

# TEORETICKÉ PŘEDPOKLADY PRO LÉČBU KANABINOIDY U NEURODEGENERATIVNÍCH CHOROB

souborný článek

Jan Lužný<sup>1,2</sup>  
Jana Povová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická nemocnice  
v Kroměříži

<sup>2</sup>Ústav epidemiologie a ochrany  
veřejného zdraví LF OU v Ostravě

## **Kontaktní adresa:**

MUDr. Mgr. Jan Lužný, Ph.D.  
Gerontopsychiatrický ženský  
primariát  
Psychiatrická nemocnice  
v Kroměříži  
Havlíčková 1265  
774 00 Kroměříž  
e-mail: luznyj@plkm.cz

## **SOUHRN**

**Lužný J, Povová J. Teoretické předpoklady pro léčbu kanabinoidy u neurodegenerativních chorob**

Kanabinoidy jsou zajímavou skupinou látek s psychotropním, myorelaxačním, analgetickým, antiemetickým a orexigenním efektem. Paleta přírodních fyto-kanabinoidů byla rozšířena o syntetické molekuly se selektivnějším účinkem, dále pak byly popsány endokanabinoidy a jejich komplexní vliv na gabaergní a glutamatergí synapse. Právě tyto poznatky otevírají cestu k diskusím o možném medicínském využití kanabinoidů – zejména pak v léčbě neurodegenerativních chorob včetně Alzheimerovy demence. Přehledová práce shrnuje základní poznatky z farmakologie kanabinoidů i dosavadní výzkum v užití kanabinoidů v léčbě neurodegenerativních chorob.

**Klíčová slova:** fyto-kanabinoidy, endokanabinoidy, syntetické kanabinoidy, kanabinoidní receptorový systém, neurodegenerativní choroby.

## **SUMMARY**

**Lužný J, Povová J. Theoretical premises for cannabinoid treatment in neurodegenerative disorders**

Cannabinoids belong to interesting agents with psychotropic, myorelaxative, analgetic, antiemetic and orexigenic properties. Group of phytocannabinoids was enriched thanks to synthetic cannabinoids, further, endocannabinoids and their complex influence on gabaergic and glutamatergic synapses was described. This knowledge opens the door for medicinal use of cannabinoids – mainly in treatment of neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease. Review summarizes basic knowledge from pharmacology of cannabinoids as well as results of recent research of cannabinoids use in treating neurodegenerative diseases.

**Key words:** phytocannabinoids, endocannabinoids, synthetic cannabinoids, cannabinoid receptor system, neurodegenerative diseases.

## ÚVOD

Kanabinoidy jsou skupinou psychoaktivních látek izolovaných z konopí setého (*Cannabis sativa*). Rostlina patří do čeledi konopovitých (*Cannabaceae*). Jedná se o jednoletou bylinu, rostoucí do výšky až 4 metrů.<sup>1</sup> Ještě vyšší obsah kanabinoidů (zejména pak vyšší obsah kanabidiolu oproti tetrahydrokanabinolu) než u konopí setého obsahuje poddruh konopí indické (*Cannabis indica*),<sup>2,3</sup> jehož rostliny jsou tak více pěstitelsky i farmakologicky atraktivní. Rostlina je pěstována zejména pro psychotropní účinky, u některých kanabinoidů jsou dále popsány účinky analgetické, myorelaxační a antiemetické, což otevírá diskusi o možných terapeutických účincích konopí.<sup>4</sup> Běžně jsou užívány nať a listy konopí, spolu s vrcholky kvetoucích samičích rostlin (marihuana), nebo dochází k vyššímu koncentrování účinných látek do podoby pryskyřice (hašiš) a hašišového oleje. Hašiš obsahuje průměrně dvakrát více účinných látek než marihuana.<sup>1</sup> Nať konopí setého spolu s extrahovanou pryskyřicí jsou zahrnuty do seznamu IV Jednotné úmluvy o omamných látkách a jejich použití je v ČR legislativně limitováno (zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách, ve znění zákona č. 466/2004 Sb.).<sup>5</sup> V konopí bylo identifikováno kolem 500 chemických látek, 80 z nich jsou fyto-kanabinoidy (kanabinoidy rostlinného původu).<sup>6</sup>

