

Léčebné konopí a jeho význam pro současnou medicínu

Landa L.^{1,2}, Juřica J.^{1,4,5}, Trojan V.², Demlová, R.^{1,4}, Hřib R.^{2,3}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Cannabis Facility, Mezinárodní centrum klinického výzkumu při Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně

³Centrum pro léčbu bolesti, ARK, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

⁴Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Vzhledem k nedávným legislativním změnám je v současné době opět možné používat konopí pro léčebné účely, přičemž zájem o tento způsob léčby velmi narůstá. Tento přehledový článek popisuje stručnou historii využívání konopí a základní klasifikaci jeho obsahových látek. Zaměřuje se na farmakodynamiku a farmakokinetiku hlavních kanabinoidů THC a CBD včetně definice a významu endokanabinoidního systému. V textu jsou zmíněny v praxi používané aplikační způsoby a léčkové formy. Dále text stručně shrnuje specializované způsobilosti lékařů, kteří mohou konopí předepsat, a hlavní indikace, nežádoucí účinky a kontraindikace související s léčebným využitím konopí, i s ohledem na bezpečnost řízení motorových vozidel. Poslední část tohoto přehledového článku je zaměřena na terapii bolesti a pro ilustraci jsou uvedeny dvě případové studie skutečných pacientů léčených konopím.

Klíčová slova: konopí, THC, CBD, léčba bolesti.

Medical cannabis ad its significance for current medicine

Since the recent changes in legislation, it is presently possible to use cannabis for medical purposes and there is an increasing interest in this mode of treatment. This review describes brief history of cannabis use and basic classification of substances found in the plant. It is focused on pharmacodynamics and pharmacokinetics of the main cannabinoids THC and CBD, with note on definition and significance of endocannabinoid system. Practically used routes of administration and drug dosage forms are mentioned as well. Furthermore, the article concisely summarizes specializations of physicians, who can prescribe medical cannabis, its main indications, adverse effects and contraindications, including aspect of safe driving in patients with this treatment. The last part of this review is aimed at therapy of pain and it brings two case reports of real patients treated with medical cannabis.

Key words: cannabis, THC, CBD, pain treatment.

Stručná historie využití konopí pro lékařské účely

Konopí je jednoletá dvoudomá rostlina, která před asi 27,8 miliony let divergovala od chmelu (*Humulus*). V současné době pokračuje mezi botaniky diskuze o tom, jestli se jedná o jeden rostlinný druh (*Cannabis sativa*) s různými poddruhy a varietami, nebo zda existují tři samostatné druhy: konopí seté (*Cannabis sativa*), konopí indické (*Cannabis indica*) a konopí rumištní (*Cannabis ruderalis*) [1]. Konopí obsahuje více než 1 400 přirozených látek, které je možné formálně rozdělit na látky nespecifické a na látky specifické, vyskytující se pouze v této rostlině a označované

jako kanabinoidy (nebo přesněji fytokanabinoidy). Terapeutický potenciál mají jak kanabinoidy, tak látky nespecifické (např. terpeny, terpenoidy nebo flavonoidy) a jejich účinky mohou s účinky kanabinoidů interagovat (viz dále). Charakteristickou vůní konopí mimochodem nezpůsobují kanabinoidy, ale terpen beta-karyofylen.

První zmínky o použití konopí pro léčebné účinky pocházejí ze starověké Číny. Podle některých zdrojů se datují až do období vlády císaře Shen-Nunga, který žil kolem roku 2700 př. n. l. a je zajímavé, že jednou z indikací již z tohoto období je léčba bolesti, což je symptom, k jehož léčbě se konopí využívá i v současné době [2]. Na po-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MVDr. Mgr. Leoš Landa, Ph.D., landa@med.muni.cz

Článek přijat redakcí: 16. 1. 2023; Článek přijat k tisku: 13. 2. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(1):8-14

