

U(nie)zależniające działanie konopi *Cannabis sativa* L. (Non)addictive effects of *Cannabis sativa* L.

Joanna Bartkowiak-Wieczorek¹, Krzysztof Nawrot², Michał Zieliński²

¹Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Toplanta Sp. z o. o.

Streszczenie

Konopie (*Canabis sativa* L.) posiadają szereg składników biologicznie czynnych o działaniu prozdrowotnym. Z uwagi na psychoaktywne działanie THC (delta-9-tetrahydrokannabinol) uznawane są za potencjalnie uzależniające, jednak tylko te odmiany, w których ilość THC znacznie przewyższa ilości innych kannabinoidów. Paradoksalnie te same rośliny przeciwdziałają i leczą uzależnienia nie tylko od THC, ale również od innych substancji o działaniu uzależniającym i psychoaktywnym. (*Farm Współ 2021; 14: 284-288*) doi: 10.53139/FW.20211433

Słowa kluczowe: konopie, THC, CBD, kannabinoidy, uzależnienie

Abstract

Hemp (*Canabis sativa* L.) has a number of biologically active ingredients that promote health. Due to the psychoactive effects of THC (*delta-9-tetrahydrocannabinol*), they are considered potentially addictive, but only those types where the amount of THC significantly exceeds the amount of other cannabinoids. Paradoxically, the same plants counteract and heal addiction not only to THC, but also to other substances with addictive and psychoactive effects. (*Farm Współ 2021; 14: 284-288*) doi: 10.53139/FW.20211433

Keywords: *Cannabis*, THC, CBD, cannabinoids, addiction

Wstęp

Popularność konopi i ich potencjał prozdrowotny znane są od dawna, pierwsze wzmianki pochodzą bowiem jeszcze z czasów przed naszą erą [1]. Liczne korzyści terapeutyczne dla organizmu ludzkiego i zwierzęcego tych roślin wynikają z bogatego zasobu związków biologicznie czynnych, wśród których kannabinoidom przypisuje się największą rolę [2].

Odmian konopi jest bardzo wiele, jednakże z uwagi na ich psychoaktywny składnik – delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) zwykło się oddzielać odmiany bogate w THC od tych, które zawierają jego niewielkie ilości [3]. THC jest bowiem odpowiedzialny za występowanie działania psychoaktywnego, które z kolei powiązane jest z rozwojem uzależnienia. Co ciekawe, konopie posiadają również niezwykle istotny składnik, który działa przeciwnie do THC, czyli nie tylko nie powoduje efektu uzależnienia, ale wręcz odwraca go i pozwala skutecznie wyeliminować uzależnienie od innych substancji o działaniu psychoaktywnym. Tym składnikiem jest kannabidiol – CBD.

Właściwości uzależniające przypisuje się substancjom lub stanom behawioralnym, które modyfikują procesy psychiczne, wegetatywne i somatyczne współdziałające z układem nagrody i kary, przyczyniając się do utraty kontroli nad zachowaniami popędowymi. [4]. Taką definicję spełnia w znacznym stopniu psychoaktywny składnik konopi – delta-9-tetrahydrokannabinol.

Co to jest CUD (ang. *Cannabis Use Disorder*)?

Popularność zażywania konopi i wywoływania przez nie pozytywnego i negatywnego wpływu na organizm stwarza liczne kontrowersje leżące u podłoża problematyki legalizacji konopi indyjskich i produktów kannabinoidowych.

Prozdrowotne działanie konopi wynika przede wszystkim z zawartości kannabinoidów i innych związków biologicznie czynnych, których pozytywne efekty plejotropowe wpisują się w korzyści uzyskiwane ze stosowania terapii roślinnych i ziołowych.

W literaturze naukowej pojawia się wiele prac potwierdzających i opisujących podłoże molekularne pozytywnych właściwości kannabinoidów, wymieniając działanie przeciwpyschotyczne, przeciwlękowe, przeciwpadaczkowe i przeciwwzapalne [5].

W metaanalizie 79 randomizowanych badań klinicznych dotyczących wpływu medycznej marihuany i kannabinoidów na dolegliwości i schorzenia takie jak: ból przewlekły, występowanie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią, spastyczność w stwardnieniu rozsianym, zaburzenia snu, zespół Tourette'a, psychozy, zaburzenia lękowe, podwyższone ciśnienie wewnętrzzgałkowe spowodowane jaskrą i depresję, potwierdzono terapeutyczne właściwości tych związków [6]. Szczególne znaczenie leczniczego wpływu CBD potwierdzono w leczeniu epilepsji. Zarówno w badaniach na zwierzętach CBD wykazało znaczną aktywność przeciwpadaczkową, zmniejszając nasilenie napadów, jak i w badaniach pacjentów z ciężką, oporną na leczenie epilepsją, CBD okazało się skuteczne [7,8].

Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępne są leki na bazie konopii, zawierające w swoim składzie zarówno CBD, jak i THC. Przykładem może być Dronabinol, syntetyczny THC, który został zatwierdzony przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*) w leczeniu anoreksji u pacjentów cierpiących na AIDS oraz jako lek drugiego rzutu w nudnościach i wymiotach wywołanych chemioterapią przeciwnowotworową. Z kolei Nabiximol, połączenie syntetycznego THC i CBD w równoważnych proporcjach, stanowi terapię wspomagającą w leczeniu bólu spastycznego u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi [9].

W nomenklaturze naukowej pojawiło określenie opisujące występowanie ryzyka nadużywania konopi, co prawdopodobnie wiąże się z zależnym od THC potencjałem uzależniającym oraz następującym w efekcie tego pojawieniem się negatywnych działań na organizm. Termin CUD (ang. *Cannabis Use Disorder*) oznacza w związku z tym, zagrożenie niewłaściwym używaniem konopi i w następstwie tego występowanie potencjalnie niekorzystnych dla zdrowia objawów znacznie pogarszających stan zdrowia i mogących stanowić potencjalne zagrożenie życia [10].

Aktualne dane naukowe i obserwacje kliniczne zdecydowanie wspierają tezę, że nadużywanie konopi indyjskich bogatych w THC, podobnie jak nadużywanie innych substancji, takich jak alkohol, opioidy, środki pobudzające i tytoń, może przekształcić się

w zaburzenie używania (uzależnienie) o poważnych konsekwencjach klinicznych [11].

Uzależniający efekt THC

Problem uzależnienia od danej substancji wydaje się złożony i trudny do oceny w przypadku niektórych związków. W odpowiedzi na poszukiwania naukowców, psychoterapeutów, lekarzy opracowano uogólnione kryteria umożliwiające ocenę i klasyfikację zaburzeń psychicznych leżących u podłoża potencjału uzależniającego substancji. Narzędzie to, określane skrótem DSM-IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), zostało przygotowane przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne i pozwala sklasyfikować obserwowane objawy w pięciu aspektach – tak zwanych osiach:

- Oś I – zaburzenia kliniczne
- Oś II – zaburzenia osobowości, zaburzenia rozwojowe
- Oś III – stany ogólnomedyczne
- Oś IV – problemy psychospołeczne i środowiskowe
- Oś V – poziom przystosowania [Kryteria diagnostyczne według DSM-IV-TR. Redakcja wydania polskiego Jacek Wciórka. Wyd. Elsevier 2008].

Okazuje się, że przewlekłe używanie konopi wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju CUD i wystąpienia charakterystycznych objawów uzależnienia według kryteriów DSM-IV [12].

Należy jednak zwrócić uwagę, że powyższe kryteria diagnostyczne rozpoznania uzależnienia nie biorą pod uwagę wpływu odstawienia stosowanej substancji czynnej na nasilenie występowania poważnych zaburzeń psychicznych [13]. Poprawiona klasyfikacja DSM-5, która uwzględnia problematykę tak zwanego odstawienia substancji czynnej sugeruje i potwierdza uzależniający potencjał THC. Dlaczego? Mianowicie, kliniczna diagnoza odstawienia konopi obejmuje wszystkie objawy CUD, takie jak występowanie braku motywacji, objawy depresji i lęku, szczególnie u dzieci i młodzieży, drażliwość, złość, agresję, nerwowość, trudności ze snem, zmniejszony apetyt lub utrata wagi, niepokój, obniżony nastrój i objawy fizyczne powodujące znaczny dyskomfort, drżenie, pocenie się, gorączka, dreszcze i bóle głowy [14], które pojawiają się od 1 do 2 dni po zaprzestaniu intensywnego używania i mogą trwać od 7 do 14 dni [15]. Widać więc, że po dodaniu kryterium „odstawienia” jako objawu CUD oczywiste jest, że rozwój uzależnienia od konopi boga-

tych w THC jest podobny do uzależnienia od innych środków narkotycznych.

W badaniach naukowych szeroko opisywana jest również obserwowana dysfunkcja poznawcza, deficyty funkcji wykonawczych czy osłabienie krótkotrwałej pamięci roboczej szczególnie w wieku dorosłym [16].

Winna dopamina?

Powszechnie wiadomo, że delta-9-tetrahydrokannabinol wykazuje właściwości psychoaktywne, czyli wpływa na poziom dopaminy w mózgu, a dopamina z kolei uczestniczy w procesach uzależnienia.