## OBEČNÁ FARMAKOLOGIE KANABINOIDŮ

Kanabinoidy jsou látky, které jsou specificky rozpoznány kanabinoidním systémem. Dělí se na fyto-kanabinoidy (kanabinoidy rostlinného původu), endogenní kanabinoidy (kanabinoidy těla vlastní) a syntetické kanabinoidy.<sup>6,7</sup>

**Fyto-kanabinoidy (přírodní kanabinoidy)** jsou látky lipofilní povahy, chemicky řazené mezi složené acetogeniny. Nejznámějším kanabinoidem je delta-9,10-tetrahydrokanabinol (THC) a jeho trans-izomer dronabinol, který je nositelem nejvýznamnějších psychotropních vlastností. Dalšími významnými kanabinoidy izolovanými z konopí setého jsou kanabidiol (CBD), kyselina kanabidiolová, 11-hydroxy-THC, kanabichromen (CBC), kanabinol (CBN), kanabigerol (CBG), kanabigerovarin (CBGV), kanabivarin (CBV), kanabidivarin (CBDV), monomethyl ether kanabigerolu (CBGM), dimethylheptylpyran, parahexyl a další. Obsah účinných látek v pěstitelsky získávaných rostlinách je značně nekonstantní jak co do kvantity (vlastní obsah kanabinoidů), tak i kvality (proporční zastoupení jednotlivých kanabinoidů, zejména pak poměr THC : CNB).<sup>7,8,9</sup> Záleží na složení půdy, dostatku živin a hnojení, osvětlení stanoviště, klimatických podmínkách. Z tohoto důvodu je standardizované použití kanabinoidů například v rámci automedikačních snah pěstitelů konopí problematické.

**Endogenní kanabinoidy** jsou považovány za signální, tělu vlastní molekuly, s charakteristikami blízkými neurotransmiterům. Mezi nejznámější endogenní kanabinoidy patří 2-arachidonoylglycerol (2-AG) a anandamid (arachidonoyl ethanolamid, EAE). Dalšími látkami řazenými

do této skupiny jsou noladinether, virodhamin, N-arachidonoyldopamin. Endogenní kanabinoidy jsou chemicky odvozeny od základní struktury arachidonové kyseliny, která je přirozenou součástí fosfolipidů.<sup>6,7</sup>

**Syntetické kanabinoidy** byly připraveny in vitro. Jedná se o vysoce efektivní a vysoce selektivní molekuly specificky se vážající ke kanabinoidním receptorům rozdílné chemické struktury. Syntetické kanabinoidy jsou označeny zkratkami a doplněny identifikačními kódy. Mezi nejznámější z mnoha desítek patří molekuly HU-210, WIN-55, 212-2, JWH-133, CP 55, 940, SR141716A.<sup>6,7,8,9</sup>

## KANABINOIDNÍ RECEPTOROVÝ SYSTÉM

Kanabinoidy působí přes kanabinoidní systém receptorů (CBD receptory). Byly rozpoznány dvě základní rodiny těchto receptorů – CBD1 receptory (nalezeny především v CNS – kortex, bazální ganglia, limbický systém, mozeček) a CBD2 receptory (nalezeny v periferních tkáních a na mikroglíích). Jedná se o hlavní podtypy kanabinoidních receptorů, popsány byly dále non-CB1 a non-CB2 receptory, TRPV1 receptor (vanilloidový/kapsaicinový receptor).<sup>6,10</sup>

**Fyziologické funkce kanabinoidního systému** jsou komplexní, tento receptorový systém pomáhá v zajištění pohybové koordinace, chuti k jídlu, modulaci vnímání bolesti, podílí se na neuroprotektivitě a udržování homeostázy.<sup>6</sup>

**CBD1 receptory** v mozku mají řadu funkcí – účastní se zřejmě procesu neuronální plasticity, neurotransmitterové modulace a zpětnovazebních receptorových regulací mezi presynaptickými a postsynaptickými neurony, ovlivňují nocicepci, motorickou regulaci, afektivitu, dále pak zasahují do systému odměňování s přesahem do teorie vzniku a rozvoje závislostního chování.

