

# Konopie i kannabinoidy

## *Cannabis and cannabinoids*

**Paweł Siudem, Iwona Wawer, Katarzyna Paradowska**

Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

Aktualnie obserwuje się duży nacisk opinii społecznej na legalizację medycznych zastosowań marihuany, czyli szczytowych części roślin bogatych w tetrahydrokannabinol (THC). Tymczasem, w konopiach *Cannabis sativa L* zidentyfikowano ponad 500 związków, w tym ponad 80 różnych kannabinoidów, między innymi kannabidiolu (CBD). Bardzo obiecujące są potencjalne medyczne zastosowania zarówno THC, jak i CBD. Badania efektów biochemicznych i farmakologicznych sugerują zastosowania CBD: do łagodzenia ataków epilepsji, zaburzeń nastroju, lęków, depresji, wspomagające leczenie uzależnień od alkoholu i nikotyny. Źródłem CBD jest olej konopny (ew. wzbogacony w ten związek), olej dostarcza też nienasyconych kwasów omega-6 i omega-3 (3:1), tokoferoli i toko-trienoli i może być ważnym składnikiem diety. (*Farm Współ 2015; 8: 1-8*)

*Słowa kluczowe: marihuana, olej konopny, kannabidiol, CBD, tetrahydrokannabinol, THC*

### Summary

Actually, increasing public and political pressure has supported legalization of medical marijuana, e.g. top parts of the plants rich in tetrahydrocannabinol (THC). However, more than 525 compounds have been identified from *Cannabis sativa L.* including over 80 cannabinoids. The studies on biochemical and pharmacological effects of cannabidiol (CBD) suggested its use for epilepsy, mood and anxiety disorders, depression, support the therapy of drug, alcohol and nicotine addictions. Cannabis seed oil contains CBD and other cannabinoids, is rich in unsaturated fatty acids n-6 and n-3, tocopherols and tocotrienols and could be important for nutrition. (*Farm Współ 2015; 8: 1-8*)

*Keywords: marijuana, oil of cannabis, cannabidiol,  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabinoids*

### Wstęp

Duża część społeczeństwa kojarzy konopie *Cannabis sativa* z marihuaną, paleniem jointów w celach rekreacyjnych oraz z nielegalnymi uprawami tropionymi przez policję. Osoby starsze pamiętają o konopnych sznurach i tkaninach, a także o oleju konopnym używanym do okraszania ziemniaków i kasz.

Konopie to jedna z najdawniej uprawianych roślin, są wykorzystywane jako źródło oleju i włókna (konopie włókniste), jak i substancji psychoaktywnych (konopie indyjskie, marihuana). Odmiany konopi indyjskich są bogate w  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinol (THC),

związek o właściwościach psychotropowych, ale też przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Oprócz THC, konopie zawierają ponad 80 innych kannabinoidów, w tym kannabidiol (CBD), kannabinol (CBN) i in. Dla przemysłowych odmian konopi charakterystyczny jest wyższy poziom CBD niż THC.

Prowadzone obecnie w mediach dyskusje o konopiach budzą emocje głównie z powodu nieznamości faktów dotyczących rośliny i jej bioaktywnych związków. Jednak profesjonaliści, czyli lekarze, farmaceuci, dietetycy powinni podejść do problemu merytorycznie, uwzględniając aktualne dane i wyniki badań naukowych.

## Fitochemia konopi

W konopiach *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae) zidentyfikowano ponad 520 związków z różnych grup: flawonoidy, dihydrostilbeny, fenantreny, spiroindany, ale najbardziej charakterystyczne dla tej rośliny są kannabinoidy. Konopie *C. Sativa*, *C. indica* i ich hybrydy rosnące na całym świecie mają bardzo zróżnicowaną zawartość bioaktywnych związków. Kannabinoidy syntezowane w roślinach są głównie w postaci kwasów, dominuje kwas kannabidiolowy (CBDA) i tetrahydrokannabinolowy (THCA-A). Pod wpływem światła i w wyższej temperaturze ulegają one dekarboksylacji; z THCA-A powstaje THC.

Zbadano skład chemiczny 30 rodzajów *C. sativa* analizując ekstrakty roślin uprawianych na plantacji i w szklarni [1]. Okazało się, że rośliny rosnące na zewnątrz mają więcej THC, CBD i kannabinolu (CBN) niż te rosnące pod dachem. Potwierdza to obserwację, że CBN i CBD powstają z THC wskutek ekspozycji na światło i powietrze. Oprócz THC i CBD w konopiach występują m. in. kannabichromen, kannabigerol [2].

