



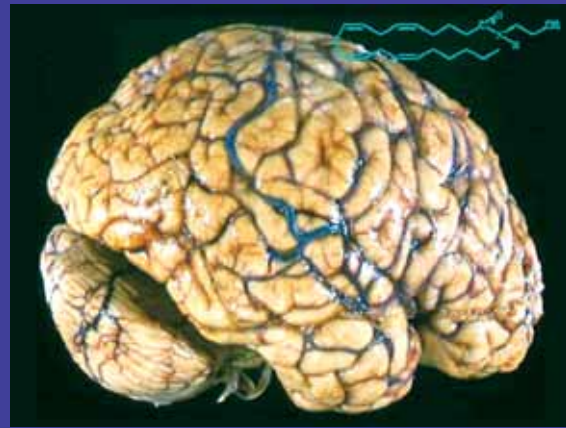
2012 • ročník 8

REVUE

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ AKADEMIE
CZECH MEDICAL ACADEMY REVIEW



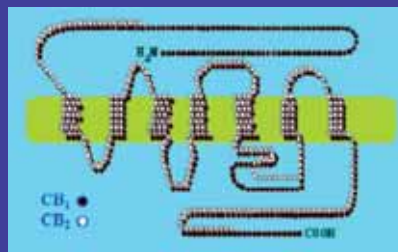
Δ^9 -tetrahydrocannabinol



anandamid



kanabinoidní receptory



Na obálce tohoto čísla Revue ČLA
obrázek z článku doc. RNDr. Lumíra Hanuše

Editorial	2
<i>Richard Rokyta</i>	
Přehledné články / Reviews	
Konopí a kanabinoidy v medicíně – úvod	4
Cannabis and cannabinoids in medicine – Introduction	
<i>Evžen Růžička</i>	
Farmakologie kanabinoidů	5
Pharmacology of cannabinoids	
<i>Miloslav Kršíak</i>	
Endogenní kanabinoidy, receptory, fyziologické role	8
Endogenous cannabinoids, their receptors and physiological role	
<i>Lumír Ondřej Hanuš</i>	
Biochemické stanovení produktů metabolismu kanabinoidů	13
Biochemical determination of cannabinoid metabolites	
<i>Tomáš Zima</i>	
Konopné drogy z hlediska rizika závislosti	16
Cannabinoids and drug dependence	
<i>Michal Miovský, spoluautoři: Petr Popov, Jiří Dvořáček</i>	
Zdravotní rizika kanabis	21
Health risks of cannabis	
<i>Karel Nešpor</i>	
Kanabinoidy a bolest	24
Cannabinoids and pain	
<i>Richard Rokyta</i>	
Kanabinoidy u roztroušené sklerózy	27
Cannabinoids in multiple sclerosis	
<i>Eva Havrdová, Iveta Nováková</i>	
Konopí u Parkinsonovy nemoci: velká naděje a velké zklamání	32
Cannabinoids in Parkinson's disease: a great hope and a great disappointment	
<i>Evžen Růžička</i>	
Využívání konopí pro léčebné účely z pohledu práva	34
Therapeutic use of cannabinoids from a legal point of view	
<i>Petr Zeman</i>	
Z činnosti ČLA / CMA Activities in the Czech Republic	
Z činnosti ČLA	37
CMA Activities in the Czech Republic	
<i>Hana Novotná</i>	
Udělení Ceny Roberta F. Grovera za rok 2011 prof. MUDr. J. Hergetovi, DrSc.	37
R. F. Grover Award for 2011 granted to prof. J. Herget	
<i>Bohuslav Ošťádal</i>	
Zpráva ze zasedání FEAM	40
Report from a meeting of FEAM	
<i>Cyril Höschl</i>	
Odešel zodpovědný zahradník české biomedicíny	41
Obituary: prof. Milan Elleder	
<i>Pavel Martásek</i>	



Letošní vydání Revue České lékařské akademie vychází u příležitosti 9. koncertu ČLA. Po koncertech v Rudolfinu a v Anežském klášteře se tentokrát scházíme ve své Alma Mater ve staroslavné aule Karolina.

Loňský rok byl ve znamení tradičního kongresu České lékařské akademie v Karlových Varech v Grandhotelu Pupp. Byl to kongres nazvaný **Emoce v medicíně II**, který měl podtitul **Emoce v průběhu života**. V úvodním obecném bloku jsme pozvali opět vynikající představitele české vědy a umění a pod hlavičkou **Emoce v širších souvislostech** promluvil prof. Otakar Funda o Emocích a zrodu náboženství, prof. Vojtěch Novotný o Emocích v primitivních kulturách: ukázky z Nové Guineje. Prof. Miloš Horanský nás seznámil se svými názory na Emoce a umění a prof. Pavel Pafko s Etikou operačních oborů. V prvním bloku **Emoce v úsvitu života** doc. Tonko Mardešič pojednal o Novinkách a současných názorech na asistovanou reprodukci.

Prof. Evžen Čech se dotkl neobyčejně zajímavých témat v přednášce **Kontroverze v porodnictví**. Prof. Ján Praško rozebral **Negativní emoce a poporodní stavy**. V dalším bloku **Emoce v dospívání** doc. Eva Malá referovala o **Vývoji nemocí v dětství**, doc. Jaroslav Zvěřina o **Sexu a emocích**, doc. Vilma Marešová o **Emocích a infekci** a doc. Jaroslav Slaný o **Emocích a chronicky nemocném dítěti**. Další blok **Emoce v rozvoji životních sil** zahájil doc. Jan Roth přednáškou o **Emocích a Huntingtonově chorobě**. Prof. Cyril Höschl přednášel o **Sociobiologii deprese**, prof. Jaroslav Blahoš o **Emocích a endokrinologii**, prof. Michal Anděl o **Emocích a výživě** a prof. Jan Škrha o **Emocích a diabetu**. Poslední blok se týkal problematiky **Emocí na sklonku života**. Tento blok uvedl prof. Richard Rokyta přednáškou o **Teorii stárnutí**, pokračovala doc. Holmerová s problematikou **Emoce a nemoci ve stáří**. Prof. Karel Pavelka pojednal o **Kvalitě života u nemocných s chronickým revmatickým onemocněním**. Prof. Josef Syka popsal **Poruchy sluchu ve stáří**. MUDr. Michaela Wíchová a MUDr. Gabriela Seidlová se zabývaly **Emocemi a domácím násilím: Týraný senior**. Tuto sekci zakončila vynikajícím způsobem Michaela Konárková, která ve sdělení **Paliativní péče: pohled z druhé strany** emotivním způsobem popsala svoji účast na umírání a smrti své maminky.

Podobně jako první část **Emocí v medicíně** i tato druhá část vyzněla v hodnocení účastníků velice kladně, a proto bylo rozhodnuto, že budeme pořádat i třetí část **Emocí v medicíně**, tentokrát s podtextem **Úzkost, stres a civilizační nemoci**. Tento kongres se uskuteční opět v Karlových Varech v Grandhotelu Pupp ve dnech 15.–17. listopadu 2012.

Zakladatelem České lékařské akademie v roce 2004 a jejím prvním předsedou byl prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych., FCMA. Současným předsedou ČLA je prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA – zakládající místopředseda. Jejími členy jsou přední čeští odborníci medicíny a vědy České republiky.

V roce 2011 byla zvolena nová Rada České lékařské akademie:

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA – **předseda**

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc., FCMA – **místopředseda**

Členové Rady:

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA

prof. MUDr. Rastislav Druga, DrSc., FCMA

prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych., FCMA

prof. MUDr. Jiří Kraml, DrSc., FCMA

prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc., FCMA

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., FCMA

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., FCMA

Ředitelka: Hana Novotná

Z podzimních aktivit ČLA bylo významné a vynikající klubové setkání ve Faustově domě, kde prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc., FCMA, přednášel o **Srdečních náhradách a zejména o umělém srdci**. Tato přednáška byla velmi dobře navštívená a přinesla některé zásadní poznatky o nejnovějších metodách srdečních náhrad.

V listopadu jsme měli krásný zážitek při koncertu v klášteře Sv. Vavřince v Hellichově ulici v Praze, kde nám poskytl nevšední hudební emoce Slávka Pěchočová, Martina Bačová, Petr Verner a Tomáš Jamník.

První klubové setkání v roce 2012 se uskutečnilo v únoru ve Faustově domě, přednášel prof. MUDr. Jan Herget, DrSc., FCMA, na téma **Plicní hypertenze**.

*prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA
předseda České lékařské akademie*

This year's issue of the Czech Medical Academy Revue is based on the occasion of the 9th CMA concert. After concerts in Rudolfinum and the Convent of St. Agnes this time we meet in our Alma Mater in the venerable auditorium Carolina.

Last year was marked by the traditional Congress of the Czech Medical Academy in Karlovy Vary at the Grandhotel Pupp. It was called the Congress of Emotions in medicine II, which was subtitled emotions in our life. In the opening general session we again invite outstanding leaders of Czech science and art, and under the auspices of Emotions in a broader context, Prof. Otakar Funda spoke about emotions from the aspects of origin of religion, prof. Vojtech Novotny about emotions in primitive cultures: examples from New Guinea. Prof. Miloš Horanský us acquainted with their views on emotion and art and prof. Pavel Pafko about the ethics in the surgical disciplines. In the first block of Emotions at the dawn of life Assoc. Prof. Tonko Mardešič discussed about news and current views on assisted reproduction. Prof. Evžen Čech touched extremely interesting topics in the lecture controversy in obstetrics. Prof. Ján Praško dismantled negative emotions and postpartum states. In the next block of Emotions in adolescence Assoc. Prof. Eva Malá spoke about development of the diseases in childhood, Assoc. Prof. Jaroslav Zvěřina on sex and emotion, Assoc. Prof. Vilma Marešová about emotions and infection and the Assoc. Prof. Jaroslav Slaný about emotions and the chronically ill child. Other block of Emotions during full development of living forces was launched by Assoc. Prof. Jan Roth in his lecture Emotions and Huntington's disease. Prof. Cyril Höschl lecture was concerned on the Sociobiology of depression, prof. Jaroslav Blahoš spoke about emotions and endocrinology, prof. Michal Anděl referred about emotions and nutrition, prof. Jan Škrha about emotions and diabetes. The last block concerned the issue of Emotions at the end of life. This block started with prof. Richard Rokyta lecture on the theory of aging, than was continued by Assoc. Prof. Holmerová about the problems with emotions and illness in old age. Prof. Karel Pavelka discussed the quality of life in patients with chronic rheumatic diseases. Prof. Josef Syka described hearing disorders in old age. MUDr. Michaela Wíchová and MUDr. Gabriela Seidlová treated the emotions and domestic violence: torture in seniors. This section ended with excellent presentation of Michaela Konárková with her communication in palliative care: a view from the other side. She described with very emotive manner her participation in the dying and the death of her mother.

Like the first Congress on Emotions in Medicine (in 2010) also the second second one (in 2011) has been very positively accepted by its participants. Therefore, it has been decided that we will hold the third Congress on Emotions in Medicine. This year it will be focused on anxiety, stress and civilization diseases. This congress will be held again in Karlovy Vary in Grandhotel Pupp in the 15.-17. November 2012.

The founder of the Czech Medical Academy in 2004 and its first president was Professor. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych., FCMA. The current President is Professor MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA - Founding Vice-President. Its members are leading Czech experts in Medicine and Medical Science of the Czech Republic.

In the year 2011 was also elected a new Council of the Czech Medical Academy:

Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA – **President**

Prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc., FCMA – **Vice president**

Members of the Committee:

Prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA

Prof. MUDr. Rastislav Druga, DrSc., FCMA

Prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych., FCMA

Prof. MUDr. Jiří Kraml, DrSc., FCMA

Prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc., FCMA

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., FCMA

Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., FCMA

Director: Hana Novotná

Our autumn club meeting was devoted to an excellent lecture in the Faust house, where prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc., FCMA spoke on cardiac compensations and replacement in particular about artificial heart. This lecture was very well visited and brought some fundamental knowledge about the latest methods of cardiac surgery.

In November we had a wonderful experience at the concert in the monastery of St. Lawrence (Sv. Vvřinec) in Hellichova street in Prague, which was performed by extraordinary musicians provided us with an extraordinary musical emotion by Slávka Pěchočová, Martina Bačová, Petr Verner and Tomáš Jamník.

The first club meeting of CMA in the year 2012 was effectuated again in the Faust house with the lecture of prof. MUDr. Jan Herget, DrSc., FCMA on the theme Lung hypertension.

*prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA
President of the Czech Medical Academy*



Konopí a kanabinoidy v medicíně – úvod

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., FCMA

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Neurologická klinika

Cannabis and cannabinoids in medicine – Introduction

Jako hlavní téma Revue České lékařské akademie pro rok 2012 jsme zvolili „Konopí a kanabinoidy“. Bezprostředním důvodem nám byly nedávné legislativní kroky směřující k jejich zpřístupnění pro léčebné využití. Léčebným účinkům konopí se však dostává značné pozornosti sdělovacích prostředků a pochopitelného zájmu veřejnosti už delší dobu. Na jedné straně se naznačuje takřka univerzální léčebný potenciál konopí u pacientů s nejrůznějšími onemocněními a obtížemi, které konvenční medicína nedokáže dobře léčit. Proti tomu se staví názory, které považují jakoukoli formu legalizace konopí a jiných měkkých drog za příliš rizikovou.

Cílem následujícího souboru statí je ukázat problematiku potenciálního léčebného využití konopí a kanabinoidů v širším kontextu, bez apriorního příklonu k žádnému z možných extrémních postojů. Jednotlivá témata zpracovali autoři základních a klinických oborů medicíny, členové ČLA i další přízvaní odborníci. V úvodních třech textech se podává

přehled základních farmakologických a biochemických vlastností kanabinoidů, mechanismů jejich účinků a možností stanovení jejich metabolitů. Navazující dvě statí se věnují adiktologickým a zdravotním rizikům konopí. Následující práce jsou věnovány účinkům kanabinoidů u bolesti, roztroušené sklerózy a Parkinsonovy nemoci. Závěrečné pojednání přináší pohled právníka na využívání konopí pro léčebné účely.

