

dr n. med. Tomasz JANUS^a, dr inż. Paweł ŁUKASZCZUK^b, prof. dr hab. n. med. Krzysztof BOROWIAK^a
prof. PUM dr hab. n. med. Monika BIAŁECKA^c, prof. PUM dr hab. n. med. Anna MACHOY-MOKRZYŃSKA^{c,1}

^a Pomorski Uniwersytet Medyczny, Zakład Toksykologii Klinicznej i Sądowej
Pomeranian Medical University, Department of Clinical and Forensic Toxicology

^b Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny, Wydział Techniki Morskiej i Transportu, Katedra Inżynierii Bezpieczeństwa i Energetyki
West Pomeranian University of Technology, Faculty of Maritime Technology and Transport, Department of Safety and Energy Engineering

^c Pomorski Uniwersytet Medyczny, Katedra Farmakologii / Pomeranian Medical University, Department of Pharmacology

KORZYŚCI I NIEBEZPIECZEŃSTWA LECZNICZEGO STOSOWANIA KANNABINOIDÓW

Streszczenie

Wstęp i cel: Kannabinoidy są ligandami receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2. Ze względu na budowę chemiczną podzielono je na kilka klas, z których najwcześniej poznano tetrahydrokannabinole (THC), czyli związki pozyskiwane z marihuany i haszyszu. Dalsze badania wykazały, że fizjologicznie w organizmie człowieka także występują związki o podobnym działaniu i nazwano je endokannabinoidami. Związki te, wraz z enzymami biorącymi udział w ich syntezie i degradacji oraz z ligandami i receptorami kannabinoidowymi, tworzą endokannabinoidowy fizjologiczny układ kontroli, który odgrywa ważną rolę w neuromodulacji wszystkich neurotransmiterów biorących udział w układzie nagrody. Na podstawie badań behawioralnych na eksperymentalnych modelach zwierzęcych oraz licznych obserwacji i badań klinicznych poznano część efektów biologicznych, wywoływanych przez ligandy receptorów kannabinoidowych, co zwiększyło zainteresowanie tymi związkami w celu ich wykorzystania w modyfikacji wybranych funkcji organizmu człowieka.

Materiał i metody: Na podstawie dostępnego piśmiennictwa w pracy przedstawiono najważniejsze aspekty potencjalnego wykorzystania ligandów dla receptorów kannabinoidowych w terapii wybranych chorób, uwzględniając zarówno korzyści, jak i ryzyko ich stosowania.

Wniosek: Intensywnie prowadzone badania otwierają nowe perspektywy leczenia wielu chorób i wskazują na możliwości otrzymania nowych leków o unikalnym profilu terapeutycznym.

Słowa kluczowe: Kannabinoidy, receptory kannabinoidowe: CB1 i CB2, rola endokannabinoidowego fizjologicznego układu kontroli, budowa chemiczna i potencjalne zastosowanie ligandów receptora CB1 i CB2 w terapii.

(Otrzymano: 25.02.2016; Zrecenzowano: 27.02.2016; Zaakceptowano: 29.02.2016)

THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF CANNABINOIDS - BENEFITS AND RISKS

Abstract

Introduction and aim: Cannabinoids are known as ligands for cannabinoid receptors namely, CB1 and CB2. Due to their chemical structure they are divided into several classes, of which the earliest recognized is tetrahydrocannabinol (THC) - the derivative of marijuana and hashish. Further studies have shown that in the human body there can be found compounds - referred to as endocannabinoids - exerting a similar physiological effect to THC. These compounds - along with enzymes involved in their synthesis and degradation as well as with cannabinoid receptors and their ligands - form the endocannabinoid physiological control system playing a major role in the neuromodulation process of all neurotransmitters involved in the reward system. Based on behavioural studies carried out on experimental animal models and on the basis of numerous observations and clinical studies, a part of biological effects caused by ligands for CB1 and CB2 receptors have been discovered, which generated the interest in these compounds aiming at their use in the modification of selected functions of the human body.

Material and methods: On the grounds of the available literature, the paper has been presented the most important aspects of therapeutic potential of cannabinoid receptors ligands, taking into consideration the benefits and risks in the treatment of selected diseases.

Conclusion: Intensive studies open up new prospects for the treatment of many diseases and provide an opportunity to obtain new drugs with a unique therapeutic profile.

