

Přesná chemická struktura CBD izolovaného z konopného oleje byla identifikována v roce 1963 [17]. Na tomto místě je třeba připomenout další významný přínos českých vědců k výzkumu kanabinoidních látek, neboť autoři výše uvedené práce z roku 1963 Mechoulam a Shvo uvádějí, že je o správné struktuře kanabidiolu informoval prof. Šantavý (z Palackého univerzity v Olomouci), kterou sám vyřešil na základě optické rotace. Mechanismus účinku CBD je opět velmi komplexní a nejpodstatnější princip spočívá v negativní alosterické modulaci kanabinoidních CB_1 receptorů, což má za následek snížení účinku agonistů na těchto receptorech (např. endokanabinoidu anandamidu nebo THC). Jiný důležitý účinek zahrnuje antagonismus/inverzní agonismus na kanabinoidních CB_2 receptorech a antagonismus na kanabinoidních receptorech GPR18. Bylo však také zjištěno, že CBD navíc působí jako inverzní agonista/antagonista na kanabinoidních CB_1 receptorech a jako negativní alosterický modulátor na kanabinoidních CB_2 receptorech [18]. Kromě toho má CBD agonistický účinek na serotoninergních receptorech $5-HT_{1A}$, parciálně agonistický efekt na subtyp $5-HT_{2A}$ a rovněž ovlivňuje jako nekompetitivní antagonistu subtyp $5-HT_{3A}$. Může rovněž stimulovat adenosinové receptory A_1 , GABAergní $GABA_A$ receptory a jaderné receptory PPAR γ . Navíc aktivuje α_1 a $\alpha_1\beta$ podjednotky glycinových receptorů. CBD má parciálně agonistický účinek na dopaminové D_2 receptory [18]. Může působit jako neselektivní inhibitor napěťově řízených sodíkových kanálů a začíná se hovořit o možných nerekceptorových mechanismech (např. zvyšování hladin anandamidu v souvislosti s inhibičním účinkem CBD na inaktivační hydrolázu FAAH) [16, 19, 20, 21, 22]. Za nepochybně prokázané terapeuticky významné účinky se považují následující: antiepileptický, anxiolytický, antiavervzivní (odstraňuje nelibost či odpor), antioxidační, protizánětlivý, antinociceptivní, vliv na abstinenci příznaky, útlum chuti k jídlu vyvolané THC [23].

Třetím (relativně) nejlépe prozkoumaným fytoakanabinoidem je kanabigerol (CBG). CBG je považován za parciálního agonistu CB_1 a CB_2 receptorů. Další potenciální farmakologické cíle zahrnují struktury typu TRP, enzymy COX-1 a COX-2 a receptory $5-HT_{1A}$ a alfa-2. Preklinické studie ukazují, že CBG snižuje nitrooční tlak, má antioxidační, protizánětlivou a protinádorovou aktivitu a dále anxiolytické, neuroprotektivní a chuť stimulující účinky [24]. V současné době jsou k dispozici odrůdy konopí s vysokým obsahem kanabigerolu, které jsou prakticky bez THC [23], takže je možné tuto látku považovat za velmi slibnou.

Pro případ terapeutického využití nejen fytoakanabinoidů, ale všech látek obsažených v konopí je nutné zmínit zřejmě účelnější využití léčebného konopí (jako rostlinného materiálu ve smyslu definice SAKLU) oproti použití jednotlivých izolovaných fytoakanabinoidů s poukazem na interaktivní synergismus při společném (doprovodném) působení látek v rostlině obsažených. Ukázalo se, že se při využití konopné rostliny uplatňuje tzv. entourage efekt, který je podkladem toho, že terapeutický potenciál celé rostliny konopí je patrně větší než podávání jednotlivých fytoakanabinoidů. Navíc je možné, že se navzájem ovlivňují nejenom účinky kanabinoidů navzájem, ale i účinky kanabinoidů a jiných substancí obsažených v konopí (např. terpenoidů) a výsledný účinek může být tedy výsledkem celé řady farmakologických interakcí uvedených látek [10]. Jako velmi zjednodušený příklad praktického významu entourage efektu můžeme zmínit vzájemný vliv THC a CBD, kdy negativní aloste-

rická modulace kanabinoidních receptorů CB_1 způsobená CBD snižuje některé příliš silné účinky THC, které by při terapeutickém využití mohly být vnímány jako účinky nežádoucí (pocit úzkosti).