Struktura THC i CBD różni się nieznacznie. W CBD nie tworzy się układ laktonowy, zamiast tego obecne są w nim dwa ugrupowania fenolowe (rycina 1). Niewielka zmiana struktury skutkuje innym działaniem: THC działa jako agonista receptorów kannabinoidowych, natomiast CBD jako antagonistę. Stąd też brak psychoaktywnego działania kannabidiolu, które obserwuje się dla tetrahydrokannabinolu.

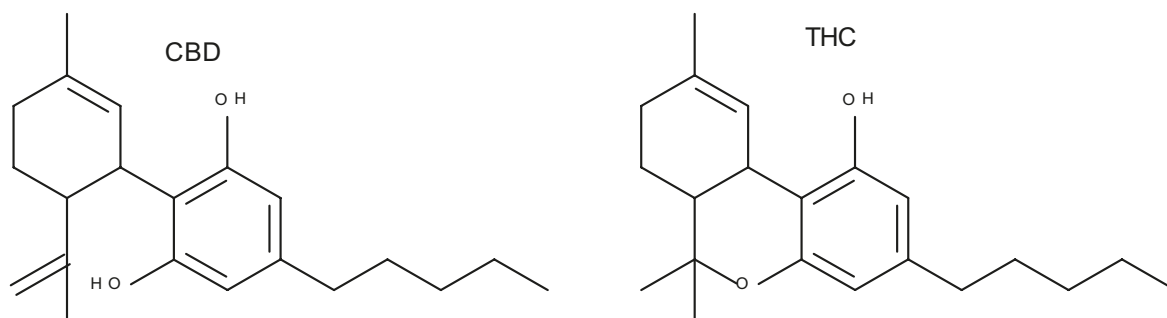
W obrębie gatunku konopi klasyfikujemy różne odmiany, w zależności od zawartości kannabinoidów. Odmiany przemysłowe są uprawiane głównie ze względu na nasiona i pozyskiwany z nich olej oraz włókna. Charakterystyczne dla nich jest występowanie

nie niskiego poziomu THC, zwykle poniżej 1% [3]. Z odmian zawierających wyższe stężenia pozyskuje się marihuanę. Marihuanę stanowią liście wraz z kwitającymi i owocującymi wierzchołkami roślin, przy czym szczególnie wysoką zawartością składników psychoaktywnych charakteryzują się żeńskie, niezapylone osobniki [4]. Marihuana zawiera dużo więcej THC (powyżej 10%, a niekiedy nawet ponad 30% składu kannabinoidów). Normy prawne Unii Europejskiej określają, że zawartość THC poniżej poziomu 0,3% definiuje taką odmianę jako przemysłową, przez co można ją uprawiać, np. na paszę [5]. Natomiast odmiany o wyższej zawartości mogą stanowić potencjalne źródło narkotyków lub substancji leczniczych.

## Marihuana w medycynie

Odmiany konopi o dużej zawartości THC są stosowane w medycynie. THC ma zdolność inhibicji enzymu cyklooksigenazy, co uniemożliwia syntezę prostaglandyn, a w konsekwencji łagodzi objawy towarzyszące stanom zapalnym. Ma także właściwości przeciwdrobnoustrojowe, hamuje wzrost bakterii gram-dodatnich. Efekty działania THC mogą być modulowane przez dodatek innych kannabinoidów, np. mieszanina CBD i THC w stosunku 1:1 jest lekiem (Sativex) stosowanym na stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*) w Kanadzie.

Wśród zarejestrowanych dotychczas leków znajdują się również syntetyczne pochodne kannabinoidów. Wśród nich znajduje się m. in. nabilon, syntetyczna pochodna THC. Wykorzystuje się ją w leczeniu nudności i przeciwdziałaniu wymiotom u pacjentów po chemioterapii i w takim wskazaniu została dopuszczona do użytku przez Amerykańską



Rycina 1. Wzory strukturalne CBD i THC  
Figure 1.

Agencję Leków i Żywności (FDA) w 1985 roku. Nie wywiera działania psychotycznego. Innym lekiem jest syntetyczna pochodna THC pod nazwą dronabillon. Znajduje ona wskazania w leczeniu anoreksji oraz nudności (jak nabilon). Ze względu na podobieństwo strukturalne do THC, może powodować niepożądane efekty jak senność czy euforia.