čátku našeho letopočtu využíval Hua T'o (považovaný za zakladatele chirurgie v této starověké říši) konopí smíchané s vínem k anestezii pacientů při chirurgických výkonech [2]. Léčebné účinky konopí byly dobře známy v Indii, Persii a arabských zemích. Na území Evropy se používání konopí rozšířilo po Napoleonově invazi do Egypta [3]. Konopí tedy znala a využívala i západní medicína, opět zejména pro tlumení bolesti, a před zavedením kyseliny acetylsalicylové (Aspirinu) se jednalo o zcela běžné analgetikum (ve druhé polovině 19. století představovalo v Americe polovinu všech prodáváných léčiv) [4]. Během podstatné části dvacátého století nebylo z legislativních důvodů možné konopí pro lékařské účely předepisovat, ani v České republice, ani v zahraničí (zejména s ohledem na Jednotnou úmluvu o omamných látkách z roku 1961). Situace se nicméně změnila zejména v období posledních dvou dekad a konopí je nyní možné využít pro léčebné účely jak v ČR, tak v řadě jiných zemí (v Evropě např. Dánsko, Německo, Itálie, Velká Británie) [5]. V České republice přinesl základní legislativní obrát zákon č. 50/2013 Sb., umožňující používání konopí pro léčebné účely a dále vyhláška č. 236/2015 Sb. o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků (IPLP) s obsahem konopí pro léčebné použití. V rámci Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) byla zřízena Státní agentura pro konopí pro léčebné použití (SAKL), která zároveň konopí pro léčebné použití přesně definuje („sušené samičí květy rostliny *Cannabis sativa* L. nebo *Cannabis indica* Lam“). Relativně nová je možnost využití také extraktu z konopí (definován SAKLem jako „extrakt, který je vyroben z konopí pro léčebné použití určeného pro přípravu individuálně připravovaného léčivého přípravku v podmínkách správné výrobní praxe výrobců léčivých látek podle zákona o léčivech“) [6]. Kvůli administrativním překážkám nejsou s používáním extraktu zatím žádné zkušenosti, nicméně existuje zde potenciál zejména pro přípravu čípků nebo lékových forem pro lokální aplikaci.

Farmakologie kanabinoidů

Termín kanabinoidy původně navrhli Mechoulam a Gaoni v roce 1967 pro skupinu sloučenin s 21 uhlíky, které jsou v *Cannabis sativa* typicky přítomné, a rovněž i pro jejich analogy a transformační produkty [7]. S pokračujícím výzkumem bylo však nutné význam tohoto termínu modifikovat, protože byly připraveny kanabinoidy syntetické a na druhé straně došlo k objevu kanabinoidů endogenních. V současné době tedy pojem kanabinoidy zahrnuje všechny tyto tři skupiny látek. **Fytokanabinoidy** jsou v největším množství přítomné ve viskózní pryskyřici produkované žlázami samičího květenství konopných rostlin, rozdělují se do jedenácti chemických tříd [8] a v souvislosti s terapeutickým využitím konopí se jim přikládá největší význam. **Endokanabinoidy** (endogenní kanabinoidy) jsou látky přirozeně přítomné v těle obratlovců včetně člověka. V souvislosti s touto skupinou je nezbytné zmínit zcela zásadní význam českého vědce Lumíra Ondřeje Hanuše, který se svým spolupracovníkem Devanem izoloval v roce 1992 (na Hebrejské univerzitě v Jeruzalémě) z mozku prasete první endokanabinoid a nazval ho anandamid (ze sanskrtského slova ananda – blaženost, či „dokonalé štěstí“ a amid – chemická podstata této látky) [9]. Následně pak byly objeveny další endokanabinoidy: 2-AG (arachidonoyl glycerol),

NADA (N-arachidonoyl dopamin), 2-AGE (noladin éter) nebo virodhamin (O-arachidonoyl etanolamin). **Synteticky připravené kanabinoidy** se využívají zejména pro účely experimentální farmakologie (jedná se např. o látky HU210, JWH015, AM 251, a celou řadu dalších) [10].

Farmakodynamika a endokanabinoidní systém

Mechanismus účinku kanabinoidů je zprostředkován primárně jejich specifickými receptory, přičemž největší význam mají kanabinoidní receptory CB₁ a CB₂. Kanabinoidní CB₁ receptory byly původně identifikovány v centrálním nervovém systému (kůra, bazální ganglia, hipokampus, hypothalamus, mozeček, spinální mícha), později se nicméně ukázalo, že jsou přítomny i v periferních tkáních (enterický nervový systém, endoteliální buňky). Naopak CB₂ receptory byly původně popsány na periférii (zejména na buňkách imunitního systému) a později byly identifikovány i centrálně (např. gliové buňky). Z hlediska přenosu signálu se jedná o receptory spájené s G proteinem. Mimo tyto dva specifické receptory mohou kanabinoidy ovlivňovat celou řadu dalších receptorových struktur, což významně rozšiřuje jejich možné účinky. Jedná se např. o receptory GPR55, GPR18, GPR119 (G Protein-coupled Receptors), TRPV1, TRPV2, TRPA1, TRPM8 receptory (Transient Receptor Potential channels) nebo PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) nukleární receptory [10, 11].

V souvislosti s identifikací jednotlivých kanabinoidů a objasněním jejich mechanismu účinku byl definován endokanabinoidní systém, který zahrnuje endokanabinoidy, kanabinoidní receptory a enzymy účastníce se biosyntézy a biodegradace endokanabinoidů (zejména amidhydrolázu mastných kyselin (FAAH) a monoacylglycerolipázu (MAGL)). Ukázalo se, že endokanabinoidní systém zásadním způsobem ovlivňuje celou řadu fyziologických (např. homeostázu, kognici, učení, paměť, chuť k jídlu, vnímání bolesti, nervové funkce) [12] a zároveň poskytuje možnost terapeutického ovlivnění mnoha procesů patologických.