**CBD2 receptory** se nejspíše účastní humorálních regulací a mají imunomodulační efekty.

**Kanabinoidní signální dráha** (stručný popis): Kanabinoidy aktivují CB1 receptory, následně je aktivován systém G proteinů, dochází k inhibici aktivity adenylcyklázy (a následně ke snížené aktivaci proteinkinázy A) a aktivaci mitogenem aktivované proteinkinázy. Dochází pak ke snížení intracelulárního cAMP (s druhotným vlivem na celkovou synaptickou plasticitu díky následným změnám v aktivitě proteinkinázy A, fosforylaci transkripčního faktoru CREB, změněné genové expresi neurotrofního faktoru BDNF aj.), inhibici napětově řízených vápníkových kanálů (a druhotnému snížení uvolňování neurotransmiterů) a stimulaci specifických draslíkových kanálů. Výsledkem je tedy inhibice GABA-ergní a glutamatergní neurotransmise, spolu s četným modulačním vlivem na řadu dalších neurotransmitterových systémů.<sup>6-10</sup>

**Tetrahydrokanabinol a kanabinoidní receptory** – tetrahydrokanabinol (THC, dronabinol) působí jako partiální agonista na kanabinové receptory CBD 1 a CBD 2, což vysvětluje jeho účinky afektivní (veselá až euforická nálada), senzorické (změněné či zvýrazněné vnímání

Tab. 1. Kanabinoidy a roztroušená skleróza

Autor	Design	Metodika	Intervence	Závěr
Oreja-Guevara C. (2012)	Přehledová práce	Rešerše na základě klíčových slov	–	Pozorováno snížení spasticity po selhání předchozích preparátů
Leussink VI et al. (2012)	Přehledová práce	Rešerše na základě klíčových slov	–	Pozorováno snížení spasticity po selhání předchozích preparátů
Zajicek JP et al. (2005)	Prospektivní 12 měsíců trvající, placebem kontrolovaná studie	Ashwartova škála spasticity	Podávání THC / extraktu fytokanabinoidů (N = 630)	Snížení spasticity – ovšem nízký efekt
Svendsen KB et al. (2004)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie	Pain relief score, Numerical rating score	Podávání dronabinolu (N = 24)	Byl zjištěn mírný, ale klinicky relevantní analgetický efekt u sentrální neuropatické bolesti v rámci RS
Zajicek JP et al. (2012)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie (MUSEC studie)	Category rating scale	Podávání extraktu fytokanabinoidů (N = 144)	Prokázáno snížení spasticity
Notcutt et al. (2012)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie	Carer and Subject's Global Impression of Change scales	Podávání extraktu fytokanabinoidů (nabiximoly) (N = 18)	Bylo prokázáno dlouhodobé snížení spasticity
Aragona et al. (2009)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie zaměřená na psychopatologické a kognitivní vedlejší účinky kanabinoidů	Symptom Checklist-90 Revised, Self-rating Anxiety Scale, Multiple Sclerosis Functional Composite, Vizuelní analogová škála kvality života, Multiple Sclerosis Impact Scale-29, Fatigue Severity Scale.	Podávání extraktu fytokanabinoidů (nabiximoly) (N = 17)	Nedošlo k rozvoji psychotických příznaků ani k poruchám paměti
Conte et al. (2009)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie zaměřená na neurofyziologické změny	Elektrofyziologické sledování – H-reflex, poměr vlny H/M, měření prahu a latence RIII reflexu, Vizuelní analogová škála pro hodnocení bolesti	Podávání extraktu fytokanabinoidů (nabiximoly) (N = 18)	Došlo ke snížení prahu RIII reflexu, snížení oblasti RIII reflexu, snížení skóre ve vizuelní analogové škále pro hodnocení bolesti

podnětů), derealizace, depersonalizace, změněné vnímání tělesného schématu, kognitivní (narušené krátkodobé paměti, dekoncentrace pozornosti). Mezi somatické účinky tetrahydrokanabinolu patří (zvláště při předávkování) snížení tělesné teploty, tachykardie, vazodilatace, zvýšená spotřeba kyslíku, ortostatická nebo posturální hypotenze, u nezkušených uživatelů však i riziko hypertenze, inhibice agregace trombocytů, zarudlé oči, snížení toku slz, snížení nitroočního tlaku, bronchodilatace, hyposalivace, xerostomie, změny v imunitním a hormonálním systému. Tetrahydrokanabinol je lipofilní molekulou, s vysokou afinitou k plazmatickému albuminu, erytrocytům i lipoproteidům. V plazmě tvoří volná frakce pouze 3 %.<sup>6,7</sup> Parciální agonismus tetrahydrokanabinolu na CB1 a CB2 receptorech působí však rovněž účinky anxiogenní, hypotenzivní a proarytmogenní (prodloužení QT intervalu při intoxikacích marihuany). Tetrahydrokanabinol je převážně psychotropně působícím fytokanabinoidem.