Działanie THC łagodzące ból, poprawiające nastrój, powinno być szerzej wykorzystane w leczeniu paliatywnym, zwłaszcza chorych w terminalnej fazie raka, w hospicjach. Dystrybucją „medycznej marihuany” na receptę dla pacjentów z chorobą nowotworową, stwardnieniem rozsianym czy astmą mogą zająć się aptekarze; są do tego przygotowani, istnieje system kontroli narkotyków.

### Konopie przemysłowe

W Polsce zostało wyhodowanych kilka rodzajów konopi włóknistych, przystosowanych do naszego klimatu. Zainteresowanie tą rośliną rośnie od 1996 r., gdy odmiany o zawartości THC poniżej 0,3% zostały dopuszczone do uprawy w krajach UE.

Olej z konopi zawiera 75-80% niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT), w tym ok. 56% kwasu linolowego ( $\omega$ -6) i 19%  $\alpha$ -linolenowego ( $\omega$ -3). Stosunek kwasów  $\omega$ -6 do  $\omega$ -3 wynosi 3:1, co jest uznawane za optymalne w diecie. Białka nasion konopi są w idealnych proporcjach dla człowieka i zawierają wszystkie niezbędne aminokwasy egzogenne.

Stwierdzono dużą zmienność składu oleju w obrębie różnych odmian i warunków uprawy. W badaniu przeprowadzonym na olejach konopnych dostępnych w Chorwacji pokazano, że poziom CBD w oleju wahał się od 4 mg/kg do 240 mg/kg, a THC od 3 mg/kg do 54 mg/kg [6]. Świadczy to o dużej zmienności składu, ale badania te pokazują, że wiele odmian przemysłowych jest źródłem oleju o wysokiej zawartości CBD. W badaniu oznaczono również zawartość CBN, która wynosiła między 2 mg/kg a 8 mg/kg. Analiza oleju konopnego potwierdza również obecność nienasyconych kwasów tłuszczowych: kwasu linolowego (omega-6) oraz  $\alpha$ -linolenowego. Stosunek zawartości tych kwasów wynosi 3,5:1 [7]. Ponadto w oleju konopnym stwierdzono występowanie naturalnych związków o charakterze przeciwutleniający (tokoferole). Olejek eteryczny jest bogaty w związki seskwiterpenowe, które posiadają właściwości przeciwbakteryjne [8].

Nasiona można uznać za produkt uboczny przy wytwarzaniu włókien konopnych. Ich plon wynosi

od 1000 do 2000 kg/ha. Jednak jest to również cenny surowiec. Nasiona konopi zawierają od 25 do 35% tłuszczu, który ma zielone, lub brązowozielone zabarwienie i charakterystyczny zapach i smak. Olej konopny był znany i wykorzystywany w medycynie naturalnej od starożytności, ale na większą skalę jest produkowany od niedawna.

### Olej konopny w diecie

Kwasy tłuszczowe, zwłaszcza NNKT szeregu omega-3, stanowią nieodzowne elementy strukturalne w budowie błon komórkowych, a ich niedobór może powodować wiele dysfunkcji. Są one prekursorami w reakcjach biochemicznych, które regulują wiele procesów zachodzących w ludzkim organizmie. Odpowiadają między innymi za usuwanie toksyn z komórek, pośredniczą w dostarczaniu substancji odżywczych, wzmacniają układ odpornościowy, ograniczają powstawanie stanów zapalnych. O efektywnym wykorzystaniu kwasów z grupy NNKT decyduje nie tylko ich ilość, ale także odpowiedni stosunek pomiędzy reprezentantami szeregu  $\omega$ -6 i  $\omega$ -3, który w przypadku oleju konopnego uznawany jest za optymalny i wynosi 3:1. Zachowanie takiej proporcji, powoduje, że ten tłuszcz jest w czołowie surowców pochodzenia roślinnego i stanowi gwarancję skuteczności jego działania.

Oprócz kwasów wielonienasyconych w oleju konopnym są także inne cenne związki, takie jak: fosfolipidy, sitosterole, tokoferole, karotenoidy, terpeny, salicylan metylu. Ich obecność wspomaga korzystne działanie NNKT. Dzięki zawartości steroli, szczególnie zaś  $\beta$ -sitosterolu, tłuszcz ten charakteryzuje się właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi i przeciwzapalnymi. Wpływa korzystnie na poziom cholesterolu w organizmie.

