

Konopí aneb THC, CBD, CB₁, CB₂ atp.

Jaroslav Peč

Centrum regionu Haná pro biotechnologický a zemědělský výzkum, Oddělení genetických zdrojů zelenin, léčivých rostlin a speciálních plodin, Výzkumný ústav rostlinné výroby, v. v. i., Olomouc

Předložený souhrn uvádí základní informace o fytoKANABINOIDECH a jejich vztahu k lidskému endokanabinoidnímu systému. Pozornost je zejména věnována léku Sativex®, jako jedinému léčivému přípravku s obsahem kanabinoidů registrovanému na území ČR. V závislosti na přípravku Sativex® je zhodnocen potenciál využití léčebného konopí. Jsou uvedeny indikace, nežádoucí účinky, kontraindikace a možné lékové interakce.

Klíčová slova: tetrahydrokanabinol, kanabidiol, kanabinoidní receptor, Sativex, synergismus.

Cannabis or THC, CBD, CB₁, CB₂ etc.

Presented short review introduces basic information concerning phytocannabinoids and their relation to the human endocannabinoid system. Attention is focused on Sativex®, as the only one medicinal preparation containing cannabinoids registered in the Czech Republic. Based on Sativex® are listed perspectives of medicinal cannabis. Indications, adverse effects, contraindications and possible drug interactions are listed.

Key words: tetrahydrocannabinol, cannabidiol, cannabinoid receptor, Sativex, synergism.

Prakt. lékař. 2013; 9(3): 131–134

Úvod

Znalost akronymu je v běžném lékařském životě v podstatě nepostradatelnou záležitostí. Ať již při řešení úhrad léčiv (NDSC, VUC či MFC) nebo interpretaci odborných farmakologicko-terapeutických informací (ACEI, SSRI či INR). Nejinak je tomu také v oblasti léčebného konopí, které je v posledních měsících značně mediálně skloňováno. Neznalost zkratky THC v dnešní době v podstatě neomlouvá a stala se univerzálně používanou pro něco, co je obsaženo v narkotickém konopí a způsobuje tak často zneužívané příjemné pocity a dobrou náladu, v době sociální „blbě náladu“ pravděpodobně dosti žádanou ingredienci. Pojďme si však THC představit v klinicky využitelném kontextu a přiberme jeho nepostradatelné kolegy CBD, CB₁ a CB₂. (NDSC: Nezávazná doporučená spotřebitelská cena; VUC: Věcně usměrňovaná cena; MFC: Maximální cena Ministerstva financí; ACEI: Inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; SSRI: Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; INR: International normalization ratio – vyjádření hodnoty Quickova testu)

Kanabinoidy a endokanabinoidní systém

Kanabinoidy představují skupinu sekundárních rostlinných metabolitů s typickou strukturou, které doposud nebyly nalezeny v jiných rostlinách. Jejich biosyntéza je enzymaticky kontrolována, což způsobuje jako u jiných biologicky aktivních rostlinných metabolitů tvorbu stereogenních center a specifických strukturálních znaků, které jsou významné z pohledu bio-

logické aktivity. Nejznámějším kanabinoidem je bezesporu Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC), který je známý především svým psychotropním působením (1). Objevování účinků, izolace kanabinoidů a určení jejich struktury je zajímavou kapitolou českých autorů, profesorů Krejčího, Kabelíka a Šantavého z Univerzity Palackého v Olomouci, kteří izolaci kanabidiolové kyseliny, některých dalších kanabinoidů a jejich antibakteriální účinky popsali již v roce 1955 a kompletní chemickou strukturu THC pak profesor Šantavý publikoval v roce 1964, bohužel však pouze v „lokálních“ Acta Universitatis Palackianae (2). Chemické složení konopné rostliny je za poslední desetiletí významně prozkoumáno, přičemž doposud bylo objeveno přes 100 kanabinoidních struktur. Jednotlivé kanabinoidy jsou rozdělovány do 11 podskupin, podle podobnosti v chemické struktuře, např. typ: kanabichromenový, kanabidiolový, kanabinolový či tetrahydrokanabinolový. Celý mix přírodních kanabinoidů, neboli fytoKANABINOIDŮ, představuje důležitou skupinu sekundárních metabolitů s významnou biologickou aktivitou v mnoha oblastech. Jedním z podstatných kanabinoidů v této široké škále chemických struktur je právě také CBD neboli kanabidiol, jehož účinky jsou v mnoha ohledech antagonistické THC a navíc vyniká dalšími specifickými vlastnostmi (3).