Věříme, že vás téma tohoto čísla Revue ČLA zaujme.

Za redakční radu Revue ČLA

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., FCMA

For this issue of Revue of the Czech Medical Academy, cannabis and cannabinoids were chosen as the main topic. While the recent Czech legislative endeavors tend to the legalization of cannabis use

for medical purposes, media and public have been focusing their attention on it since long ago. Suggesting an almost universal curative potential of cannabis for otherwise intractable disorders on one side, any form of its legalization appears to be unacceptable on the other side.

The present series of articles takes a broader view, attempting to demonstrate potential medical uses of cannabis without any prejudice. Written by prominent members of the Czech Medical Academy as well as by other invited authors, individual contributions describe the basic pharmacology, biochemistry and mechanisms of cannabinoids action. Addiction risks and general side effects are followed by describing clinical effects of cannabis in pain, multiple sclerosis and Parkinson's disease. Finally, legal aspects of medical cannabis are presented.

On behalf of the Editors of the Revue, let me wish you pleasant reading

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., FCMA



Farmakologie kanabinoidů

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc., FCMA

Univerzita Karlova v Praze, 3. Lékařská fakulta, Ústav farmakologie, Praha

Pharmacology of cannabinoids

Souhrn

Farmakologický výzkum syntetických nebo přirozených kanabinoidů (látek ovlivňujících kanabinoidní systém v organismu) je velmi intenzivní a doufá se, že přinese nové léčebné možnosti. V klinické praxi jsou však zatím kanabinoidy používány jako standardní léčiva jen omezeně. Počet kontrolovaných studií léčebného využití konopí je malý, přitom jde o studie krátkodobé. Jejich výsledky svědčí pro to, že marihuana mírní neuropatickou bolest, zvyšuje chuť k jídlu a může snižovat spasticitu a bolest u pacientů s roztroušenou sklerózou. V některých částech světa se legalizuje marihuana k lékařským účelům za určitých podmínek. Tato otázka však je nadále považovaná za spornou. Budoucnost léčebného využití kanabinoidů záleží na syntéze farmak cíleně ovlivňujících endokanabinoidní systém a na rychle se rozvíjejícím výzkumu fytkanabinoidů. Podmínkou ovšem je, aby budoucí kanabinoidy v něčem předčily jiná léčiva.

Summary

Pharmacological investigation of synthetic or natural cannabinoids (drugs affecting cannabinoid system in the organism) is intensive. It is hoped it will bring new therapeutic options. However, use of cannabinoids as standard drugs in clinical practice has been limited so far. Results of a limited number of short term controlled trials indicate that smoked cannabis reduces neuropathic pain, improves appetite, and may relieve spasticity and pain in patients with multiple sclerosis. In some parts of the world the use of Cannabis for medical purposes has become legal, but the issue remains controversial. The future of cannabinoid-based medicine lies in the design of molecules that target various aspects of the endocannabinoid system as well as the rapidly evolving field of botanical drug substance development. However, to become successful and standard drugs, future cannabinoids must surpass other drugs in some aspects.

Rostliny jsou od pradávna zdrojem nebo inspirací pro hledání léčiv. Patří mezi ně i konopí. Pokroky chemie, farmakologie, molekulární biologie a dalších vědních oborů umožnily v mnoha případech zjistit, které složky různých rostlinných produktů působí, jaké mají chemické složení, účinky, jakým způsobem působí, a díky těmto poznatkům syntetizovat a objevovat podobné látky, které mají výhodnější vlastnosti a mohou být použity jako léčiva.

Příkladem může být opium (zaschlá ščáva z nezralých makovic), jehož účinné složky (morfin aj.) byly izolovány a chemicky určeny již v 19. století. Staly

se vzorem pro syntézu a objev mnoha účinných analgetik a jiných opioidních léčiv dnes běžně používaných v celém světě. V sedmdesátých letech 20. století bylo poznáno i místo působení těchto látek na molekulární úrovni (opioidní receptory), což umožnilo objev tělu vlastních látek působících na těchto receptorech (endogenních morfinů neboli endorfinů).

Podobný vývoj, i když opožděný a zatím z hlediska uplatnění v medicíně méně úspěšný, vidíme u léčebného využití látek obsažených v konopí Cannabis a u látek podobného typu nazvaných kanabinoidy.

Konopí a kanabinoidy

Hlavní účinná složka z konopí byla poprvé izolována a určena až r. 1964. Byla označena jako Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC) neboli dronabinol. Objev místa jeho působení v mozku a jinde v organismu – kanabinoidních receptorů – r. 1988 způsobil podobně jako u opioidů hledání a brzký objev tělu vlastních látek (anandamidu a jiných endokanabinoidů), které na tyto receptory působí. Nikdy nezapomenu na okamžik, kdy jsem se o tomto objevu dozvěděl při přednášce spoluobjevitele anandamidu dr. L. Hanuše na Psychofarmakologické konferenci v Jeseníku začátkem 90. let minulého století. Dovědět se po prvé o takovém objevu na domácí půdě v češtině přímo od objevitele – to se mi už asi nikdy nestane. Jeho publikace se spoluautory o tomto objevu v prestižním časopise Science z r. 1992 měla obrovský ohlas – byla citována již 2710× (pro srovnání: většina vědeckých publikací není citována vůbec nebo nanejvýš několikrát). Protože čtenáři tohoto čísla Revue ČLA mají možnost se dovědět o endogenních kanabinoidech, jejich receptorech a úloze v organismu podrobněji přímo od prof. Hanuše v následujícím článku, zaměřím se zde pouze na některé aspekty farmakologie kanabinoidů a jejich dosavadního využití jako léčiv.

Výzkum syntetických nebo přirozených látek ovlivňujících kanabinoidní systém v organismu je velmi intenzivní a doufá se, že přinese nové léčebné možnosti. Podobně jako u jiných farmakologických skupin, máme i u kanabinoidů k dispozici agonisty nebo antagonisty kanabinoidních receptorů i farmaka, která mohou zvyšovat hladiny endogenních kanabinoidů tím, že tlumí jejich metabolické odbourávání. Tato farmaka jsou využívána při výzkumu úlohy kanabinoidního systému v činnosti organismu za normálních i patologických podmínek

nebo v experimentální terapii modelů různých poruch u laboratorních zvířat (bolest, obezita, neurodegenerativní změny, zánět aj.). Většina těchto poznatků je zatím na preklinické úrovni s určitým příslibem uplatnění v terapii u člověka. Hodně se očekává nejen od syntetických kanabinoidů, ale i od přirozených fyto-kanabinoidů vyskytujících se v konopí ve velkém počtu. V klinické praxi jsou však zatím kanabinoidy používány jako standardní léčiva jen velmi omezeně.

Proč jsou kanabinoidy zatím málo využívány jako standardní léčiva?

Dosud se některé kanabinoidní látky (dronabinol, nabilon, kanabidiol – tab. 1) používaly nebo používají jako léčiva v některých zemích ke zvýšení chuti k jídlu, jako antiemetikum, při chemoterapii rakoviny, analgetikum, pro svalovou spasticitu u roztroušené sklerózy, na snížení nitroočního tlaku a rimonabant (antagonista kanabinoidních receptorů CB_1) k potlačení apetitu, případně na podporu při odvykání kouření. Žádné z nich však nebylo natolik úspěšné, aby se rozšířilo do dalších zemí, např. analgetické účinky dosud zkoušených kanabinoidů byly u člověka slabé a provázené nežádoucími celkově tlumivými účinky. Rimonabant byl pro závažné nežádoucí účinky (deprese, sebevražednost) stažen z trhu. V České republice bylo teprve nedávno registrováno kanabinoidní léčivo Sativex ústní sprej (viz tab. 1), r. 2009 byl do Českého lékopisu převzat lékopisný článek Dronabinol z amerického lékopisu.

Někdy se tvrdí, že kanabinoidy, zejména z konopí, jsou málo využívány jako léčiva, protože velké farmaceutické firmy je nechtějí vyrábět, aby si nekazily pověst výrobou léčiv s pověstí marihuany se zneužíváním. To považují za lichý argument, protože farmaceutické firmy běžně vyrábějí např. opioidní léčiva.

Domnívám se, že kanabinoidní léčiva se mohou stát běžnými, až bude nalezeno takové kanabinoidní léčivo, které svou prokazatelně mimořádnou účinností spojenou s přiměřenou bezpečností předčí jiná léčiva.

Dosud je situace ve využívání kanabinoidů v klinické medicíně jen o málo lepší než před sto lety, soudě podle toho, co o tom napsal prof. Chodounský v první české učebnici farmakologie r. 1905, kde kapitola o Cannabis sativa končí závěrem: „Býval zkoušen jako narkotikum při nespavosti, bolestech, křečích ... při krvácení z rodidel vesměs s účinkem do-

cela problematickým... Pro drogu i preparáty nemáme nijakých indikací.“

Co je třeba u kanabinoidů jako léčiv rozlišovat

Předně je třeba rozlišovat, jaká je míra průkazu léčebného účinku určitého kanabinoidu. Dnes, v době medicíny založené na vědeckých důkazech (EBM, Evidence Based Medicine), se vyžaduje průkaz účinku léčiva za rigorózních metodických podmínek, zejména za podmínek několika randomizovaných kontrolovaných zkoušení (Randomized Controlled Trials). Takové průkazy schází zejména u léčebného využití produktů z konopí (marihuany). Na druhé straně je dobré mít na zřeteli, že současné metody EBM mají své meze, nejsou dost zaměřeny na průkaz účinnosti u individuálních pacientů (o které v praktické medicíně vlastně jde).

Dále je třeba rozlišovat mezi standardními léčivy obsahujícími kanabinoidy s prokázanou účinností, bezpečností, složením, čistotou, jasně definovanou léčovou formou apod., tak jak to vyžaduje příslušná legislativa, a různými lidovými léčebnými přípravky z konopí.

Legalizace marihuany k lékařským účelům

Vědecká rada Americké lékařské společnosti (American Medical Association, AMA) vydala nedávno zprávu (<http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/443/csaph-report3-i09.pdf>) o využití marihuany pro lékařské účely. Zpráva vycházela z průzkumu a analýzy vědecké literatury o terapeutických účincích marihuany publikované v angličtině podle databáze Medline (PubMed) a dalších zdrojů. Zpráva dospěla k závěru, že počet kontrolovaných studií léčebného využití konopí je malý, přitom jde o studie krátkodobé. Jejich výsledky svědčí pro to, že marihuana mírní neuropatickou bolest, zvyšuje chuť k jídlu a může snižovat spasticitu a bolest u pacientů s roztroušenou sklerózou. Tyto nedostatečné materiály (označené dokonce jako „patchwork“ neboli slátanina), které byly použity pro legalizaci léčebného využití konopí, by podle závěrů této zprávy normálně nestačily pro povolení řádného klinického používání psychoaktivních látek. Budoucnost léčebného využití kanabinoidů podle zprávy záleží na syntéze farmak cíleně ovlivňujících endokanabinoidní systém a na rychle se rozvíjejícím výzkumu fyto-kanabinoidů. Tomuto výzkumu by podle zprávy prospělo přeražení konopí

ze Seznamu I návykových látek do méně přísné skupiny.

Údaje o různých léčebných účincích marihuany (ve smyslu rostlinné drogy z konopí) nejsou tedy podloženy standardními postupy vyžadovanými pro průkaz léčebného účinku u nových léčiv. Důležitá je i farmaceutická stránka léčebného využití marihuany (standardizace obsahu účinných látek, stabilita, čistota, léková forma atd.), jak je to dnes u standardních léčiv požadováno. Tyto důležité aspekty si často neuvědomují nejen laici, ale ani odborníci bez lékařského nebo farmaceutického vzdělání.

Na druhé straně je pochopitelný názor, že pokud někomu marihuana přináší úlevu v závažné nemoci, ať mu tato možnost není odepřena v případě, že není jiné pomoci. Nemělo by to ale být za cenu legalizace všeobecného pěstování netechnického konopí. Uznávaný světový odborník v oblasti chemie kanabinoidů prof. Hanuš již na prvním semináři v Poslanecké sněmovně k problematice konopí (r. 2010) uvedl, že v Izraeli dostávají nemocní léčebné konopí s povolením Ministerstva zdravotnictví na doporučení odborného lékaře. Léčebné konopí tam pěstují dobrovolníci pouze pro Ministerstvo zdravotnictví, a to pouze na dvou povolených a kontrolovaných místech.

V USA je použití marihuany pro léčebné účely povoleno v některých (asi 15) státech, a to v rámci možnosti „Compassionate Investigational New Drug“ (použití nových výzkumných farmak ze soucitu), zatímco federální zákony je nepovolují. Americká společnost věnující se problémům návyku v lékařství (American Society for Addictive Medicine) vydala r. 2011 prohlášení doporučující zastavení léčebného využívání marihuany.

Podle nedávno zveřejněných zpráv se připravuje návrh legislativních úprav, které by umožnily pěstovat konopí pro léčebné účely i v České republice. Mohly by je ale pěstovat pouze firmy, které dostanou povolení od státu. Vznikl by registr pacientů, kteří by marihuanu užívali. Nadále ale nebude uzákoněno samopěstitelství konopí. Také této oblasti se podrobněji věnují některé následující články.

Politické aspekty léčebného využití konopí

Problematika léčebného využití marihuany (jako rostlinné drogy z konopí v původním lékopisném smyslu slova droga) bývá často dost zpolitizovaná. Tato problematika se dá dobře politicky využít, protože se týká hodně lidí a silných zá-

jmů. Této oblasti byly také věnovány dva semináře v Poslanecké sněmovně Parlamentu ČR r. 2010 a 2011.

