

Anna Formela, Marta Stachowicz, Anna Lebedzińska

WŁAŚCIWOŚCI I PERSPEKTYWA ZASTOSOWANIA KANNABINOIDÓW JAKO SUBSTANCJI LECZNICZYCH – SZANSE I ZAGROŻENIA

Katedra i Zakład Bromatologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. *P. Szefer*

Hasła kluczowe: konopie, kannabinoidy, fitokannabinoidy, układ endokannabinoidowy, potencjał terapeutyczny.

Keywords: cannabis, cannabinoids, fitocannabinoids, endocannabinoid system, therapeutic potential.

Kannabinoidy to grupa związków organicznych występujących w konopi siewnej *Cannabis sativa* L. jak również w organizmie ludzkim będących częścią układu endokannabinoidowego. Z uwagi na potencjalne właściwości terapeutyczno-lecznicze kannabinoidy są przedmiotem licznych badań klinicznych. Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej właściwości kannabinooidów oraz szans i zagrożeń jakie niesie ze sobą ich stosowanie w medycynie.

Historia popularyzacji konopi siewnej

Konopia siewna *Cannabis sativa* L. jest uprawiana przez człowieka od ponad 4500 lat. Początkowo była stosowana do produkcji lin, włókien i oleju, a następnie w leczeniu zapań, malarii, chorób reumatycznych czy w analgezji. Ponadto od ok. 1000 r. p.n.e. indyjscy medycy wykorzystywali konopie jako środek anestetyczny, przeciwzapalny i rozkurczowy (1, 2). W XIX w. za sprawą dwóch lekarzy: Williama B. O'Shoughnessa i Jacquesa Josepha Moreau, konopia została uznana za skuteczny preparat uspakajający, nasenny i przeciwdrgawkowy (3). Natomiast w XX w. została wycofana z lecznictwa, a konsumpcję uznano za narkomanię.

Właściwości kannabinooidów

W roślinie *Cannabis sativa* L. zidentyfikowano ponad 500 substancji zaliczanych do różnych grup związków tj. fenantreny, flawonoidy, dihydrostilbeny i kannabinoidy. Fitokannabinoidy naturalnie występują głównie w liściach i kwiatostanach żeńskich. Zainteresowanie tą rośliną w świecie naukowym pozwoliło na wyizolowanie w 1964 r. głównego składnika odpowiedzialnego za jej psychoaktywne działanie, którym jest Δ -9-tetrahydrokannabinol (Δ -9-THC) (4). Najbardziej rozpowszechnione są dwa izomery Δ -9-THC i Δ -8-THC, które są agonistami receptorów

kannabinoidowych. Biodostępność jest zależna od sposobu podania THC; drogą układu oddechowego wynosi 18%, a po przyjęciu doustnym stanowi ok. 6–20%. THC jest związkami lipofilnym, podlega szybkiej dystrybucji z krwi do tkanek, dlatego stężenie w tkance tłuszczowej może być nawet tysiąc razy wyższe niż we krwi. Łatwo przechodzi również przez barierę krew–mózg. Okres półtrwania wynosi ok. 20 godz. (5). Warunki klimatyczne, rodzaj gleby, technika zbierania czy nawet uwarunkowania genetyczne mają wpływ na zawartość THC w materiale roślinnym. Na skutek utlenienia THC powstaje związek wykazujący 10% jego aktywności – kannabinol (CBN), który ma działanie silnie uspokajające i nasenne (6). Z terapeutycznego punktu widzenia ważnymi są związki w formie kwasu kannabidiolowego (CBDA) i tetrahydrokannabinolowego (THCA-A). Pod wpływem działania promieni świetlnych i podwyższonej temperatury następuje dekarboksylacja THCA-A, w efekcie powstaje tetrahydrokannabinol (THC). Stężenie tego związku decyduje o „narkotycznej sile” konopi (7).