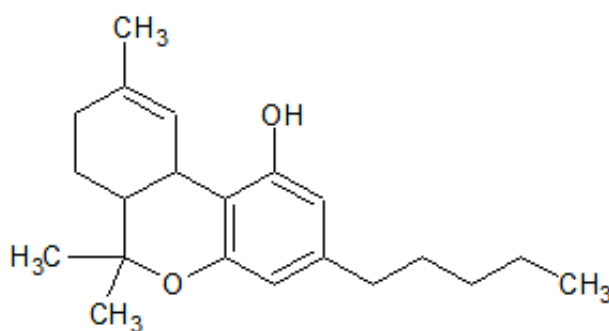
Keywords: Cannabinoids, cannabinoid receptors: CB1 and CB2, role of the endocannabinoid physiological control system, chemical structure and therapeutic potential of CB1 and CB2 receptor ligands.

(Received: 25.02.2016; Revised: 27.02.2016; Accepted: 29.02.2016)

¹ Corresponding Author

1. Wstęp

Kannabinoidy są organicznymi związkami chemicznymi, będącymi ligandami dla receptorów kannabinoidowych. Związki te można pozyskać m. in. z konopi siewnych (*ang. Cannabis sativa vel Cannabis indica*), które należą do jednych z najstarszych roślin wykorzystywanych w medycynie. Jednak dopiero w latach 60-tych XX wieku określono skład chemiczny związków czynnych konopi i nazwano je tetrahydrokanbinolami (THC) (Rys. 1). Zaliczono do tej grupy najlepiej poznane: delta-9-THC czy delta-8-THC oraz kannabigerol, kwas kannabidiolowy, kannabicyklol, kannabichromen, kannabinol i ponad 60 innych związków [8]. THC należą do rodziny meroterpenów, charakteryzują się budową tricykliczną i są pochodnymi benzopirany o 21 atomach węgla. Kannabinoidy wywołują wielokierunkowe działanie biologiczne, zarówno na ośrodkowy układ nerwowy, jak i na narządy i tkanki obwodowe, stąd zainteresowanie tymi związkami w celu ich wykorzystania w celu modyfikacji wybranych funkcji organizmu człowieka.



Rys. 1. Struktura chemiczna Δ^9 tetrahydrokannabinolu

Źródło: Opracowanie własne Autorów

Fig. 1. The chemical structure of Δ^9 tetrahydrocannabinol

Source: Elaboration of the Authors

2. Efekty działania kannabinoidów

Działanie psychoaktywne tetrahydrokanbinoli zawartych w przetworach konopi, takich jak marihuana czy haszysz, kojarzone są głównie z problemem narkomanii [2]. Najniebezpieczniejszą bowiem cechą substancji psychoaktywnych jest ich zdolność do wywołania uzależnienia, które należy traktować jako złożoną chorobę ośrodkowego układu nerwowego. Najczęściej jest to choroba przewlekła, z nawrotami występującymi nawet po długich okresach abstynencji. Ma ona związek z bezpośrednim zaburzeniem układów funkcjonalnych mózgu. Zachowanie człowieka zależy od współdziałania trzech głównych układów: układu pobudzenia (*ang. arousal*), który odpowiada za stan snu, czuwania i pobudzenie emocjonalne, układu poznawczego, czyli kognitywnego (*ang. cognition*) oraz układu nagrody (*ang. reward*), zaangażowanego we wszystkie zasadnicze zachowania związane z odczuwaniem przyjemności, na który składa się system przyjemności i system kary. Układy te pozostają ze sobą w ścisłym związku i biorą udział w powstawaniu zależności od substancji psychoaktywnych oraz od zachowań poszukiwawczych, które mają na celu zdobycie substancji uzależniających. Rozwój uzależnienia wykazuje bardzo silny związek z układem nagrody, w którym kluczowym neurotransmiterem jest dopamina - stąd nazwa teorii dopaminowej uzależnienia. Pomimo licznych kontrowersji pojawiających się pod wpływem nowych odkryć, zasadnicza rola dopaminy w układzie nagrody i w rozwoju uzależnienia nie została zakwestionowana. Co więcej, zwrócono również uwagę na modulujący wpływ układu endokannabinoidowego na układ nagrody [12].

Działanie kannabinoidów na grupy neuronów zlokalizowanych w tzw. szlaku mezolimbicznym hamuje uwalnianie kwasu gamma-aminomasłowego, powoduje odhamowanie neuronów dopaminergicznych i zwiększenie uwalniania dopaminy. Kannabinoidy mogą również zmieniać wrażliwość układu nagrody na inne związki psychoaktywne [13].