Díky izolaci a charakterizaci fytoKANABINOIDŮ byl v roce 1988 objeven endokanabinoidní systém (ES), s receptorem označeným CB₁, tedy kanabinoidní receptor 1. Ten byl nej-

prve objeven v centrální nervové soustavě, ale pozdějšími výzkumy bylo jeho umístění rozšířeno v podstatě do všech částí lidského těla. Heterogenní rozmístění CB₁ receptorů je pak zodpovědné za účinky pouze v místech lokalizace. V roce 1993 byl dále objeven druhý typ receptoru (CB₂), a to především na imunitních buňkách a posléze také v centrální nervové soustavě. Dále je popisována existence CB₃ receptoru s označením GRP55, u kterého je rovněž předpokládán vztah k řadě fyziologických procesů. Exogenně podávané fytoKANABINOIDY umožnily průzkum kanabinoidních (CB) receptorů a tím odhalení tělu vlastních látek, působících jako agonisté na CB receptorech. U objevu těchto látek stál také Čech, pokračovatel olomoucké tradice, profesor Lumír Ondřej Hanuš, který s kolegou Anthony Devanem objevili endogenní kanabinoid anandamid. Doposud bylo identifikováno několik dalších endokanabinoidů (např. 2-arachydonoylglycerol, O-arachidonoyl ethanolamin, N-arachidonoyldopamin), byly charakterizovány systémy jejich tvorby a degradace a identifikovány tak možné zásahy pro potenciální farmakoterapeutické ovlivnění ES (4).

I když by se mohlo zdát, že šifra „THC, CBD, CB₁, CB₂“ je již vyřešenou, opak je pravdou. Různá biologická aktivita fytoKANABINOIDŮ v přírodním konopném mixu a tím různorodé ovlivnění lidského endokanabinoidního systému budí nemalý zájem z pohledu ovlivnění řady závažných chorob, které často současná medicína neumí účinně léčit.

Sativex® a klinické využití kanabinoidů

Současným jediným registrovaným léčivem s obsahem kanabinoidů na území ČR je Sativex®. Je registrován pro zlepšení symptomů u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou spasticitou způsobenou roztroušenou sklerózou. Další registrovanou indikací na území Kanady je doplňková analgetická léčba u pokročilých stadií rakoviny a dále pro úlevu od neuropatické bolesti v souvislosti s roztroušenou sklerózou, která je registrována také v Izraeli. Sativex® je standardizovaný extrakt z konopí, tedy fytopreparát s definovaným množstvím dvou hlavních kanabinoidů THC a CBD. Extrakce konopných květenství a listů je pro tento účel zajištěna kapalným oxidem uhličitým za podmínek superkritické fluidní extrakce. Rozpustnost kanabinoidů ve vodě je značně omezena, a proto také Sativex® využívá 50% (v/v) etanolickeho roztoku pro zabránění technologických inkompatibilit. Preparát je aplikován na sliznici úst, která svým bohatým prokrvením umožní rychlejší nástup účinku léku, což je u úlevové léčby limitujícím faktorem. Čistě perorální podání by vedlo k opožděnému nástupu účinku z důvodu pozdějšího vstřebávání a výraznému first pass jaternímu metabolismu, na druhou stranu inhalační podání vede k výraznějším plazmatickým koncentracím s vyšším potenciálem překročení individuální tolerované dávky a vzniku nežádoucích účinků. Aplikací jednoho stříku (100 µl) Sativexu® na ústní sliznici dojde k administraci 2,7 mg THC a 2,5 mg CBD. Úlevová dávka je pod