CBDA jest prekursorem kannabidolu (CBD), który jest antagonistą receptorów kannabinoidowych nie powodującym zmian neurobehawioralnych. Jego okres półtrwania wynosi 24 godz. Odnotowuje się korzystny wpływ CBD w stanach lęku i depresji, działa uspokajająco i przeciwdrgawkowo, stanowi potencjalną substancję wspomagającą terapię leczenia uzależnienia od alkoholu i nikotyny (8). Konopie siewne rosnące w środowisku zewnętrznym zawierają więcej THC, CBD oraz CBN w porównaniu do roślin hodowanych w szklarniach. Ekspozycja na powietrze i promienie słoneczne zapewnia syntezę CBN i CBD właśnie z THC (6).

Zgodnie z aktami prawnymi obowiązującymi w Unii Europejskiej odmiany konopi, które zawierają poniżej 0,3% THC są kwalifikowane jako przemysłowe i wykorzystywane do produkcji olejów i pasz. Olej z konopi jest dobrym źródłem niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT). Zawiera ok. 56% kwasu linolowego i 19% kwasu α -linolenowego. Optymalna jest również proporcja kwasów n-6 i n-3 wynosi 3:1.

Innymi korzystnymi związkami wykazującymi właściwości antyoksydacyjne są tokoferole oraz sitosterole działające przeciwzapalnie i hipocholesterolemicznie. Stężenie CBD w oleju konopnym odznacza się dużą zmiennością w zależności od odmiany rośliny i warunków uprawy (6, 9).

Układ endokannabinoidowy w fizjologii oraz patofizjologii organizmu człowieka

Endogenne kannabinoidy wraz z receptorami CB₁ i CB₂ oraz enzymami uczestniczącymi w syntezie, wychwytywaniu i degradacji ligandów są częścią układu endokannabinoidowego (9, 10). Receptory endokannabinoidowe są sprzężone z białkiem G, a ich rozmieszczenie jest głównym kryterium podziału. Receptory CB₁ umiejscowione presynaptycznie w obrębie błony komórkowej neuronów ośrodkowego układu nerwowego są nazywane centralnymi. Występują również obwodowo w: komórkach przewodu pokarmowego, wątrobie, tkance tłuszczowej, nerkach, płucach, jajnikach, jądrach, pęcherzu moczowym, mięśniach i w sercu (11, 12). Aktywacja receptorów CB₁ powoduje zahamowanie uwalniania hormonów (prolaktyny, estradiolu, progesteronu, wazopresyny, tyreotropiny, somatotropiny) i neuroprzekazników takich

jak: acetylocholina, kwas-aminomasłowy (GABA), noradrenalina, dopamina, glutaminian i serotonina (13). Receptory CB₂ są rozmieszczone na powierzchni komórek układu odpornościowego: limfocytów B i T, komórek NK, makrofagów, monocytów i neutrocytów, których aktywacja stymuluje wydzielanie cytokin przeciwzapalnych (14, 15).

Klasyfikacja endokannabinoidów obejmuje pochodne kwasu arachidonowego związane z etanoloaminą lub glicerolem takie jak: anandamid, 2-arachidonyloglicerol, N-arachidonylodopamina, wiroadamina, 2-arachidonyloglicerol oraz eter n-ladyny, które są produkowane jedynie w odpowiedzi na pojawiające się zapotrzebowanie. Mają krótki okres półtrwania, podlegają natychmiastowemu metabolizmowi i w przeciwieństwie do preparatów egzogennych ich działanie jest ograniczone do aktywowanych neuronów (11, 16).

Układ endokannabinoidowy odpowiada za zapewnienie homeostazy energetycznej, zwiększa apetyt, pobudza wydzielanie neuropeptydu Y, reguluje motorykę przewodu pokarmowego, działa przeciwbólowo i uspokajająco, a także stymulująco w procesie uczenia się i zapamiętywania. Ponadto kontroluje ciśnienie tętnicze i koordynację ruchową oraz moduluje funkcję układu odpornościowego. Wykazano również jego ważną rolę w działaniu przeciwnowotworowym (7, 11).