Rizika kanabinoidů

Výhodou dosud známých přirozených kanabinoidů je skutečnost, že prakticky není možné se jimi smrtelně předávkovat. Riziko vzniku závislosti je u běžných rostlinných kanabinoidů poměrně malé, uplatňuje se při dlouhodobé aplikaci kanabinoidů s účinky na centrální nervový systém. V posledních 10–15 letech se však objevily nové výstražné poznatky. Byly to údaje o zvýšeném riziku výskytu psychóz po nadužívání marihuany, zejména u predisponovaných osob, a zmenšení důležitých mozkových struktur (hipokampu a amygdaly) prokázané magnetickou rezonancí u osob dlouhodobě nadužívajících marihuany. Dále jsou to poznatky o pěstování konopí s vyšším obsahem psychotropně účinnějších látek a jejich ilegální nabídky („skunk“ marihuana) nebo zvyšování psychotropní účinnosti marihuany přidáváním nových syntetických kana-

binoidů (zvaných „spice“ neboli koření, jde o „designer drugs“, tj. nově navržené a syntetizované návykové látky, které ještě nejsou na seznamu zakázaných

drog). Kanabinoidy z hlediska závislosti a zdravotních rizik se dále podrobněji zabývají další články tohoto čísla Revue ČLA.

Tab. 1: Kanabinoidní léčiva

Kanabinoid (účinná látka)	Název léčiva	Země, rok uvedení	Indikace	Poznámka
dronabinol	Marinol	USA, SRN osmdesátá léta 20. stol.	nauzea u chemoterapie, anorexie u AIDS	agonista CB ₁ i CB ₂ receptorů, syntetický izomer THC
nabilon	Cesamet	Kanada, USA 2006	nauzea u chemoterapie, anorexie u AIDS	agonista CB ₁ i CB ₂ receptorů, syntetická látka
THC, kanabidiol	Sativex	Kanada 2005	neuropat. bolest, spasticita u roztroušené sklerózy	přirozené látky z konopí
rimonabant	Acomplia aj.	EU 2006	obezita, odvykání kouření	antagonista CB ₁ receptorů, r. 2008 stažen pro zvyšování sebevražednosti



Endogenní kanabinoidy, receptory, fyziologické role

doc. RNDr. Lumír Ondřej Hanuš, DrSc., Dr.h.c.mult.

Hebrejská Univerzita, Jeruzalém, Izrael

Endogenous cannabinoids, their receptors and physiological role

Souhrn

Je popsána stručná historie objevu aktivní látky z konopí a následně objevu kanabinoidního receptoru a endokanabinoidů se stručným pohledem na jejich fyziologickou roli.

Summary

A brief history of the discovery of the active compound of cannabis and subsequent discoveries of cannabinoid receptors and endocannabinoids with a brief view of their physiological role is described.

Konopí seté (*Cannabis sativa L.*) je dvoudomá rostlina – má samčí a samičí rostliny. Vrcholky samičího květenství se nazývají marihuana a pryskyřice, která na těchto vrcholcích vzniká, se nazývá hašiš. V současné době byly vyšlechtěny odrůdy konopí, které ve svých vrcholcích obsahují i přes 30 % psychotomimeticky aktivní látky, která se nazývá (-)-trans- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). Díky tomu se dnes setkáváme především s marihuánou, neboť její kvalita již dávno předčila na konopných polích sklízený hašiš.

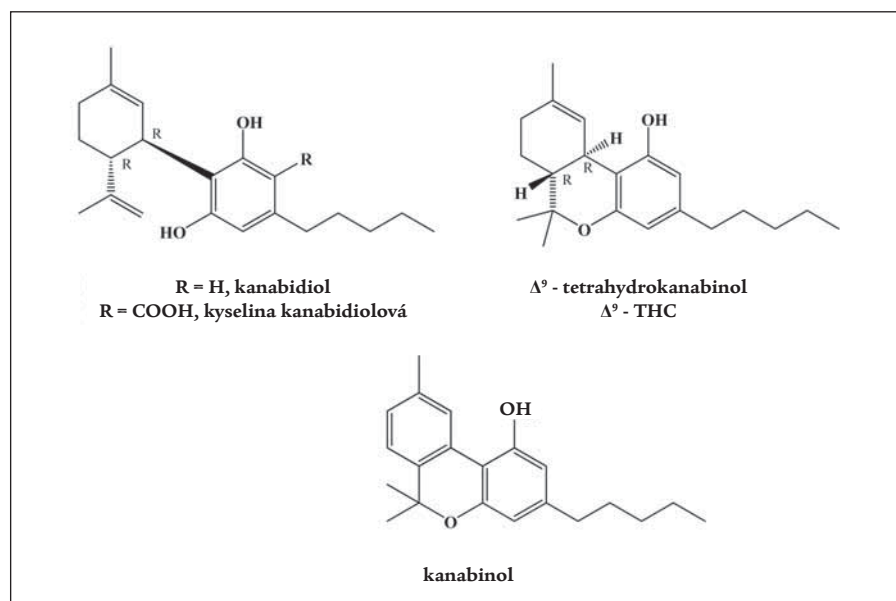
Konopí se od pradávna používalo jako prádlná a léčivá rostlina a také jako rekreační droga. Jako prádlná rostlina se pravděpodobně užívalo již před více než dvaceti tisíci lety na Moravě či před dvanácti tisíci lety v Číně. Jako léčivá rostlina se užívalo již před pěti tisíci lety v Číně. K léčbě je užívali také starověcí Asyřané, Egypťané, Indové či později Řekové a Římané. Z jeho psychoaktivních účinků se radovali Skytové a další národy až po dnešek.

Počátek vědeckého bádání lze stanovit rokem 1899, kdy Thomas Barlow Wood a spol. izolovali z konopí první kanabinoidní látku, kterou nazvali cannabinol. Dalším milníkem bylo určení struktury cannabinolu Robertem Sidney Cahnem v roce 1932, kdy nejistou zůstala pouze poloha hydroxylové a pentylové skupiny v molekule této látky. Na její

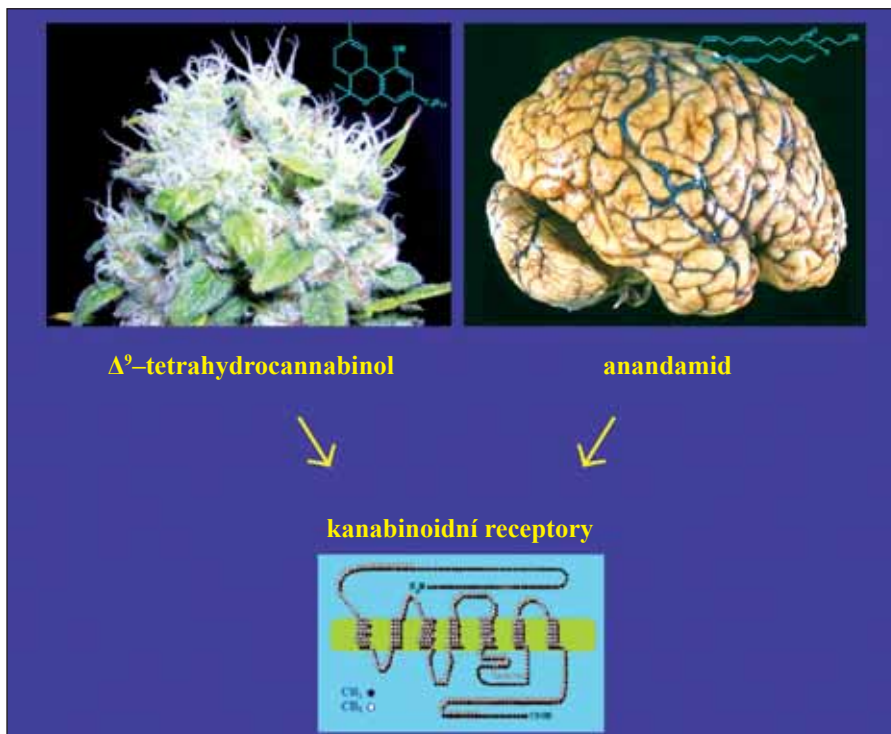
správnou strukturu jsme si však museli počkat až do roku 1940, kdy ji určili na sobě dva nezávislé vědecké týmy kolem Alexandra Robertuse Todda a Rogera Adamse. Adams také izoloval a popsal další obsahovou látku, kanabidiol, ale strukturu se mu podařilo určit pouze částečně – struktura byla správná, ale nepodařilo se mu správně určit polohu dvojných vazby v terpenickém cyklu. Tu

určil až v roce 1963 Raphael Mechoulam a Youval Shvo.

První novodobé použití konopí jako léku se datuje do roku 1950, kdy Jan Kabelík a Zdeněk Krejčí při hledání antibakteriálně účinných látek z vyšších rostlin narazili na konopí. To začali společně s Františkem Šantavým studovat a v roce 1955 se jim podařilo z něj izolovat první kanabinoidní kyselinu, kyselinu kanabidiolovou, která byla účinná na gram-pozitivní mikroorganismy. Konopí bylo na lékařské fakultě a ve fakultní nemocnici v Olomouci studováno a již koncem roku 1954 proběhla na lékařské fakultě v Olomouci konference na téma Konopí jako lék. A poté byla tinktura z konopí dodávána fakultní lékárně a používána především na herpes simplex virus, varicella zoster virus a dekubity dlouhodobě ležících nemocných. To byl pravý počátek novodobého použití konopí jako léku.



Obr. 1: Hlavní kanabinoidní látky izolované z *Cannabis sativa L.* (konopí setého).



Obr. 2: Látka z vyšší rostliny (konopí) a látka z lidského mozku se vážou na tentýž kanabinoidní receptor se stejnou vazebnou aktivitou.

Již od počátku vědeckého výzkumu byl tento nasměrován na psychoaktivní látku, Δ^9 -THC, kvůli které se konopí užívá k rekreačním účelům. Její strukturu téměř správně určil také Adams – struktura byla opět správná jako v případě cannabidiolu, ale opět se mu nepodařilo správně určit polohu dvojné vazby v terpenickém cyklu. V roce 1964 vyšla práce Františka Šantavého, zasláná k publikaci v roce 1963, ve které nejen určil správnou polohu dvojné vazby v terpenickém cyklu cannabidiolu, kyseliny cannabidiolové a tetrahydrocannabinolu, ale určil správně také jejich absolutní konfiguraci. V témže roce publikoval Yehiel Gao ni a Raphael Mechoulam práci, podanou k tisku v únoru téhož roku, ve které se jim také podařilo správně určit polohu dvojné vazby v terpenickém cyklu. Až o tři roky později potvrdili tutéž absolutní konfiguraci tetrahydrocannabinolu, kterou určil Šantavý.

Když už byla známá psychoaktivní látka z konopí, kladli si vědci otázku, jakým způsobem tato látka působí na lidský organizmus a proč je vlastně konopí léčivé. Až v roce 1988 William Devane objevil v mozku krys kanabinoidní receptory, na které se Δ^9 -THC váže.

Aktivní složka cannabis, Δ^9 -THC, projevuje své účinky vazbou na CB_1 receptory na presynaptických nervových zakon-

čeních v mozku. Vázání Δ^9 -THC na CB_1 receptory aktivuje G-protein a aktivuje/inhibuje řadu signálních transdukčních drah. G-protein inhibuje přímo vápníkové a sodíkové, na napětí závislé, kanály typu N a P/Q a nepřímo inhibuje prostřednictvím adenylát cyklázy vápníkové kanály typu A. Vázání Δ^9 -THC a aktivace G-proteinu také aktivuje dovnitř směřující draslíkové kanály a MAP kinázovou signální dráhu. Souhrnným účinkem těchto drah jsou euforické pocity a léčebné účinky spojené s užitím cannabis.

Koncept receptoru, který pracuje na principu „zámku a klíče“ postuloval, Paul Ehrlich v roce 1897, aby vysvětlil hypotézu interakce ligandu (neurotransmiteru) a receptoru. Princip „zámku a klíče“ použil jako analogii, kterou biochemik Emil Fischer v roce 1890 popsal účinek enzymů. Přenos nervových vzruchů (synaptická transmise) je přenos informace (ve formě neurotransmiteru) z jedné nervové buňky (neuronu) do druhé. Tedy z jedné excitabilní (tedy buňky schopné reagovat) buňky do druhé. Synaptická transmise záleží na: syntéze (tvorbě z prekursoru; tvorbě z potravy), skladování (ochraně před rozkladem v presynaptických váčcích), uvolnění (nervovým podnětem; nervovým impulzem a vtokem vápníku), vázání (na receptor; zapojuje a vypíná přijímací

nervovou buňku), zpětném vychytávání (neurotransmiterů ze synaptické štěrbinny do vysílací nervové buňky) a metabolismu (rozpadu; probíhá jak vně, tak i uvnitř vysílací nervové buňky). Uvnitř nervové buňky jsou bílkoviny s katalytickou aktivitou (enzymy), které produkují chemické posly nazývané neurotransmitery (v našem případě endokanabinoidy). Po vazbě na svůj receptor může být neurotransmiter metabolizován nebo zpětně vychytán. Pro většinu neurotransmiterů zapojených v drogové závislosti je zpětné vychytávání hlavním způsobem jejich odstranění ze synaptické štěrbinny. Zpětné vychytávání (reuptake) objevil v roce 1961 Julius Axelrod.

Kanabinoidní receptor objevený Devanem se původně nazýval centrální (dnes je označován jako CB_1 receptor). Další kanabinoidní receptor popsal v roce 1993 Sean Munro. Byl to periferní kanabinoidní receptor (dnes je označován jako CB_2 receptor).

Dosud byly identifikovány pouze tyto dva typy kanabinoidních receptorů: CB_1 , který se nalézá v mozku a CNS, má 472 aminokyselin; CB_2 , který je přítomen ve slezině a imunitních buňkách, má 360 aminokyselin. Oba typy jsou 7-helixové transmembránové receptory. Mají tři extracelulární a tři intracelulární smyčky. Glykosylovaná extracelulární N-terminální doména a intracelulární C-terminální doména je zapojená do interakce s G-proteinem.

CB_1 receptory se nalézají především v mozkové kůře, hipokampu, bazálních gangliích, mozečku a rozmnožovacím systému. CB_2 receptory poté v lymfatických orgánech – slezině, mandlích, brzlíku, kostní dřeni; dále ve slinivce břišní, makrofázích a leukocytech.

