

NOWE MOŻLIWOŚCI WYKORZYSTANIA TETRAHYDROKANABINOLI W LECZNICTWIE I TERAPII WYBRANYCH CHORÓB

mgr farm. Zuzanna STARZYŃSKA, dr n. med. Monika BIAŁECKA

prof. dr hab. Krzysztof BOROWIAK, dr hab. n. med. Anna MACHOY-MOKRZYŃSKA

New possibilities of tetrahydrocannabinoides usage in health care and therapy of selected diseases

Streszczenie. Preparaty konopi są szeroko rozpowszechnionymi związkami psychoaktywnymi. W przedstawionej pracy opisano efekty działania biologicznego oraz mechanizmy działania substancji czynnych zawartych w konopiach. Omówiono również podstawy funkcjonowania układu endokannabinoidowego oraz możliwości wykorzystania ligandów receptorów kanabinoidowych w terapii wybranych chorób.

Słowa kluczowe: endogenny układ kanabinoidowy, marihuana, receptory kanabinoidowe, wskazania medyczne.

Summary. *Cannabis* is one of the most widely psychoactive substances. In presented paper the biological effects and cannabinoids mechanism of action as well as health consequences of *Cannabis* usage were described. Base of function and the physiological role of endogenous cannabinoids system was discussed. Importantly, cannabinoids shown a great therapeutic potential for medicinal purposes.

Keywords: endogenous cannabinoid system, marijuana, cannabinoid receptors, potential indications.

Konopie siewne (*Cannabis sativa*) i konopie indyjskie (*Canabis indica*) są jednymi z najstarszych roślin leczniczych. Wzmianki na ten temat można odnaleźć w księdze zielarskiej cesarza chińskiego Shen Nang (2740 r. p.n.e.). Rośliny te uprawiane były w Azji Środkowej już przed 5 tysiącami lat, do Europy trafiły na przełomie XVI i XVII wieku, a do Ameryki Północnej około 200 lat później. Szczególne zainteresowanie wzbudziły ich właściwości psychoaktywne. Do najbardziej rozpowszechnionych postaci konopi należą: marihuana – popularna w Stanach Zjednoczonych i Meksyku oraz w Europie, a także haszysz – najczęściej używany w krajach arabskich. Marihuana to mieszanina suszonych liści i kwiatostanów

żeńskich a haszysz (w postaci żywicy lub oleju) stanowi mieszaninę żywicy ochraniającej wierzchołki kwiatowe roślin żeńskich oraz kwitnących szczytów tej rośliny.

Badania nad zawartością czynnych związków zawartych w konopiach doprowadziły do wyizolowania tetrahydrokanabinoli (THC). Związki te należą do licznej rodziny meroterpenów (około 70) zidentyfikowanych w roślinach rodzaju *Cannabis*. Najsilniejszymi psychoaktywnymi właściwościami obdarzony jest Δ -9-tetrahydrokannabinol (Δ -9-THC). Do tej grupy należą również: kanabigerol (CBG), kanabidiol (CBD), kanabichromen (CBC) czy kanabinol (CBN). Wyizolowanie THC było pierwszym etapem na drodze poznania tzw. układu endokannabinoidowego.

Badania nad zawartością czynnych związków zawartych w konopiach doprowadziły do wyizolowania tetrahydrokanabinoli (THC). Związki te należą do licznej rodziny meroterpenów (około 70) zidentyfikowanych w roślinach rodzaju Cannabis.

► *Dotychczas jako naturalne ligandy dla receptorów kanabinoidowych wyizolowano anandaminę (N-arachidonoyloetanolanamid, AEA) oraz 2-arachidonyl-glycerol (2-AG).*

Substancje endogenne, tzw. endokanabinoidy odgrywają znaczącą rolę w regulacji wielu procesów fizjologicznych, takich jak wydzielanie hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, aktywność procesów immunologicznych i reakcji zapalnych, a także procesów uczenia się i zapamiętywania oraz neuroprotekcji.

Poszukiwania wyjaśnienia mechanizmów działania kanabinoidów odkryły istnienie specyficznych receptorów dla tych związków. Do chwili obecnej opisano już kilka ich rodzajów, z których najważniejszymi wydają się receptory CB1 i CB2. Ich istnienie zostało odkryte w latach osiemdziesiątych XX wieku. Należą do klasy receptorów związanych z białkami G. Receptory CB1 zlokalizowane są w ośrodkowym układzie nerwowym – głównie w strukturach hipokampa, mózdzku, prążkowie i substancji czarnej, a więc w rejonach odpowiedzialnych za pamięć, sen i czuwanie, emocje oraz koordynację ruchów i postawę ciała. Występują również w tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym, mięśniach i wątrobie. Receptorom CB2 przypisuje się głównie działanie obwodowe, wpływ na układ krążenia i procesy odporności komórkowej. Do receptorów tych przylączają kanabinoidy, powodując blokowanie napływu jonów wapnia z płynu zewnątrzkomórkowego do cytoplazmy oraz hamowanie wytwarzania cAMP. W efekcie tego dochodzi do zmiany metabolizmu komórki i do zmian w uwalnianiu hormonów oraz neuroprzekazników.