Olej konopny zawiera mieszaninę  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - i  $\delta$ -tokoferoli oraz pochodnych  $\gamma$ -tokotrienolu. Związki te wykazują silne działanie antyoksydacyjne. Ograniczają ryzyko powstawania chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów, związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej (AMD). Zawarte w oleju konopnym terpeny nie tylko nadają mu charakterystyczny zapach, ale także decydują o jego właściwościach przeciwzapalnych i przeciwutleniających.

Olej z konopi jest dobrym źródłem kannabinoidów w diecie. Ze względu na skład, olej konopny jest coraz częściej wykorzystywany przez przemysł spożywczy. Olej konopny wzbogacony w CBD może być stosowany

w suplementacji diety, sugerowane spożycie CBD to 5 mg dziennie.

Olej konopny poleca się jako dodatek do potraw. Jeśli nie ma przeciwwskazań, można przyjmować 1 łyżkę oleju, jeden lub dwa razy dziennie. Przeciwwskazania do zażywania oleju z konopi dotyczą osób z dolegliwościami żołądkowymi, niewydolnością śledziony, czy cierpiących na biegunkę. Przedawkowanie grozi rozstrojeniem układu pokarmowego.

### Mechanizm działania kannabinoidów

Kannabinoidy łączą się z receptorami komórek nerwowych, podobnie jak neuroprzebieżniki. W organizmie człowieka są dwa typy receptorów: CB1 – występujące głównie w układzie nerwowym oraz CB2 – obecne w układzie odpornościowym. Badania wskazywały na to, że THC działa jako agonista receptorów kannabinoidowych, natomiast CBD jako antagonist. CBD ma właściwości przeciwpowietrzyczne, wpływa korzystnie na stany lękowe i depresję, co wiąże się prawdopodobnie z wpływem na przekaznictwo serotonergiczne. CBD ma też działanie uspokajające i przeciwdrgawkowe.

Jednak mechanizm działania kannabidiolu nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Obecnie sugeruje się, że wykazuje on słabe powinowactwo do receptora kannabinoidowego CB1, oraz silniejsze do CB2 oraz receptora adenylicznego A2A [9]. Wskazuje się, że receptory kannabinoidowe są połączone z białkiem G (białka błon biologicznych występujące w komórkach organizmów eukariotycznych). Oddziaływanie CBD z receptorem powoduje aktywację białka G i dalsze przemiany w szlakach biochemicznych [10]. Zaobserwowano również, że receptor CB1 oraz receptor serotoninowy 5HT1A mogą tworzyć heterodimery [11]. Kannabinoidy oddziałują również z takim dimerem. Innym celem molekularnym dla CBD jest receptor waniloidowy TRPV, co wiąże się z regulacją wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia [2,3]. Zaobserwowano również, że CBD jest antagonistą receptora GPR55 [12].

### Efekty biochemiczne i farmakologiczne CBD

CBD oddziałuje na przemiany eikozanoidów. Jego wpływ można zauważyć już na pierwszym etapie, ponieważ stymuluje uwalnianie kwasu arachidonowego. Obecność kannabinoidów powoduje również zmianę aktywności cyklooksygenazy (COX) i lipook-

sygenazy (LOX). Wiąże się to prawdopodobnie z efektem przeciwpowietrzalnym. Zaobserwowano, że stosowanie CBD w iniekcjach u szczurów skutkowało obniżeniem poziomu czynników, takich jak prostaglandyna E2 czy tlenek azotu [13]. Efektowi temu nie towarzyszyło zredukowanie zawartości jądrowego czynnika kappa B ani czynnika martwicy nowotworu (TNF $\alpha$ ). Wskazuje to, że działanie przeciwpowietrzalne CBD może zachodzić według niepoznanego jeszcze mechanizmu.

Kannabidiol (CBD) ma szeroki zakres korzystnych działań w przypadku zaburzeń psychicznych [14]. CBD może modulować euforyczne efekty po zażyciu THC, ma działanie neuroprotektoryjne, przeciwlękowe, wspomagające leczenie uzależnień od alkoholu i nikotyny [15]. Kannabidiol ma właściwości przeciwpowietrzyczne. Badania na zwierzętach [16] wykazują, że CBD ma podobny profil farmakologiczny do atypowych leków przeciwpowietrzycznych. Obejmuje to działanie neurochemiczne i wpływ na zachowanie pacjenta. Badania magnetycznym rezonansem jądrowym (MRI) wykazały, że działanie tego związku zachodzi w obszarze prądkowia i kory skroniowej. Mechanizm działania nie jest jednak w pełni poznany. W 2014 r pokazano, że CBD wpływa również korzystnie na stany lękowe i depresję [17]. Wiąże się to prawdopodobnie z oddziaływaniem na receptor 5HT1A i wpływem na przekaznictwo serotonergiczne.