Naukowcy postanowili sprawdzić, w jaki sposób THC wpływa na zmiany poziomu dopaminy i w tym celu podawali jednorazowe dawki THC, tak zwierzętom, jak i ludziom. Okazało się, że podanie szczerem 0,5 i 2,0 mg/kg THC powodowało wzrost uwalniania dopaminy z części mózgu zwanej prążkowiem [17]. Podobnie było w przypadku ludzi, mianowicie u zdrowych ochotników, którym poddano doustnie 10 mg THC lub *placebo* obserwowano wzrost uwalniania dopaminy w okolicach przedczołowych kory mózgowej [18] lub w okolicach prążkowie (8 mg THC w formie aerozolu) [19]. Oczywiście, są również dostępne badania pokazujące, że podawanie THC nie ma związku z uwalnianiem dopaminy [20], dlatego podłoże molekularne uzależniającego oddziaływania THC wciąż pozostaje nie do końca poznane i dyskusyjne.

Pomimo naukowych i nienaukowych kontrowersyjnych dyskusji dotyczących uzależnienia od marihuany, dowody kliniczne i obserwacyjne wyraźnie wskazują, że długotrwałe zażywanie konopi bogatych w THC może prowadzić do uzależnienia.

CBD – cudowny składnik konopi o działaniu przeciw-uzależniającym

Konopie posiadają w swoim składzie kannabidiol (CBD), drugi najpowszechniej występujący pod względem ilości kannabinoidów składnik tych roślin, który, jak wykazano w licznych badaniach przedklinicznych, moduluje różne obwody neuronalne zaangażowane w uzależnienie od substancji narkotycznych, opioidów, kokainy i środków psychostymulujących [21]. Udowodniono, że CBD posiada działanie przeciwłękowe, przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne i neuroprotektoryjne [22,23].

W badaniach na zwierzętach analizowano wpływ CBD na uzależnienie. Wykazano, że CBD zmniejszało uzależnienie od morfiny (5 mg/kg) [24], heroiny (jedna

dawka 5 mg/kg lub 5 mg/kg raz dziennie przez 3 dni), kokainy i amfetaminy (5 mg/kg) [25].

Obserwacje kliniczne prowadzone wśród ludzi również potwierdzają antagonistyczne działanie CBD w stosunku do innych substancji o potencjale narkotycznym. Interesujące badanie zostało przeprowadzone u 19-letniej kobiety uzależnionej od konopi bogatych w THC, która doświadczyła syndromu odstawienia, gdy próbowała zaprzestać używania konopi. CBD podawano przez 11 dni (300 mg w dniu 1., 600 mg w dniach 2.-10 i 300 mg w dniu 11.). Zaobserwowano szybki spadek objawów odstawienia i ograniczenie konieczności/chęci przyjmowania THC [26]. Przeprowadzono również badanie wpływu CBD na uzależnienie od tytoniu i nikotyny u 24 palaczy, którzy chcieli rzucić palenie. Wyniki wykazały znaczne zmniejszenie liczby wypalanych papierosów (~40%) po CBD w ciągu tygodnia [27]. Jeśli chodzi o uzależnienie od innych substancji, w tym od alkoholu, opioidów, środków psychostymulujących, halucynogennych lub uspokajających, na chwilę obecną nie zostały opublikowane wiarygodne dane kliniczne pokazujące efekt odwracania efektu uzależnienia przez CBD u ludzi.

Jeśli chodzi o badania kliniczne, na chwilę obecną zarejestrowanych w bazie *clinicaltrial.gov* jest siedem badań klinicznych dotyczących aktywności CBD jako składnika potencjalnie niwelującego uzależnienie od innych substancji o działaniu psychoaktywnym i uzależniającego (opiaty, opioidy, kokaina, heroina) [28].

Pozostałe składniki konopi, czyli kannabinoidy inne niż THC, wspierają działanie CBD w jego działaniu prozdrowotnym i nie tylko nie wykazują potencjału uzależniającego, ale przede wszystkim wspierają aktywność CBD w leczeniu uzależnień tak od THC, jak i od innych substancji o działaniu narkotycznym i psychoaktywnym [20]. Leczenie kannabinoidami innymi niż THC uzależnień od THC opisano w licznych badaniach zarówno w modelach przedklinicznych, jak i klinicznych [29]. Jednym z ciekawszych badań w tym zakresie była dwuetapowa analiza kliniczna, w której (pierwszy etap, n = 48: *placebo* (n = 12), kannabidiol 200 mg (n = 12), 400 mg (n = 12) i 800 mg (n = 12); drugi etap, n = 34: kannabidiol 400 mg (n = 12), kannabidiol 800 mg (n = 11) i *placebo* (n = 11)). Zaobserwowano, że w porównaniu z *placebo*, kannabidiol w dawkach 400 mg i 800 mg obniżył stosunek THC-COOH:kreatynina i zwiększył abstynencję od konopi. Kannabidiol był dobrze tolerowany, nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych, a 77 (94%) z 82 uczestników ukończyło leczenie [29].