Z konopných látek se v souvislosti s léčebným potenciálem největší pozornost obvykle věnuje Δ^9 -tetrahydrokanabinolu (THC), kanabidiolu (CBD) a v poslední době rovněž kanabigerolu (CBG), což jsou zřejmě také z této skupiny nejlépe prozkoumané substance s mnoha prokázanými účinky.

THC byl poprvé izolován v roce 1964 [13] a primárně působí jako parciální agonista kanabinoidních receptorů CB₁ a CB₂, přičemž ovlivnění CB₁ typu je odpovědné za psychotropní účinky této látky. V průběhu let se nicméně ukázalo, že ovlivňuje i celou řadu dalších receptorových systémů [10, 14, 15, 16]: parciální agonismus na kanabinoidních receptorech GPR18 a GPR55; negativní alosterická modulace serotoninergních 5-HT₃ receptorů a opioidních receptorů μ a δ ; inhibice adenosinových receptorů END1; pozitivní alosterická modulace glycinových receptorů; agonistické působení na iontové kanály TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1; antagonismus na tranzientním iontovém kanálu TRPM8 a agonistický účinek na nukleární receptor PPAR γ . Pro THC je zásadní, že kromě svého psychoaktivního působení má na základě farmakodynamického profilu i celou řadu dalších účinků, z nichž některé je možné využít pro terapeutické účely. Za nepochybně prokázané se považují následující: analgetický, antiemetický, antispastický, zvýšení chuti k jídlu [10].

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 CB₁ 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 CB₂ receptorech a antagonismus na kanabinoidních receptorech GPR18. Bylo však také zjištěno, že CBD navíc působí jako inverzní agonista/antagonista na kanabinoidních CB₁ receptorech a jako negativní alosterický modulátor na kanabinoidních CB₂ receptorech [18]. Kromě toho má CBD agonistický účinek na serotonergních 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 A1, GABAergní GABA_A receptory a jaderné receptory PPARγ. Navíc aktivuje α1 a α1β podjednotky glycinových receptorů. CBD má parciálně agonistický účinek na dopaminové D₂ receptory [18]. Může působit jako neselektivní inhibitor napětově 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 abstinenční příznaky, útlum chuti k jídlu vyvolané THC [23].

Třetím (relativně) nejlépe prozkoumaným fytoakanabinoidem je kanabigerol (CBG). CBG je považován za parciálního agonistu CB₁ a CB₂ 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 CB₁ 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-Δ⁹-tetrahydrokanabinol (11-OH-THC), který se dále metabolizuje na 11-nor-karboxy-Δ⁹-THC (THC-COOH). Dalším významným metabolitem je 8β-hydroxy-Δ⁹-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

motorová vozidla, aby byly koncentrace THC v jejich krvi pod hladinou, která je v souladu s legislativou (méně než 2 ng/ml).

V rámci Klinicko-farmakologické jednotky ICRC (Mezinárodního centra klinického výzkumu) při Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně byl proveden experiment, který se zaměřoval na stanovení hladin THC ve slinách a v krvi u skutečných pacientů užívajících dlouhodobě konopí pro léčbu chronické bolesti. Sledované dávky konopí byly 62,5 mg nebo 125 mg 1x denně večer podané perorálně ve formě tvrdých tobolek. Bylo zjištěno, že legální řízení vozidla u těchto pacientů je možné po uplynutí 9–10 hodin od poslední dávky [32].

Mezi nejčastěji perorálně aplikované lékové formy patří v našich podmínkách jednoznačně tobolky s obsahem dekarboxylovaného konopí (rostlinný materiál standardizovaný na obsah THC a CBD v tvrdé želatinové kapsli) vyráběné jako IPLP v lékárně. Obsah sušeného konopí v jedné tobolce je obvykle 125, 250 nebo 375 mg [33]. V rostlinném materiálu jsou kromě dvou hlavních kanabinoidů THC a CBD přítomné i jejich karboxylované formy: kyselina tetrahydrokanabinolová (THC-A) a kyselina kanabidiolová (CBD-A). Tyto formy spontánně dekarboxylují na THC a CBD a tato reakce probíhá velmi rychle při vyšších teplotách (100–140 °C). Pro léčebné využití se konopí dekarboxyluje při 121 °C po dobu 30 minut, aby se těsně před přípravou lékových forem obsah účinných látek maximalizoval (případně k tomu dochází při vaporizaci). Používání tobolek s tepelně dekarboxylovaným léčebným konopím bylo zahájeno v roce 2016 ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně [33].

Konopí je nutné považovat za nestabilní směs účinných látek, jejichž obsah je vhodné standardizovat nebo alespoň zamezit jejich přeměně na jiné látky. Proto se sušená rostlina skladuje pouze omezenou dobu, obvykle 4 měsíce, při teplotě 4–8 °C a musí být chráněna před vzdušným kyslíkem v uzavřených nádobách. Existují nicméně výjimky, např. odrůdy firmy Bedrocan mají stabilní zkoušky na skladování 1 rok při pokojové teplotě a 2 roky v minus 18 °C. Konopí by se nemělo opakovaně zamrazovat a rozmrazovat [25].