Niedobór endokannabinoidów jest powiązany z występowaniem migreny, depresji, zespołu wrażliwego jelita, fibromialgii, natomiast występowanie fobii czy zespołów bólowych wiąże się z zaburzeniem uwalniania endokannabinoidów (6). Istnieją również stany patologiczne w przebiegu, których obserwuje się wzrost aktywności układu endokannabinoidowego. Taka sytuacja ma miejsce w przypadku zawału mięśnia sercowego, marskości wątroby, cukrzycy, zespołu metabolicznego i otyłości (11, 17).

Zastosowanie kanabinoidów w medycynie – szanse i zagrożenia

Odmiany konopi o wyższej zawartości THC mogą mieć zastosowanie w medycynie (9). Mieszanina CBD i THC w proporcji 1:1 to lek o nazwie Sativex, dostępny w ponad 20 krajach, w tym również w Polsce w postaci doustnego aerozolu. Stosowany, w celu łagodzenia objawów spastyczności w stwardnieniu rozsianym. W Kanadzie jest wykorzystywany jako lek wspomagający łagodzenie bólu w stadium paliatywnym chorób nowotworowych (6, 18).

Obecnie trwają intensywne badania nad wykorzystaniem kannabinoli w medycynie. Warto zwrócić uwagę na możliwe korzyści wynikające z ich zastosowania w przebiegu choroby Parkinsona. Antagoniści receptorów CB₁ mogą łagodzić objawy oraz zmniejszać dyskinezę wywołaną lewodopą. Z tego powodu kannabinoidy stały się potencjalnymi środkami pomocniczym, wykazującymi działanie ochronne na neurony dopaminergiczne (19). Ponadto mogą reprezentować nową klasę leków wspomagających terapię w chorobie nowotworowej. Nie tylko jako związki łagodzące nudności i zwiększające apetyt, ale także hamujące proliferację komórek nowotworowych, angiogenezę oraz zapobiegające przerzutom. Efekt takiego oddziaływania zależy od dawki (20, 21).

Literatura naukowa wskazuje na potencjał terapeutyczny kannabinoidów w chorobie Alzheimer'a. Obserwuje się podwyższenie jakości życia pacjentów poprzez

zmniejszenie zaburzeń behawioralnych. Ponadto ograniczają tworzenie się beta-amyloidu przez blokowanie acetylocholinoesterazy, wykazują właściwości neuroochronne zmniejszając stan zapalny nerwów (22). Związki te mogą być skuteczne w leczeniu jaskry. Efektem terapeutycznym podania agonisty receptorów CB₁ (Δ^9 -THC), w odpowiedniej dawce oraz w postaci kropeł, jest obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego nawet o 45% (2, 19).

Działanie kannabinoidów jest niespecyficzne, wpływają na funkcję ośrodkowego układu nerwowego, dlatego możliwe jest wystąpienie zmian nastroju, zawrotów głowy, senności, zaburzeń snu, myślenia i problemów z koncentracją. Po podaniu doustnym absorpcja kannabinoidów jest powolna i nieprzewidywalna, a biodostępność niska i zróżnicowana indywidualnie. Natomiast podczas palenia marihuany następuje szybkie wchłanianie kannabinoidów do krwiobiegu, jednak z uwagi na powstawanie związków nowotwórczych i drażniących błonę śluzową układu oddechowego, taka metoda nie jest możliwa do zaakceptowania w celach terapeutycznych. Alternatywną może okazać się waporyzacja, która ogranicza ilość powstających szkodliwych produktów spalania konopi, a neutralne kannabinoidy są inhalowane do krążenia płucnego (18).

Zjawisko nieznacznego uzależnienia dotyczy przede wszystkim ludzi nadużywających przetworów konopi indyjskiej (*Cannabis Indica*), czyli marihuany, haszyszu, a także oleju haszyszowego. Osoby te najczęściej palą marihuanę, a więc wykorzystują najbardziej szkodliwą formę jej konsumpcji.

Długotrwałe stosowanie kannabinoidów o wysokiej zawartości THC może prowadzić do rozwoju tolerancji i pojawienia się łagodnych objawów odstawiennych (23). Ryzyko rozwinięcia uzależnienia zwykle nie przekracza 9%.