Podsumowanie

Konopie stanowią obiecujące źródło istotnych dla zdrowia substancji o plejotropowym oddziaływaniu na organizm. Paradoksalnie działają przeciwnie poprzez zawartość wzajemnie antagonistycznych związków: psychoaktywnego THC i kannabinoidów pozbawionych działania psychoaktywnego. Konopie to rośliny o dwóch obliczach, uzależniają, te bogate w THC i leczą uzależnienia, te bogate w pozostałe kannabinoidy. Potencjał konopi jest nieustannie badany i odkrywany i warto pochylić się nad ich prozdrowotnym efektem profilaktycznym i terapeutycznym.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Joanna Bartkowiak-Wieczorek
Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytet Medyczny im.
K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Świącickiego 6, 60-806Poznań
☎ (+48) 512 322 877
✉ joanna@wieczorek.net.pl

Piśmiennictwo/References

1. Zuardi AW. History of Cannabis as a Medicine: a Review. *Braz J Psychiatry*. 2006;28(2):153-7.
2. Bridgeman MB, Abazia, DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P T*. 2017;42(3):180-8.
3. Pollio A. The Name of Cannabis: A Short Guide for Nonbotanists. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):234-8.
4. Koob GF, Volkow N. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(8):760-73.
5. Rong C, Lee Y, Carmona NE, et al. Cannabidiol in medical marijuana: Research vistas and potential opportunities. *Pharmacol Res*. 2017;121:213-8.
6. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-73.
7. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15(3):270-8.
8. O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt B):341-8.
9. Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: Medical implications. *Ann Med*. 2016; 48(3):128-41.
10. Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, et al. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):16.
11. Zehra A, Burns J, Liu CK, et al. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2018;13(4):438-52.
12. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, et al. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2219-27.
13. Katz G, Lobel T, Tetelbaum A, et al. Cannabis Withdrawal – A New Diagnostic Category in DSM-5. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2014;51(4):270-5.
14. Davis JP, Smith DC, Morphew JW, et al. Cannabis Withdrawal, Posttreatment Abstinence, and Days to First Cannabis Use Among Emerging Adults in Substance Use Treatment: A Prospective Study. *J Drug Issues*. 2016;46(1):64-83.
15. Renard J, Vitalis T, Rame M, et al. Chronic cannabinoid exposure during adolescence leads to long-term structural and functional changes in the prefrontal cortex. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(1):55-64.
16. Ng Cheong Ton JM, Gerhardt GA, Friedemann M, et al. The effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on potassium-evoked release of dopamine in the rat caudate nucleus: an in vivo electrochemical and in vivo microdialysis study. *Brain Res*. 1988;451(1-2):59-68.
17. Stokes PR, Egerton A, Watson B, et al. Significant decreases in frontal and temporal [11C]-raclopride binding after THC challenge. *Neuroimage*. 2010;52(4):1521-7.
18. Bossong MG, Mehta MA, van Berckel BN, et al. Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of Δ9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(15):2723-9.
19. Barkus E, Morrison PD, Vuletic D, et al. Does intravenous Δ9-tetrahydrocannabinol increase dopamine release? A SPET study. *J Psychopharmacol*. 2011;25(11):1462-8.
20. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):421-9.
21. Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, et al. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol*. 2010;159(1):122-8.
22. Guimaraes FS, de Aguiar JC, Mechoulam R, et al. Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze. *Gen Pharmacol*. 1994;25(1):161-4.
23. Katsidoni V, Anagnostou I, Panagis G. Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus. *Addict Biol*. 2013;18(2):286-96.

24. Parker LA, Burton P, Sorge RE, et al. Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;175(3):360-6.
25. Crippa JA, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(2):162-4.
26. Morgan CJ, Das RK, Joye A, et al. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings *Addict Behav*. 2013;38(9):2433-6.
27. Stone NL, Murphy AJ, England TJ, et al. A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. *Br J Pharmacol*. 2020;177(19):4330-52.
28. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Addiction+CBD&term=&cntry=&state=&city=&dist=>; logowanie 19.09.2021.
29. Freeman AM, Petrilli K, Lees R, et al. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:696-712.