Části mozku, ve kterých se hojně vyskytují kanabinoidní receptory, nám napovídají o jejich funkci: bazální ganglia, substantia nigra pars reticulata, entopeduncular nucleus, globus pallidus a putamen – regulace motoriky; cerebellum – pohybová koordinace; hippocampus – učení a paměť, stres; cerebrol cortex, zvláště oblasti cingulate frontal a parietal – vyšší nervová činnost; nucleus accumbens – centrum slasti neboli „centrum odměny“.

CB_1 receptory se nenalézají v těch částech mozku, které jsou zodpovědné za respirační a kardiovaskulární funkce. Použití sloučenin majících vztah k CB_1 receptorům není spojeno s rostoucím rizikem respiračních a kardiovaskulárních poruch, které jsou u jiných léků běžným

vedlejší účinkem. Proto selektivní CB₁ agonisté jsou považovány za výhodné léčebné prostředky.

Kanabinoidní receptory jsou dnes známy jak u obratlovců (savci, ptáci, plazi, ryby), tak i u bezobratlých (slávka středomořská *Mytilus galloprovincialis*; mlži venuška jedlá *Venus verrucosa*, *Tapes decussatus* a *Callista chione*; ústřice *Crasostrea* sp., nezmar *Hydra vulgaris*, ježovka dlouhoostná *Paracentrotus lividus*, strunatce sumka štíhlá *Ciona intestinalis*, pijavka lékařská *Hirudo medicinalis*, háďátka obecně *Caenorhabditis elegans*, drápkovec *Peripatoides novae-zealandiae*, rak *Jasus edwardi*, hlístice *Panagrellus redivivus* aj.).

Když zde již byla aktivní látka – Δ⁹-THC – která se váže na kanabinoidní receptor, vyvstala vědcům další otázka a současně výzva. Všem bylo jasné, že kanabinoidní receptory nejsou v organismu proto, aby čekaly, až někdo použije konopí a z něj aktivní látka se na tyto receptory naváže a spustí mechanismus, který je známý všem rekreačním uživatelům této drogy. Vědci začali hledat endogenní látku – ligand (a později i další ligandy), která se na tyto receptory váže a spouští tak ve zdraví i nemoci mechanismy, ke kterým jsou endogenní ligandy (aktivátory těchto receptorů) a receptory určeny. Tento závod vyhráli společně analytický chemik Lumír Hanuš a molekulární farmakolog William Devane, kteří v roce 1992 představili jimi objevený endogenní ligand, který se váže na kanabinoidní receptory. Tuto látku nazvali anandamid. Název vyjadřuje vnitřní štěstí (v sanskrtu ananda), které charakterizuje předpokládaný účinek této látky a současně radost objevitelů a podstatu této molekuly – jedná se o amid. Tento objev společně s ce-

lým endokanabinoidním systémem byl pro celou generaci vědců, které fascinovalo nepřeberné množství různých funkcí tohoto systému, které vykazuje v mozku a v celém těle, skutečným „blahem“. Všudypřítomný endogenní kanabinoidní systém koreluje s jeho rolí modulátoru celé řady fyziologických procesů. Hanuš pak stál u objevu dalších čtyř endogenních ligandů na kanabinoidní receptory (anandamid a tři z dalších čtyř sám z mozku izoloval).

Anandamid je buďto neuromodulátor, nebo neuromediátor. Je to molekulární „posel“, který hraje roli v bolesti, úzkosti, chuti k jídlu, paměti a plodnosti.

Kromě kanabinoidních receptorů může anandamid působit také na několik dalších cílů cytoplazmatické membrány (třeba na některé členy rodiny TRP [Transient Receptor Potential] či dalších iontových kanálů) a v nitrobuňčném prostoru (intracelulární receptor PPARs – Peroxisome Proliferator-Activated Receptors).

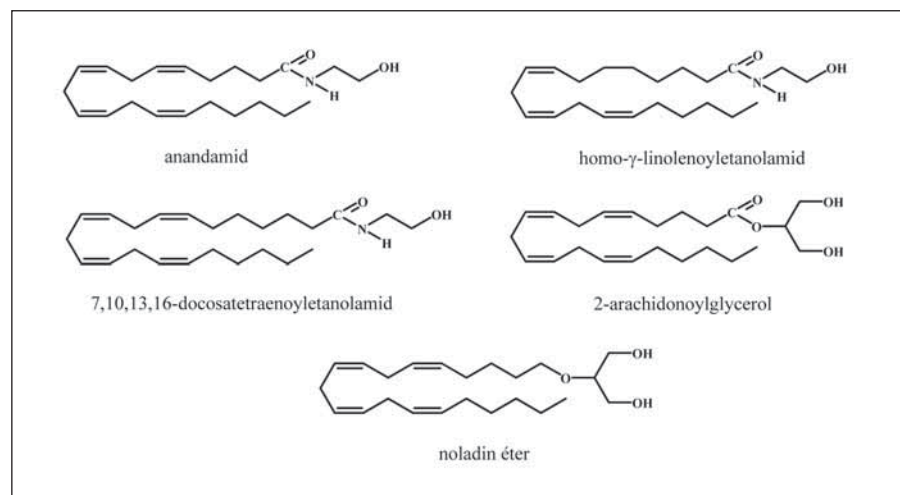
Od roku 1992, kdy byl izolován anandamid, byla studována celá řada fyziologických a farmakologických aspektů této látky. Byly izolovány další endokanabinoidy s podobnými farmakologickými vlastnostmi jak *in vivo*, tak *in vitro*. Homo-Δ-linolenoylethanolamid, 7,10,13,16-docosatetraenoylethanolamid, 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) a noladin éter vykazují v centrálním nervovém systému vlastnosti, které jsou podobné anandamidu. Endokanabinoidy rozšířené v mozku jsou syntetizovány (z prekurzorů) a uvolňovány po stimulaci neuronů a poté jsou zpětně vychytávány a intracelulárně hydrolyzovány hydrolázou amidu mastných kyselin (FAAH) a monoacylglycerol lipázou (MAGL). Farmakolo-

gické účinky endokanabinoidů jsou velmi podobné (i když ne identické) s kanabinoidy z konopí a syntetickými ligandy kanabinoidních receptorů. Abychom plně pochopili fyziologii endokanabinoidů, je třeba vzít v potaz také jejich aktivitu k dalším receptorům (vaniloidním, GABA a dalším).

Jako lipidy se endokanabinoidy snadno pohybují v buněčných membránách. Jakým způsobem je anandamid transportován ve vodním prostředí (v mimobuněčném prostoru a cytoplazmě), zůstávalo dosud nevyřešeným problémem. V nejnovější letošní studii byl identifikován protein, který zprostředkovává buněčný transport lipofilního anandamidu ve vodném prostředí. Tímto specifickým transportním proteinem v neuronech a dalších typech buněk je varianta enzymu FAAH-1. Největší množství je jej v mozkové kůře a hipokampu. Tento cytoplazmatický protein, který byl nazván FLAT (FAAH-Like Anandamide Transporter), je podobný enzymu, který metabolizuje anandamid, FAAH-1, ale postrádá zbytky aminokyseliny 9–76 v FAAH-1, které tvoří většinu prvního α1 helixu a celý α2 helix tohoto proteinu. Bylo prokázáno, že FLAT anandamid transportuje, ale nedegraduje. FLAT je specifický pro anandamid a neváže ani netransportuje podobné lipidy jako oleylethanolamid, arachidonová kyselina a 2-arachidonoylglycerol. Byla nalezena jediná látka (ARN272), která specificky blokuje vázání a transport anandamidu pomocí FLAT. Systematický příjem ARN272 zvyšuje hladiny anandamidu v plazmě, nikoliv však v analogických lipidech. Tento objev otevírá nové pole výzkumu a současně se nabízí otázka, zda taková látka existuje v organismu i pro 2-AG či další endokanabinoidy.

Fyziologický systém a stavy ovlivněné endokanabinoidy jsou především bolest, pohyb, chuť k jídlu/stravování, příjem mléka u novorozenců, průtok krve mozku, imunitní systém, rozmnožování, krevní tlak, stres, nálada, tvorba kostí, dýchání/zvracení, úzkost, neuroprotektce, zánět, paměť, slast či trávicí trakt.

Endokanabinoidy jsou v hojně míře obsaženy v reprodukčních orgánech a podílejí se na reprodukčních funkcích. Bylo zjištěno, že hrají roli v motilitě spermií, jejich přežití, kapacitaci a akrozomální reakci. Endokanabinoidní systém je zapojen do regulace oogeneze, transportu embrya vejcovodem, implantace blastocysty v děloze, vývoje placenty a ovlivňuje výsledek celého těhotenství.



Obr. 3: Známé endokanabinoidy identifikované v mozku.

Jsou obsaženy v mateřském mléce, kde povzbuzují chuť k jídlu a mají přímý vliv na růst a vývoj novorozence.

S výzkumem stále narůstají důkazy, které naznačují, že 2-AG je těsně spjat s patogenezi některých typů endokrinních, imunologických, neurologických a kardiovaskulárních poruch.

Teprve všechny tři objevy společně – tetrahydrocannabinol, kanabinoidní receptory a anandamid a další endokanabinoidy – daly vědcům možnost pochopit mechanismus účinku konopí na lidský organizmus ve zdraví i v nemoci. To, že konopí jako lék bylo ještě nedávno odmítáno kvůli faktu, že jeho psychoaktivita je spojována s kouřením marihuany, což omezuje jeho léčebné využití, vyvolalo snahu hledat syntetické ligandy endokanabinoidního systému, které se nedostanou přes hematoencefalickou bariéru a tudíž mají léčebné využití. Výzkum se postupně přesunul z konopí na ligandy (kterými jsou jak agonisté, tak i antagonisté kanabinoidních receptorů) a jejich účinek po vazbě na kanabinoidní receptory. Během posledních 18 let vydal výzkum obrovské množství vědeckých prací, které přispěly k tomu, že se dnes stále více začíná konopí a jeho produkty legálně používat v lékařství. Konopí není panaceum, ale vzhledem k tomu, že kanabinoidní receptory patří k nejvíce rozšířeným receptorům v lidském organizmu, byl tak objasněn rozsah tolika nemocí, které lze dnes léčit konopím. I když v současné době je konopí používáno prakticky pouze v paliativní léčbě (to jest v léčbě, kdy odstraňujeme nepříjemné symptomy nemoci, zatímco nemoc stále postupuje kupředu), je velkou nadějí, že se v budoucnu bude používat i v léčbě kauzální (to jest v léčbě, kdy se léčí choroba a pacientův zdravotní stav se zlepšuje). Je ovšem třeba si uvědomit, že každý člověk je genetický unikát a že to, co je zdravé pro jednoho, nemusí být zdravé pro druhého a co pomáhá jednomu, nemusí pomoci druhému. S tím se samozřejmě pojí ještě řada dalších kritérií (věk, pohlaví, zdravotní stav, stádium nemoci, použitá odrůda konopí atd.). Znamená to, že ne všechny nemocné konopí (i kdyby bylo sebeléčivější) vyléčí. Někomu nepomůže, někomu zdravotní stav mírně či podstatnělepší a někoho i zcela vyléčí.

Za symptomy některých chorob může být zodpovědná hypofunkce či dysregulace endokanabinoidního systému. Ten mohou ovlivňovat různé syn-

tetické látky (agonisté, antagonisté), ale také látky obsažené v léčebném konopí. Paliativní léčba nemoc sice neléčí, ale spolehlivě odstraňuje její negativní symptomy, které výrazně zkracují nejen život pacienta, ale následně i jeho rodiny. K jeho použití v kauzální léčbě nemáme v současnosti klinické studie, ale jistě bude při některých chorobách u některých pacientů působit i tam. Z nemocí, při kterých se dnes používá léčebné konopí, jehož některé složky působící na kanabinoidní receptory, můžeme vyjmenovat alespoň některé: nociceptivní, neuropatická či fantomová bolest, onkologická onemocnění, neurodegenerativní nemoci (Parkinsonova nemoc, Huntingtonova choroba, Tourettův syndrom, amyotrofická laterální skleróza), roztroušená skleróza, Alzheimerova choroba, Crohnova choroba, glaukom, kolitida a těžká onemocnění trávicího traktu, svalová dystrofie, AIDS, hypertenze, posttraumatický stresový syndrom, fibromyalgie, cukrovka, závažné poruchy spánku, astma, kožní choroby aj. Vzhledem k tomu, že kanabinoidní receptory patří k jedněm z nejrozšířenějších receptorů v lidském těle, není až tak velkým překvapením, že působí na velké množství chorob.

Tři typické účinky v chování po kouření marihuany – povzbuzení chuti k jídlu, odstranění úzkosti a uklidnění –

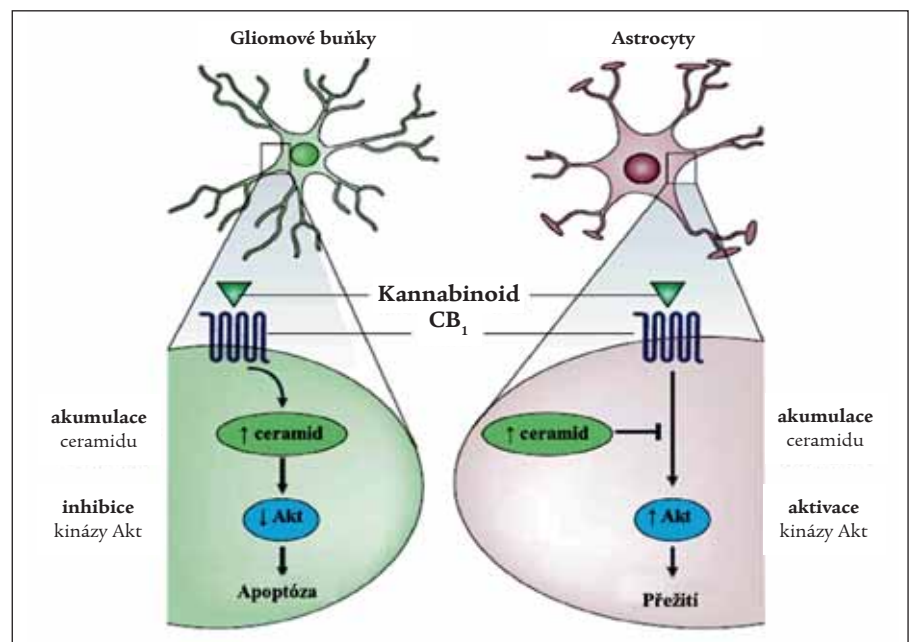
souvisejí s přítomností kanabinoidních receptorů v hypotalamu a limbickém systému (ten je zodpovědný za emoční chování a leží zde kořeny strachu, agrese, touhy a radosti). Endokanabinoidy mají zřejmě obecnou funkci jako faktory odstraňující stres.

