Street Press, Vermont 1996.
- ROSENSON, R. S.: Role of the endocannabinoid system in abdominal obesity and the implications for cardiovascular risk. *Cardiology.* 2009, vol. 114, p. 212–225.
- ROXBURGH, A., HALL, W. D., DEGENHARDT, L., MCLAREN, J., BLACK, E., COPELAND, J., MAT-TICK, R. P.: The epidemiology of cannabis use and cannabis-related harm in Australia 1993–2007. *Addiction.* 2010 Mar 12. [Epub ahead of print]
- RUSSO, E., GUY, G.: A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med. Hypoth.* 2006, vol. 66, p. 234–246.
- ŘEHÁK, M.: Problematika obchodu s konopnými drogami ve světě a v ČR. *Diplomová práce*, VŠE Praha 2001, 75 s.
- SHARIR, H., ABOOD, M. E.: Pharmacological characterization of GPR55, a putative cannabinoid receptor. *Pharmacol. Ther.* 2010 Mar 16. [Epub ahead of print]
- SCHEEN, A. J.: CB1 receptor blockade and its impact on cardiometabolic risk factors: overview of the RIO programme with rimonabant. *J. Neuroendocrinol.* 2008, vol. 20, Suppl 1, p. 139–146.
- SLATKIN, N. E.: Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: beyond prevention of acute emesis. *J. Support. Oncol.* 2007, vol., Suppl 3, p. 1–9.
- TOUW, M.: The religious and medicinal use of Cannabis in China, India and Tibet. *J. Psychoactive Drugs* 1981, vol. 13, p. 23–34.
- TRAYNOR, J.: Regulator of G protein-signaling proteins and addictive drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010, vol. 1187, p. 341–352.
- TURNER, C. E., HADLEY, K.: Constituents of Cannabis sativa L. II. Absence of cannabidiol in an African variant. *J. Pharm. Sci.* 1973, vol. 62, p. 251–255.
- TURNER, C. E., HADLEY, K. W., FETTERMAN, P.: Constituents of Cannabis sativa L., VI: Propyl homologues in samples of known geographical origin. *J. Pharm. Sci.* 1973, vol. 62, p. 1739–1741.
- TYTGAT, J., VAN BOVEN, M., DAENENS, P.: Cannabinoid mimics in chocolate utilized as an argument in court. *Int. J. Legal Med.* 2000, vol. 113, p. 137–139.
- WARE, M. A., FITZCHARLES, M. A., JOSEPH, L., SHIR, Y.: The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth. Analg.* 2010, vol. 110, p. 604–610.
- VARGA, E. V., GEORGIEVA, T., TUMATI, S., ALVES, I., SALAMON, Z., TOLLIN, G., YAMAMURA, H. I., ROESKE, W. R.: Functional selectivity in cannabinoid signaling. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2008, vol. 1, p. 273–284.
- ZUARDI, A. W.: History of cannabis as a medicine: a review. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2006, vol. 28, p. 153–157.
- ZUARDI, A. W.: Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2008, vol. 30, p. 271–280.

Poděkování

Děkuji panu Mgr. Zdeňku Honovi a prof. RNDr. Jiřímu Patočkovi, DrSc., za pomoc při zpracování rukopisu.

Lenka Milfortová
lmilfortova@seznam.cz