3. Odkrycie receptorów CB1 i CB2

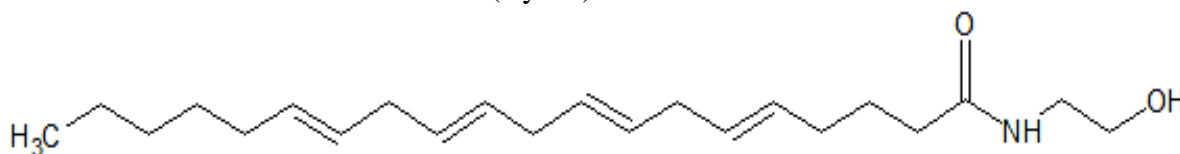
Pomimo udowodnionego działania psychoaktywnego kannabinoidów, trwają próby leczniczego zastosowania tych związków, a pierwsze z nich datowane są już od co najmniej od 4,5 tys. lat. Przełomem w badaniach nad poznaniem mechanizmu działania kannabinoidów było odkrycie specyficznych miejsc wiązania dla tych substancji, czyli receptorów kannabinoidowych. Hipoteza ich istnienia została sformułowana na podstawie obserwacji farmakologicznych, a następnie udowodniona metodami biochemicznymi i techniką radioreceptorową w latach 80-tych XX wieku. Po kilku latach intensywnych badań sklonowano pierwszy typ receptora, który oznaczono jako receptor CB1, a po około 3 latach również drugi typ receptora - CB2. Nazewnictwo takie jest zgodne z zaleceniami Międzynarodowej Unii Farmakologicznej i Podkomitetem dla Receptorów Kannabinoidowych [9]. Oba typy receptorów kannabinoidowych należą do klasy receptorów metabotropowych i posiadają po 7 pętli transbłonowych, przekazujących sygnały za pośrednictwem białek G. Rozmieszczenie receptorów CB1 i CB2 zostało opracowane przy wykorzystaniu różnych technik, takich jak badania przyłączania liganda do receptora, wykorzystanie przeciwciał przeciw odpowiednim rodzajom receptorów, autoradiografię, Northern blotting, technikę hybrydyzacji *in situ* oraz Real-Time PCR. Na podstawie wyników w/w badań stwierdzono, że największą gęstość receptorów CB1 obserwuje się w jądrach podstawy, tj. w substancji czarnej, w gałce bladej i w skorupie. Fakt ten wyjaśnia wpływ kannabinoidów na aktywność ruchową. Dużą gęstość receptorów CB1 wykryto również w warstwie komórek pozapiramidowych, a także w zakręcie zębatym hipokampa oraz w korze mózgowej, co jest skorelowane z zaburzeniami funkcji poznawczych oraz pamięci w wyniku stosowania kannabinoidów. Receptory CB1 są również bogato reprezentowane w podwzgórzu, co może być związane z hipotermią związaną z działaniem kannabinoidów. Ponadto znaczącą reprezentację tego rodzaju receptorów stwierdzono również w substancji szarej okołokanałowej, która odgrywa ważną rolę w skomplikowanym procesie przekazywania bodźców bólowych. Pomimo, że receptory CB1 zlokalizowano głównie w strukturach ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza w hipokampie, prążkowie, substancji czarnej i mózdzku, a więc w rejonach odpowiedzialnych za pamięć, sen i czuwanie, emocje, koordynację ruchów i postawę ciała. Okazało się, że receptory te zlokalizowane są także w narządach obwodowych, takich jak: serce, płuca, przewód pokarmowy, grasica, pęcherz moczowy, macica, łożysko, jądra, nasieniowody oraz tkanka tłuszczowa, a nawet w komórkach układu immunologicznego. Receptory CB2 zlokalizowane są przede wszystkim w układzie immunologicznym, a więc w migdałkach, w śledzionie i w różnych liniach komórkowych układu immunologicznego, szczególnie na limfocytach, komórkach NK (*ang. natural killers*) oraz na monocytach, makrofagach, mastocytach i komórkach mikrogleju [13].