Specializované způsobilosti lékařů, indikace, nežádoucí účinky a kontraindikace

IPLP s obsahem konopí se předepisuje na elektronický recept s označením „vysoce návyková látka“. IPLP s obsahem konopí lze předepsat, vydat a použít pouze v souladu s vyhláškou č. 236/2015 Sb.,

o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití. Indikace a specializovaná způsobilost předepisujícího lékaře jsou uvedeny v tabulce č. 1 [34].

Konopí pro léčebné použití pacienti obvykle snášejí dobře a nežádoucí účinky jsou pozorovány spíše výjimečně. V literatuře se typicky uvádějí závratě, sucho v ústech, nevolnost, únava, ospalost, euforie, zvracení, dezorientace, zmatenost, ztráta rovnováhy, halucinace [10]. Konopí má velkou terapeutickou šíři, což souvisí s jeho dobrým bezpečnostním profilem. Předávkování může být sice doprovázeno subjektivně velmi nepříjemně pociťovanými symptomy, ale ty po čase spontánně odezní.

Užití konopí k léčebným účelům tedy není spojeno s velkými riziky a není třeba se nadměrně obávat ani vzniku závislosti. Zejména v počátku léčby nebo při užívání vyšších dávek je vhodné, aby byl pacient v kontaktu nebo pod dozorem poučené osoby (např. rodinného příslušníka) neboť se mohou objevit nepříjemné pocity, nevolnost, případně i zhoršení zdravotního stavu (zejména u prvouživatelů). Po relativně krátké době se nicméně vše normalizuje a tyto zážitky se obvykle neopakují [35, 36].

Přesto existují některé kontraindikace, jejichž přehled uvádí tabulka č. 2. Z výše uvedených přehledů nežádoucích účinků a kontraindikací se v souvislosti s používáním léčebného konopí (a koneckonců i v souvislosti s konopím užívaným pro rekreační účely) nejčastěji diskutuje o riziku vzniku závislosti. Po opakovaném podávání konopí se může do určité míry rozvinout psychická závislost. Při srovnání s jinými léčivy (např. benzodiazepiny nebo opioidy) je však tato závislost relativně mírná.

Jak bylo uvedeno výše, za psychotropní účinky konopí je odpovědná zejména látka THC a zapojení kanabinoidního CB₁ receptoru exprimovaného primárně v CNS. Vazbou na tyto receptory způsobí THC zvýšení aktivity mezolimbické dopaminergní dráhy, která je známá také jako dráha odměny (dopamine reward system), což je v případě konopí spojeno se vznikem příjemných a euforizačních pocitů a při opakovaném podávání právě s rizikem rozvoje závislosti [10, 23].

Náhlé vysazení konopí po dlouhodobému podávání může vést ke vzniku abstinenciho syndromu, ten nicméně není nijak závažný, protože THC je velmi lipofilní a z míst svého působení se odstraňuje pomalu. Abstinenciho syndrom se může projevit jako zhoršení nálady,

Tab. 1. Indikace a specializovaná způsobilost předepisujícího lékaře podle Přílohy č. 3 vyhlášky č. 236/2015 Sb. [34]

Indikace	Specializovaná způsobilost
Chronická neutižitelná bolest (zejména bolest v souvislosti s onkologickým onemocněním, bolest spojená s degenerativním onemocněním pohybového systému, systémovým onemocněním pojiva a imunopatologickými stavy, neuropatická bolest, bolest při glaukomu)	Klinická onkologie, radiační onkologie, neurologie, paliativní medicína, léčba bolesti, revmatologie, ortopedie, infekční lékařství, vnitřní lékařství, oftalmologie, dermatovenerologie, geriatric
Spastická a s ní spojená bolest u roztroušené sklerózy nebo při poranění míchy, nebolestivá úporná spasticita zásadním způsobem omezující pohyb a mobilitu, nebo dýchání pacienta, mimovolné kineze způsobené neurologickým onemocněním a další zdravotní komplikace, mající původ v neurologickém onemocnění, nebo úrazu páteře s poškozením míchy, či úrazu mozku, neurologický třes způsobený Parkinsonovou chorobou a další neurologické potíže dle zvážení ošetřujícího lékaře	Neurologie, geriatric
Nauzea, zvracení, stimulace apetitu v souvislosti s léčbou onkologického onemocnění nebo s léčbou onemocnění HIV	Klinická onkologie, radiační onkologie, infekční lékařství, dermatovenerologie, geriatric
Gilles de la Tourette syndrom	Psychiatric
Povrchová léčba dermatóz a slizničních lézí	Infekční lékařství, dermatovenerologie, geriatric

Tab. 2. Možné kontraindikace pro užívání léčebného konopí [36]