Istnieją również przesłanki świadczące o tym, że u ludzi może rozwijać się jedynie uzależnienie behawioralne, a więc związane z powtarzaniem danej czynności, niezależne od substancji zawartych w danym produkcie (22). Natomiast potencjalne mechanizmy neuronalne zostały jedynie częściowo wyjaśnione wykorzystując modele zwierzęce. Najważniejszą rolę w rozwoju uzależnienia przypisuje się receptorom CB₁. Uważa się, że receptory CB₂ mają mniejsze znaczenie z uwagi na niewielkie ich zagęszczenie w obrębie układu nagrody będącego częścią układu limbicznego. Agoniści receptorów kannabinoidowych nasilają uwalnianie dopaminy, a związane jest to z obecnością receptorów CB₁ na hamujących neuronach GABA-ergicznym w polu brzusznej nakrywki śródmózgowia. Pobudzenie tych receptorów zmniejsza hamujący wpływ GABA na neurony dopaminowe. W efekcie następuje zwiększone uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym przegrody. Aktywność receptora CB₁ determinuje produkcję neuroprzekaźników nie tylko układu dopaminergicznego i GABA-ergicznego, ale również opioioidowego (24, 25).

Grupą obejmującą ponad 170 związków chemicznych są syntetyczne kannabinoidy, które wykazują silniejsze działanie psychoaktywne od fitokannabinoidów. Przykładem może być otrzymany po raz pierwszy przez firmę farmaceutyczną Pfizer w 1974 roku CP55940. Jest agonistą receptorów kannabinoidowych i posiada większe powinowactwo do receptora CB₁ niż THC. Mechanizm działania syntetycznych kannabinoidów polega głównie na osłabieniu hamowania GABA-ergicznego (7, 26). Amerykańska Agencja Leków i Żywności (FDA) dopuściła do użytku nabilon oraz dronabilon, będące syntetycznymi pochodnymi THC. Nabilon jako składnik

leku jest wykorzystywany w hamowaniu nudności i uporczywych wymiotów u pacjentów w trakcie leczenia chemioterapeutycznego (6) oraz w terapii funkcjonalnych zespołów bólowych (10). W szczególnych przypadkach może być podany pacjentom z ciężką dusznością. Nie wykazuje działania psychotycznego. Dronabilon, oprócz działania antyemetycznego, ma zastosowanie w leczeniu anoreksji, u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) oraz w łagodzeniu bólu o różnej etiologii (6).

Wprowadzenie leków modulujących funkcjonowanie układu endokannabinoidowego mogłoby rozwiązać problem działań niepożądanych. Przykładem bezpośredniego oddziaływania jest podanie substancji, która zapobiega rozkładowi anandamidu. Ponadto można modulować funkcję układu endokannabinoidowego również w sposób pośredni poprzez podanie związków wpływających na uwalnianie neuroprzebiegów. Dopamina, glutaminian czy acetylocholina pobudzają syntezę i wydzielanie endokannabinoidów w określonych strukturach mózgu. Jednak takie działania muszą być potwierdzone rzetelnymi badaniami klinicznymi (2).

Podsumowanie

Leki na bazie naturalnych i syntetycznych kannabinoidów są obecne w medycynie od wielu lat jednak ich stosowanie jest nadal kontrowersyjne. Prowadzone są intensywne badania kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem tych preparatów w wspomagającym leczeniu choroby Alzheimera, Parkinsona, padaczki lekoopornej, jaskry, stwardnienia rozsianego, AIDS oraz nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią.

Otwartym problemem pozostaje ustalenie wystandaryzowanego składu stosowanych preparatów jak i wysokość dawki terapeutycznej. Wymagane są randomizowane badania kliniczne niezbędne do określenia ich skuteczności i bezpieczeństwa. Przyszłością jest otrzymanie leków działających bardziej selektywnie, co pozwoliłoby na wykorzystanie potencjału terapeutycznego preparatów kannabinoidowych.

