

# Potenciální léčebné využití kanabidiolu (CBD) z konopí setého

Jana Karlíčková

Katedra farmaceutické botaniky, FaF UK v Hradci Králové

Předložený článek seznámí čtenáře s některými pojmy souvisejícími s technickým konopím a dále je zde uveden souhrn farmakologických účinků kanabidiolu (CBD) včetně několika dalších kanabinoidů a jejich potenciálu pro možné využití.

**Klíčová slova:** technické konopí, kanabidiol, účinky, využití.

## Potential therapeutic use of cannabidiol (CBD) from *Cannabis sativa*

The present article informs readers with some terms associated with industrial hemp and so the summary of pharmacological effects of cannabidiol (CBD) is introduced here including several next cannabinoids and their potential for possible use.

**Key words:** industrial cannabis (hemp), cannabidiol, effects, use.

Konopí seté (*Cannabis sativa* L.) z čeledi konopovitých (Cannabaceae), rostlina využívaná už od starověku v ajurvédské a čínské medicíně především pro své analgetické a anestetické účinky, se záhy rozšířilo i na západ (např. Asyřané ji využívali jako kadidlo, Skytové inhalovali výpary z horkých kamenů při rituálech). Přes britskou armádu se konopí dostalo z Indie a Egypta do Evropy. Z počátku se využívalo k léčbě neuralgií, migrén, spasmů, ale postupem času se začalo zneužívat, a to vedlo k jeho zákazu. Ačkoliv bezprostřední účinky intoxikace jsou velmi dobře známy, dlouhodobé účinky jsou tématem diskuzí (1).

Jedná se o všestranně využitelnou rostlinu. Stonek poskytuje vlákna pro textilní průmysl. Semena jsou zdrojem oleje obsahujícího omega-6 a omega-3 nenasycené mastné kyseliny (v poměru 3:1) s podstatným zastoupením gama-linolenové kyseliny a dalších mastných kyselin. Olej se využívá zejména v potravinářství, farmacii i kosmetice a je uveden v Českém lékopise 2017 (*Cannabis sativae* oleum – mastný olej získaný extrakcí zralých plodů druhu *Cannabis sativa* L. oxidem uhličitým) (2).

„Technické konopí“, někdy také označované jako „průmyslové konopí“, je v České republice (ČR) charakterizováno jako druh či odrůda, která je evidována v katalogu odrůd a jejíž obsah látek ze skupiny tetrahydrokanabinolů nepřesahuje 0,3 % a je používáno pouze k účelům průmyslovým, technickým a zahradnickým. Není u něj potřeba povolení k zacházení s návykovými látkami. Pro pěstování na celkové ploše větší než 100 m<sup>2</sup> je třeba splnit ohlašovací povinnost (místně příslušnému celnímu úřadu podle místa pěstování) dle § 29 zákona č. 167/1998 Sb., o návykových látkách.

Podle vzájemného poměru THC ( $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol) a CBD pomocí HPLC metody jsou popsány čtyři základní chemotypy: chemotyp III (zvaný „fiber“ či technický) obsahuje zejména CBD a CBDA (kanabidiolová kyselina) a THC < 0,5 %, a není tedy psychoaktivní (3).

V konopí (v květenstvích a listech) najdeme významné specifické látky nazvané kanabinoidy neboli fyto-kanabinoidy. Jedná se především o THC, CBD, kanabinol, kanabichro-

men, kanabigerol a kanabidiolovou kyselinu (Obr. 1). Dalšími neméně významnými obsahovými látkami jsou také THC-karboxylové kyseliny, terpenoidy (beta-karyofylen (BCP) a limonen) a flavonoidy (4, 5).