Dalsze badania nad funkcjonowaniem receptorów kanabinoidowych skoncentrowały się na ich ligandach, czyli związkach łączących się z tymi receptorami. Okazało się, że mogą być nimi również substancje endogenne, tzw. endokanabinoidy. Związki te odgrywają znaczącą rolę w regulacji wielu procesów fizjologicznych, takich jak wydzielanie hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, aktywność procesów immunologicznych i reakcji zapalnych, a także procesów uczenia się i zapamiętywania oraz neuroprotekcji. Endokanabinoidy są pochodnymi omega-6-wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i działają jako wsteczne neuroprzekazniki, tzn. hamują uwalnianie mediatorów z zakończeń nerwowych połączonych z wydzielającym je neuronem. Produkowane są „na żądanie” w błonie komórkowej neuronu postsynaptycznego z prekursorów fosfolipidowych i działają miejscowo – autokrynnie i parakrynnie. W przeciwieństwie do klasycznych neuro-

transmiterów nie są magazynowane i ulegają natychmiastowej degradacji po wywołaniu efektu biologicznego.

Dotychczas jako naturalne ligandy dla receptorów kanabinoidowych wyizolowano anandaminę (N-arachidonoyloetanolanamid, AEA) oraz 2-arachidonyl-glycerol (2-AG). W taki sposób opisano system endokanabinoidów, na który składają się receptory, ich egzogenne i endogenne ligandy oraz białka zaangażowane w ich biosyntezę, wychwyt i degradację.

Najpopularniejszą drogą wprowadzania do organizmu kanabinoidów jest palenie marihuany, czyli tzw. skrętów (jonitów) będących mieszaniną ziela i tytoniu. Δ -9-THC wchłania się przez drogi oddechowe w ilościach 3-4-krotnie większych niż po podaniu doustnym. Wypalenie jednego „skręta” to wprowadzenie do organizmu drogą inhalacyjną dawki około 100-150 mg marihuany, co w efekcie skutkuje osiągnięciem w surowicy stężenia rzędu 2-8 ng. Po 4-8 godzinach od narażenia wykrywane w moczu stężenie przekracza wartość 50 ng/ml.

THC są szybko wchłaniane w płucach oraz związane w tkance tłuszczowej. Następnie ulegają redystrybucji, która polega na stopniowym uwalnianiu z tkanek do krwiobiegu. Powoduje to przedłużone działanie tych związków na ośrodkowy układ nerwowy, które może się utrzymywać przez kilkanaście, a nawet kilkadziesiąt godzin. Jak większość ksenobiotyków THC ulegają biotransformacji w układzie cytochromu P-450 hepatocytów do aktywnego 11-hydroksy-THC, a wtórnie do 11-nor-9-karboxy-delta-9-THC.

Efekt działania biologicznego THC zależy od dawki wprowadzonej do organizmu. Nie wielkie dawki (do 200 mg) wywołują działanie uspokajające i poprawiają nastrój, powodują również zaburzenia percepcji, uczucie odprężenia i senność. Dawki średnie (200-500 mg) działają pobudzająco, powodują zaburzenia pamięci i koncentracji oraz zmienność nastroju i depresję. Przyjęcie dużych dawek THC (500-1000 mg) mogą skutkować działaniem psychozotwórczym z wystąpieniem halucynacji, czyli omamów wzrokowych i słuchowych oraz splątania prze-

chodzącego w ostre stany lękowe. Wystąpić mogą zaburzenia osobowości oraz ataksja i utrata koordynacji.

Mimo obiegu opinii o braku działania uzależniającego kanabinoidów liczne badania eksperymentalnych i doniesienia kliniczne pozwalają stwierdzić, że przewlekłe stosowanie marihuany wywołuje jednak uzależnienie. Jednym z dowodów na to jest występowanie zjawiska tolerancji, które rozwija się w ciągu 6-12 miesięcy regularnego palenia przetworów *Cannabis*. Polega ono na konieczności przyjmowania coraz większych dawek tych substancji dla wywołania oczekiwanego efektu ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Charakterystyczny dla ludzi nadużywających „trawki” jest tzw. zespół braku motywacji. Przewlekłe palenie marihuany może być przyczyną wystąpienia niekorzystnych efektów somatycznych oraz związane jest ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych wiele lat po zaprzestaniu palenia.