**Kanabidiol a kanabinoidní receptory** – na rozdíl od THC působí kanabidiol jako antagonist kanabinoidních receptorů, spolu s klinicky zajímavým agonistickým působením na serotoninových 5-HT1A receptorech, což podporuje hypotézu o anxiolytickém a možném antidepressivním působení kanabidiolu (podobné vlastnosti ve vztahu k 5-HT1A receptorům má běžně dostupné antidepressivum trazodon, které je ceněno pro antidepressivní a anxiolytické, hypnotické účinky spolu s nulovými metabolickými, kardiovaskulárními a sexuálními nežádou-

cími účinky). Kanabidiol má velmi nízkou afinitu ke CB receptorům, má nízkou psychotropní účinnost, ale jiné, potenciálně zajímavé klinické účinky.<sup>6,8</sup>

**Poměr obsahu obou základních kanabinoidů** (THC ku CBN) se jeví jako zásadní pro optimalizování žádoucích účinků (myorelaxačních, analgetických, antiemetických, anxiolytických a antidepressivních) oproti vedlejším účinkům kanabinoidů (psychomimetické a anxiogenní účinky). Z tohoto pohledu je lepšího poměru kanabinoidů dosaženo u konopí indického (*Cannabis indica*) než u pěstitelsky běžněji dostupného konopí setého (*Cannabis sativa*).<sup>6,9</sup> U dosud jediného registrovaného preparátu v České republice Sativex oromucoson spray (registrován Státním ústavem pro kontrolu léčiv v dubnu 2011) je poměr THC : CBN přibližně 1 : 1.<sup>11</sup>

## PŘEDPOKLADY PRO MEDICÍNSKÉ UŽITÍ KANABINOIDŮ

Kanabinoidy systematicky přitahují pozornost lékařské veřejnosti od 60. let minulého století. V neurologii je efekt kanabinoidů zkoumán u roztroušené sklerózy, kde pozitivně ovlivňuje spasticitu u pokročilých stadií onemocnění; dále pak u míšních poranění, kde byl in vitro popsán pozitivní efekt na neuronální regeneraci. Kanabinoidy jsou dále zkoumány pro léčbu neuropatické

Tab. 2. Kanabinoidy a amyotrofická laterální skleróza

Autor	Design	Metodika	Intervence	Závěr
Rossi et al. (2010)	Animální studie	Myší model amyotrofické laterální sklerózy	Stimulace CR1 receptoru pomocí syntetických kanabinoidů. Měření postsynaptického membránového napětí	CB1 receptor ovlivňuje GABAergní a glutamatergní neurotransmisi. Kanabinoidní simulace CR1 receptoru ovlivňuje GABAergní a glutamatergní nigrostriatální neurotransmisi.
Raman et al. (2004)	Animální studie	Myší model amyotrofické laterální sklerózy	Tetrahydrokanabinol	THC zpomalilo zhoršení motoriky u myší a prodloužilo délku života myší užívajících THC. Byl prokázán neuroprotektivní efekt THC. Byl prokázán antioxidační efekt THC.
Weber et al. (2010)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie	Subjektivní hodnocení četnosti a intenzity fascikulací podle vizuální analogové škály, Funkční ALS skóre, Dotazník kvality života ALSAQ-40, Dotazník kvality spánku SDQ, Dotazník pro hodnocení chuti k jídlu FAACT, Dorazník pro hodnocení deprese HADS.	THC v dávce 5 mg denně (N = 27)	Byla zjištěna velmi dobrá snášenlivost THC. Nebylo zjištěno statistické zlepšení v četnosti nebo intenzitě fascikulací.