Podstawą działania biologicznego kannabinoidów jest interakcja z receptorami kannabinoidowymi, których budowa, a nawet lokalizacja genów kodujących te białka, zostały do tej pory stosunkowo dobrze poznane. Przykładowo: receptor CB1 składa się z 472 aminokwasów, o wadze ok. 64 kDa. Jego *locus* genowe, to chromosom 6 w miejscu 6p14-q15. Receptory te występują głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, gdzie ich podstawową rolę jest udział w hamowaniu uwalniania neuroprzekazników. Są obecne również w obwodowym układzie nerwowym, a także mogą być również reprezentowane w innych komórkach - na przykład - w komórkach układu immunologicznego.

Receptory CB2, pomimo iż nazywane są receptorami obwodowymi, są zlokalizowane przede wszystkim w komórkach układu immunologicznego (również w tych, które występują w ośrodkowym układzie nerwowym). Ich główną rolą jest modulacja uwalniania cytokin oraz migracji komórek układu immunologicznego. W mózgu są obecne w mikrogleju, naczyniach krwionośnych oraz w niektórych neuronach. Porównując domeny transbłonowe receptora CB1 z receptorem CB2, wykazano 44-66% homologii. W dalszych badaniach nad receptorami kannabinoidowymi położono nacisk na rodzaje ligandów, czyli związków wykazujących odpowiednie powinowactwo do receptora. Dzięki odpowiedniej budowie chemicznej ligandy mogą przyłączać się do receptora, czego efektem może być jego pobudzenie (działanie agonistyczne) lub zablokowanie (działanie antagonistyczne). Interakcje ligandów z receptorami kannabinoidowymi powodują zmianę konfiguracji przestrzennej receptorów, aktywację określonych podjednostek białka G, zmniejszenie aktywności cykazy adenylowej i pobudzenie szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenem (*MAP* – ang. *mitogen-activated protein kinases*), a także pobudzenie kanałów potasowych, co zwiększa wypływ potasu z komórki oraz zmniejsza napływ jonów wapnia do komórki wskutek zmniejszenia pobudzenia kanałów wapniowych [7].

4. Ligandy receptorów kannabinoidowych

Na podstawie intensywnych badań wykazano, że ligandami dla omawianych receptorów mogą być nie tylko związki pochodzenia roślinnego, czyli tetrahydrokannabinole, ale również całkowicie syntetyczne analogi funkcjonalne o odmiennej budowie chemicznej (syntetyczne kannabinoidy). Istnieją także związki endogenne, występujące fizjologicznie w organizmie człowieka, zwane endokannabinoidami. Pierwszy taki endogenny związek zidentyfikowano w 1992 roku i nazwano anandamidem (Rys. 2).