Kontraindikace	Poznámka
Psychóza	Konopí může ve vzácných případech spouštět psychózu u pacientů s genetickou predispozicí (pacienti, kteří mají v rodinné anamnéze psychické poruchy, jako je schizofrenie nebo bipolární porucha).
Srdeční poruchy	Konopí může dočasně (ale významně) ovlivnit srdeční frekvenci a krevní tlak. Jestliže se pacient léčí se srdečními obtížemi, je nutné, aby o tom informoval předepisujícího lékaře.
Těhotenství a kojení	Především THC by mohlo negativně ovlivnit vývoj plodu. V těhotenství se proto užívání konopí nedoporučuje. THC je rovněž vylučováno do mateřského mléka a konopí se tedy nedoporučuje ani v období kojení.
Jaterní poruchy	Játra jsou pro kanabinoidy primárním biotransformačním orgánem (zejména po perorální aplikaci). U pacientů s omezenou funkcí jater se mohou účinky konopí lišit.
Závislost	Pacient je po celou dobu léčby v kontaktu s lékařem a doporučená denní dávka je většinou nízká. Problémy by se tedy mohly objevit zejména u pacientů, kteří měli problémy se závislostí dříve, nicméně i zde je toto riziko spojené hlavně s užíváním vysokých dávek.

podrážděnost, úzkost, nevolnost a bažení (craving) po další dávce. Je však dobře známo, že většina uživatelů konopí může ukončit užívání bez jakýchkoliv abstinčních příznaků [10, 23]. Je tedy třeba zdůraznit, že závislostní potenciál konopí je nutné nahlížet v souvislosti se stejnými problémy známými při použití i některých jiných léčiv (benzodiazepiny nebo opioidy) a tento účinek by se neměl přeceňovat, protože terapeutický benefit pro pacienty užívající konopí obvykle významně převažuje.

Využití léčivého konopí při léčbě bolesti

Jednou z hlavních a nejlépe ověřených domén pro podání léčebného konopí je terapie bolesti, zejména v případech, kdy selhala terapie „klasickými“ analgetickými postupy. Základem léčby bolesti léčebným konopím je analgetický žebříček WHO, modifikovaný pro léčbu konopím, kdy je možné léčebné konopí indikovat na každém jeho stupni. Často je však léčebné konopí používáno víceméně i v monoterapii [36].

Pacienty s chronickou bolestí, kteří k léčbě používají konopí lze klasifikovat do čtyř typických skupin, bez ohledu na konkrétní diagnózu, která u nich bolest vyvolává:

1. Pacienti se zájmem o konopnou léčbu, kteří nemají důvěru k synteticky vyráběným léčivům.
2. Pacienti s nízkou compliance ke klasické analgetické léčbě. Nízkou compliance zapříčiňuje buď nesnášenlivost navrhované léčby nebo onemocnění, kdy nelze klasická analgetika použít kvůli velkému riziku komplikací (např. střevní záněty).
3. Pacienti se standardní léčbou, která funguje alespoň částečně nebo málo a léčebné konopí se přidává pro vylepšení jejich funkční zdatnosti (větší společenské a pracovní uplatnění, podpora pohybové aktivity).
4. Pacienti s vysokými dávkami analgetik, která jsou často účinná sporně a jejich použití doprovází významné nežádoucí účinky (obvykle pacienti s nutností podávání vysokých dávek silných opioidů

a další medikace). Zde se léčebné konopí podává podobně jako v předchozí skupině ve snaze o vylepšení jejich funkční zdatnosti, a navíc se při aplikaci léčebného konopí daří poměrně úspěšně snížit dávku silných opioidů.

Léčebné konopí může příznivě ovlivnit jakékoliv bolesti, na které jej lze v souladu s platnou legislativou použít. Literatura nejčastěji zmiňuje terapii neuropatické bolesti. V algeziologické praxi se ukazuje výhodné jeho použití i u typicky nociceptivní bolesti nebo bolesti smíšené (vznikající při kombinaci více typů bolesti) [36]. V recentních odborných zdrojích existuje celá řada kvalitních článků, které popisují pozitivní vliv léčebného konopí na bolesti různého charakteru i etiologie [např. 37, 38, 39, 40, 41, 42].

Dvě případové studie

Obě kazuistiky byly získány v Centru pro léčbu bolesti Anesteziologicko resuscitační kliniky FNUSA a LF MU.

Vliv léčebného konopí na cervikraniální (CC) syndrom a migrénu

Muž, rok narození 1947

Pracovní a sociální anamnéza: Nyní ve starobním důchodě, předtím technik v nemocnici. Bydlí s přítelkyní.

Osobní anamnéza: Pacient sledován pro arytmie; hypertenze, psoriatická artritida, VCHGD, stav po komoci mozku, chronický CC syndrom s cefaleou a migrénou. Alergie popírá.