Farmakokinetika THC a CBD

THC je velmi lipofilní látka s distribučním objemem 3,4 l/kg, která se rychle redistribuuje, prochází placentou a velmi intenzivně se váže na plazmatické proteiny (až z 99 %) [25, 26]. Z tukové tkáně se také může redistribuovat a u dlouhodobých uživatelů z ní uvolňovat až několik dní. Hlavním metabolitem THC, který se nachází v krvi, navíc se zachovanou farmakologickou aktivitou je 11-hydroxy- Δ^9 -tetrahydrokanabinol (11-OH-THC), který se dále metabolizuje na 11-nor-karboxy- Δ^9 -THC (THC-COOH). Dalším významným metabolitem je 8 β -hydroxy- Δ^9 -tetrahydrokanabinol. Kromě toho bylo popsáno mnoho dalších metabolitů a jejich celkový počet se odhaduje asi na 80 [27]. Nejvýznamnější metabolické cesty jsou zprostředkovány cytochromy CYP2C9 a CYP3A4, což může být důvodem některých farmakokinetických interakcí [25].

CBD má distribuční objem mnohonásobně větší než THC (32 l/kg), je rovněž velmi lipofilní a váže se na plazmatické bílkoviny. Je rychle redistribuován do mozku a tukové tkáně a váže se také na erythrocyty [25]. Metabolizuje se především oxidativními reakcemi katalyzovanými CYP3A4 a (na rozdíl od THC) také CYP2C19. Primární metabolity mohou být, podobně jako u THC, hydroxylovány, a mohou tedy vznikat dihydroxylované metabolity a kyseliny [25]. U CBD bylo stanoveno více než 30 metabolitů [27].

Aplikační způsoby a lékové formy vhodné pro podání léčivého konopí

V podmínkách České republiky se konopí podává zejména perorálně ve formě tobolek nebo je inhalováno pomocí vaporizéru. Po inhalačním podání dochází k velmi rychlé absorpci, přičemž maximální koncentrace se objevují již po několika minutách a neliší se mezi pravidelnými uživateli a příležitostným užitím. Maximální koncentrace v plazmě se pohybují v řádu desítek ng/ml THC a po pravidelné inhalaci mohou dosáhnout až přes 100 ng/ml. Hladiny THC u pravidelných uživatelů neklesají pod 1 ng/ml ani po desítkách hodin, zatímco u příležitostných uživatelů klesnou pod tuto hodnotu již po 2–4 hodinách. Délka účinku po inhalačním podání se uvádí mezi 2 a 4 hodinami [25, 28, 29].

Absorpce THC a CBD po perorálním podání je mnohem pomalejší než po inhalaci. V závislosti na podané dávce se čas do dosažení maximální koncentrace pohybuje od 0,6 do 2,6 hodin a začátek působení se udává mezi 1 a 3 hodinami po podání [25, 30]. Celková dostupnost THC po perorálním podání se pohybuje mezi 4 a 20 %. U starších osob může být biologická dostupnost vyšší jako důsledek celkově pomalejší jaterní eliminace a nižšího efektu prvního průchodu játry. Délka působení po perorálním podání konopí se udává mezi 6 a 8 hodinami [25, 31]. V souhrnu je po perorálním podání absorpce pomalejší, biologická dostupnost nižší a nástup účinku pomalejší než po inhalačním podání. Výhodou perorální aplikace ve srovnání s inhalačním podáním je přesnější dávkování.

V souvislosti se stále častější preskripcí konopí pro léčebné použití vyvstala otázka, jak dlouhou dobu po jeho aplikaci mohou pacienti řídit