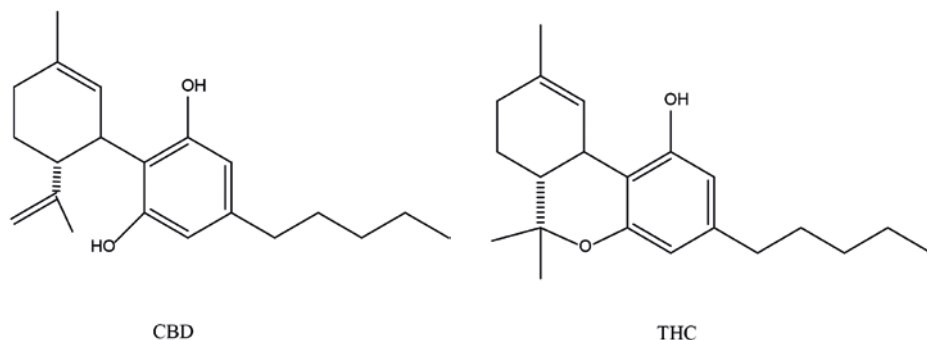
Na identifikaci struktur a studiu účinků fyto-kanabinoidů se významně podíleli čeští vědci Šantavý, Kabelík, Krejčí a dále v tom pokračuje profesor Hanuš. Doposud bylo v konopí nalezeno více než 560 látek (6).

Na základě nalezení fyto-kanabinoidů byl v roce 1988 objeven endokanabinoidní systém (ECS) zahrnující kanabinoidní receptor 1 (CB<sub>1</sub>), který byl nejprve nalezen v centrální nervové soustavě (CNS) a později ve všech částech lidského těla. V roce 1993 byl objeven druhý typ kanabinoidního receptoru (CB<sub>2</sub>) na imunitních buňkách a v CNS. Na rozdíl od CB<sub>1</sub> receptoru není spojen s psychotropními jevy, takže CB<sub>2</sub> selektivní agonisté jsou vhodné pro stimulaci imunity bez nežádoucích psychických následků. GRP55 (G protein-coupled receptor 55), označovaný někdy také jako kanabinoidní CB<sub>3</sub> receptor, byl popsán až v roce 1999, objeven



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jana Karlíčková, Ph.D., karlickova@faf.cuni.cz  
Katedra farmaceutické botaniky, FaF UK v Hradci Králové  
Akademika Heyrovského 1203/8, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2019; 15(4): 227–230  
Článek přijat redakcí: 30. 10. 2019  
Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2019

**Obr. 1.** Chemická struktura – CBD a THC


v hipokampu a zatím však jeho funkce není ještě dostatečně prozkoumána. Je známo, že kanabinoidy účinkují i přes nereceptorové systémy. Synergické působení kanabinoidů bylo prokázáno při současném použití THC s CBD, kdy riziko rozvoje psychózy bylo díky přítomnosti CBD redukováno, neboť obě látky vzájemně ovlivňují  $CB_1$  receptory (7).

Endogenní aktivátory kanabinoidních receptorů se označují jako endokanabinoidy (např. anandamid) a tvoří si je lidský organismus sám.

Z parafarmaceutik na našem trhu s obsahem „technického“ konopí najdeme konopnou mast a konopný olej obsahující CBD (do 2 %) a v malém množství CBC (kanabichromen), CBG (kanabigerol) a CBN (kanabinol). Na trhu se objevují nápoje i sladkosti s CBD. Pokud však máme na mysli CBD konopný olej (tj. olej s obsahem CBD), tak tam je obsah CBD 10–15 %, je však vyroben přidáním CBD, který byl získán extrakcí květů olejem.

CBD konopný olej je v mnoha zemích světa legální a jeho použití relativně bezpečné (5).

Jediným registrovaným léčivem s obsahem kanabinoidů v ČR je Sativex, který obsahuje THC a CBD v poměru 1 : 1. Ze závěrů testování vyplynulo, že ho lze použít pro pacienty s roztroušenou sklerózou (RS), kteří trpí spasticitou nedostatečně ovlivněnou standardní léčbou. Zneužívání v této indikaci se jeví jako nepravděpodobné. Sativex byl v ČR registrován v r. 2011 právě pro léčbu spasticity u RS. Jídlo ovlivňuje jeho vstřebávání a dochází tak ke zvýšené absorpci ( $C_{max}$  1,6násobně u THC a 3,3násobně u CBD) v porovnání s podáním na lačno (7, 8).

Kanabidiol (anglicky cannabidiol, CBD) byl poprvé izolován v roce 1940 a v 90. letech minulého století začal být studován jako psychoaktivní látka s terapeutickými účinky (6).