Bardzo trudną do leczenia chorobą, w przypadku której zaczęto już stosować lek zawierający kannabidiol jest epilepsja. W Stanach Zjednoczonych powstał Epidiolex zawierający CBD, który ma status leku sierociego. Badania przeprowadzane zarówno na dorosłych jak i na dzieciach, wykazują, że CBD może poprawiać stan zdrowia i komfort życia pacjentów chorych na epilepsję [18]. Postuluje się, że mechanizm działania związany jest z zahamowaniem wydzielania glutamianu. Regulacja przekaznictwa glutaminergicznego może obniżyć pobudliwość neuronów i tym samym zmniejszać częstość występowania epizodów drgawkowych. Na obecnym etapie badań wydaje się, że lek z kannabidiolem jest lekiem bezpiecznym. Badania kannabinoidów są krokiem w kierunku zastępowania leków o silnych działaniach niepożądanych, lekami o szerokim zakresie bezpiecznego stosowania [19].

Sugeruje się, że kannabidiol może działać neuroprotektoryjnie, poprzez ochronę osłonki mielinowej włókien nerwowych. Prawdopodobnie wiąże się to z hamowaniem przez CBD aktywacji kaspazy-3, choć mechanizm tej inhibicji nie został jeszcze poznany.

Ponadto istnieją doniesienia o tym, że kannabidiol może działać przeciwzapalnie, a więc korzystnie w:

- niedokrwiennej niewydolności wątroby, która może występować po przeszczepie, operacji na wątrobie, oraz we wstrząsie [20];
- zapaleniu mózgu związanym z posocznicą, gdzie zaobserwowano efekt przeciwzapalny oraz stabilizacji naczyń krwionośnych [21];
- kardiomiopatii związanej z cukrzycą typu-1 oraz w cukrzycy typu-2 [22]
- pneumokokowym zapaleniu opon mózgowych przez działanie przeciwzapalne i zmniejszanie niepożądanych zmian funkcji poznawczych [23].
- chorobie nowotworowej

Interesujące są prace wskazujące na korzystne efekty kannabidiolu, takie jak działanie nasenne, uspokajające, przeciw lękowe i przeciwdepresyjne. Potencjalnie CBD może łagodzić zarówno objawy depresyjne, jak i stany maniakalne. **Prowadzone prace badawcze mogą przyczynić się do opracowania nowych leków przeciwdepresyjnych** działających przez system kannabinoidowy (blokowanie lub pobudzenie), a nie tylko przez znany mechanizm podnoszenia poziomu serotoniny czy noradrenaliny.

Kannabidiol okazał się związkiem o wielu istotnych kierunkach działania biologicznego. Wydaje się substancją o dużym bezpieczeństwie stosowania. Dlatego też ważne jest, aby przeprowadzać dalsze badania, by poznać lepiej jego aktywność i ewentualne działania niepożądane. Umożliwiłoby to być może w przyszłości szersze wprowadzenie preparatów zawierających kannabidiol w lecznictwie.

### Syndrom niedoboru endokannabinoidów

Receptory CB1, CB2 i kannabinoidy tworzą układ endokannabinoidowy (eCB), który odkryto w 1990 roku, mają go wszystkie kręgowce. Organizm człowieka produkuje związki o działaniu podobnym do kannabinoidów, są to głównie anandamid (AEA) i 2-arachidonoliglicerol (2AG) i one właśnie są najczęściej obiektem badań. Anandamid został wyizolowany w 1992 roku z mózgu świni i jego nazwa pochodzi od sanskryckiego słowa *ananda* - rozkosz. Wykazuje on większe powinowactwo do receptora CB1 niż CB2, jest częściowym agonistą receptora CB1. Wyizolowany z mózgu szczura związek o nazwie 2-AG, występuje w mózgu w większej ilości niż anandamid i ma mniejsze powinowactwo do receptora CB1. Wyizolowano też eter noladyny (agonista receptora

CB1 o małym powinowactwie) i wirodhaminę (endokannabinoid o właściwościach antagonisty receptora CB1). Endokannabinoidy nie są magazynowane jak klasyczne neuroprzekazniki, lecz wytwarzane „na żądanie” w odpowiedzi na depolaryzację błon i napływ jonów wapniowych. Są one transportowane do komórek i rozkładane przez hydrolazę FAAH i lipazę MAGL. Endokannabinoidy stymulują neurogenezę, odgrywają rolę w regulacji apetytu, kontroli ciśnienia tętniczego, koordynacji ruchowej, oraz opanowaniu emocji i odczucia stresu.