A. Formela, M. Stachowicz, A. Lebedzińska

PROPERTIES AND PROSPECTS FOR CANNABINOIDS AS MEDICAL SUBSTANCES – OPPORTUNITIES

PIŚMIENNICTWO

1. *Zuardi A.W.*: History of cannabis as a medicine: a review. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 2006; 28(2): 153-157.
2. *Touwn M.*: The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J. Psychoactive Drugs.*, 1981; 13(1): 23-34.
3. *Robson P.*: Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br. J. Psychiatry*, 2001; 178: 107-115.
4. *Vemuri V.K., Makriyannis A.*: Medicinal Chemistry of cannabinoids. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2015; 97: 553-558.
5. *Szukalski B.*: Kannabis – Biochemia, Farmakologia i Toksykologia. *Alkoholizm i Narkomania*, 1997; 2(27): 123-145.
6. *Siudem P., Wawer I., Paradowska K.*: Konopie i kannabinoidy. *Farmacja Współczesna*, 2015; 8: 1-8.
7. *Aizpurua-Olaizola O., Omar J., Navarro P., Olivares M., Etxebarria N., Usobiaga A.*: Identification and quantification of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2014; 406: 7549-7560.
8. *Paprocka J., Bacler-Żbikowska B.*: Kannabinoidy w neurologii

dziecięcej. *Neurologia dziecięca*, 2015; 49: 79-87. – 9. EFSA. Scientific Opinion on the safety of hemp (*Cannabis* genus) for use as animal feed. *EFSA Journal*, 2011; 9(3): 1-41. – 10. *Fine P.G., Rosenfeld M.J.*: The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. *Rambam Maimonides. Med. J.*, 2013; 4(4): 1-15.

11. *Pawlak M., Łacmański Ł., Milewicz A.*: Rola układu endokannabinoidowego i polimorfizmów genu CNR1 w powstawaniu otyłości. *Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat.*, 2011; 7(3): 192-196. – 12. *Porter B.E., Jacobson C.*: Seizing an opportunity for the endocannabinoid system. *Epilepsy Curr.*, 2014; 14: 272-276. – 13. *Komorowski J., Stepien H.*: Rola układu endokannabinoidowego w regulacji czynności dokrewnej i kontroli równowagi energetycznej człowieka. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 99-105. – 14. *Pacher P., Batkai S., Kunos G.*: The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.*, 2006; 58: 389-462. – 15. *Kruk-Slomka M., Dzik A., Budzynska B., Biala G.*: Endocannabinoid System: the Direct and Indirect Involvement in the Memory and Learning Processes – a Short Review. *Mol. Neurobiol.*, 2016; [on-line]. – 16. *Pertwee R.G., Ross R.A.*: Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002; 66: 101-121. – 17. *Zakrzaska A., Grędziński T., Kisiel W., Chabińska E.*: Kannabinoidy a hemostaza. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2016; 70: 760-774. – 18. *Pokrywka M., Górska J., Solnica B.*: Kannabinoidy – nowy oręż do walki z nowotworami. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2016; 70: 1309-1320. – 19. *Krajnik M., Żylicz Z.*: Kannabinoidy w medycynie paliatywnej. *Polska Medycyna Paliatywna*, 2003; 2(2): 123-131. – 20. *Tkaczyk M., Florek E., Piekoszewski W.*: Marihuana i kannabinoidy jako leki. *Przegl. Lek.*, 2012; 69(10): 1095-1097.

21. *Sarfaraz S., Adhami V.M., Syed D.N., Affaq F., Mukhtar H.*: Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise. *Cancer Res.*, 2008; 68(2): 339-342. – 22. *Vetulani J.*: Lecznicze zastosowania marihuany. *Wszechświat*, 2014; 115(1-3): 15-24. – 23. *Biala G.*: Działania kannabinoidów w zwierzęcych modelach uzależnień. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 258-262. – 24. *Maldonado R., Berrendero F., Ozaita A., Robledo P.*: Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neuroscience*, 2011; 181: 1-17. – 25. *Schlicker E., Kathmann M.*: Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2001; 22: 565-572. – 26. *Biernacki M., Skrzydlewska E.*: Metabolizm endokannabinoidów. *Postępy Hig. Med. Dośw. (online)*, 2016; 70: 830-843.

Adres: 80-216 Gdańsk, Al. Gen. Hallera 107.