lékařským dohledem vytitrována s doporučeným denním maximem 12 vstříků. Mezi jednotlivými vstříky má být dodržen 15minutový odstup, což odpovídá době nástupu účinku jednotlivě podané dávky. V udržovacím období může pacient aplikovat u něj stanovenou maximální dávku během celého dne, podle své individuální odpovědi a snášenlivosti. Průměrná dávka odpovídá 8 vstříkům za den a jednotlivé vstříky by měly být aplikovány na různá místa ústní sliznice. Rovněž je nutné dodržovat vztah k potravě, která zvyšuje absorpci a dochází tak ke zvýšení C_{max} 1,6násobně u THC a 3,3násobně u CBD, v porovnání s podáním na lačno (5, 6). Možnost kontroly dávkování je významným pozitivním faktorem pro klinickou praxi, oproti diskutovanému využití konopné drogy, kde použití rostlinného materiálu a inhalační podání vnáší výraznější variabilitu v podané dávce. Z pohledu nežádoucích účinků, kontraindikací a interakčního potenciálu konopí a kanabinoidů s ostatními léčivy lze s výhodou využít oficiální SPC Sativexu® (tabulka 1). Řadu nežádoucích účinků lze rovněž odvodit z nezákonného rekreačního užívání marihuany, kdy psychotropní účinky bažené rekreačními uživateli jsou pro pacienty nežádoucí. Psychotropní účinky jsou spolu s léčebnými navázány na CB receptory (zejména CB₁) a doposud se obě složky nepodařilo oddělit. Je důležité rovněž vyzdvihnout současné podávání etanolu v dávce 0,04 g v jednom vstříku, tedy asi 0,5 g v doporučené maximální denní dávce. Tím, že je Sativex® standardizovaný konopný extrakt, lze řadu údajů interpolovat

i na potenciální uživatele léčebného konopí, s odlišnostmi v aplikační formě. Je ovšem nutné vzít v úvahu, že na českém trhu neexistuje standardizovaný rostlinný materiál, jako např. v Holandsku nebo Izraeli, což neumožňuje standardizaci dávky. V případě umožnění léčebného podávání konopného materiálu formou vaporizace, perorální aplikací (např. jako součást jídla) nebo ve formě odvaru, je nutné také vzít v úvahu variabilitu podané dávky v důsledku jednotlivých způsobů podání (tabulka 2). Všeobecně je u kanabinoidů popisována značná variabilita ve farmakokinetických parametrech. Pacient je s využitím léčebného konopí a doporučenými aplikačními postupy schopen vytitrovat svou individuální účinnou úlevovou dávku, jak je známo ze zahraničních zkušeností, ovšem lékař je odkázán pouze na odhad podávané dávky. Rovněž riziko překročení individuálně tolerované dávky z důvodu nestandardního rostlinného materiálu (bylo by minimalizováno v případě zavedení legálního léčebného konopí) nebo různých aplikačních způsobů (např. inhalační návyky) je vyšší v porovnání s využitím Sativexu®. Jako validní zdroj přehledných informací lze pak využít materiály o léčebném konopí ze zemí, kde je tento způsob léčby legalizován, zejména pak z holandských, izraelských či kanadských zkušeností (7, 8, 9, 10). Rovněž je důležité brát v potaz vývoj nových lékových forem a způsobů podání, jako např. perorálně podávaný Namisol® (tabulka 2), nebo další potenciální aplikační cesty (např. transdermální) (11, 12). Velký potenciál do budoucna je rovněž spatřován v ovlivnění

Tabulka 1. Nežádoucí účinky, kontraindikace a interakce, vztaženo na Sativex® (5)

Nežádoucí účinky	Kontraindikace a upozornění	Interakce
Závratě, únava, mdloby. Úzkost, iluze, změny nálady. Dezorientace, halucinace, bludy, euforická nálada. Amnézie, poruchy pozornosti, poruchy paměti. Gastrointestinální potíže. Lokální reakce v místě aplikace – pálení, bolest, dyskomfort, vředy, poruchy chuti. Ovlivnění tepové frekvence a krevního tlaku v počátcích užívání.	Osobní nebo rodinná anamnéza schizofrenie; podezření na jiné psychotické onemocnění; těžká porucha osobnosti či jiné závažné psychiatrické onemocnění. Kojení. Nutná obezřetnost u pacientů trpících epilepsií. Řízení motorových vozidel a obsluha strojů. Legální rizika při cestách do zahraničí.	Farmakokinetické interakce s enzymovými induktory a inhibitory na CYP 450 3A4. Zvýšené riziko pádu či jiného poranění při kombinaci s léčivými ovlivňujícími svalový tonus a sedativními léčivy.