Obecnie, nasze życie przebiega w coraz większym stresie, a dla zapewnienia równowagi potrzebujemy sprawnej pracy układu kannabinoidowego. Naukowcy uważają, że mamy kliniczny niedobór endokannabinoidów, bo ewolucja biologiczna nie nadąza za szybkimi zmianami w stylu życia. Niższe stężenia endokannabinoidów stwierdzono np. u osób cierpiących na bóle głowy i chroniczne migreny.

Niedobór endokannabinoidów („eCB deficiency syndrome”) jest coraz lepiej udokumentowany, głównie u osób chorych, ponieważ to pacjenci klinik są poddawani szczegółowym badaniom diagnostycznym i biochemicznym. Niestety, nie ma takich badań dla osób (jeszcze) zdrowych, ale żyjących w stresie lub o skłonnościach do depresji. Aktualny przegląd piśmiennictwa (2014 r) pokazuje [24,25], że niedobór endokannabinoidów występuje przy migrenach, fibromialgii, zespole wrażliwego jelita, niektórych chorobach psychicznych i może być przyczyną ich występowania. Zaburzenia uwalniania endokannabinoidów mogą być przyczyną zespołu stresu pourazowego, fobii i różnych form przewlekłego bólu. Kliniczne interwencje, które poprawiają działanie układu kannabinoidowego polegają na podawaniu środków wpływających na aktywność receptorów CB1, CB2, zwiększających syntezę ligandów lub hamujących ich rozkład.

W bazie PubMed, wśród badań klinicznych lub przedklinicznych zajmujących się „eCB deficiency syndrome” i spełniających wymagania jakościowe, wybrano i przeanalizowano 184 badania *in vitro*, 102 *in vivo* wykonanych na zwierzętach oraz 36 na ludziach. Pokazano w nich, że wiele farmaceutyków poprawia działanie układu eCB, np. leki przeciwbólowe (acetaminofen, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opioidy, glukokortykosteroidy), antydepresanty, leki antypsychotyczne i przeciw lękowe. Środki z zakresu medycyny „komplementarnej/alternatywnej” wpływające na system eCB to: masaże, akupunktura, leki

ziołowe i suplementy diety. Wpływ ma też zmiana stylu życia: dieta, kontrola wagi, ćwiczenia i sport, oraz użycie substancji psychoaktywnych: alkoholu, nikotyny, kawy, związków z konopi.

Ze względu na obecność receptorów CB1 w strukturach mózgowych kontrolujących pobieranie pokarmu, kannabinoidy uczestniczą w regulacji apetytu. Stymulacja receptorów CB1 wpływa na homeostazę energetyczną, spożycie pokarmu oraz lipogenezę. Pobudzanie ośrodkowych receptorów CB1 wzmacnia szlaki neuronalne w układzie nagrody, a w ten sposób zwiększa motywację do jedzenia, palenia tytoniu czy przyjęcia narkotyku. Rozregulowanie układu endokannabinoidowego obserwowano w otyłości oraz przy pełnym syndromie metabolicznym (otyłość, nadciśnienie, cukrzyca) [26]. Opracowano lek, Rimonabant (Acomplia), działający jako antagonist receptorów CB1, który został zarejestrowany w Europie (2006 r.) do leczenia otyłości, szczególnie u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub/i zespołem metabolicznym. Jednak w 2008 r. European Medicines Agency stwierdziła, że ryzyko stosowania leku przewyższa jego korzyści i w 2009 r. rejestracja została cofnięta.

Pokazano, że eCB jest powiązany z uzależnieniem od narkotyków i alkoholu. Te fakty stwarzają nadzieję na opracowanie nowych leków, działających na receptory kannabinoidowe, pomagających wyleczyć choroby, które do tej pory trudno poddawały się farmakoterapii, np. choroba alkoholowa [27]. W badaniu myszy z genetycznie uwarunkowaną preferencją do alkoholu wykazano, że Rimonabant znacząco zmniejszał dobrowolne picie alkoholu. Wyniki badań wskazują na istotny udział receptorów CB1 w neurochemicznych mechanizmach konsumpcji alkoholu i regulowaniu jego picia, a dysfunkcja tych receptorów zwiększa wrażliwość na etanol oraz nasila objawy abstynencyjne. W odpowiedzi na zachęcające wyniki badań na zwierzętach podjęto próby kliniczne. Rimonabant w dawce 20 mg/dobę przez 12 tygodni podawano osobom uzależnionym, po przebytej detoksykacji. Niestety, Rimonabant nie zmniejszył spożycia alkoholu, nie wpłynął też na wyniki badań biochemicznych. Autorzy stwierdzają, że podawanie Rimonabantu nie ma wpływu na picie u pacjentów ciężko uzależnionych od alkoholu.

