

čátku našeho letopočtu využíval Hua T'o (považovaný za zakladatele chirurgie v této starověké říši) konopí smíchané s vínem k anestezii pacientů při chirurgických výkonech [2]. Léčebné účinky konopí byly dobře známy v Indii, Persii a arabských zemích. Na území Evropy se používání konopí rozšířilo po Napoleonově invazi do Egypta [3]. Konopí tedy znala a využívala i západní medicína, opět zejména pro tlumení bolesti, a před zavedením kyseliny acetylsalicylové (Aspirinu) se jednalo o zcela běžné analgetikum (ve druhé polovině 19. století představovalo v Americe polovinu všech prodávaných léčiv) [4]. Během podstatné části dvacátého století nebylo z legislativních důvodů možné konopí pro lékařské účely předepisovat, ani v České republice, ani v zahraničí (zejména s ohledem na Jednotnou úmluvu o omamných látkách z roku 1961). Situace se nicméně změnila zejména v období posledních dvou dekad a konopí je nyní možné využít pro léčebné účely jak v ČR, tak v řadě jiných zemí (v Evropě např. Dánsko, Německo, Itálie, Velká Británie) [5]. V České republice přinesl základní legislativní obrát zákon č. 50/2013 Sb., umožňující používání konopí pro léčebné účely a dále vyhláška č. 236/2015 Sb. o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků (IPLP) s obsahem konopí pro léčebné použití. V rámci Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) byla zřízena Státní agentura pro konopí pro léčebné použití (SAKL), která zároveň konopí pro léčebné použití přesně definuje („sušené samičí květy rostliny *Cannabis sativa* L. nebo *Cannabis indica* Lam“). Relativně nová je možnost využití také extraktu z konopí (definován SAKLem jako „extrakt, který je vyroben z konopí pro léčebné použití určeného pro přípravu individuálně připravovaného léčivého přípravku v podmínkách správné výrobní praxe výrobců léčivých látek podle zákona o léčivech“) [6]. Kvůli administrativním překážkám nejsou s používáním extraktu zatím žádné zkušenosti, nicméně existuje zde potenciál zejména pro přípravu čípků nebo lékových forem pro lokální aplikaci.

Farmakologie kanabinoidů

Termín kanabinoidy původně navrhli Mechoulam a Gaoni v roce 1967 pro skupinu sloučenin s 21 uhlíky, které jsou v *Cannabis sativa* typicky přítomné, a rovněž i pro jejich analoga a transformační produkty [7]. S pokračujícím výzkumem bylo však nutné význam tohoto termínu modifikovat, protože byly připraveny kanabinoidy syntetické a na druhé straně došlo k objevu kanabinoidů endogenních. V současné době tedy pojem kanabinoidy zahrnuje všechny tyto tři skupiny látek. **Fytokanabinoidy** jsou v největším množství přítomné ve viskózní pryskyřici produkované žlázami samičích květenství konopných rostlin, rozdělují se do jedenácti chemických tříd [8] a v souvislosti s terapeutickým využitím konopí se jim přikládá největší význam. **Endokanabinoidy** (endogenní kanabinoidy) jsou látky přirozeně přítomné v těle obratlovců včetně člověka. V souvislosti s touto skupinou je nezbytné zmínit zcela zásadní význam českého vědce Lumíra Ondřeje Hanuše, který se svým spolupracovníkem Devanem izoloval v roce 1992 (na Hebrejské univerzitě v Jeruzalémě) z mozku prasete první endokanabinoid a nazval ho anandamid (ze sanskrtského slova ananda – blaženost, či „dokonalé štěstí“ a amid – chemická podstata této látky) [9]. Následně pak byly objeveny další endokanabinoidy: 2-AG (arachidonoyl glycerol),

NADA (N-arachidonoyl dopamin), 2-AGE (noladin éter) nebo virodhamin (O-arachidonoyl etanolamin). **Synteticky připravené kanabinoidy** se využívají zejména pro účely experimentální farmakologie (jedná se např. o látky HU210, JWH015, AM 251, a celou řadu dalších) [10].

Farmakodynamika a endokanabinoidní systém

Mechanismus účinku kanabinoidů je zprostředkován primárně jejich specifickými receptory, přičemž největší význam mají kanabinoidní receptory CB₁ a CB₂. Kanabinoidní CB₁ receptory byly původně identifikovány v centrálním nervovém systému (kůra, bazální ganglia, hipokampus, hypothalamus, mozeček, spinální mícha), později se nicméně ukázalo, že jsou přítomny i v periferních tkáních (enterický nervový systém, endoteliální buňky). Naopak CB₂ receptory byly původně popsány na periférii (zejména na buňkách imunitního systému) a později byly identifikovány i centrálně (např. gliové buňky). Z hlediska přenosu signálu se jedná o receptory spájené s G proteinem. Mimo tyto dva specifické receptory mohou kanabinoidy ovlivňovat celou řadu dalších receptorových struktur, což významně rozšiřuje jejich možné účinky. Jedná se např. o receptory GPR55, GPR18, GPR119 (G Protein-coupled Receptors), TRPV1, TRPV2, TRPA1, TRPM8 receptory (Transient Receptor Potential channels) nebo PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) nukleární receptory [10, 11].

V souvislosti s identifikací jednotlivých kanabinoidů a objasněním jejich mechanismu účinku byl definován endokanabinoidní systém, který zahrnuje endokanabinoidy, kanabinoidní receptory a enzymy účastníce se biosyntézy a biodegradace endokanabinoidů (zejména amidhydrolázu mastných kyselin (FAAH) a monoacylglycerolipázu (MAGL)). Ukázalo se, že endokanabinoidní systém zásadním způsobem ovlivňuje celou řadu fyziologických (např. homeostázu, kognici, učení, paměť, chuť k jídlu, vnímání bolesti, nervové funkce) [12] a zároveň poskytuje možnost terapeutického ovlivnění mnoha procesů patologických.

Z konopných látek se v souvislosti s léčebným potenciálem největší pozornost obvykle věnuje Δ^9 -tetrahydrokanabinolu (THC), kanabidiolu (CBD) a v poslední době rovněž kanabigerolu (CBG), což jsou zřejmě také z této skupiny nejlépe prozkoumané substance s mnoha prokázanými účinky.

THC byl poprvé izolován v roce 1964 [13] a primárně působí jako parciální agonista kanabinoidních receptorů CB₁ a CB₂, přičemž ovlivnění CB₁ typu je odpovědné za psychotropní účinky této látky. V průběhu let se nicméně ukázalo, že ovlivňuje i celou řadu dalších receptorových systémů [10, 14, 15, 16]: parciální agonismus na kanabinoidních receptorech GPR18 a GPR55; negativní alosterická modulace serotoninergních 5-HT₃ receptorů a opioidních receptorů μ a δ ; inhibice adenosinových receptorů END1; pozitivní alosterická modulace glycinových receptorů; agonistické působení na iontové kanály TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1; antagonismus na tranzientním iontovém kanálu TRPM8 a agonistický účinek na nukleární receptor PPAR γ . Pro THC je zásadní, že kromě svého psychoaktivního působení má na základě farmakodynamického profilu i celou řadu dalších účinků, z nichž některé je možné využít pro terapeutické účely. Za nepochybně prokázané se považují následující: analgetický, antiemetický, antispastický, zvýšení chuti k jídlu [10].