Istnieje również druga, jaśniejsza strona opisywanego zagadnienia, a dotyczy ona prób leczniczego wykorzystania kanabinoidów. Wprawdzie korzyści płynące ze stosowania konopi indyjskich w medycynie znane są co najmniej od 2 tysięcy lat, to jednak dopiero pod koniec XX wieku, po poznaniu endogennego układu kanabinoidowego, podjęto próby terapii wybranych chorób agonistami i antagonistami receptorów kanabinoidowych. Racjonalną przesłanką do podjęcia prób klinicznych stanowiło poznanie efektów ich działania. Stwierdzono bowiem, że wykazują one działanie neuroprotektoryjne – jako antagoniści receptorów NMDA, hamując produkcję cytokin i bezpośrednio zmniejszając produkcję czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) w mózgu. Mogą również działać przeciwzapalnie przez hamowanie cyklooksygenazy 2 (COX 2) lub przez hamowanie reakcji zapalnej wywołanej przez interleukinę 1 (IL-1) czy czynnik martwicy nowotworów (TNF- α).

THC wykazują także wpływ na wybrane linie komórek hematopoetycznych (krwiotwórczych), mogą zmniejszać proliferację komórek nowotworowych raka piersi u człowie-

ka lub zwiększać proliferację różnych linii komórkowych indukowanych cytokinami, np. interleukiną 3 (IL-3) i interleukiną 6 (IL-6).

Najwięcej nadziei wiąże się z możliwością leczenia tych chorób, których dotychczasowe leczenie jest nieskuteczne i mało satysfakcjonujące, np. chorób neurodegeneracyjnych. Jedną z nich jest stwardnienie rozsiane, postępująca choroba mózgu i rdzenia, która charakteryzuje się tzw. rzutami i występowaniem licznych objawów neurologicznych. Etiologia tego schorzenia jest nie do końca poznana, ale z pewnością istotną jest tu rola czynników genetycznych, środowiskowych oraz infekcyjnych.

Wykładnikiem patomorfologicznym stwardnienia rozsianego jest demielinizacja włókien nerwowych, a towarzysząca temu zjawisku reakcja zapalna może wiązać się z niedoborem endogennych kanabinoidów, odpowiedzialnych za regulację odpowiedzi zapalnej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Jednak najnowsze badania dowodzą, że hamowanie reakcji zapalnej odbywa się za pośrednictwem receptorów CB1 i CB2 i może zachodzić również w tkankach obwodowych. Kanabinoid pochodzący z konopi ma łączyć się z receptorami CB2 na powierzchni limfocytów T i hamować ich chemotaksję oraz wydzielanie cytokin pozapalnych. Kanabinoid, przenikając przez barierę krew-mózg, łączy się z receptorami CB1 w rejonie podwzgórza, co pobudza wydzielanie hormonów płciowych i glikokortykosteroidów, które mają zdolność hamowania aktywacji limfocytów, produkcji cytokin i prezentowania antygenów za pośrednictwem limfocytów T. Proces ten jest potęgowany przez działanie ośrodkowe endogennych kanabinoidów, które powodują zahamowanie aktywacji mikrogleju i migracji monocytów, obniżenie wydzielania cytokin prozapalnych i pobudzenie apoptozy komórek efektorowych układu immunologicznego.

Kolejnym schorzeniem, w leczeniu którego planowane jest potencjalne wykorzystanie preparatów zawierających kanabinoidy, jest choroba Parkinsona. Podstawowymi objawami chorobowymi jest drżenie spoczynkowe, sztywność pozapiramidowa, zubożenie

Przewlekłe palenie marihuany może być przyczyną wystąpienia niekorzystnych efektów somatycznych oraz związane jest ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych wiele lat po zaprzestaniu palenia.

THC wykazują także wpływ na wybrane linie komórek hematopoetycznych (krwiotwórczych), mogą zmniejszać proliferację komórek nowotworowych raka piersi u człowieka lub zwiększać proliferację różnych linii komórkowych indukowanych cytokinami, np. interleukiną 3 (IL-3) i interleukiną 6 (IL-6).