Układ eCB działa regulująco na hormony, które wpływają nie tylko na apetyt, ale też na system krążenia, odporność, zachowanie człowieka i reprodukcję. Układ eCB odgrywa ważną rolę przy zapłodnieniu, implantacji zarodka i spermatogenezie. Przedkliniczne

dane sugerują, że poprzez wpływ na eCB można poprawić płodność.

Stres to główny czynnik powodujący rozwój chorób nerwowych. Dobre zrozumienie mechanizmu neurobiologicznego, tj. w jaki sposób stres powoduje psychopatologie, może przyczynić się do powstania i opracowania nowych terapii. Dotychczas stosowane leki to głównie inhibitory MAO, ale coraz bardziej docenia się rolę neuropeptydów, cytokin, czy lipidów.

Wiele badań pokazało, że zwiększenie sygnalizowania przez endogenny system kannabinoidowy (eCB) daje poprawę nastroju. Interesujące badania dotyczące stresu wykonano na myszach [28]. Myszy w 24 godzinie po poddaniu stresowi (bieganie po gorącej płycie) są w stanie lęku (boją się wyjść na światło). W czasie eksperymentu mierzono im poziom anandamidu w mózgu. Wyniki pozwalają wnioskować, że odpowiednio wysoki poziom anandamidu jest skorelowany z zachowaniem i odpornością na stres. Poziom anandamidu można utrzymać podając inhibitor enzymu FAAH (hydroksylaza rozkłada anandamid), ale efekt widać tylko w warunkach stresowych. Te badania dostarczają dowodów, że endokannabinoidy i związki działające na eCB są istotne do walki ze stresem [29] oraz z chorobami wynikającymi z przedłużających się warunków stresowych.

Stan układu eCB jest istotny w rozwoju depresji i poznaniu funkcji leków przeciwdepresyjnych. Niedobór endokannabinoidów może powodować zachowania depresyjne [30]. Przedkliniczne objawy obejmują: zmiany w mechanizmie nagradzania, zmiany emocjonalne i poznawcze, pogorszoną adaptację na stres. Objawy mogą się rozwinąć tworząc kliniczny obraz depresji. Pacjenci, u których zdiagnozowano depresję mają zredukowany poziom endokannabinoidów w organizmie. Wykazano również, że zmiany stężenia anandamidu we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym są skorelowane ze skutecznością farmakoterapii schizofrenii, a polimorfizm genu kodującego receptor CB1, może być jednym z genetycznych uwarunkowań tej choroby.

## Podsumowanie

Niedobór endokannabinoidów występuje przy migrenach, fibromialgii, zespole wrażliwego jelita, w warunkach stresu, w niektórych chorobach psychicznych, zwłaszcza w depresji. Rozregulowanie układu endokannabinoidowego obserwowano w otyłości oraz u osób z syndromem metabolicznym.

Można postawić hipotezę, że włączenie do diety kannabinoidów z konopi może pomóc złagodzić objawy niedoboru endokannabinoidów. Dobrym rozwiązaniem jest skorzystanie z oleju z konopi zawierającego CBD, a zwłaszcza stosowanie oleju wzbogaconego w CBD.

### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

✉ Katarzyna Paradowska  
Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny  
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, WUM  
ul. Banacha 1; 02-097 Warszawa