Nynější onemocnění: Od r. 1984 migrenózní záchvaty v počátku 2 až 3x do měsíce, nyní spouští migrénu bolesti krční páteře, aura jiskření asi 24 hodin před migrénou, v rodině bez zátěže. V letech 2004–2005 byl sledován ve FN Bohunice. Záchvaty bolestí krční páteře 2x do týdne, provokují migrénu.

Neurologická léková anamnéza: Nejlépe zabíral Alnagon, v r. 2005 gabapentin nasazen bez efektu, Sumamigren, Topiramat, Biofenac – bez efektu, Algifen gtt. bez efektu, Paralen tbl., Aulin bez efektu, Atargin tbl. bez efektu, Spasmovalgin bez efektu, akupunktura s přechodným efektem. U pacienta četná profylaktika bez efektu, vzhledem k poruše rytmu (fibrilace síní) nelze doporučit triptany.

Objektivně: MR angiografie zobrazuje normálně utvářený Willisův okruh s volnými hlavními větvemi, MRI intrakraniálně nález věku přiměřený, krční páteř s osteochondrózou C4–C7 s protruzemi disků, které sekundárně zužují primárně hraniční spinální kanál.

Do Centra pro léčbu bolesti odeslán PL, první vyšetření 1/22, po písemném souhlasu kardiologa (arytmie jsou relativní kontraindikací k nasazení léčebného konopí) předepsáno léčebné konopí v perorální formě (dávka 0,0625 g teplem dekarboxylovaného konopí v 1 tobolce). Podání 1 tobolka na noc. Použito konopí o obsahu cca 20 % THC a méně než 1 % CBD.

Pacient po týdnu referuje telefonicky výborný spánek, snáší bez potíží, přechodně asi 2 dny měl v noci závratě, neměl potíže s CC syndromem ani neměl migrenózní záchvat.

Pravidelné kontroly po 12–16 týdnech, mezitím telefonické k předepsání léčebného konopí. Poslední kontakt 20. 12. 2022, nadále konopí dobře snáší, CC syndrom s následnou migrénou max. 1x za 1–2 měsíce.

Závěr: Excelentní efekt léčebného konopí na chronickou bolest způsobenou CC syndromem, který je spouštěčem migrenózního záchvatu u pacienta s bohatou farmakologickou anamnézou. Terapie léčebným konopím pokračuje.

Vliv léčebného konopí na postlaminektomický syndrom (FBSS) a zavedenou neuromodulaci intratekální podáním morfinu

Muž, rok narození 1959

Pracovní a sociální anamnéza: Nyní invalidní důchod, předtím instalatér, bydlí s rodinou v domě.

Osobní anamnéza: Operace hernie disku L4/5 86, L4/5, L5/S1 93. Vředová choroba gastroduodena, stav po resekci žaludku 1974. APE 1965, operace paraumbilikální hernie 1967, stav po ileu a operační revizi 1971, operace hemoroidů 1998. První vyšetření v ambulanci pro léčbu bolesti v roce 2001. Výrazná bolestivost v distribuci L5 vlevo, od SI vlevo přes laterální stranu stehna, lýtky, do palce. Bolesti jsou stálé, kousavého charakteru.

Indikován k SCS (spinal cord stimulation), stimulaci zadních provazců míšních. V rámci tehdejších podmínek (indikační komise na MZČR) nutnost i nasazení silných opioidů (retardovaný morfin), které sice nesnášel pro zvracení, ale s vcelku výraznou úlevou od bolesti. Indikace neuromodulační metody přehodnocena na intratekální podávání morfinu programovatelnou pumpou. Testovací fáze 2002 s výborným efektem, 2003 implantována programovatelná pumpa s nepřetržitým podáním morfinu intratekálně. Podáváno 2,3 mg morfinu za 24 hodin. Od podzimu 2007 zvýšena dávka na 2,5 mg morfinu na 24 hodin. V červnu 2012 zvýšena dávka na 3 mg morfinu na 24 hodin. V listopadu 2014 pro vybití baterie pumpy a dlouhodobě stabilní dávky, výměna pumpy za neprogramovatelnou mechanickou řízenou průtokem. Podáváno opět 2,5 mg morfinu na 24 hodin intratekálně. Pacient aktivní, rehabilituje, cvičí. Občasné přechodné zhoršení zvládá. Do roku 2019 (únor) podáváno stejné množství. V březnu 2019 zhoršení stavu, bolesti i v hrudní páteři.

V březnu 2019 indikováno léčebné konopí s cílem snížení bolesti a vyhnout se zvyšování opioidní medikace z pumpy. Léčebné konopí aplikováno v perorální formě (dávka 0,0625 g teplem dekarboxylova-

ného konopí v 1 tobolce). Podána 1 tobolka na noc. Použito konopí o obsahu cca 20 % THC a méně než 1 % CBD.

Snášlivost dobrá, v prvním týdnu lehce závratě v noci, dobře spí. Analgetický efekt také slušný, není nutnost zvyšování opioidní medikace.