Tabulka 2. Porovnání hlavních aplikačních forem (5, 11, 17, 18, 19)

Perorální podání ■ Měkké želatinové tobolky (Marinol®) ■ Namisol® ■ Odvar (jiný profil obsahových látek) ■ Součást pokrmu	Obecně pomalý nástup účinku: T_{max} 1–5 hod. Pomalá absorpce, degradace v žaludku, výrazný first pass jaterní metabolismus. Výrazná variabilita biologické dostupnosti: 4–20%. Marinol: T_{max} 1–2 hod, biologická dostupnost 10–20%. Namisol®: nová léková formulace využívající technologie Alitra™ – zlepšení vstřebávání lipofilních sloučenin s využitím emulzifikace. Výhodnější farmakokinetický profil: nástup účinku v rozmezí 0,5–1 hod, T_{max} 1–2 hod.
Inhalační podání ■ Kouření ■ Vaporizace	Rychlý nástup účinku: T_{max} 9 min. Výrazné omezení first pass jaterního metabolismu. Významná variabilita biologické dostupnosti dle způsobu inhalace: 2–56%. Výhodnější využití vaporizéru.
Bukální podání ■ Sativex®	Nástup účinku již do 15 min proti čistě perorálnímu podání, T_{max} 60 min dle SPC, dle autorů Karschner et al. T_{max} 3,3–4 hod, odpovídající perorálnímu podání. Redukce first-pass jaterního metabolismu a tím zlepšení biologické dostupnosti.

biosyntézy, degradace či transportu tělu vlastních endokannabinoidů (13).

Farmakologické souvislosti

Symptomy doprovázející roztroušenou sklerózu, jako jsou spasticita, bolest a další neurologické obtíže, vznikají ztrátou homeostatické kontroly neurotransmise v důsledku poškození nervových vláken a přenosu vzruchu. Strategická pozice CB_1 receptorů na centrální i periferní úrovni a retrográdní modulace přenosu signálu jsou zodpovědné za regulaci excitatorních podnětů a tím je umožněna kontrola neurologických obtíží. Procesy na úrovni regulace přenosu signálu jsou charakterizovány jako krátkodobá a dlouhodobá synaptická plasticita a v mnoha ohledech endokannabinoidní systém vystupuje jako nadřazený regulátor řady neuromediátorových procesů.

Farmakologicky je vysvětlována účinnost Sativexu®, respektive obsažených kanabinoidů právě působením na CB receptory. Jako hlavní terapeutická látka působí THC s agonistickým účinkem na CB_1 receptory, jehož účinek je vysvětlován retrográdním potlačením glutamátové excitotoxicity, jako náhrada za ztrátu GABAergních inhibitorních interneuronů. V této souvislosti je také uvažováno o formě neuroprotektce, která je pozitivní ve vztahu k rozvoji onemocnění. Rovněž CBD sehrává určitou úlohu např. při ovlivnění nežádoucích účinků způsobených aktivací CB_1 receptoru (úzké terapeutické rozmezí THC) nebo účinek na CB_2 receptory, a i když prozatím není podrobně určena jeho další biologická aktivita, jedná se o velice perspektivní látku (pravděpodobně dochází i k ovlivnění nekanabinoidních systémů). Dále je popisován účinek kanabinoidů na TRPV1 receptory bolesti a další receptorové systémy, u CBD je pak popisována inhibice zpětného vychytávání anandamidu a zpomalení jeho rozkladu, což vyúsťuje v prolongovaný účinek vlastních endokannabinoidů. Určitou pozitivní úlohu mohou

sehrávat také CB_2 receptory v procesu zánětu, díky jejich přítomnosti na mikrogliových buňkách, v souvislosti s autoimunním charakterem roztroušené sklerózy. Také CB_1 aktivace pravděpodobně zasahuje do tlumení autoimunitní reakce, ovšem až ve vyšších koncentracích, které již nejsou z důvodu nežádoucích účinků klinicky využitelné. V současné době jsou kanabinoidní léčiva ve vztahu k roztroušené skleróze používána jako úlevová, ovšem některé experimentální modely naznačují pozitivní úlohu i ve zpomalení rozvoje onemocnění. Účinek fytokomplexu kanabinoidů je značně rozsáhlý a v současné době je endokannabinoidní systém rozsáhle zkoumán. Ostatní účinky a potenciální indikace kanabinoidů jsou postupně vysvětlovány na základě ovlivňování CB receptorů endokannabinoidního systému, případně provázaností s ovlivněním dalších mediátorů, receptorových systémů či iontových kanálů, ovšem celkový výčet by překročil rámec zamýšleného sdělení (13, 14, 15).