Tab. 3. Kanabinoidy a Huntingtonova nemoc

Autor	Design	Metodika	Intervence	Závěr
Curtis et al. (2009)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie	Meření celkového motorického skóre a hodnocení výskytu chorey v Unified Huntington's Disease Rating Scale, chování a kognice – Neuropsychiatrický dotazník (NPI)	Nabilon v dávce 1 nebo 2 mg denně (N = 44)	Nabilon byl velmi dobře tolerován, neobjevily se psychotické příznaky. Došlo k nesignifikantnímu zlepšení v celkovém motorickém skóre, v míře výskytu chorey – doporučeny jsou další randomizované kontrolované studie
Consroe et al. (1991)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie	Klinické sledování závažnosti choreiformních pohybů, Cannabis side effect inventory	Kanabidiol v dávce 10 mg/kg (N = 15)	Nebyl prokázán signifikantní vliv na snížení choreiformních pohybů. Nebyly pozorovány signifikantní vedlejší účinky kanabidiolu.

bolesti, ovlivnění tikových poruch včetně Touretteova syndromu. V dalších neurologických indikacích je pak popsána schopnost kanabinoidů pozitivně ovlivnit extrapyramidovou symptomatologii (léčba dystonie, tardivních dyskinéz, Parkinsonovy choroby, Huntingtonovy choroby) nebo epileptiformní aktivitu (antikonzulzivní účinky kanabinoidů).<sup>12–20</sup>

V experimentální psychiatrii se zkoumá vliv kanabinoidů na afektivitu (ovlivnění limbického systému) a potenciální ovlivnění úzkostných poruch, deprese, úpravu spánkového cyklu. Imunomodulační účinky kanabinoidů jsou zase zkoumány u autoimunitních chorob, idiopatických střevních zánětů (Crohnova choroba), revmatoidní artritidy, psoriázy, těžkých ekzematózních kožních afekcí. Vliv kanabinoidů na snížení nitroočního tlaku je potenciálně zajímavý pro výzkum konzervativní terapie glaukomu novou generací antiglaukomatik. Kanabinoidy se mohou stát cenným doplňkem v onkologické léčbě – slibný je antiemetický účinek srovnatelný s již používanými setrony, antagonisty 5HT<sub>3</sub> receptorů, orexigenní účinek kanabino-

idů (podpora chuti k jídlu) či analgetický účinek zejména syntetických kanabinoidů. Syntetické molekuly s antagonistickým působením na CB1 receptory (rimonabant, SR141716A) je zkoumány v léčbě obezity.<sup>21–26</sup>

## KANABINOIDY U NEURODEGENERATIVNÍCH CHOROB

Přehled poznatků z výzkumu užití kanabinoidů v léčbě neurodegenerativních chorob je přinesen níže v podobě tabulek. Největší efekt léčby kanabinoidy byl pozorován v léčbě roztroušené sklerózy, kde dochází ke snížení spasticity (tab. 1). Méně přesvědčivé, nebo dokonce negativní výsledky přinesl výzkum použití kanabinoidů při léčbě amyotrofické laterální sklerózy (tab. 2), Huntingtonovy nemoci (tab. 3) a Parkinsonovy nemoci (tab. 4). Závěry výzkumu užití kanabinoidů u těchto neurodegenerativ-

Tab. 4. Kanabinoidy a Parkinsonova nemoc

Autor	Design	Metodika	Intervence	Závěr
Sieradzan et al. (1991)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie	Klinické hodnocení dyskinéz navozených levodopou	Nabilon (N = 7)	Bylo pozorováno signifikantní snížení dyskinéz navozených levodopou
Fox et al. (2002)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie	Klinické hodnocení přítomnosti a intenzity dystonií	Nabilon	Nebylo prokázáno signifikantní snížení přítomnosti a intenzity dystonií
Carrol et al. (2004)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie	Hodnocení dyskinéz navozených levodopou (UPDRS škála)	Podávání extraktu fyto-kanabinoidů (nabiximoly) (N = 19)	Nebyl prokázán signifikantní efekt na snížení dyskinéz navozených levodopou
McSherry (2005)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie	Klinické hodnocení dyskinéz	Podávání extraktu fyto-kanabinoidů (nabiximoly) (N = 17)	Nebyl prokázán signifikantní efekt na snížení dyskinéz