Poslední kontakt leden 2023: Tramal gtt. 20–40 kapek (4x–8x zmáčknot) při bolesti, možno opakovat po 5 hod (potřeba max. 1x za měsíc), Torecan 1 tbl. při nevolnosti, Esprital 30 mg (Mirzaten) 1 tbl. na noc, Paralen 500 mg 2 tbl. při bolesti, max. a možno 6 tbl. za 24 hodin + léčebné konopí 1 tobolku večer. Morfin intratekálně 2,5 mg na 24 hodin.

Závěr: Příklad pozitivní modulační léčby chronické bolesti léčebným konopím u pacienta s FBSS a zavedenou neuromodulační léčbou (intraspinální podání morfinu). Léčebného konopí byla podávána minimální dávka, a i toto množství zabránilo nutnosti zvyšování opioidní léčby již téměř 4 roky.

Závěr

Relativně nová možnost předpisu léčebného konopí je u pacientů i lékařů často provázena rozdílnými reakcemi – od nekritického očekávání, přes celkově střízlivou úvahu o zlepšení nemoci až po jednoznačné odmítání. Použití konopí je provázeno různými mýty, a je tedy nezbytné s pacientem a případně příbuznými prodiskutovat tuto léčbu ještě podrobněji než u standardních terapeutických postupů.

Je dobré si uvědomit, že žádný lék, včetně léčebného konopí, není bez vedlejších účinků, nicméně bezpečnostní profil léčebného konopí je často v porovnání s klasickou léčbou velmi výhodný.

A konečně, je třeba mít neustále na zřeteli základní postuláty spoloobjevitele anandamidu doc. Lumíra Ondřeje Hanuše nazvané jím samotným „Čtyři NE konopí“:

Konopí je báječný lék, ale není panacea (všelák):

1. Nevyléčí vždy.
2. Nevyléčí každého.
3. Nevyléčí každou nemoc.
4. Nevyléčí každé stadium nemoci.

Závěrem lze tedy konstatovat, že léčebné konopí má potenciál příznivě ovlivnit některé choroby nebo symptomy onemocnění, na které jej můžeme v rámci platné legislativy použít a v současné době představuje slibný doplněk nebo alternativu ke standardním terapeutickým postupům, zejména v terapii bolesti.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zasílána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. **Podíl na zpracování textu:** LL oddíl 1, 2.1, 7; JJ oddíl 2.2, 3; RD oddíl 1, 2.2; RH oddíl 5, 6; VT oddíl 4. **Financování:** žádné. Poděkování: N/A. Registrace v databázích: N/A. Projednání etickou komisí: N/A. Zařazení do rubriky časopisu: N/A.

LITERATURA

1. Laursen L. Botany: The cultivation of weed. Nature. 2015;525:S4–S5.
2. Zuadi AW. History of cannabis as a medicine: a review. Bras. J. Psychiatry. 2006;28(2): 153–157.
3. Kalant H. Medicinal use of cannabis: history and current status. Pain Res. Manag. 2001;(2):80–91.
4. Dreher J. Psychofarmakoterapie. Překlad 2. vydání. Praha: Grada Publishing; 2017. ISBN 978-80-271-0133-7.
5. Abuhassira R, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids contain-