Rys. 2. Budowa chemiczna anandamidu

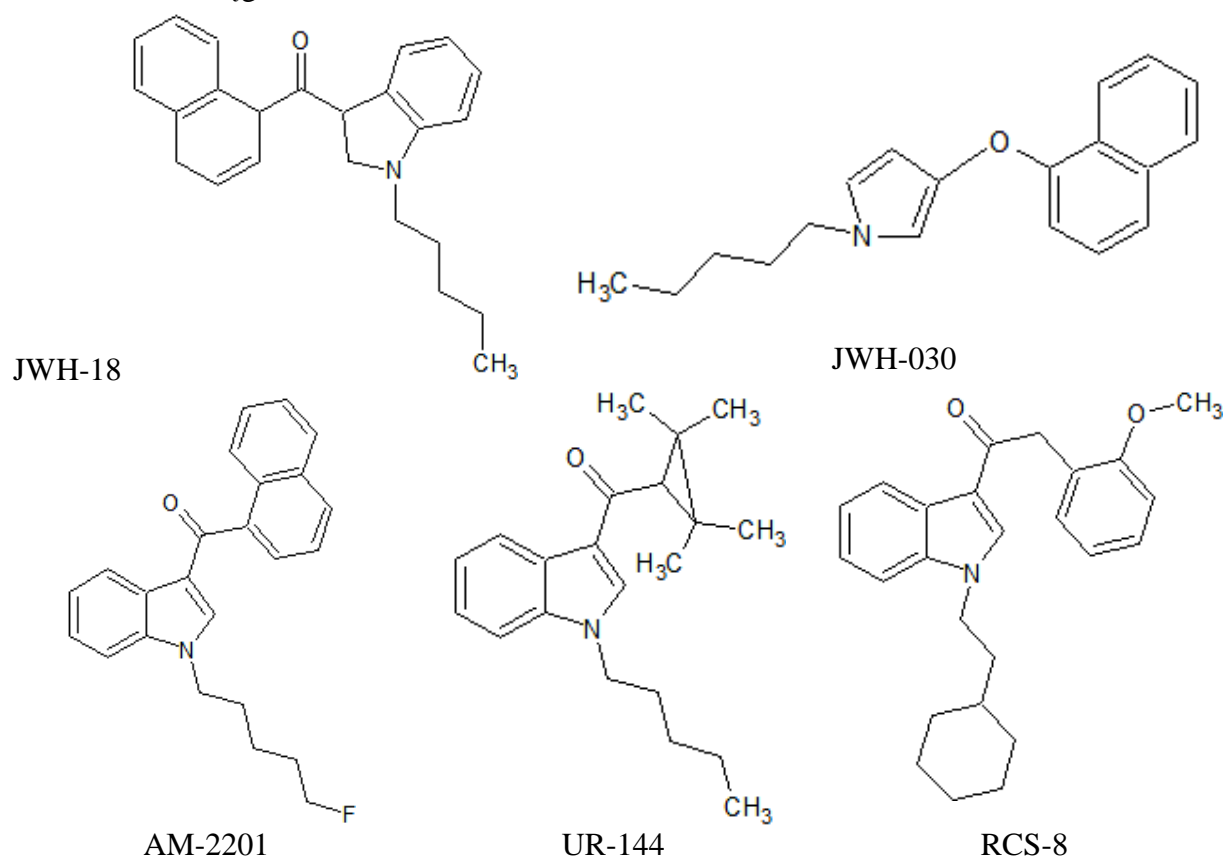
Źródło: Opracowanie własne Autorów

Fig. 2. The chemical structure of anandamid

Source: Elaboration of the Authors

Stwierdzono, że endokannabinoidy są pochodnymi omega-6-wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Do najlepiej poznanych endogennych kannabinoidów należą amidowe, estrowe lub eterowe pochodne kwasu arachidonowego. Są to np.: arachidonoilietanolamid (AEA), 2-arachidonoiloglicerol (2-AG), eter noladyny (eter arachidonylo-glicerolowy), wirodhamina (ester kwasu arachidonowego z etanolaminą), czy N-archidonoilodopamina (NADA). Związki te różnią się między sobą stopniem powinowactwa do obu typów receptorów kannabinoidowych, siłą działania agonistycznego oraz trwałością budowy. Produkowane są „na żądanie” w postsynaptycznej błonie neuronu z prekursorów fosfolipidowych i charakteryzuje je działanie miejscowe, zatem nie są magazynowane i po wywołaniu odpowiedniego efektu biologicznego ulegają natychmiastowej degradacji. Liczne dane potwierdzają, że endokannabinoidy działają jako tzw. wsteczne przekazy [7]. Znaczy to, iż dyfundują przez szczelinę synaptyczną do receptorów kannabinoidowych zlokalizowanych w błonie presynaptycznej i hamują uwalnianie neurotransmiterów. Kolokalizacja receptorów kannabinoidowych z innymi rodzajami receptorów układu nerwowego umożliwia ich interakcje z wieloma innymi przekazykami, na przykład z dopaminą, noradrenaliną, acetylocholiną, kwasem gamma-aminomasłowym, serotoniną, kwasem glutaminowym i asparaginowym i innymi [11].

Endokannabinoidy pełnią ważną i jeszcze nie do końca poznaną rolę biologiczną, polegającą głównie na regulacji wielu procesów fizjologicznych. W zakrojonych na szeroką skalę badaniach wykazano ich udział w zjawisku antynocycypleji, czyli w hamowaniu powstawania doznań bólowych [4], w procesach uczenia się i pamięci, w kontroli stanów emocjonalnych, w patogenezie schizofrenii, w schorzeniach neurodegeneracyjnych, w zjawisku neroprotekcji, a także w regulacji pobierania pokarmu, wydzielania hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej oraz w modulacji aktywności procesów immunologicznych i reakcji zapalnych oraz procesów proliferacji komórek i ich apoptozy [5]. W ostatnich latach notuje się dynamiczny wzrost liczby związków wykazujących aktywność w stosunku do receptorów CB1 i CB2. Syntetyczne kannabinoidy, jak do tej pory, zyskały głównie popularność jako zamienniki naturalnych tetrahydrokannabinoli, objętych ustawową kontrolą prawną. Na nielegalnym rynku środków odurzających określane są jako tzw. dopalacze. Nowoprojektowane związki tego rodzaju nie mają odpowiedników wśród związków pochodzenia roślinnego, a ich budowa chemiczna jest odmienna zarówno względem naturalnych, jak i endogennych kannabinoidów (Rys. 3). Wśród licznych syntetycznych kannabinoidów wyróżnić można pięć klas związków, które pod względem wspólnego rdzenia cząsteczki chemicznej obejmują następujące struktury: naftoilindolu (JWH-018), naftoilopirołu (JWH-030), benzoilindolu (AM-2201 – znany pod potoczną nazwą: Mocarz), cyklopropanolindolu (UR-144) oraz fenyloacetyloindolu (RCS-8). Modyfikacje poszczególnych grup związków polegają na zmianie podstawników rdzennego pierścienia indolowego lub pirolowego, przy zachowaniu podstawowej struktury danej klasy, a w szczególności alifatycznego łańcucha węglowodoru o 5-6 atomach węgla.