- ruchowe i zaburzenia odruchów postawy oraz współistniejące zaburzenia wegetatywne. Neuropatologicznym podłożem tego schorzenia jest śmierć komórek dopaminergicznych istoty czarnej mózgu, co skutkuje zaburzeniem równowagi pomiędzy neurotransmiterami w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie dopaminą i acetylocholiną. Obecnie uważa się, że za śmierć komórek dopaminergicznych istoty czarnej mózgu mogą być odpowiedzialne różne mechanizmy, a za możliwością zastosowania wspomagającego terapię przemawia zdolność kanabinoidów do modulacji neuroprzekaznictwa oraz stwierdzenie największego zagęszczenia receptorów dla tych związków w obrębie substancji czarnej i gałki bladej.
- Choroba Alzheimera jest kolejnym schorzeniem o niewyjaśnionej do końca etiologii, u podstaw którego leżą procesy neurodegeneracji. Charakteryzuje się szybko postępującym zespołem otępiennym z towarzyszącymi zaburzeniami emocjonalnymi i popędowymi. W przebiegu tego schorzenia obserwuje się zwiększone odkładanie β -amyloidu oraz zwiększoną fosforylację białka „tau”, która jest przyczyną zwyrodnienia neurofibrilarnego. Stwierdzono również zmniejszenie ilości receptorów CB1 i CB2 odpowiadających za neuroprotekcję i kontrolę procesów zapalnych. Potencjalnie lecznicze działanie konopi ma wynikać z ich właściwości hamujących reakcję zapalną indukowaną przez deponowanie złogów oraz zwiększenie transmisji cholinergiczej przy jednoczesnym obniżeniu agregacji β -amyloidu.
- W piśmiennictwie spotkać można również doniesienia na temat prób stosowania preparatów kanabinoidowych w leczeniu urazów czaszkowo-mózgowych, nerwic i zaburzeń nastroju oraz chorób internistycznych, ze względu na działanie hipotensyjne (obniżające ciśnienie tętnicze), bronchodilatacyjne (rozszerzające oskrzela) oraz przeciwbólne i przeciwwymiotne. Działanie przeciwwymiotne stało się podstawą zarejestrowania kilku preparatów – syntetycznych pochodnych THC, jako leków zwalczających wymioty towarzyszące chemioterapii i radioterapii stosowanej w leczeniu chorób nowotworowych.

Efektem działania kanabinoli jest również obniżenie ciśnienia śródgałkowego, co może być efektem terapeutycznym w leczeniu jaskry. Kolejne obserwacje doprowadziły do stwierdzenia, że endogenne kanabinoidy jest fizjologicznym systemem odgrywającym kluczową rolę w regulacji pobierania pożywienia i gromadzenia tłuszczów, zwiększa przyjemność spożywania pokarmów, co wiąże się z pobudzeniem receptorów CB1. Receptory te, zlokalizowane w mózgu, są integralną częścią układu kontrolującego apetyt. Z kolei receptory CB1 umieszczone na obwodzie modulują bilans energetyczny, regulują funkcje skurczową i rozkurczową naczyń, proliferację śródbłonna oraz angiogenezę, a obwodowe receptory CB2 mogą wykazywać działanie kardioprotekcyjne.

Obserwacje te stały się podstawą badań nad występowaniem otyłości u osób z podwyższoną aktywnością tego układu oraz poszukiwania możliwości blokowania układu endogennych kanabinoidów w leczeniu otyłości, cukrzycy typu 2 i związanych z tymi chorobami powikłań sercowo-naczyniowych pod postacią choroby niedokrwiennej serca oraz nadciśnienia tętniczego.

Omawiając efekty działania i próby zastosowania leczniczego konopi, nie sposób pominąć ich działania przeciwbólowego, które opisywał już w 1653 roku angielski zielarz Nicholas Culpepper. Ostatnie doniesienia skupiają się na składnikach marihuany wybiórczo pobudzających receptor CB2 zlokalizowany w neuronach czuciowych, ale nie występujący w mózgu. Płyńże stąd nadzieja na powstanie leku przeciwbólowego nowej generacji, pozbawionego działania psychoaktywnego. Czy nadzieje związane z badaniami składników konopi spełnią nasze oczekiwania, pokaże przyszłość, bo badania trwają.