- ning products - Regulations in Europe and North America. *Eur. J. Intern. Med.* 2018;49:2-6.
6. [Internet] Státní agentura pro konopí pro léčebné účely. Available from: <https://www.sakl.cz/konopi/>.
 7. Mechoulam R, Gaoni Y. Recent advances in the chemistry of hashish. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 1967;25:175-213.
 8. Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* 2005;78(5):539-548.
 9. Devane WA, Hanuš L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258(5090):1946-1949.
 10. Šulcová A, Landa L. Farmakodynamika kanabinoidů a přehled jejich možného terapeutického využití. In: Landa L. (ed.) *Léčebné konopí v současné medicínské praxi*. Praha: Grada Publishing; 2020, 58-67. ISBN 978-80-247-3967-0.
 11. Storzukh MV, Zholos AV. TRP Channels as novel targets for endogenous ligands: Focus on endocannabinoids and nociceptive signalling. *Curr. Neuropharmacol.* 2018;16(2):137-150.
 12. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The endocannabinoid system: A potential target for the treatment of various diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(17):9472.
 13. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1964;86(8):1646-1647.
 14. Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017;101(2):220-229.
 15. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular targets of the phytocannabinoids: A complex picture. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 2017;103:103-131.
 16. Preedy VR. *Handbook of Cannabis and related pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*. London: Academic Press; 2017. ISBN 978-0-12-800756-3
 17. Mechoulam R, Shvo Y. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron.* 1963;19(12):2073-2078.
 18. Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2022;130(4):439-456.
 19. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172(20):4790-4805.
 20. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular targets of the phytocannabinoids: A complex picture. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 2017;103:103-31.
 21. Ghovanloo MR, Shuart NG, Mezeyova J, Dean RA, Ruben PC, Goodchild SJ. Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. *J. Biol. Chem.* 2018;293(43):16546-16558.
 22. Rodriguez-Munoz M, Onetti Y, Cortes-Montero E, Garzon J, Sanchez-Blazquez P. Cannabidiol enhances morphine antinociception, diminishes NMDA-mediated seizures and reduces stroke damage via the sigma 1 receptor. *Mol. Brain.* 2018;11(1):51.
 23. Hanuš L, Šulcová A, Landa L. Kanabinoidní látky a léčivá síla konopí. In: Landa L. (ed.) *Léčebné konopí v současné medicínské praxi*. Praha: Grada Publishing; 2020, 38-57. ISBN 978-80-247-3967-0.
 24. Calapai F, Cardia L, Esposito E, Ammendolia I, Mondello C, Lo Giudice R, et al. Pharmacological aspects and biological effects of cannabigerol and its synthetic derivatives. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2022;3336516.
 25. Juřica J. Farmakokinetika a léčivé interakce kanabinoidů. In: Landa L. (ed.) *Léčebné konopí v současné medicínské praxi*. Praha: Grada Publishing; 2020, 68-82. ISBN 978-80-247-3967-0.
 26. Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;70(Pt B):313-318.
 27. Harvey DJ, Samara E, Mechoulam R. Urinary metabolites of cannabidiol in dog, rat and man and their identification by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr.* 1991;562(1-2):299-322.
 28. Newmeyer MN, Swortwood MJ, Barnes AJ, Abulseoud OA, Scheidweiler KB, Huestis MA. Free and glucuronide whole blood cannabinoids' pharmacokinetics after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration in frequent and occasional cannabis users: Identification of recent cannabis intake. *Clin. Chem.* 2016;62(12):1579-1592.
 29. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur. J. Intern. Med.* 2018;49:12-19.
 30. Vandrey R, Herrmann ES, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, LoDico C, et al. Pharmacokinetic profile of oral cannabis in humans: Blood and oral fluid disposition and relation to pharmacodynamic outcomes. *J. Anal. Toxicol.* 2017;41(2):83-99.
 31. van den Elsen GA, Ahmed AI, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: a systematic review. *Ageing Res. Rev.* 2014;14:56-64.
 32. Trojan V, Landa L, Hrib R, Jurica J, Rychlickova J, Zvonicek V, et al. Assessment of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in saliva and blood after oral administration of medical cannabis with respect to its effect on driving abilities. *Physiol. Res.* 2022 Nov 28;71(5):703-712.
 33. Landa L, Jurica J, Sliva J, Pechackova M, Demlova R. Medical cannabis in the treatment of cancer pain and spastic conditions and options of drug delivery in clinical practice. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018;162(1):18-25.
 34. [Internet] Státní agentura pro konopí pro léčebné účely. Available from: <http://www.sakl.cz/lekari/informace-pro-lekare>.
 35. [Internet] Státní agentura pro konopí pro léčebné účely. Available from: <http://www.sakl.cz/pacienti/nezadouci>.
 36. Hřib R, Pecháčková M, Šaloun J. Kanabinoidy v léčbě chronické neoplastické bolesti. In: Landa L. (ed.) *Léčebné konopí v současné medicínské praxi*. Praha: Grada Publishing; 2020, 83-96. ISBN 978-80-247-3967-0.
 37. Aviram J, Pud D, Gershoni T, Schiff-Keren B, Ogintz M, Vulfsons S, et al. Medical cannabis treatment for chronic pain: Outcomes and prediction of response. *Eur. J. Pain.* 2021;25(2):359-374.
 38. Abelev S, Warne LN, Benson M, Hardy M, Nayee S, Barlow J. Medicinal Cannabis for the Treatment of Chronic Refractory Pain: An Investigation of the Adverse Event Profile and Health-Related Quality of Life Impact of an Oral Formulation. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2022 Feb 9;5(1):20-31. doi: 10.1159/000521492. PMID: 35950052; PMCID: PMC9235063.
 39. Greis A, Larsen E, Liu C, Renslo B, Radakrishnan A, Wilson-Poe AR. Perceived efficacy, reduced prescription drug use, and minimal side effects of cannabis in patients with chronic orthopedic pain. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022;7(6):865-875.
 40. Hjorthøj C, La Cour P, Nordentoft M, Posselt CM. Cannabis-based medicines and medical cannabis for patients with neuropathic pain and other pain disorders: Nationwide register-based pharmacoepidemiologic comparison with propensity score matched controls. *Eur. J. Pain.* 2022;26(2):480-491.
 41. Žyga J. A review of studies evaluating medical cannabis for the chronic pain management. *J. Educ. Health Sport.* 2022;12(8):250-256.
 42. Ng JY, Abrams A, Pathak A, Tahir U, Jomy J. What are the experiences of patients using cannabis for pain? A systematic review of qualitative studies. *Eur. J. Integr. Med.* 2022;49:102098.