Rys. 3. Budowa chemiczne wybranych syntetycznych ligandów receptorów kannabinoidowych

Źródło: Opracowanie własne Autorów

Fig. 3. The chemical structures of selected synthetic ligands for cannabinoids receptors

Source: Elaboration of the Authors

Pomimo odmiennej budowy chemicznej i licznych modyfikacji syntetyczne ligandy często wykazują silniejsze powinowactwo receptorowe niż związki pochodzenia roślinnego lub związki endogenne (Tab. 1).

Tab. 1 Aktywność wybranych syntetycznych ligandów wobec receptorów CB1 i CB2
Tab. 1 Activity of selected synthetic ligands for CB1 and CB2 receptors

Ligand	K_i (nM) CB1	K_i (nM) CB2	Aktywność względem CB1	Aktywność względem CB2
Δ^9 THC	41	36	Częściowy agonista	Antagonista
Anandamid	78	370	Pełny agonista	Częściowy agonista
UR-144	150	1,8	Pełny agonista	Pełny agonista
AM-1235	1,5	20,4	Agonista	Agonista
AM-2232	0,28	1,48	Agonista	Agonista

Źródło: Opracowanie własne Autorów
Source: Elaboration of the Authors

K_i - stała inhibicji wyrażona w nanomolach

5. Endokannabinoidowy fizjologiczny układ kontroli

Ligandy receptorów kannabinoidowych, receptory CB1 i CB2 oraz enzymy biorące udział w syntezie i degradacji endokannabinoidów wchodzi w skład ważnego systemu sygnalizacyjnego, który nazwano układem endokannabinoidowym (*ECS* – ang. *endocannabinoid system*) lub endokannabinoidowym fizjologicznym układem kontroli (*EPCS* – ang. *endocannabinoid physiological control system*) [14]. Istnieje wiele dowodów potwierdzających rolę układu endokannabinoidowego w neuromodulacji wszystkich neurotransmiterów (zarówno stymulujących, jak i hamujących), które biorą udział w układzie nagrody, co - jak opisano powyżej - ma zawiązek z rozwojem uzależnienia.

Właśnie z ligandami receptorów CB1 i CB2 wiązane są największe nadzieje na możliwość ich terapeutycznego zastosowania, niestety budzą również niepokój z powodu możliwości ich wykorzystywania ze wskazań pozamedycznych. Do tej pory, w wyniku intensywnych badań, agonistów receptorów kannabinoidowych podzielono na 4 klasy. Pierwszą klasę stanowią pochodne dibenzopirany, czyli delta-9 i delta-8- tetrahydrokannabinole. Do drugiej klasy zaliczono dicykliczne związki syntetyczne, o wielokrotnie większej sile działania niż THC, wykazujące działanie przeciwbólowe, a do klasy trzeciej przydzielono agonistów posiadających budowę amino alkilindolową o działaniu przeciwzapalnym. Do klasy czwartej włączono endogenne kannabinoidy, którym przypisuje się działanie anty- lub proapoptotyczne, w zależności od typu komórek, ich dojrzałości oraz właściwości kannabinoidów.