Tab. 5. Kanabinoidy a Alzheimerova demence

Autor	Design	Metodika	Intervence	Závěr
Eubanks et al. (2006)	Animální studie	Myší model Alzheimerovy choroby.	Podání THC. Sledování vazby THC – vazebné místo acetylcholinesterázy. Sledování vazby THC k beta-amyloidu.	THC působí jako kompetitivní inhibitor acetylcholinesterázy. THC brání agregaci beta-amyloidu.
Fakhfour et al. (2012)	Animální studie	Zvířecí model Alzheimerovy choroby – potkan.	Podání syntetického kanabinoidu WIN55212-2.	Dochází k redukcí beta-amyloidových agregátů v hipokampu. Byl pozorován neuroprotektivní vliv kanabinoidu na aktivitu PPAR gama (enzymu oxidačního stresu)
González-Naranjo et al. (2013)	Animální studie	Myší model Alzheimerovy demence.	Podání přírodních i syntetických kanabinoidů.	Kanabinoidy působí jako inhibitory acetylcholinesterázy i butyrylcholinesterázy.
Martín-Moreno et al. (2012)	Animální studie	Myší model Alzheimerovy demence transgení model amyloidového prekurzorového proteinu APP. FDG-PET vyšetření vazby kanabinoidů na beta-amyloid. Stanovení markerů zánětu (TNF, GFAP, COX-2 protein)	Podání syntetických kanabinoidů WIN 55,212-2 a JWH-133	Dochází ke snížení markerů neuronálního zánětu. Dochází ke svášení clearance beta-amyloidových shluků po aplikaci syntetických kanabinoidů.
Volicer et al. (1997)	Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie	Klinické sledování tělesné hmotnosti a poruch chování u pacientů s anorexií u pokročilé Alzheimerovy demence, sledování vedlejších účinků navozených dronabinolem	Dronabinol	Bylo pozorováno signifikantní zvyšování hmotnosti a snížení výskytu poruch chování po terapii nabinolem. Vedlejší účinky byly jen mírné (euforie, spavost, zvýšená únavnost)
Walther et al. (2006)	Pilotní observační studie	Klinické sledování vlivu dronabinolu na úpravu noční agitovanosti u pacientů s pokročilou Alzheimerovou demencí, dotazník NPI	Dronabinol (N = 6)	Došlo k signifikantnímu snížení BPSD – nepřímě-řené noční motorické aktivity

ních chorob se však vyslovují pro provedení dalších, rozsáhlejších studií a prozatím nevyklučují možnost použití kanabinoidů k léčbě těchto chorob v budoucnosti. Z Alzheimerovy choroby jsou povzbudivé výsledky u animálních modelů, kdy vlivem kanabinoidů dochází in vitro k inhibici enzymu acetylcholinesterázy (hrající významnou roli v patogenezi choroby a její léčby pomocí kognitiv), experimentální studie u pacientů prozatím nepřinášejí validní výsledky pro rutinní praxi (tab. 5).

## KANABINOIDNÍ PREPARÁTY VE SVĚTĚ A U NÁS

Kanabinoidní preparáty registrované k lékařskému použití v zahraničí a u nás jsou představeny v tabulce 6. Uveden je firmní název, dostupná léková forma, účinná látka, indikace i dostupnost preparátu v ČR (tab. 6).

Tab. 6. Kanabinoidní preparáty ve světě a u nás

Firemní název	Léková forma	Účinná látka	Indikace	Registrace v ČR
Marinol®	kapsle	Delta 9-THC dronabinol	Anorexie provázející pokročilé stadium AIDS selhávající vůči konvenční léčbě. Antiemetikum při protinádorové terapii	Ne
Cesamet®	kapsle	nabilon	Antiemetikum při protinádorové terapii selhávající vůči konvenční léčbě.	Ne
Acomplia®	kapsle	rimonabant	Antiobezikum při BMI více než 30 u diabetiků 2. typu s nedostatečnou kompenzací glykemií při metforminu/sulfonylurey	Ne
Namisol®	tableta	Delta 9-THC (dronabinol)	Spasticita u roztroušené sklerózy selhávající k předchozí léčbě. Poruchy chování u Alzheimerovy demence selhávající k předchozí léčbě. Refrakterní neuropatická a chronická bolest.	Ne
Sativex Oromucosal Spray®	orální sprej	Cannabis sativae extractum spissum	Středně těžká a těžká spasticita v rámci roztroušené sklerózy, reagující pozitivně na 4týdenní předchozí léčbu Sativexem®	Ano (dovoz ve zvláštním režimu)

## ZÁVĚR

Dosud nejpřesvědčivěji se léčba kanabinoidy prokázala u středně těžkých a těžkých stadií roztroušené sklerózy, kde pomáhá při terapii spasticity refrakterní k předchozí konvenční léčbě. Nejisté výsledky při použití kanabinoidů v léčbě jiných neurodegenerativních chorob (Parkinsonovy choroby, amyotrofické laterální sklerózy, Huntingto-

novy choroby a Alzheimerovy demence) prozatím nedovolují standardní doporučení léčby kanabinoidy u těchto chorob. Další výzkum použití kanabinoidů v medicíně a z něho plynoucí poznatky však mohou tento počáteční skepticismus za několik let zcela zvrátit.