Aktivní látky v konopí aktivují obranné systémy organismu k činnosti. Jelikož tyto látky z konopí účinkují současně na několik tělních systémů, je vliv na všechny tyto systémy pomalý.

Endokanabinoidní systém by mohl mít také terapeutické využití při léčbě nemocí spojených s nepřiměřeným uchováváním nežádoucích vzpomínek nebo nepřiměřenými reakcemi na nežádoucí stavy, jakými jsou poruchy způsobené posttraumatickým stresem, stavy úzkosti a některé formy chronických bolestí.

Agonisté kanabinoidního receptoru CB₂ jsou příslibem nové třídy léčiv pro tak různorodé nemoci, jakými jsou bolest, neuroinflamace (záčelnivé poškození nervové tkáně, které má složku demyelinizace a neurodegenerativní), imunosuprese (stav snížené imunity) a osteoporóza.

Agonisté CB₁/CB₂ receptorů mohou samozřejmě vyvolávat u pacientů nežádoucí účinky a mnoho z nich je pravděpodobně způsobeno spíše aktivací centrálních CB₁ receptorů nežli CB₂ nebo periferními CB₁ receptory.



Obr. 4: Rozdílná kanabinoidní signalizace u přeměněných (gliomových) a nezměněných (astrocytů) gliových buněk (Guzmán, 2003; upraveno autorem). U gliomových buněk kanabinoidy vyvolaná akumulace ceramidu inhibuje Akt kinázu a vyvolává apoptózu, zatímco u normálních astrocytů kanabinoidy aktivují Akt kinázu a zabraňují ceramidem vyvolanou inhibici Akt kinázy, čímž podporují přežití.

FAAH je zodpovědná za hydrolyzu anandamidu a N-acyletanolamidů. Genetické odstranění či farmakologická inaktivace FAAH vykazují místní zvýšení hladiny anandamidu, což hraje roli např. v modulaci bolesti a neurodegenerativních poruch. I když endokannabinoidy jsou svým účinkem podobné kanabinoidům, jsou jejich účinky v organismu slabé, neboť jsou v něm rychle svými enzymy (FAAH a MAGL), které je hydrolyzují, metabolizovány. Proto vývoj inhibitorů těchto enzymů by mohl zvýšit hladinu endokannabinoidů v mozku a v perifériích a nebylo by k tomu zapotřebí používat konopí.

Můžeme nalézt podobnosti mezi imunitním systémem, jehož úkolem je ostraha před útokem na bázi proteinů, a endokannabinoidním systémem s jeho důležitostí v neuroprotektce. Imunitní systém způsobuje za určitých podmínek škody. Kanabinoidy mohou být podobně nežádoucí, pokud jsou v organismu nezvanými hosty.

Naše tělo má proti proteinům (mikrobům, parazitům atd.) vynikající ochranný systém. Můžeme předpokládat, že si vytvořilo ochranný systém proti jiným poškozením? Věříme, že ano: endogenní kanabinoidní systém je součástí ochrany proti různým poškozením od neuroprotektce při poranění mozku přes zánět až po osteoporózu.

U savců jsou endokannabinoidy mimo jiné zapojeny v nervové, kardiovaskulární, metabolické, rozmnožovací a imunitní činnosti. Je také známo, že endokannabinoidy vykazují antiproliferativní účinky na celou řadu nádorových buněk včetně rakoviny prsu, mozku, kůže, štítné žlázy, prostaty a tlustého střeva.

Jelikož kanabinoidní receptory jsou zakódovány v našich genech, je kanabinoidní farmakogenomika (studium závislosti mezi léčebnou odpovědí pacienta na podaný lék a jeho genetickou informací) příslibem u poruch spojených s genetickými rizikovými faktory endokannabinoidního systému. Zatímco naše současné znalosti o farmakogenomice jsou dosud v plenách, bude brzy možné léčbu kanabinoidy s ohledem na genotyp jednotlivce optimalizovat, abychom u daného pacienta dosáhli co nejvyššího léčebného účinku a co nejmenších vedlejších účinků. Znalosti týkající se role farmakogenetiky v jednotlivých reakcích na konopí, kanabinoidy a endokannabinoidy bude možné využít ke snížení psychoaktivity. Pokroky v oblasti genomiky kanabinoidů nám nabízejí nový pohled na genetickou různorodost a mutace u různých složek endokannabinoidního systému, který prohlubuje naše možnosti určení pacientů, u kterých léčba konopím bude účinná právě díky jejich genetickému kódu. Identifikace genetických

variant a biomarkerů je do budoucna další léčebný cíl v oblasti léčby daného pacienta. Diagnóza a léčba bude moci být „ušita“ přímo na unikátní genetický kód daného pacienta.

Literatura

Devane WA, Dysarz FA, III, Johnson M. R., Melvin L. S., Howlett A. C.: *Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol. Pharmacol.* 34, 605-613 (1988).

Devane WA, Hanuš L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science* 258, 1946-1949 (1992).

Gaoni Y, Mechoulam R. *Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. J. Amer. Chem. Soc.* 86, 1646-1647 (1964).

Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. *Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature* 365, 61-65 (1993).

Šantavý F. *Notes on the structure of cannabidiol compounds (absolute configuration). Acta Univ. Olomuc., Fac. Med.* 35, 5-9 (1964).



Biochemické stanovení produktů metabolismu kanabinoidů

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., FCMA

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Praha

Biochemical determination of cannabinoid metabolites

Souhrn

Kanabis je užíván již od starověkých společností až do současnosti jako nelegální droga a lék. Kanabinoidy jsou bioaktivní substance z *Cannabis sativa* a jejich hlavní sloučenina je Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC).

Tyto molekuly jsou měřeny s použitím imunoanalytických technik a chromatografie v krvi, v plazmě, ve slinách a ve vlasech.

Summary

Cannabis is used from ancient society to present days as illegal drugs and medicine. Cannabinoids are bioactive substance from *Cannabis sativa* and main compound is Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC).

These molecules are measured using immunoanalytical techniques and chromatography in blood, plasma, saliva and hair.

Kanabinoidy patří mezi nejvíce užívané návykové látky a dle UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime) průměrně 4 % dospělé populace alespoň jedenkrát ročně konzumují marihuanu.

Kanabinoidy je společný název pro C21 bioaktivní látky z *Cannabis sativa*, mezi hlavní kanabinoidy patří kanabinol, canabidiol, a tetrahydrocannabinol. Chemicky jde o deriváty dibenzopyrenu nebo monoterpenoidů. *Cannabis sativa* obsahuje více než 420 chemických sloučenin, z nichž nejdůležitější jsou: Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), hlavní psychoaktivní látka, Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), cannabinol (CBN) a canabidiol (CBD). Kanabinoidy jsou fenolické lipofilní látky, čímž je dána jejich dlouhodobá akumulace zejména v nervovém systému a tukové tkáni. THC se hromadí v tukové tkáni a rychle přestupuje přes hematoencefalickou bariéru, kde se koncentruje v limbické oblasti a senzomotorických strukturách mozku. Jeho koncentrace v mozku je 3–6krát vyšší než v krvi.

THC je hlavní psychoaktivní složkou *Cannabis sativa* odpovědnou za rozvoj

psychických změn podobných těm, které se projevují v průběhu psychózy (psychomimetický efekt). Inhalace kanabinoidů má téměř bezprostřední vliv na centrální nervový systém. Perorální podání způsobuje v porovnání s inhalací pozdější nástup účinku i jeho prodloužený efekt. Účinnost je nižší o cca o 25–30 % dávky inhalační. Kanabinoidy jsou užívány zejména ve formě hašiše, hašišového oleje a marihuany. Prožitky euforie, relaxace, zesílené sluchové a zrakové vnímání způsobené marihuanou jsou téměř výhradně důsledkem jejího vlivu na kanabinoidní receptory v mozku. Podobně jako v případě opioidů, které se vážou přímo na receptory pro endorfiny, se kanabinoidní receptory vážou na jejich specifickou molekulu – anandamid. Anandamid se podílí na ovlivnění nálady, paměti, chuti k jídlu, bolesti, poznávání a emocí. THC také zvyšuje dopamin uvolněný kompenzací inhibičního účinku GABA neuronů. Chronická konzumace kanabinoidů by mohla způsobit destrukci některých receptorů neuronů mozku, vyvolávajících poruchy pozornosti, paměti a zhoršené schopnosti se učit.

Marihuana je název pro směs sušených listů a květů, má řadu slangových názvů – jako tráva, joint, hulení. Nejčastěji se užívá jako cigareta, ale kouří se též prostřednictvím vodní dýmky či klasické dýmky, případně s využitím vaporizéru. Marihuana se dá spáit, přidat do nápojů, jídel, alkoholů. Typická cigareta připravená z venkovně pěstovaných rostlin u nás obsahuje 1–3 % THC. Stále více se prosazujícím domácím pěstováním (hydroponní technologie) se pak docílí vyššího obsahu THC. V řadě zemí se také užívá hašiš – sušená pryskyřice sebraná z rostlin, která se též kouří, dosahuje hodnot okolo 20 % THC; olej z hašiše může obsahovat až 50 % THC.

Kanabinoidy se vstřebávají inhalací během minut, vrcholová plazmatická koncentrace THC bývá okolo 10. minuty (3–15 min.) po ukončení kouření. Nejvyšší plazmatická koncentrace závisí na dávce, například při kouření marihuanové cigarety s obsahem 1,75 % THC je vrcholová koncentrace přibližně 85 ng/ml. Koncentrace v krvi rychle klesá na hodnotu 10 % vrcholové koncentrace za 1–2 hodiny po ukončení kouření. Rychlý pokles je dán distribucí do tkání, jako je nervový systém, tuková tkáň a svaly, kde se THC akumuluje.

Při požití kanabinoidů se psychoaktivní účinky mohou projevit za 1–3 hodiny. THC je nestabilní v kyselém prostředí žaludku a pouze 5–20 % požitého THC se dostává do systémové cirkulace. Plazmatický vrchol bývá mezi 2.–4. hodinou po požití, ale může být také až po 6 hodinách v závislosti na požitých strávě. Celkový poločas odbourávání kanabinoidů je okolo jednoho dne; u chronických kuřáků 3–5 dní. Není popisován rozdíl farmakokinetiky u mužů a žen.



Obr. 1: Testovací systém na drogy ze slin a moči.

Po vstřebání a distribuci do lipofilních tkání následuje pomalá redistribuce THC do krve a jaterní eliminace. Je metabolizován jaterním mikrosomálním oxidačním systémem P450, zejména THC je extenzivně metabolizován na řadu látek, z nichž většina je neaktivních. Hlavní metabolit v moči je 11-nor- Δ^9 -tetrahydrokanabinol-9 karboxylová kyselina (THC-COOH) a její konjugát s kyselinou glukuronovou. Poločas rozpadu po intravenózním podání THC se pohybuje mezi 1,5–57 hodinami. Za 72 hodin po požití je přibližně 15 % THC vyloučeno močí a cca 50 % stolici. Přibližně 80–90 % THC je z těla vyloučeno do 5 dní.

Kanabinoidy patří mezi návykové látky, které mohou nepříznivě ovlivnit chování člověka nebo jeho ovládací či rozpoznávací schopnosti. Při posuzování ovlivnění drogou je situace mnohem složitější než při posuzování ovlivnění alkoholem, neboť se jedná o více účinných látek a také účinky drogy jsou velmi individuální. Vztáhnout přepočít koncentrace k době konzumace, jako u alkoholu, je v podstatě nemožné vzhledem k nelinéární farmakokinetice a také dalším faktorům (množství tukové tkáně, chronická závislost atd.). Kvantifikace koncentrace látek nemá často přímou korelaci s účinkem na organismus.

Stanovení kanabinoidů

Při stanovení cizorodých látek se v toxicologii respektuje hledisko analytické (správná metoda, nejistota měření) a hledisko interpretační (správné posouzení nálezu), v případě prokázání kanabi-

noidů, např. vliv pasivního kouření nebo možnost dlouhodobé akumulace v organismu.

Stanovení kanabinoidů je dáno jejich biologickými vlastnostmi a jejich metabolismem v lidském organismu. Mohou být stanoveny v moči, plasmě, slinách či vlasech. Nejčastějším a nevhodnějším materiálem pro vyšetření je moč. Pro průkaz akutního působení drogy je vhodné vyšetření v krvi. Pro vyšetření moči se užívá vhodná nádobka (zkumavka), do laboratoře je nutné odeslat alespoň 10 ml moči. Při vyšetřování vzorků moči je nutné zabezpečit, že odebraná moč patří skutečně dané osobě, že se nejedná o cizí

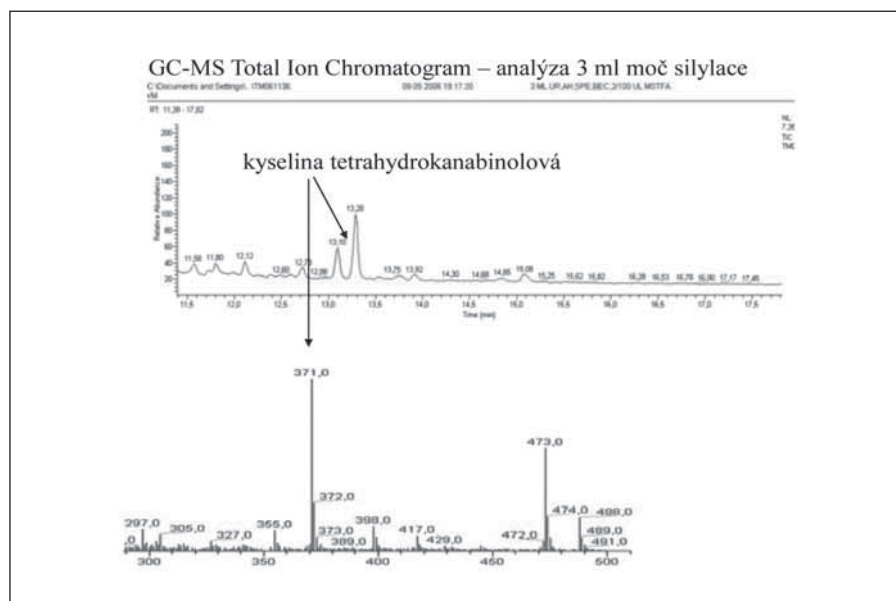
vzorek, případně odebraný materiál nebyl znehodnocen pro analýzu. Je doporučena přítomnost další osoby při získávání vzorku moči.