Synergické působení kanabinoidů

Synergické působení obsahových látek přírodních produktů je popisován např. u jinanu dvoulaločného, kozlíku lékařského, třezalky tečkované, hlohu, a právě také u konopí a kanabinoidů. Obecně jsou popisovány různé mechanismy dosažení synergického efektu: účinek jedné látky nebo směsi na více cílů, jako jsou enzymy, receptory, iontové kanály atd.; farmakokinetické ovlivnění typu změny rozpustnosti či vstřebávání; ovlivnění toxických či nežádoucích účinků. U kanabinoidů se jedná zejména o různé ovlivnění CB receptorů a dalších receptorových systémů (TRPV1, PPRy), u kterých byla prokázána provázanost s endokannabinoidním systémem. Příklad lze uvést v působení samotného THC, který způsobuje významně vyšší riziko rozvoje psychóz, v porovnání při současném podávání THC s CBD, kde je toto riziko významně redukováno, a to právě na úrovni vzájemného ovlivnění CB_1 receptoru. Při výzkumech farma-

kokinetického ovlivnění těchto dvou základních fytokanabinoidů nebylo prokázáno vzájemné ovlivňování plazmatických hladin či biologické dostupnosti (16, 17).

Legislativní vsuvka

Legislativně je konopí diskriminováno ze zjištěných důvodů, vedoucích k zneužití jako rekreační drogy. V průběhu roku 2012 probíhala diskuze nad zavedením léčebného konopí, která vyústila v pozměňovací návrh zákonů o léčivech, o návykových látkách a o správních poplatcích (Sněmovní tisk č. 590). I když vyvstalo jistě mnoho připomínek a otázek, jak zabezpečit reálné zacházení s touto surovinou a kde ji standardizovaně získávat, došlo bezpochyby k výraznému kroku k umožnění využití konopí na území ČR a rovněž také k jeho výzkumu. Díky větě v zákoně o návykových látkách „zakazuje se pěstovat druhy a odrůdy rostliny konopí, které mohou obsahovat více než 0,3 % látek ze skupiny tetrahydrokanabinolů“ došlo totiž rovněž k absolutní prohibici výzkumu konopné rostliny (odrůdy neuvedené na seznamu povolených technických odrůd), přičemž v nové úpravě je pěstování pro léčebné a výzkumné účely umožněno. Věřím, že zpřístupnění této suroviny vědeckým účelům, umožní získání věrohodných podkladů právě i v rozvoji léčebného konopí. Rovněž využití extraktů z jakékoli zelené části, byť i technického konopí, je kontroverzní záležitostí z důvodu potenciálního obsahu tetrahydrokanabinolů a zákazu tyto látky a pryskyřici z rostliny konopí získávat. Jak je ovšem všeobecně známo, konopné masti s extraktem z konopí jsou v současnosti úspěšně lidově používány, naneštěstí však mimo kompetenci lékárny, která jako jediné zařízení může objektivně zajistit přípravu kvalitních individuálně vyráběných produktů. I když by byl obsah THC v dermatologických produktech připravených z technických odrůd konopí výrazně zanedbatelný, zákonná úprava je zdá se v této otázce striktně nekompromisní.

Tabulka 3. Nejčastější indikace léčebného konopí ve světě (7, 8, 9, 10)

	Nizozemsko	Izrael	Kanada
Indikace léčebného konopí	■ Spasticita s bolestí (roztroušená skleróza, úrazy páteře)	■ Chronická bolest	■ Artróza
	■ Nauze a zvracení (chemoterapie, radioterapie, HIV léčba)	■ Orphan diseases	■ Astma
	■ Chronická bolest (neuropatická)	■ HIV pozitivní se ztrátou tělesné hmotnosti > 10 % nebo CD4 < 400	■ Rakovina
	■ Gilles de la Touarettův syndrom	■ Zánětlivá střevní onemocnění	■ Deprese
	■ Paliativní léčba rakoviny a AIDS	■ Roztroušená skleróza	■ Úrazy hlavy
		■ Parkinsonova choroba	■ HIV pozitivní
		■ Maligní karcinomy	■ Hypertenze
		■ Psychotické epizody	■ Chronická bolest
		■ Panické ataky	■ Poruchy pozornosti
		■ Posttraumatická stresová porucha	■ Fibromyalgie
		■ Amotivační syndrom	■ Chemoterapie
			■ Úrazy páteře