## LITERATURA

- Jahodář L. Farmakobotanika. Semenné rostliny. 1. vyd. Praha: Karolinum; 2006.
- Tomko J, Kresánek J, Hubík J, Suchý V, Felklová M, Skyta B et al. Farmakognózia. Učebnica pre farmaceutické fakulty. 1. vyd. Martin: Vydavateľstvo Osveta; 1999.
- Devínsky F, Ďurinda J, Lacko I. Organická chémia pre farmaceutov. 1. vyd. Martin: Vydavateľstvo Osveta; 2001.
- Samuelsson G. Drugs of natural origin: a textbook of pharmacognosy. 5 ed. Swedish Pharmaceutic; 2004.
- Zákon o návykových látkách, zákon 167/1998 Sb. [online]. Dostupné z URL: <http://portal.gov.cz/app/zakony/>
- Fišar Z et al. Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. 2. vyd. Praha: Grada Publishing; 2009.
- Tkaczyk M, Florek E, Piekoszewski W. Marihuana and cannabinoids as medicaments. Przegł Lek. 2012; 69 (10): 1095–1097.
- Wilkins MR. Cannabis and cannabis-based medicines: potential benefits and risks to health. Clin Med 2006; 6 (1): 16–18.
- Bostwick JM, Reisfield GM, DuPont RL. Clinical decisions. Medicinal use of marijuana. N Engl J Med 2013; 368 (9): 866–868.
- Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. Handb Exp Pharmacol 2005; (168): 1–51.
- Údaje o registrovaném preparátu Sativex Oromucosal spray. [online]. Dostupné z URL: [http://www.olecich.cz/leky/sativex-orumucosal-spray\\_orm-spr-3x10ml\\_kod-0177555?tab=texts](http://www.olecich.cz/leky/sativex-orumucosal-spray_orm-spr-3x10ml_kod-0177555?tab=texts)
- Smith PF. Cannabinoids in the treatment of pain and spasticity in multiple sclerosis. Curr Opin Investig Drugs 2002; 3 (6): 859–864.
- Sagredo O, Pazos MR, Valdeolivas S, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoids: novel medicines for the treatment of Huntington's disease. Recent Pat CNS Drug Discov 2012; 7 (1): 41–48.
- Gowran A, Noonan J, Campbell VA. The multiplicity of action of cannabinoids: implications for treating neurodegeneration. CNS Neurosci Ther 2011; 17 (6): 637–644.
- Martínez-Orgado J, Fernández-López D, Lizasoain I, Romero J. The seek of neuroprotection: introducing cannabinoids. Recent Pat CNS Drug Discov 2007; 2 (2): 131–139.
- Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2012 Jun 13; 6: CD009270. doi: 10.1002/14651858.CD009270.pub2.
- Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. CNS Neurol Disord Drug Targets 2009; 8 (6): 403–421.
- Müller-Vahl KR. Cannabinoids reduce symptoms of Tourette's syndrome. Expert Opin Pharmacother 2003; 4 (10): 1717–1725.
- Starowicz K, Przewlocka B. Modulation of neuropathic-pain-related behaviour by the spinal endocannabinoid/endovanilloid system. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2012; 367 (1607): 3286–3299.
- Truini A, Galeotti F, Cruccu G. Treating pain in multiple sclerosis. Expert Opin Pharmacother 2011; 12 (15): 2355–2368.
- Todaro B. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10 (4): 487–492
- Marco EM, Romero-Zerbo SY, Viveros MP, Bermudez-Silva FJ. The role of the endocannabinoid system in eating disorders: pharmacological implications. Behav Pharmacol 2012; 23 (5–6): 526–536.
- Bíró T, Tóth BI, Haskó G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. Trends Pharmacol Sci 2009; 30 (8): 411–420.
- Izzo AA, Camilleri M. Cannabinoids in intestinal inflammation and cancer. Pharmacol Res 2009; 60 (2): 117–125.