Działanie apoptotyczne endokannabinoidów wykazano w badaniach nad liniami komórkowymi glejaka, raka sutka i prostaty. Wiele badań poświęcono działaniu neuroprotektynemu kannabinoidów, które już zostało potwierdzone klinicznie i podjęto próby wykorzystania w leczeniu i prewencji udaru mózgu oraz w leczeniu urazów czaszkowo-mózgowych. Działanie to jest związane z hamowaniem uwalniania kwasu glutaminowego, ale znaczenie wydaje się mieć również antagonizm w stosunku do receptora NMDA, właściwości antyutleniające, hamowanie uwalniania tlenu azotu z komórek mikrogleju oraz blokowanie kanałów wapniowych [11].

6. Próby leczniczego wykorzystania kannabinoidów

Pomimo poszerzającej się szybko wiedzy na temat kannabinoidów, dopiero pod koniec XX wieku podjęto próby terapii wybranych chorób za pomocą agonistów i antagonistów receptorów kannabinoidowych. Najwięcej nadziei wiązano z potencjalną możliwością leczenia takich chorób, których dotychczasowa terapia jest mało satysfakcjonująca. Należą do nich np. choroby neurologiczne, takie jak: stwardnienie rozsiane, zwiększone napięcie mięśniowe typu spastycznego, choroby układu pozapiramidowego, czy choroby neurodegeneracyjne (np. choroba Parkinsona lub choroba Tourette'a), a także niedokrwienie mózgu [3]. Dużo mniejszy optymizm budzą próby leczenia kannabinoidami chorób psychiatrycznych, np. psychoz, nerwic i zaburzeń nastroju oraz zespołu zależności alkoholowej [10]. Trudności wynikają z potencjalnego działania psychoaktywnego oraz z brakiem możliwości uwzględnienia wszystkich wpływów tych związków na zaburzoną neurotransmisję. W chorobach internistycznych opisano próby wykorzystania działania hipotensyjnego, rozszerzającego oskrzela, obniżającego ciśnienie śródgałkowe, a przede wszystkim działania przeciwwymiotnego, przeciwzapalnego oraz przeciwbólowego. Kannabinoidy znoszą ból ostry i przewlekły o zróżnicowanej etiologii. Działanie to dotyczy zarówno możliwości łagodzenia bólów pooperacyjnych, nowotworowych i migrenowych, jak i bólów neuropatycznych i reumatycznych. Ponieważ problem stanowi działanie psychoaktywne tych związków, nowe możliwości otwierają się dla poszukiwań wybiórczych agonistów, które wykazywać będą efekt analgetyczny, ale pozbawione będą niepożądanych skutków ośrodkowych [1], [15]. Na podstawie badań nad rolą kannabinoidów w regulacji pobierania pokarmów, podjęto próby zastosowania ligandów dla receptorów kannabinoidowych w leczeniu anoreksji u pacjentów onkologicznych lub chorych na AIDS. W innym kierunku prowadzono badania nad zastosowaniem tych związków w leczeniu otyłości uwarunkowanej genetycznie i spowodowanej wysokokaloryczną dietą. Działanie anorektyczne było związane ze stosowaniem antagonisty receptora CB1. Lekiem takim okazał się wprowadzony na początku XXI wieku rimonabant. Były również przeprowadzone próby wykorzystania tego leku w terapii cukrzycy typu II i dyslipidemii. Jednakże ze względu na działania niepożądane działania psychiatryczne, zwłaszcza nasilenie objawów depresji i próby samobójcze, preparat ten wycofano w 2008 roku.

7. Potencjalne korzyści i niebezpieczeństwa stosowania ligandów receptorów kannabinoidowych

Terapia niekonwencjonalna zwykle budzi kontrowersje, czego przykładem są spory dotyczące leczniczego stosowania marihuany. Autorzy przytaczają tylko najpopularniejsze pozytywne i negatywne aspekty takiej terapii. Do budzących nadzieję zastosowań zaliczyć można skuteczność aktywnych składników marihuany przy zwalczaniu nudności i wymiotów podczas chemioterapii oraz w leczeniu bólu przewlekłego i stanów spastycznych, a także stosowanie w celu poprawy apetytu u chorych na AIDS. Podjęto próby stosowania tych związków w leczeniu padaczki lekoopornej oraz w celu stymulacji układu odpornościowego w walce z infekcjami oraz niektórymi zmianami nowotworowymi. Przeciwnicy medycznego stosowania kannabinoidów podkreślają niekorzystne skutki zdrowotne palenia marihuany i możliwość rozwoju uzależnienia [6].