Mechanismus jeho účinku je komplexní a není přesně znám. Molekula CBD se chová jako

„specifické“ léčivo interagující s několika nekannabinoidními systémy, ale i s receptory, iontovými kanály, enzymy a transportéry. CBD moduluje aktivitu mnoha buněčných struktur, zejména  $CB_1$  receptorů. Účinky CBD na intracelulární úrovni jsou široce závislé na  $CB_1$  receptorech. CBD reguluje tok vápníku, mění jeho intracelulární zásoby i hladinu cestou antagonismu mitochondriálních napěťové řízených aniontových kanálů. CBD aktivuje vaniloidní TRPV1 receptor (ovlivňuje mechanismus akutní bolesti), také GRP55 receptor (kanabinoidní rcp) a 5-HT1A receptor (serotoninové rcp), a naopak inhibuje vstřebávání anandamidu. CBD je schopen ovlivňovat několik proteinových komplexů, a to PPAR $\gamma$  (receptor stimulující proliferaci peroxizomů),  $CB_2$  rcp a výše zmíněné receptory (9). Struktura kanabidiolu se na rozdíl od kanabinolu (bude dále zmíněn) liší přítomností další hydroxylové skupiny na uhlíku C1'. Významným faktem je, že jím způsobené fyziologické účinky nastávají prostřednictvím vaniloidních receptorů (10).

Pro doplnění uvádím příklady rostlin, kde se vyskytuje také vazba na kanabinoidní receptory. Vazba na  $CB_2$  rcp byla popsána u alkylamidů, které mají účinky protizánětlivé, antioxidační a antimikrobiální, pocházející z rostlin *Echinacea* a *Zanthoxylum* (sečuánský pepř) nebo u polyfenolů s antioxidačními a protizánětlivými účinky z rodu *Magnolia*. Vazba na  $CB_1$  rcp je pravděpodobná u kurkuminoidů s protizánětlivými a antinociceptivními účinky z rostliny *Curcuma* (5).

CBD má antinociceptivní, antiepileptický, anxiolytický, antidepresivní, neuroprotektivní, a protizánětlivý účinek. Lze ho použít k léčbě závislosti a při zánětlivých kožních procesech (např. atopické dermatitidy či psoriázy) (9).

Z předešlého výčtu účinků logicky vyplývá jeho hlavní využití k léčbě bolesti a při neurologických problémech různých typů.

V článku o neurologických aspektech je zmíněno, že CBD má protizánětlivé a antioxidační účinky a s tím souvisí farmakologický přístup k němu jako k neuroprotektivu. Provedené preklinické studie na antioxidační aktivitu předčily očekávání, které pramenilo ze znalostí jeho chemické struktury. V přehledovém článku italského kolektivu autorů jsou shrnuty v přehledné tabulce preklinické a klinické studie vlivu CBD na epilepsii, Parkinsonovu, Alzheimerovu, Huntingtonovu chorobu, roztroušenou sklerózu, amyotrofickou laterální sklerózu a mozkovou ischemii provedené na zvířatech i lidech včetně uvedené dávky použitého množství CBD v konkrétní indikaci a mechanismu účinku. V závěru je konstatováno, že CBD lze použít pro široké spektrum terapeutických účinků, včetně neuroprotektivních, a to při různých patologických stavech. Lze ho použít i při refrakterní epilepsii u dětí a mladistvých, ale bylo by třeba ještě provést další studie na větším počtu pacientů k potvrzení tohoto účinku (11).

V souborném článku od italských autorů je podrobně popsáno použití CBD u psychiatrických poruch s ohledem na jeho účinnost a bezpečnost, a to jak při použití samotného CBD, tak v kombinaci s jinými léčivy. V úvodu je připomenuto, že má široké uplatnění včetně chronické bolesti. Vybrané studie (v počtu 190) zahrnovaly randomizované kontrolované studie (RKS) vyhodnocující účinek CBD ve škále psychopatologických podmínek: psychóza, úzkost, poruchy nálady nebo jiné psychiatrické problémy, např. posttraumatický stres, spaní, chorobná chuť k jídlu. Výsledkem prověření těchto mnoha studií je zjištění, že CBD je vhodné použít pro léčbu specifických psychiatrických poruch, jako jsou chronické psychózy a úzkosti. V závěru je konstatováno, že je nutno dále prověřovat CBD ve studiích typu RKS, aby bylo možné lépe vyhodnotit, při jakých indikacích u akutních i chronických psychiatrických poruch ho lze použít (12).