Krev se odebírá do zkumavky bez separačního gelu s protisrážlivým činidlem pro vyšetření v plasmě. Pro vyšetření v séru je nutno používat zkumavky bez přídavných látek a separačního gelu. Nevhodné je používání zkumavek se silikonovým uzávěrem nebo uzávěrem z měkčených plastů vzhledem k sorpci látek na tyto materiály. Používají se speciální zkumavky pro odběr na stopové prvky a drogy (tmavě modrý uzávěr). Vyšetření ze slin se provádí pomocí speciálních odběrových setů.

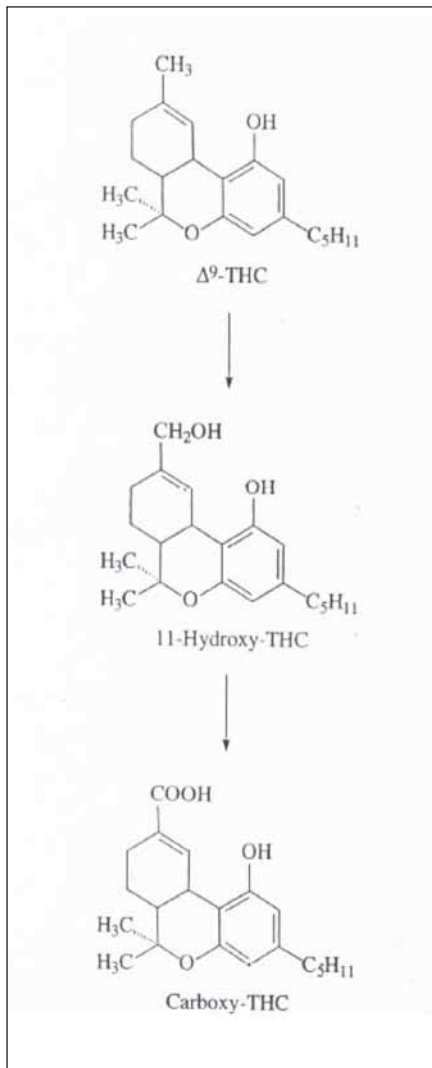
Vzorek je vhodné v laboratoři zpracovat do dvou hodin po odběru, ideální transport je v ledové tříšti. Stabilita THC v plasmě i v séru je 72 hodin při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a při stejné teplotě až 1 rok v moči, pokud je ve skleněné nádobce. Kanabinoidy podléhají oxidaci a i v odebraném vzorku nastává postupná sorpce na plastové stěny zkumavky.

Analytika

Základní testem pro screening THC je imunoanalytické stanovení a pro potvrzení pozitivních nálezů se používá vyšetření plynovou chromatografií s hmotnostní detekcí (GC-MS). Pro stanovení je možno použít celou řadu imunochemických metod stanovení – FPIA, ELISA, EMIT, RIA nebo LIA. Z chromatografických metod se používá též tenkovrstevná chromatografie, plynová chromatografie, případně mikročipová analýza.



Obr. 2: Cílené analýzy GC – MS potvrzení kanabinoidů.



Obr. 3: Přeměna Δ^9 -tetrahydrocannabinolu (Δ^9 -THC) na kyselinu tetrahydrokanabinolovou (THC-COOH).

EMIT test je kvalitativní test v moči často používaný pro screeningová vyšetření a identifikuje hlavní metabolity THC. U imunochemických metod může nastávat interference stanovení např. s nesteroidními antiflogistiky (ibuprofen).

Imunoanalytická stanovení se používají pro odlišení vzorků pozitivních od negativních a u pozitivních nálezů musí následovat vyšetření přesnou a citlivou, nejčastěji chromatografickou metodou (např. GC-MS).

THC je metabolizován na řadu látek, z nichž většina je neaktivních. Hlavní metabolit v moči je 11-nor- Δ^9 -tetrahydrokanabinol-9-karboxylová kyselina (THC-COOH). Tato látka se používá pro kalibraci imunochemických metod, i když existuje zkřížená imunoreaktivita

Tab. 1: Používané rozhodovací limity (cut-off) v USA, hodnota v séru/plazmě pro pozitivní nález drog dle silničního zákona v Německu.

	Moč ug/l	Sérum plazma ug/l	Sliny ug/l	Pot ng/patch	Vlasy pg/mg
Screening					
THC metabolity (THC-COOH)	50		12(včetně THC)	4	1
Konfirmace					
THC		1	2	1	
THC metabolity	15				0,05

i s dalšími metabolity THC při stanovení. Koncentrace THC zjištěná imunochemickými metodami bývá 1,5× až 8× vyšší než následná koncentrace THC-COOH zjištěná metodou GC-MS. Z těchto důvodů je vhodnější uvádět u imunochemických stanovení, že se jedná o koncentraci THC-COOH ekvivalentů. Výsledky imunochemického stanovení mohou být interpretovány při pozitivním nálezu tak, že daná osoba požíla marihuanu v nedávné minulosti, avšak bez vztahu k době požití (dny i týdny), a tedy např. i k případné míře ovlivnění psychiky v době odběru. Při vyšetření v moči je vhodné vzhledem ke změnám množství tekutin a tvorbě moči vyjadřovat koncentraci THC-COOH přepočtenou na koncentraci kreatininu.

Za pozitivní screening se při imunoanalytickém stanovení považuje přítomnost metabolitů THC v moči (označovaných jako THC-COOH ekvivalenty) hodnota 50 ug/l a ve slinách hodnota vyšší než 12 ug/l.

Průkaz metabolitů THC v moči je možný v podstatně delším intervalu, při chronické konzumaci je i po několika týdnech. Je to dáno lipofilitou THC a jeho ukládáním v tukách. Koncentrace THC ve venózní krvi nedostatečně odráží koncentraci THC v mozku.

Vzhledem k pomalému uvolňování THC z tkání je test v moči pozitivní (> 20 ug/l) za 2–7 dní u málo frekventních kuřáků, u někoho ale i za 10 dní po vykouření cigarety. Po vykouření jednoho jointu bývá koncentrace okolo 200 ug/l. Chroničtí kuřáci marihuany mají pozitivní nález v moči za 4–6 týdnů po zahájení abstinence. Popsány byly i případy positivity po dvou měsících abstinence.

Diskutuje se možnost positivity testů u „pasivní inhalace“ u osob, které jsou ve společnosti kuřáků marihuany. Tyto případy byly popsány za velmi ojedinelých a málo běžných situací. Pasiv-

ní inhalace dosahuje hodnot do 10 ug/l THC-COOH v moči. Proto také cut-off – rozhodovací limit je nastaven na vyšší koncentrace (50 ug/l), aby byl tento faktor eliminován.

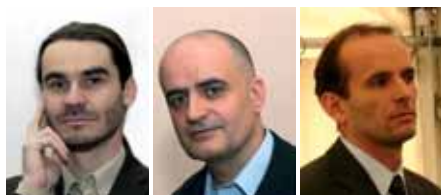
Positivní screeningový test musí být potvrzen konfirmačním testem, kterým bývají chromatografické techniky, nejčastěji GC/MS. Za pozitivní nález je hodnocena koncentrace 11-nor- Δ^9 -tetrahydrokanabinol-9-karboxylové kyseliny (THC-COOH) v moči 15 ug/l a vyšší. Kvalitativní testy neprokazují závažnost intoxikace kanabinoidy či stupeň expozice.

Uvedené doporučené rozhodovací limity platí pro USA, v České republice neexistuje žádná norma, která by popisovala či rozlišovala hladinu nalezených kanabinoidů v biologickém materiálu jako hodnotu pod určitý detekční limit (cut-off). Tuto hodnotu mají nastavené jednotlivé laboratoře pro prováděné metodiky stanovení. Nález psychoaktivní látky v krvi, například u řidičů, znamená vždy porušení zákona např. o silničním provozu. V ČR neexistuje hranice pro nezpůsobilost řídit motorové vozidlo – na rozdíl od Německa či Švýcarska. V Německu pro průkaz požití kanabinoidů se považuje průkaz THC-OH, který se objevuje v krvi za cca 10 minut a přetrvává asi 5–6 hodin. Odborná společnost doporučuje, aby vždy při možném ovlivnění návykovou látkou bylo provedeno stanovení koncentrace dané látky v krvi, protože z nálezů v moči se nelze vyjadřovat k aktuálnímu možnému ovlivnění. V ČR probíhá odborná diskuze o stanovení analytických hranic positivity (cut-off) pro individuální psychoaktivní látky v krvi či séru (pro alkohol je tato hodnota stanovena na 0,2 g/l). Tato norma je například uzákoněna v Belgii, Německu, Švédsku, Finsku a dalších zemích.)

Použitá literatura u autora.

Podpořeno projektem

RVO-VFN 64165/2012.



Konopné drogy z hlediska rizika závislosti

doc. MUDr. Michal Mioviský, Ph.D.¹

spoluautoři: MUDr. Petr Popov¹, MUDr. Jiří Dvořáček²

1) *Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Klinika adiktologie, Praha*

2) *Psychiatrická léčebna Červený Dvůr*

Cannabinoids and drug dependence

Souhrn

Závislost na konopných drogách je klinicky definovaným stavem, ačkoli praktický význam je u této skupiny látek menší než např. u opioidů nebo alkoholu. Projevy syndromu odnětí drogy jsou konsenzuálně definovány jako stavy podrážděnosti, nervozity a tenze, ztráty chuti k jídlu a mírným snížením hmotnosti, neklidem a roztěkaností, problémy se soustředěním a poruchami spánku. V naprosté většině případů jsou tyto stavy poměrně lehké ve srovnání s odvykacími stavy vyvolanými jinými návykovými látkami a až na výjimky nevyžadují žádnou specifickou farmakoterapeutickou intervenci. Odvykací stav se u pravidelného dlouhodobého uživatele (tj. uživatele aplikujícího drogu minimálně ve frekvenci 4× týdně nebo více po dobu minimálně jednoho měsíce – častěji je však výskyt popsán u případů užívání v délce několika let) může projevit během přibližně 2 dnů s vrcholem obvykle mezi 2.–6. dnem po vysazení. Větší část dnes známých a popsáných symptomů manifestujících se v rámci syndromu odnětí se upravuje v prvních 14 dnech po vysazení, nejdéle přibližně do měsíce. Z hlediska prevalence se může klinicky rozeznatelná a diagnostikovatelná závislost vyskytovat přibližně u 10–20 % pravidelných uživatelů. Odhady výskytu závislosti či samotného syndromu odnětí pro skupiny užívající konopí s nižší frekvencí jsou víceméně sporné díky velmi řídkému výskytu, a přestože nelze pochybovat o tom, že se zde případy závislosti mohou objevit, je na místě zvážit vliv jiných intervenujících faktorů. Tato skupina uživatelů obvykle pomoc vyhledává pro akutní problémy (např. úzkostné a/nebo panické stavy vyvolané akutní intoxikací), depresivní reakce v rámci intoxikací vyvolaného stavu, případně stavy zmatenosti s někdy až psychotickou hloubkou či přímo dekompenzace do psychotického stavu u predisponovaného jedince.

Klíčová slova: konopné drogy, závislost, odvykací stav, adiktologické komplikace

Summary

Cannabis dependence is a clinically defined condition, although its practical impact is less significant than that of other substances such as opioids and alcohol. By consensus, the signs of cannabis withdrawal syndrome have been defined as including irritability, nervousness, tension, a loss of appetite and a slight decrease in weight, agitation and restlessness, difficulty in concentrating, and sleep disorders. In comparison to withdrawal states associated with other substances, these conditions mostly have a rather moderate course and, in the vast majority of cases, require no pharmacological treatment. A regular long-term user (i.e. one using the drug at least four times per week over a period of at least one month; however, the occurrence of cannabis withdrawal is more often described among individuals who have been using for several years) may experience withdrawal after abstaining within approximately 2 days, with it reaching its peak between the second and the sixth day. The majority of the currently known and described symptoms manifesting themselves in withdrawal tend to subside within 14 days, or, at a maximum, one month after abstaining from the drug. In terms of prevalence, clinically manifested and diagnosed dependence may occur in approximately 10–20% of regular users. Any estimates of the incidence of cannabis dependence or of the respective withdrawal syndrome among user groups showing lower-frequency cannabis consumption are generally disputable given its rare

Úvod

Užívání konopných drog mezi mládeží je nejen v Evropě a Spojených státech stále aktuální a vážný problém. Prevalence užívání v posledním měsíci dosáhla např. v roce 2009 v populaci 12letých a starších v USA hodnoty 16,7 %, v populaci 12–17letých 7,3 %. Studie ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) ukazuje, že užívání konopí je i nadále na vzestupu. Celoživotní prevalence užívání konopných drog mezi 15–16letými se v roce 2007 v evropských zemích pohybovala mezi 3–45 % a prevalence v posledním měsíci mezi 1–18 %. Také jiné studie, zaměřené na užívání drog mladistvými, vykazují výsledky konzistentní se studií ESPAD. Podle studie HBSC (The Health Behavior in School-aged Children) je nejvíce užívanou nelegální látkou mezi 15letými cannabis. Celkem 18 % patnáctiletých užilo někdy v životě cannabis (21 % chlapců a 16 % dívek). Česká republika je ve srovnání s ostatními evropskými zeměmi jednou z nejvíce zasažených zemí co do užívání konopných drog, spolu se Švýcarskem a Velkou Británií. Užívání konopí je zde dlouhodobě na velmi vysokých hodnotách a trend mírného nárůstu je stále patrný. Celoživotní prevalence užívání konopných drog v populaci 16letých se mezi lety 1995 a 2007 více než zdvojnásobila (z 22 % v roce 1995 se zvedla na 45 % v roce 2007). Podobná situace je také u prevalence užívání v posledních 30 dnech (ze 7 % v roce 1995 se zvýšila na 18 % v roce 2007). Pokud jde o pravidelné užívání, zejména v populaci mladých dospělých, kde odhadujeme prevalenci v ČR v této skupině v rozmezí 200–400 tisíc uživatelů, pak právě tato skupina představuje potenciálně největší riziko též pro klinické komplikace, jako je závislost apod. V této souvislosti bude

occurrence, and while it is beyond doubt that cases of dependence may be experienced among such users, other intervening factors should be considered. This group of users generally seeks help for acute problems (such as anxiety and/or panic states caused by acute intoxication), depressive reactions to an intoxication-induced condition, states of confusion, sometimes even of a psychotic nature, or psychotic decompensation in individuals thus predisposed.