☎ katarzyna.paradowska@wum.edu.pl

### Piśmiennictwo

- 1 Aizpurua-Olaizola O, Omar J, Navarro P i wsp. Identification and quantification of cannabinoids in Cannabis sativa L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2014;406:7549-60.
- 2 Happyana N, Agnolet S, Muntendam R, I wsp. Analysis of cannabinoids in laser-microdissected trichomes of medicinal Cannabis sativa using LCMS and cryogenic NMR. *Phytochemistry* 2013;87:51-9.
- 3 Johnson R. Hemp as an Agricultural Commodity. Congressional Research Service. 2015;1-33.
- 4 Makulska-Nowak HE. Akohol versus kanabinole – porównanie szkodliwości. *Biul Wydz Farm WUM.* 2013;6:42-7.
- 5 EFSA. Scientific Opinion on the safety of hemp (Cannabis genus) for use as animal feed. *EFSA Journal* 2011;9(3):1-41.
- 6 Petrowić M, Debeljak Ž, Kezić N i wsp. Relationship between cannabinoids content and composition of fatty acids in hempseed oils. *Food Chemistry* 2015;170:218-25.
- 7 Vonapartis E, Aubin MP, Seguin P i wsp. Seed composition of ten industrial hemp cultivars approved for production in Canada. *J Food Compos Anal* 2015;39:8-12.
- 8 Nissen L, Zatta A, Stefanini I i wsp. Characterization and antimicrobial activity of essential oils of industrial hemp varieties (Cannabis sativa L.). *Fitoterapia.* 2010;81(5):413-9.
- 9 Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorganic Med Chem.* 2015;DOI:10.1016/j.bmc.2015.01.05.
- 10 Welty TE, Luebke AL, Gidal BD. Cannabidiol: promise and Pitfalls. *Epilepsy Currents* 2014;250-2.
- 11 Pazos MR, Mohammed N, Lafuente H i wsp. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: role of 5HT(1A) and CB2 receptors. *Neuropharmacology.* 2013;71:282-91.
- 12 Ryberg E, Larsson N, Sjögren S i wsp. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* 2007;152:1092-101.
- 13 Costa B, Trovato AE, Comelli F i wsp. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2007;556(1):75-83.
- 14 Campos AC, Moreira FA, Gomes FV i wsp. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367(1607):3364-78.
- 15 Morgan CJ, Das RK, Joye A i wsp. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav.* 2011;38:2433-6.
- 16 Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE i wsp. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des.* 2012;18(32):5131-40.
- 17 Schier de Mello AR, de Oliveira Ribeiro PN, Coutinho S i wsp. Antidepressant-Like and Anxiolytic-Like Effects of Cannabidiol: A Chemical Compound of Cannabis sativa. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(6):953-60.
- 18 Szaflarski JP, Bebin EM. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy-from receptors to clinical response. *Epilepsy Behav* 2014;41:277-82.
- 19 Santos RG, Hallak JEC, Leite JP i wsp. Phytocannabinoids and epilepsy. *J Clin Pharm Ther.* 2014;40(2):135-43.
- 20 Mukhopadhyay P, Rajesh M, Horváth B i wsp. Cannabidiol protects against hepatic ischemia/ reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/ nitrate stress and cell death. *Free Radical Biol Med.* 2011;50(10):1368-81.
- 21 Ruiz-Valdepenas L, Martínez-Orgado JA, Benito C i wsp. Cannabidiol reduces lipopolysaccharide-induced vascular changes and inflammation in the mouse brain: an intravital microscopy study. *J Neuroinflammation.* 2011;8(1):5-13.
- 22 Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátkai S i wsp. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):2115-25.

- 23 Barichello T, Ceretta RA, Generoso JS i wsp. Cannabidiol reduces host immune response and prevents cognitive impairments in Wistar rats submitted to pneumococcal meningitis. *Eur J Pharmacol.* 2012;697(1):158-64.
- 24 McPartland JM, Guy GW, Di Marzo V. Care and feeding of the endocannabinoid system: a systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. *PLoS One.* 2014;9(3):89566-87.
- 25 Smith SC, Wagner MS. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD) revisited: can this concept explain the therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuro Endocrinol Lett.* 2014;35(3):198-201.
- 26 Engeli S. Dysregulation of the endocannabinoid system in obesity. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(s1):110-5.
- 27 Pietrzak B, Dunaj A, Piątkowska K. *Rola układu kannabinoidowego w patogenezie oraz poszukiwaniu nowych możliwości farmakoterapii zespołu zależności alkoholowej.* *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2011;65:606-15.
- 28 Bluett RJ, Gamble-George JC, Hermanson DJ i wsp. Central anandamide deficiency predicts stress-induced anxiety: behavioral reversal through endocannabinoid augmentation. *Transl Psychiatry* 2014;4(7):408-13.
- 29 Riebe CJ, Wotjak CT. Endocannabinoids and stress. *Stress.* 2011;14(4):384-97.
- 30 Gorzalka BB, Hill MN. Putative role of endocannabinoid signaling in the etiology of depression and actions of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(7):1575-85.