V dvojité zaslepené RKS provedené na 198 pacientech (věkové rozmezí 18–50 let) v Kolíně nad Rýnem bylo zjištěno, že CBD má schopnost nepřímo zvýšit hladiny anandamidu v séru inhibicí FAAH (hydrolasa amidu mastných kyselin) a tento účinek je spojený se snížením psychotických příznaků v souladu s „anandamidergní hypotézou“ (13, 14).

V dalších letech se objevilo nové pole výzkumu díky vědcům Mechoulamovi a Hanušovi, kteří se věnovali určování struktur a stereochemii hlavních kanabinoidů, ale i syntetickým analogům CBD. Ve studii na imunologickou aktivitu byl testován dimethyl-heptyl-kanabidiol (DHM-CBD, také známý jako HU-219), analog CBD, který je znám pro svůj anxiolytický účinek srovnatelný s CBD. Obě látky v mikromolární koncentraci snižují aktivitu NF- $\kappa$ B (nukleární faktor kappa B – ovlivňuje expresi genů pro imunitu), a to bez cytotoxických účinků (15).

V dalším souborném článku o CBD a jeho analogích je shrnuto velké množství provedených studií na zánětlivá onemocnění, u nichž se projevil pozitivní účinek CBD. Jednalo se např. o kolitidu, revmatoidní artritidu, beta-amyloidem vyvolané neurologické choroby, akutní plicní embolii, ischemicko reperfúzní poškození jater, akutní encefalomyelitidu atd. (16).

Zajímavý výzkum byl proveden v letošním roce v Izraeli u dětí s autistickým spektrem chorob na hladiny endokanabinoidů, které u nich byly nízké. Do budoucna se bude pokračovat

ve výzkumu, zda by nebylo možné CBD použít k jejich léčbě (17).

CBD je znám svými imunomodulačními účinky přes aktivitu CB<sub>1</sub> a CB<sub>2</sub> rcp lokalizovanými v CNS a na imunitních buňkách. V pokusech na myších (147 kusů) bylo prokázáno, že léčba pomocí CBD snižuje zánět, a to bez ohledu na dávku CBD. Mechanismus účinku je zprostředkován ovlivněním CB<sub>1</sub> a CB<sub>2</sub> receptorů, avšak tyto receptory mohou působit u zánětu plic různě, stejně je tomu i u remodelačních procesů. Protektivní účinky CBD na zánětlivou reakci se jeví být více komplexní a celkově závislé na receptorovém agonismu (18).

Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) nyní řeší situaci ohledně CBD a jeho denní dávky. V některých zemích se v případě CBD řídí radami vydanými v dané zemi.

Jen v krátkosti je třeba se zmínit i o dalších kanabinoidech, které se jeví být zajímavé.

Kanabichromen (cannabichromene, CBC) se řadí mezi čtyři hlavní zástupce kanabinoidů přítomných v *Cannabis sativa*. Působí jako inhibitor absorpce anandamidu. Různé analogy a izomery kanabichromenu mají synergický

účinek společně s  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolem. Kanabichromen se vyznačuje protizánětlivým a antimikrobiálním účinkem (5, 19).

Kanabigerol (cannabigerol, CBG) působí opět jako inhibitor absorpce anandamidu, vykazuje účinky protizánětlivé a neuroprotektivní (5).

Kanabinol (cannabinol, CBN) vzniká v rostlině degradací THC. Je slabě psychoaktivní, proto se zdá, že by mohl být příjemnou alternativou za THC, které není u všech pacientů tak oblíbené hlavně díky svým psychoaktivním účinkům. Má sedativní účinky. V nové studii byl podáván potkaním samicím CBN (5 mg/ml), CBD (1 mg/ml) a také v kombinaci CBD/CBN (1 : 1 mg/ml nebo 5 : 1 mg/ml) při problémech s chronickou svalovou bolestí a při fibromyalgii, kde fungovaly jako periferní analgetikum bez vedlejších účinků (20).