Key words: cannabis, dependence, withdrawal, syndrom, drug treatment complications

bezpochyby zajímavé sledovat v dalších letech trend žádostí o léčbu (indikátory First Treatment Demand a Treatment Demand), kde lze očekávat zhoršení situace. Na stranu druhou je však také třeba kriticky konstatovat, že současný stav diagnostiky a evidence je v natolik špatném stavu, že diferencially diagnostické závěry a stav údajů, např. ÚZIS, jasně ukazují svoji nespolehlivost a nekonzistenci. Často se stává, že důsledky způsobené užíváním jiných substancí či dalšími komorbiditami jsou vydávány za důsledky užívání konopných drog, ačkoli pro takové kauzální spojení chybí průkazná evidence. Za klíčové pro daný problém tedy považujeme striktní dodržování diagnostických kritérií, pečlivé sestavení a popis klinického obrazu a celkového psychosociálního kontextu života pacienta.

Závislost na konopných drogách

Závislost na konopných drogách (F 12.2) patří mezi frekventovaně diskutované fenomény po dlouhá desetiletí. Je zřejmé, že množství náleží studií realizovaných na subhumánní úrovni poskytuje velmi detailní a kvalitní pohled na tuto problematiku. Současně je ale také zřejmé, že klinický význam některých těchto náleží je relativně malý, neboť závislost v žádném ohledu nepatří mezi dominantní problémy/komplikace spojené s užíváním konopných drog. Značné množství studií v této oblasti spíše ukazuje, jak obrovský zájem konopné drogy vzbuzují a kolik prostředků bylo vynaloženo na jejich výzkum. Množství a kvalita provedených studií v této oblasti

tak často zastiňují jiné oblasti adiktologického výzkumu. Závislost je v tomto širším rámci jen jeden z klíčových konceptů oboru adiktologie a současně samozřejmě jeden z klíčových fenoménů spojených s diskuzí o klinických a klinicko-farmakologických konsekvencích užívání konopných drog.

Jack Henningfield v roce 1994 provedl poměrně velmi důmyslnou a zajímavou studii, ve které se pokusil o porovnání „závislostního potenciálu“ konopných drog s jinými návykovými látkami. Jeho studie spočívala v přísném rozdělení a operacionalizaci několika klíčových fenoménů, pro jejichž posuzování vytvořil šestibodové škály. Syndrom odnětí, toleranci a závislost jsme charakterizovali dříve v textu. Kromě nich Henningfield použil také koncept „intoxikace“ charakterizující míru, do jaké je daná látka schopna (v závislosti na dávce) měnit kognitivní a další psychické funkce uživatele. Posledním jeho užitým kritériem byla „nutkavost“, tedy potenciál dané látky vyvolat u uživatele nutkání k opakovanému požití, když oslabují její účinky. Celkem se tedy jednalo o hodnocení závažnosti symptomů v pěti oblastech: syndrom odnětí, tolerance, závislost, nutkavost a intoxikace. Posuzovány byly látky: nikotin, alkohol, kofein, heroin, kokain a konopí (viz tab. 1).

Při vzájemném srovnání mají konopné drogy v celkovém indexu závažnosti závislostních charakteristik („závislostní potenciál“) nejbližší ke kofeinu a obě látky

jsou zřetelně velmi vzdálené od ostatních návykových látek. S velkým odstupem jsou následovány nikotinem a kokainem a až poté následuje alkohol a za ním heroin. Toto bezpochyby provokativní srovnání však naznačuje mnohá zásadní témata nejen z hlediska hodnocení samotného závislostního potenciálu, ale především z hlediska širších konsekvencí užívání konopí. Jinými slovy to potvrzuje již v úvodu zmíněný fakt, že závislost na konopí není klinicky a epidemiologicky zdaleka tak významná, jako jiné zdravotní, sociální či kriminologické konsekvence užívání této skupiny látek. Je též dobrým podnětem k zamyslení nad sdílenými běžně rozšířenými stereotypy v hodnocení škodlivosti uvedené skupiny návykových látek.

Návykový potenciál konopných drog lze nahlížet z více pohledů, jedním z klíčových je případná podobnost účinku konopí na mozkový systém odměny s účinkem dalších návykových látek. Neurobiologické aspekty efektu konopí mohou napovědět i v dalších otázkách – např. v otázce vztahu kanabinoidů a jiných drog, respektive v otázce případné zkřížené tolerance s jinými drogami. V našem kontextu si neurobiologický pohled všimá pouze vztahu biologické látky (kanabinoidů) a biologického substrátu – mozku (přesněji těch částí mozku, které se pravděpodobně podílejí na vzniku závislosti) a od ostatních aspektů odhlíží. Doplňme, že na tomto místě budeme odhlížet i od působení kanabinoidů na jiné části mozku, než jsou systémy funkčně spojené se systémem odměny. Dominujícím neurobiologickým modelem drogové závislosti je v současnosti stále dopaminová hypotéza, podle které je odměňující efekt drog závislý na činnosti mesolimbického dopaminergního systému. Oblasti mozku, které se uplatňují při bezprostředním „odměňujícím“ efektu drog, při odykadím stavu i při chronickém užívání a vzniku závislosti, jsou struktury řazené společně do

Tab. 1: Hodnocení závažnosti vlivu vybraných návykových látek v pěti hodnocených oblastech prostřednictvím šestibodové škály (volně dle Henningfielda, 1994). 1 = nejvíce závažné projevy, 6 = nejméně závažné projevy.

Návyková látka	Syndrom odnětí	Nutkavost	Rozvoj tolerance	Celková závislost	Vliv intoxikace	CELKEM
nikotin	3	4	2	1	5	15
alkohol	1	3	3	4	1	12
kofein	5	6	5	5	6	27
heroin	2	2	1	2	2	9
kokain	4	1	4	3	3	15
konopí	6	5	6	6	4	27

systému odměny, jehož klíčovou funkční a anatomickou strukturou je oblast nucleus accumbens (dále jen NAcc), kde podání drogy zvyšuje výdej dopaminu. Základní anatomickou osu systému odměny tvoří propojení oblastí ventrální tegmentální arey (dále jen VTA) s NAcc a odtud dále do prefrontálního kortexu. Dopaminergní projekce z VTA směřuje i do dalších vesměs limbických oblastí – do tuberculum olfactorium a amygdaly. NAcc je často chápáno jako ventromediální prodloužení striata (v literatuře je NAcc často nazýváno ventrálním striatem). NAcc získává silné excitační aferenty z limbických struktur, jako je prefrontální kortex, hipokampus a amygdala. Předpokládanou klíčovou funkční strukturou této oblasti je triáda složená z dendritického trnu „trnitého“ neuronu, excitačního (glutamátové) zakončení z prefrontálního kortexu a hipokampu a inhibiční zakončení dopaminových buněk z VTA – v této triádě probíhá dopaminová modulace hlavního excitačního přívodu do výstupních neuronů. Systém odměny není izolovanou částí mozkových sítí, je funkčně spojen s několika dalšími mozkovými systémy, zejména pamětí, kortiko-thalamo-striální smyčkou, stresovými systémy, limbickým systémem a prefrontálním kortexem. V úzkém propojení se systémem odměny je zejména ventromediální část prefrontálního kortexu. Zjednodušeně lze uvést, že tato oblast souvisí s vytvářením strategií účelného a snad i dlouhodobě efektivního chování (v našem kontextu zaměřeného na dosažení odměny). Ventromediální prefrontální kortex je potřebný k zakoušení odměňujícího či aversivního charakteru

podnětů a pravděpodobně zejména k perspektivnímu aspektu těchto podnětů – pacienti s lézí této oblasti jsou méně citliví k budoucím důsledkům takových podnětů a jsou více ovlivňováni bezprostředními hledisky. Se systémem odměny je funkčně propojena i jiná část prefrontálního kortexu – oblast orbitofrontální. Tato část kortexu je částí dalšího funkčně propojeného systému: kortiko-thalamo-striální smyčky.

Rozhodující neuromediátor systému odměny je dopamin. Úlohu dopaminu v systému odměny lze popsat zjednodušeně takto: dopaminergní projekce z VTA končí na GABA-ergních „trnitých“ neuronech v NAcc, zde moduluje jejich neuronální excitabilitu. Tato modulace probíhá pravděpodobně současně několika mechanismy, předpokládaným hlavním mechanismem je informační D1 receptor-G protein-cAMP-CREB cesta. Popis této informační vnitrobuněčné cesty je nad rámec možností tohoto textu. Četné experimenty ovšem dokumentují, že na funkci systému odměny a tedy v celém mozkovém procesu vzniku závislosti se podílí mnoho neuromediátorových systémů dalších, které významně dopaminergní cestu moduluje, a že dopaminergní funkce není pro vysvětlení působení drog v mozku dostatečná. Jmenujme pro systém odměny další důležité neurochemické systémy:

- serotoninergní systém,
- neuropeptidové systémy – zejména enkefalin, substance P, dynorfin, neurotensin,
- glutamatergní systém,
- noradrenergní systém.

Relativně přechodné behaviorální

změny při užívání drog pravděpodobně vyplývají z přechodných adaptací ve zmíněných neurochemických procesech. Dlouhodobé či trvalé behaviorální změny jsou pravděpodobně důsledkem jiného typu adaptací – strukturálních změn, např. v kvalitě neurofilament (s důsledky na axonální transport, kvalitu dendritů i velikost neuronu) či v synaptické konektivitě. Závislost je tak z neurobiologického hlediska komplexní víceúrovňovou dysregulací systému odměny. Neurobiologický výzkum odměňujícího efektu konopných drog a tedy i jejich závislostního potenciálu je otázkou posledních přibližně 25 let. Obecným cílem těchto studií je zjistit, nakolik je působení kanabinoidů na mozek kompatibilní s neurobiologickým modelem závislosti na ostatních drogách, zejména je zkoumán vliv kanabinoidů na mesolimbickou dopaminergní transmisí, mechanismy a místo tohoto působení a speciálně pak vztah kanabinoidního systému k systému opioidovému.

V současnosti je konsensus v tom, že kanabinoidy působí na dopaminovou transmisí v systému odměny, podobně jako ostatní drogy, konkrétně tím, že zvyšují extracelulární hladinu dopaminu v NAcc. Méně jednoznačný je pohled na způsob, jakým ke změnám v dopaminergní transmisí dochází. Kanabinoidy působí v mozkových sítích cestou vlastního kanabinoidního receptoru CB₁. Neurony s významným obsahem CB₁ receptorů se nacházejí v hipokampu, amygdale, mozkové kůře (zejména ve frontálních oblastech), v bazálních gangliích, v mozečku, hypotalamu. CB₁ receptory jsou lokalizovány zejména na axonech, tedy významně více presynapticky. Klíčovým místem efektu jsou pravděpodobně výše zmíněné hlavní buňky v NAcc – „trnité“ GABAergní neurony, které jsou inervovány kromě hlavního dopaminergního vstupu z VTA i GABAergními interneurony a glutamatergními neurony z vnějších zdrojů (tj. mimo NAcc, zejména hipokampus, amygdala a prefrontální cortex).

Mnoho prací sleduje vztahy CB₁ receptorů k systému opioidovému (včetně případného podílení se tohoto systému na odměňujícím efektu kanabinoidů či na rozvoji závislosti). Zdá se, že opioidové a CB₁ receptory vykazují mnoho neuroanatomických, neurochemických a funkčních podobností. CB₁ receptory a zejména opioidové μ -receptory vykazují při chronickém působení kanabinoidů rozvoj zkřížené funkční tolerance. Chronické působení kanabinoidů snižuje senzitivitu

Tab. 2: Prevalence možných symptomů syndromu odněti získaná na základě výpovědí účastníků studie (volně dle Wiesbeck et al., 1996), kteří ve své individuální historii uvedli užívání minimálně 21krát za rok (skupina 1) a účastníků, kteří uvedli současně 2 nebo více symptomů syndromu odněti během jedné epizody (skupina 2). Celá studie provedena na vzorku 5611 osob.

Symptomy syndromu odněti	Skupina 1 Uvedli užívání 21krát a více v jednom roce (n = 1735)		Skupina 2 Uvedli výskyt 2 nebo více symptomů v rámci jedné epizody (n = 270)	
	n	(%)	n	(%)
Nervozita, neklid, tenze	420	24,2	255	94,4
Poruchy spánku	235	13,5	204	75,6
Snížení nebo zvýšení chuti k jídlu	256	14,8	170	62,9
Třes, záškuby	63	3,6	56	20,7
Pocení, zvýšená teplota	46	2,7	40	14,8
Průjem, žaludeční potíže	34	2,0	31	11,5
Nevolnost, zvracení	33	1,9	29	10,7

glutamatergických a GABAergních synapsí na inhibiční působení kanabinoidů i na inhibiční působení opioidového agonisty. Opakované užití Δ^9 -THC zvyšuje denzitu μ -opioidového receptoru s maximem po 1–3 dnech, toto zvýšení vymizí do 14 dní. Tento výsledek lze interpretovat jako rozvoj tolerance opioidových receptorů na opakované užití kanabinoidu.