Mgr farm. Zuzanna Starzyńska – absolwentka Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku. Jest pracownikiem apteki szpitalnej Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Szczecinie oraz nauczycielem praktycznej nauki zawodu w Policealnej Szkole Medycznej w Szczecinie.
e-mail: zuzik557@wp.pl

Dr n. med. Monika Białecka – specjalista neurolog,
adiunkt Katedry Farmakologii PAM.
e-mail: monika-bialecka@post.pl

Prof. dr hab. Krzysztof Borowiak – specjalista toksykolog,
kierownik Pracowni Toksykologii Klinicznej PAM.
e-mail: boroks@sci.pam.szczecin.pl

Dr hab. n. med. Anna Machoy-Mokrzyńska – internista,
specjalista reumatolog. Adiunkt Katedry Farmakologii PAM.
e-mail: amachoy@sci.pam.szczecin.pl

Piśmiennictwo:

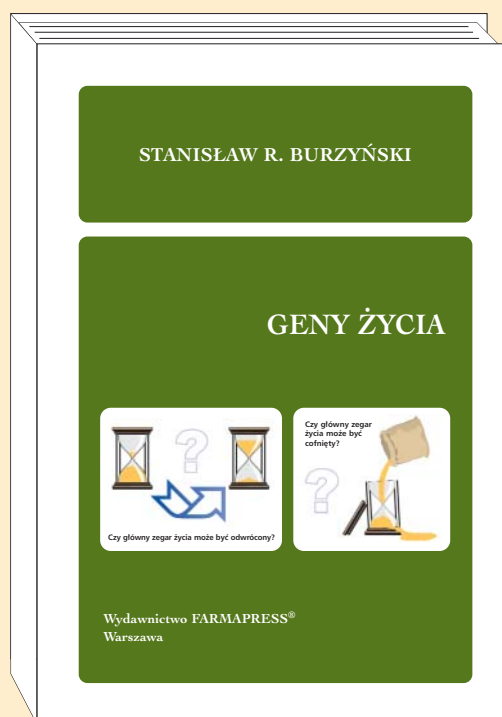
1. Adams I.B., Martin B.R.: *Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans*. *Addiction* 1996, 91, 1585-1614.
2. Croxford L.J.: *Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease*. *CNS Drugs* 2003, 17(3), 179-202.
3. Glass M.: *The role of cannabinoids in neurodegenerative diseases*. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 2001, 25, 743-756.
4. Guzman M., Sanchez C., Galve-Roperh I.: *Control of the cell survival/death decision by cannabinoids*. *J. Mol. Med.* 2001, 78, 613-625.
5. Kalant H.: *Adverse effects of cannabis on health: an update of literature since 1996*. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 2004, 28, 849-863.
6. Vetulani J.: *Krótką historią narkotyków*. *Wszechświat* 2001, 102, nr 1-3, 37-42.
7. Williamson E.M., Evans F.J.: *Cannabinoids in clinical practice*. *Drugs* 2000, Dec. 60 (60), 1303-1314
8. De Petrocellis L., Cascio M.G., Di Marzo V.: *The endocannabinoid system: a general view and latest additions*. *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141:765-774.
9. F. Grotenhermen: *Cannabinoids and the Endocannabinoid system*. *Cannabinoids* 2006;1(1):10-14.
10. Ramirez B.G., Blazquez C., Gomez de Pulgar T., Guzman M., de Ceballos M.L.: *Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation*. *J. Neurosci.* 2005, Feb 23;25 (8):1904-13.
11. Pertwee, R.G.: *Cannabinoids and multiple sclerosis*. *Mol. Neurobiol.* 2007, 36: 45-59.
12. Sipe J.C., Arbour N., Gerber A., Beutler E.: *Reduced endocannabinoid immune modulation by a common cannabinoid 2 (CB2) receptor gene polymorphism: possible risk for autoimmune disorders*. *J. Leukoc. Biol.* 2005, Jul;78 (1):231-8.
13. Engeli S., Bohnke J., Feldpausch M., et al.: *Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity*. *Diabetes*, 2005;54:2838-2843.
14. Rutkowska M., Jamontt J.: *Udział układu kannabinoidowego w regulacji pobierania pokarmu*. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005, 14, 5, 1011-1017.
15. Pertwee R.G.: *The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabivarin*. *Br. J. Pharmacol.* 2008, 153: 199-215.

Szanowni Czytelnicy,

redakcja „Czasopisma Aptekarskiego” informuje, że są przyjmowane wpłaty na książkę „**GENY ŻYCIA**” autorstwa prof. dr. Stanisława R. Burzyńskiego, znanego i cenionego na świecie odkrywcy nowych metod leczenia chorób nowotworowych.

Koszt wraz z wysyłką dla prenumeratorów „Czasopisma Aptekarskiego” wynosi 45 PLN, zaś dla nieprenumeratorów 65 PLN.

Wpłacając kwotę na konto
1311 3010 1702 0000 0000 0511 95
należy podać wszystkie dane niezbędne do wystawienia faktury VAT.



Książka zawiera ilustracje, leksykon ważniejszych postaci i pojęć rzeczowych oraz bogate piśmiennictwo. Oprawa twarda, całość szyta, papier kredowy, format 168 x 238 mm, stron 112.