Kanabidiolová kyselina (cannabidiolic acid, CBDA) je schopna inhibovat migraci buněk prsního karcinomu a regulovat protoonkogen c-fos a cyklooxygenasu-2 (COX-2). Díky těmto mechanismům se tedy může projevit její protizánětlivá a antikancerogenní aktivita (9).

## Závěr

Nejslibnější oblastí klinického využití kanabidiolu jsou neurologické poruchy, a to zejména pro jeho neuroprotektivní účinek. Velmi perspektivní oblastí klinického testování se jeví také imunitní onemocnění spojené s dysregulací poruchy imunity. Velký potenciál má CBD i kanabigerol u léčby kožních poruch (autoimunitních i jinak vyvolaných, např. alergie).

Molekulární mechanismy signalizace nejsou zcela známy a tento složitý proces je dán specifickým ovlivňováním receptorů kanabinoidy a jejich společným působením na mnoho molek-

ulárních cílů. Účinky na molekulární a buněčné úrovni jsou závislé na konkrétním kanabinoidu, jeho množství, způsobu aplikace a jsou lokálně i časově specifické. Účinky jsou také závislé na vzájemném poměru kanabinoidů.

Proto by bylo do budoucna vhodné zkoumat látky z konopí efektivněji na základě znění jednotlivých struktur endokanabinoidního systému a sledování jejich exprese v organismu i jejich vzájemné interakce.

Na trhu je mnoho firem nabízejících CBD olej, ale jen málo z nich udává množství THC, který je v něm přítomen. Nebezpečí tkví i v při-

tomnosti kontaminantů, jako např. polycyklických aromatických uhlovodíků, při nesprávném zpracování či pěstování.

Na závěr je nutné dodat, že léčba fyto-kanabinoidy není vhodná pro každého pacienta a nelze vždy dosáhnout žádaného účinku. Jedinci se mohou lišit zejména senzitivitou. Také se mohou u vnímavějších pacientů vyskytnout nežádoucí účinky či kontraindikace.

Je třeba provést řadu dalších preklinických a klinických studií, abychom získali přesvědčivé důkazy o účincích kanabinoidů na všechny věkové kategorie.

## LITERATURA

1. Bruneton J. Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants, 2nd edition. Intercept 1999: 445–454.
2. Český lékopis 2017, 4. díl, Grada 2017: 4714–4715.
3. Lehmann T, Brenneisen R. High performance liquid chromatographic profiling of cannabis products. J Liq Chromatogr 1995; 18(4): 689–700.
4. PDR for Herbal Medicines, 1st edition, Medical Economics Company, Inc. at Montvale 1998: 712–714.
5. Harrison J, VanDolah BA, Brent A, et al. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. Mayo Clinic Proceedings 2019; 94 (9): 1840–1851.
6. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L., Prog Chem Org Nat Prod 2017; 103: 1–36.
7. Peč J. Konopí aneb THC, CBD, CB1, CB2 atp. Prakt Lékáren 2013; 9(3): 131–134.
8. Revue České lékařské akademie 2012; 8: 27–31.
9. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, et al. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. Bio-med Res Int 2018; doi: 10.1155/2018/1691428.
10. Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. Br J Pharmacol 2001; 134(4): 845–852.
11. Mannucci C, Navarra M, Calapai F, et al. Neurological Aspects of Medical Use of Cannabidiol. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2017; 16(5): 541–553.
12. Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, et al. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. Neurotoxicology 2019; 74: 282–298.
13. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. Transl Psychiatry 2012; 2: e94.
14. Fišar Z. Endokanabinoidy. Chem Listy 2006; 100, 314–322.
15. Silva RL, Silveira GT, Wanderlai CW, et al. DMH-CBD, a cannabidiol analog with reduced cytotoxicity, inhibits TNF production by targeting NF-κB activity dependent on A2A receptor. Toxicol Appl Pharmacol 2019; 368: 63–71.

**Další literatura u autorky  
a na [www.praktickelekarenstvi.cz](http://www.praktickelekarenstvi.cz)**