Wiele wątpliwości wśród części badaczy budzi fakt, że marihuana jest preparatem pochodzenia naturalnego, zawierającym szereg składników aktywnych biologicznie, których wszystkich efektów działania jeszcze nie znamy. Jednakże trzeba podkreślić, że leki wyprodukowane na bazie konopi zostały już w wielu krajach zarejestrowane. Pierwsze syntetyczne THC zarejestrowano w USA pod nazwą Marinol. Innym, dostępnym na receptę m. in. w Austrii, Kanadzie, Czechach, Finlandii, Izraelu, Portugalii, Hiszpanii, we Włoszech oraz w ponad 20 stanach w USA, lekiem jest Dronabinol lub Nabilone. W Polsce również dostępny

jest preparat o nazwie Sativex, który jest stosowany w leczeniu stosowanym w stwardnieniu rozsianym.

8. Wnioski

Jako wniosek wynikający przytoczonych powyżej faktów i opinii należy podkreślić, że obecnie w terapii obowiązują wysokie standardy. Dlatego pamiętać należy, że:

- zastosowany u pacjenta lek musi być nie tylko skuteczny, ale również bezpieczny;
- w przypadku stosowania kannabinoidów nie zawsze możemy mieć taką gwarancję, zatem niezbędne są dalsze rzetelne badania;
- perspektywy wykorzystania kannabinoidów w lecznictwie są coraz szersze, a prowadzone badania wskazują na możliwości otrzymania leków o unikalnym profilu terapeutycznym.

Literatura

- [1] Croxford J. L.: *Therapeutic Potential of Cannabinoids in CNS Disease*. CNS Drugs (2003), 17, 3, 179-202.
- [2] Fratta W., Fattore L.: *Molecular mechanisms of cannabinoid addiction*. Current Opinion in Neurobiology (2013), 23, 1-6.
- [3] Glass M.: *The role of Cannabinoids in Neurodegenerative Diseases*. Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Bio. Psychiat. (2001), 25, 743-765.
- [4] Guindon J., Hohmann A. G.: *The Endocannabinoid System and Pain*. CNS Neurol. Disord. Drug Targets (2009), 8, 6, 403-421.
- [5] Guzman M., Sanchez C.: *Control of the cell survival/death decision by cannabinoids*. J. Mol. Med. (2001), 78, 613-625.
- [6] Motyka M., Marcinkowski J. T.: *Używanie pochodnych konopi. Cz. II Zastosowanie w medycynie vs. konsekwencje zdrowotne*. Probl. Hig. Epidemiol. (2014), 95, 1, 21-27.
- [7] Onaivi E. S.: *An endocannabinoid hypothesis of drug reward*. Cannabinoids (2007), 2, 3, 22-26.
- [8] Pawlak M., Łaczmanski Ł., Milewicz A.: *Rola układu endokannabinidowego i polimorfizmów genu CNR1 w powstawaniu otyłości*. Via Medica, Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii (2011), 7, 3, 192-196.
- [9] Pertwee R. G., Howlett A. C., Abood M. E., Alexander S. P. H., Di Marzo V., Elphick M. R., Greasley P. J., Hansen H. S., Kunos G., Mackie K., Mechoulam R., Ross R. A.: *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their ligands: Beyond CB1 and CB2*. Pharmacol. Res. (2010), 62, 588-631.
- [10] Pietrzak B., Dunaj A., Piątkowska K.: *Rola układu kannabinidowego w patogenezie oraz poszukiwaniu nowych możliwości farmakoterapii zespołu zależności alkoholowej*. Postępy Hig. Med. Dośw. (2011), 65, 606-615.
- [11] Rutkowska M., Jamont J.: *Rola układu kannabinidowego w fizjologii i patofizjologii ośrodkowego układu nerwowego*. Adv. Clin. Exp. Med. (2005), 14, 6, 1243-1252.
- [12] Solinas M., Goldberg S. R., Piomelli D.: *The endocannabinoid system in brain reward processes*. Br. J. Pharmacol. (2008), 154, 2, 369-383.
- [13] Strosznajder J. B.: *Neuroprotektoryjne właściwości kannabinoidów. Rola receptora CB1*. Neuroprotekcja XX Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany - pod redakcją M. Śmiałowskiej (2003), 133-141.
- [14] Szukalski B.: *Neurobiologiczne podstawy uzależnienia od narkotyków*. Farm. Pol. (2009), 65, 9, 655-664.
- [15] Williamson E. M., Evans F. J.: *Cannabinoids in clinical practice*. Drugs (2000), 60, 6, 1303-1314.