25. Pinar-Sueiro S, Rodríguez-Puertas R, Vecino E. Cannabinoid applications in glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86 (1): 16–23.
26. Dunn SL, Wilkinson JM, Crawford A, Le Maitre CL, Bunning RA. Cannabinoids: novel therapies for arthritis? *Future Med Chem* 2012; 4 (6): 713–725.
27. Oreja-Guevara C. Treatment of spasticity in multiple sclerosis: new perspectives regarding the use of cannabinoids. *Rev Neurol* 2012; 55 (7): 421–430.
28. Leussink VI, Husseini L, Warnke C, Broussalis E, Harting HP, Kieseier BC. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5 (5): 255–266.
29. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, Nunn AJ, Teare LJ, Fox PJ, Thompson AJ. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (12): 1664–1669.
30. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 329 (7460): 253.
31. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG; MUSEC Research Group. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 (11): 1125–1132.
32. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler* 2012; 18 (2): 219–28.
33. Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, Pantano P, Pozzili C, Inghilleri M. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32 (1): 41–47.
34. Conte A, Bettolo CM, Onesti E, Frasca V, Iacovelli E, Gilio F, Giacomelli E, Gabriele M, Aragona M, Tomassini V, Pantato P, Pozzilli C, Inghilleri M. Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: a neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2009; 13 (5): 472–477.
35. Rossi S, De Chiara V, Musella A, Cozzolino M, Bernardi G, Maccarrone M, Mercuri NB, Carri MT, Centonze D. Abnormal sensitivity of cannabinoid CB1 receptors in the striatum of mice with experimental amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11 (1–2): 83–90.
36. Raman C, McAllister SD, Rizvi G, Patel SG, Moore DH, Abood ME. Amyotrophic lateral sclerosis: delayed disease progression in mice by treatment with a cannabinoid. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5 (1): 33–39.
37. Weber M, Goldman B, Truninger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 (10): 1135–1140.
38. Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Mov Disord* 2009; 24 (15): 2254–2259.
39. Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, Kennedy K, Schram K. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40 (3): 701–708.
40. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology* 2001; 57 (11): 2108–2111.
41. Fox SH, Kellett M, Moore AP, Crossman AR, Brotchie JM. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Mov Disord* 2002; 17 (1): 145–149.
42. Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, Parkin SG, Fox P, Wright D, Hobart J, Zajicek JP. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology* 2004; 63 (7): 1245–1250.
43. McSherry JW. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology* 2005; 64 (6): 1100.
44. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, Janda KD. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol Pharm* 2006; 3 (6): 773–777.
45. Fakhfoury G, Ahmadiani A, Rahimi-an R, Grolla AA, Moradi F, Haeri A. WIN55212-2 attenuates amyloid-beta-induced neuroinflammation in rats through activation of cannabinoid receptors and PPAR-γ pathway. *Neuropharmacology* 2012; 63 (4): 653–666.
46. González-Naranjo P, Campillo NE, Pérez C, Páez JA. Multitarget cannabinoids as novel strategy for Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res* 2013 Mar 1; 10 (3): 229–239.
47. Martín-Moreno AM, Brera B, Spuch C, Carro E, García-García L, Depgado M, Pozo MA, Innamorato NG, Cuadrado A, de Ceballos ML. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers β-amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 8. doi: 10.1186/1742-2094-9-8.
48. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12 (9): 913–919.
49. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 185 (4): 524–528.
50. Údaje o preparátu Marinol. [online]. Dostupné z URL: <http://www.drugs.com/pro/marinol.html>
51. Údaje o preparátu Cesamet. [online]. Dostupné z <http://www.cesamet.com/patient-home.asp>
52. Údaje o preparátu Acomplia. [online]. Dostupné z URL: [http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst\\_content/en/documents/assessments/asm0703-rimonabant-acomplia.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/en/documents/assessments/asm0703-rimonabant-acomplia.pdf)
53. Údaje o preparátu Namisol. [online]. Dostupné z URL: <http://www.echo-pharma.com/en/products-and-pipeline/namisol/>
54. Údaje o preparátu Sativex Oromucosal Spray. [online]. Dostupné z URL: <http://www.sukl.cz/sukl/avizo-sukl-ze-dne-18-4-2011?highlightWords=sativex>