Závěr

Lék Sativex® razí cestu léčebnému využití konopí cestou registrovaného přípravku, která by měla být bezpochyby prioritní z veškerých evidence-based farmaceuticko-medicínských pohledů. Je ovšem nutné neodvracet zrak od aktuální situace využití konopí k léčebným účelům na území ČR a uvědomit si, že řada lidí konopí již dnes užívá k mírnění svých potíží a tím balancuje na hranici přestupků či trestných činů. Navíc jsou tito lidé odkázáni na samopěstitelství nebo využití černého trhu. Nestálo by za to těmto lidem umožnit přístup k léku, který jim výrazně zlepší kvalitu života? Bepochyby by byli pacienti i jejich opatroující rodiny vděční za standardizovanou surovinu z lékárny v rozumném cenovém rozmezí místo nákupu zahraničních konopných semen, pěstování nebo nákupu různorodého nestandardního materiálu na černém trhu.

Grantová podpora ED0007/01/01

Centrum regionu Haná pro biotechnologický a zemědělský výzkum.

Literatura

- Flores-Sanchez JJ, Verpoorte R. Secondary metabolism in Cannabis. *Phytochemistry reviews*. 2008; 7: 615–639.
- [http://www.lf.upol.cz/menu/o-fakulte/historie-a-soucasnost/\(4.1.2013\)](http://www.lf.upol.cz/menu/o-fakulte/historie-a-soucasnost/(4.1.2013)).
- Hanuš L. Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo) cannabinoids. *Medicinal research reviews*. 2009; 29(2): 213–271.
- Mechoulam R, Hanuš L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and physics of lipids*. 2000; 108(1–2): 1–13.
- <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>; Souhrn údajů o přípravku Sativex®, datum revize textu 7. 9. 2012 (4. 1. 2013).
- <http://www.gwpharm.com/Sativex.aspx> (4. 1. 2013).
- <http://www.cannabisbureau.nl/en/MedicinalCannabis/>; Information for health care professionals, verze 11. 12. 2008 (4. 1. 2013).
- <http://medicalmarijuana.ca> (4. 1. 2013).
- <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/in-foprof-eng.php>; Health Canada – Information for health care professionals, verze 9/2010 (4. 1. 2013).
- <http://www.lecebnekonopi.cz/catalogue/detail/3/54/>; Lecebne-konopi-zkusenost-z-lzraele (4. 1. 2013).
- Klumpers LE, Beumer TL, van Hasselt JGC, et al. Novel $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol formulation Namisol® has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects. *British journal of clinical pharmacology* 2011; 74(1): 42–53.
- Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philosophical transactions of the Royal Society B*. 2012; 367(1607): 3353–3363.
- Baker D, Pryce G, Jackson SJ, Bolton C, Giovannoni G. The biology that underpins the therapeutic potential of cannabis-based medicines for the control of spasticity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2012;1(2): 64–75.
- Battista N, Di Tommaso M, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2012; 6: 1–7.
- Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical transactions of the Royal Society B*. 2012; 367(1607): 3364–3378.
- Wagner H. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Fitoterapia*. 2011; 82(1): 34–37.
- Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, Wright S, Huestis MA. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta 9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clinical chemistry*. 2011; 57(1): 66–75.
- Huestis MA. Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chemistry & biodiversity* 2007; 4: 1770–1804.
- <http://www.marinol.com>; Prescribing information (4. 1. 2013).

Článek přijat redakcí: 15. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2013

PharmDr. Jaroslav Peč, Ph.D.

*Centrum regionu Haná pro biotechnologický a zemědělský výzkum, Oddělení genetických zdrojů zelenin, léčivých rostlin a speciálních plodin
Výzkumný ústav rostlinné výroby, v.v.i.
Šlechtitelů 11, 783 71 Olomouc
pec@genobanka.cz*