Rozvoji závislosti, respektive konkrétním závislostním fenomenům, se věnuje řada prací neurobiologicky-behaviorálních a behaviorálních vesměs s jednoznačnými závěry. Po vysazení chronického příjmu kanabinoidů se dostavuje abstinenci syndrom u zvířat i lidí. Je mírnější než po jiných látkách vyvolávajících závislost, nicméně existenci závislosti potvrzuje. Závislost na konopných drogách byla zařazena jako samostatná diagnostická jednotka do diagnostických klasifikačních systémů, např. od roku 1987 byla Americkou psychiatrickou asociací doplněna do Diagnostického a statistického manuálu mentálních poruch (DSM). Je hodnocena ve třech stupních:

- závislost kompulzivní: charakteristická narušením sociálních aktivit kvůli užívání drogy, které je upřednostňováno na úkor ostatních zájmů a tím, že droga je užívána ve větších množstvích než uživatel zamýšlel;
- neschopnost ustát v užívání drogy: droga je přijímána bez schopnosti alespoň snížit dávky, k některým účinkům drogy se rozvinula tolerance a snaha o abstinování je rychle vystřídaná návratem k užívání;
- vysazení konopné drogy je spojeno s abstinencií příznaky a v příjmu drogy je pokračováno i přes potíže, které to přináší.

Autoři *Velkého klinického manuálu* vycházejícího z DSM-III-R syndrom z odnětí drogy považují z hlediska jeho projevu spíše za klinicky lehčí, rozvíjející se po vysokých dávkách konopí užívaných po delší čas. Charakterizují jej zvýšenou dráždivostí, poruchami spánku, pocením. Někdy také nauzeou a zvracením. Většina případů pak podle autorů nevyžaduje žádnou specifickou léčbu. MKN-10 popisuje základní kritéria závislosti jako „skupinu fyziologických, behaviorálních a kognitivních fenoménů, v nichž užívání nějaké látky nebo třídy látek má u daného jedince mnohem větší přednost, než jiné jednání, kterého si kdysi cenil více... (...)... centrální popisnou charakteristikou syndromu závislosti je touha (často silná, někdy přemáhající) brát psychoaktivní látky...“ (MKN-10,

str. 75). Klasifikace přitom požaduje splnění minimálně tří ze šesti stanovených kritérií (ibid, str. 75–76):

- a) silná touha nebo pocit puzení užívat látku,
- b) potíže v kontrole užívání látky, a to pokud jde o začátek a ukončení nebo množství látky,
- c) přítomnost somatického odvykacího stavu (viz dále),
- d) průkaznost tolerance jako vyžadování vyšších dávek látky, aby se dosáhlo účinků, původně vyvolaných nižšími dávkami,
- e) postupné zanedbávání jiných potěšení nebo zájmů ve prospěch užívání psychoaktivní látky a zvýšené množství času k získávání nebo užívání látky, nebo k zotavení se z jejích účinků,
- f) pokračování v užívání přes jasný důkaz zjevně škodlivých následků.

Tuto základní šestici kritérií je třeba probrat detailnější analýze, neboť možnost splnit kritéria závislosti (tedy v daném okamžiku moci u pacienta konstatovat přítomnost minimálně tří z nich) je klíčovým problémem také z diferenciatelně diagnostického pohledu.

Jak bylo konstatováno, patří mezi abstinencií příznaky u konopných drog bažení („craving“) po další dávce, poruchy spánku, únava, bizarní sny a celková předrážděnost. Někteří autoři uvádí také sníženou chuť k jídlu, úbytek hmotnosti, někdy hněvivou náladu a agresivitu. Laboratorní zvířata si v modelu závislosti, kdy mají možnost přivodit si vlastní aktivitou nitrožilní aplikaci drogy, berou kanabinoidy srovnatelně intenzivně s opioidy, kokainem či amfetaminy. Závislost potvrzuje také nástup typických abstinencií příznaků, pokud je při chronickém podávání konopných drog nebo psychoaktivních kanabinoidů podán blokátor CB_1 receptorů. Spolu se závislostí se může vyvíjet – obdobně, jako je to známé u jiných látek, vyvolávajících závislost – také tolerance (snižování citlivosti), alespoň k některým účinkům kanabinoidů. K dosažení stejného efektu je potřeba zvyšovat dávku. K některým dalším účinkům kanabinoidů, zvláště k těm, které mění chování jedince (opět obdobně jako k jiným látkám vyvolávajícím závislost), se naopak rozvíjí po opakovaném podávání behaviorální senzitivace („behavioural sensitization“ nebo „reversed tolerance“). Znamená to, že stejné dávky podávané opakovaně vyvolávají tyto účinky s větší intenzitou, a to dokonce i když je dávka podána jako provokační po určité době po vysazení opakovaného

příjmu. Proto jsou tyto senzitivizační adaptační změny organismu považovány za jednu z možných příčin selhávání odvykání u osob trpících závislostí, ačkoli je pravděpodobnější, že tyto změny spíše k selháním přispívají a zodpovědné za ně jsou spíše osobnostní a sociální faktory.

Jak již bylo zmíněno, existují určité problémy v posuzování samotného odvykacího stavu po odnětí kanabinoidů. MKN-10 zde u chronických dlouhodobých uživatelů uvádí možnost výskytu úzkosti, předrážděnosti, třes napřážených rukou, pocení a bolesti svalů, avšak současně v diagnostických kritériích pro výzkum autoři upozorňují (MKN-10: Kritéria pro výzkum, str. 63), že se jedná o špatně definovaný syndrom. To vysvětlují tím, že v současnosti není možné syndrom přesněji definovat a časově vymezit. Podotýkají, že se objevuje po vysazení vysokých dávek a může trvat od několika hodin až do řádu několika dnů. DSM-IV vychází z charakteristiky škodlivého užívání a formuluje charakteristiky jako pokračování v užívání látky i přes opakující se jednoznačné doklady o zdravotních, sociálních či jiných negativních dopadech a opakované užívání v situacích, ve kterých je to zdraví nebo životu nebezpečné (řízení motorového vozidla, obsluha nebezpečných strojů a zařízení atd.). K těmto kritériím pak doplňuje, že uvedené projevy by měly přetrvávat po dobu alespoň jednoho měsíce nebo opakovaně během delšího časového období.

Zásadním tématem pro validní zhodnocení problematiky závislosti na konopných drogách je důsledné dodržování terminologie a odpovídající operacionalizace termínů, s nimiž pracujeme. Na podobném rozlišení jednotlivých fenoménů postavil svoji klasifikaci již v úvodu textu zmíněný prof. Henningfield. Budney a kolektiv porovnáním výsledků mnoha významných studií v této oblasti dokládají, že syndrom odnětí se obvykle při průměrném dlouhodobém užívání projevuje během cca 2 dnů s vrcholem obvykle mezi 2.–6. dnem po vysazení. Větší část dnes známých a popsanych symptomů manifestujících se v rámci syndromu odnětí se upravuje v prvních 14 dnech po vysazení. Přes relativně slabší projevy v porovnání s odvykacími stavy po jiných návykových látkách je syndrom odnětí obecně považován za validizovaný, ačkoli např. poměrně dobře kontrolovaná studie prof. Thomase Babora a kol. ukázala, že tendence zvyšovat dávku nemusí být nutně spojena s rozvojem tolerance, podobně jako to naznačují studie zabývající se fenoménem

akutní intoxikace. Toto zjištění odpovídá i výsledkům jedné ze starších kvalitních a často citovaných studií Jonese (již z roku 1971), zabývajících se vlivem settingu a předchozí zkušenosti s drogou na průběh a prožívání intoxikace s možností kontroly dávkování. Jones také upozorňuje na fakt, že u dlouhodobých uživatelů není v naprosté většině případů pozorováno, že by docházelo ke zvyšování dávky za účelem dosažení stejného stavu intoxikace jako u dávek užívaných do té doby. Obecně vliv settingu zůstává i nadále faktorem, který z výzkumného i klinického hlediska může výsledky kontrolovaných studií provedených v klinických podmínkách mírně zkreslovat.

Na problematiku velikosti dávek upozorňují různé studie. Obecně převládá názor, že pro vznik a rozvoj regulérní závislosti splňující diagnostická kritéria dle DSM-IV či MKN-10 je nutné pravidelné užívání (min. 4× týdně) poměrně vysokých dávek THC (odpovídajících užívání hašiše nebo vysoce potentního konopí) po dobu několika týdnů. Ani takové excesivní užívání však nemusí nutně vyvolat vznik závislosti a samozřejmě se zde výrazně podílejí jak genetické, tak fyziologické, psychologické, sociální a v nemalé míře též kulturní faktory. Jedna z významných metanalýz studií v této oblasti ukázala na poměrně vážné nedostatky mnoha publikovaných prací, a to zejména z pohledu nepřesně definovaných a popsanych symptomů, špatné kontroly studií, ignorování přesné kontroly času, zanedbávání vlivu settingu a jeho zahrnutí do studie, nedostatečné kontroly v přijímaných dávkách THC či jiných drog, nedostatečná dokumentace ústupu symptomů a hlavně také špatná kontrola psychiatrických komorbidit, které mohou být za mnoho z popsanych symptomů zodpovědné.

Autoři některých rozsáhlejších studií se pokoušejí propojit poznatky experimentálních studií i klinických pozorování a zkušeností. Zajímavý byl například pokus o stanovení prevalence jednotlivých symptomů (viz tab. č. 2), tak jak je uváděla tato skupina účastníků studie. Z údajů však není možné zjistit mnoho o intenzitě těchto uvedených symptomů (nebyly použity specifické škály).

Swift a kolektiv na vzorku 2343 těžkých dlouhodobých uživatelů konopí zjistili, že dle kritérií DSM-IV a MKN-10 se jich 57 % stane alespoň jednou v životě závislých na konopí. Pouze asi čtvrtina z celého

souboru uživatelů však připustila, že jim konopí způsobuje nějaký problém. Shrnutí dostupné údaje, zdá se, že ve skupině pravidelných uživatelů konopí užívajících ve frekvenci 4× týdně nebo více, se závislost může vyskytovat u přibližně 10–20 % s tím, že celoživotní prevalence závislosti pak u této skupiny může dosahovat až 50 %. Část výsledků studií provedených na pacientech v ústavní léčbě ukazuje na výskyt závislosti u 50–80 % těžkých uživatelů (denní užívání po delší dobu) a 30–50 % výskyt závislosti u studií provedených na ambulantních pacientech. Odhady pro skupiny užívající konopí s nižší frekvencí jsou víceméně sporné, a přestože nelze pochybovat o tom, že se zde případy závislosti mohou objevit, je odhad prozatím zatížen příliš velkým množstvím chyb a zkreslení a nelze jej považovat za klinicky validní.

Závěr

Závislost se vyskytuje zejména u relativně nepříliš početné skupiny chronických uživatelů konopí, u kterých vzorec užívání (v intenzitě) dosahuje téměř úrovně denního užívání nebo dokonce užívání několikrát za den (někdy až v excesivních formách). V naprosté většině případů jsou však stavy spojené se závislostí na konopí méně závažné ve srovnání se závislostmi vyvolanými jinými návykovými látkami. Syndrom odnětí konopné drogy tak až na výjimky nevyžaduje (pokud se ovšem u pacienta neobjevuje jiná psychická či somatická komplikace, např. v podobě výskytu komorbidní poruchy či onemocnění) žádnou specifickou farmakoterapeutickou intervenci. Vzhledem k počtu chronických uživatelů konopí u nás i v zahraničí pak prozatím problematika závislosti na konopných drogách nepředstavuje vážnější veřejno-zdravotní problém. Samozřejmě, že průběžný trend nárůstu uživatelů konopí s sebou může v budoucnu přinést také výrazný nárůst chronických uživatelů a tím zvýšit frekvenci problémů spojených se závislostí. Autoři větší části seriózně provedených studií zaměřených na hodnocení závislosti na konopných drogách a jejich souvislostech se shodují, že syndrom odnětí drogy se v případě konopí může projevat nejčastěji podrážděností, nervozitou a tenzí, ztrátou chuti k jídlu a mírným snížením hmotnosti, neklidem a roztrápeností, problémy se soustředěním a poruchami spánku. Syndrom odnětí se u pravidelného dlouhodobého uživatele

le může projevit během přibližně 2 dnů s vrcholem obvykle mezi 2.–6. dnem po vysazení. Větší část dnes známých a popsaných symptomů, manifestujících se v rámci syndromu odnětí, se upravuje v prvních 14 dnech po vysazení, nejdéle pak přibližně do měsíce. Syndrom odnětí se u konopí vyskytuje obvykle pouze u těžších a dlouhodobých uživatelů, tj. uživatelů aplikujících drogu min. ve frekvenci 4krát týdně nebo více po dobu min. jednoho měsíce (častěji je však výskyt popsán u případů užívání v délce několika let). Klinicky rozeznatelná a diagnostikovatelná závislost se může vyskytovat u přibližně 10–20 % současných uživatelů splňujících tato kritéria s tím, že celoživotní prevalence závislosti pak u této skupiny může dosahovat až okolo 50 %. Odhady výskytu závislosti či samotného syndromu odnětí pro skupiny užívající konopí s nižší frekvencí jsou víceméně sporné díky velmi řídkému výskytu, a přestože nelze pochybovat o tom, že se zde případy závislosti mohou objevit, je na místě zvážit vliv jiných intervenujících faktorů.

Grantová podpora: Project No.

CZ.1.07/1.3.00/08.0205 (ESF, OPVK)

Grant support: Projekt číslo

CZ.1.07/1.3.00/08.0205 (ESF, OPVK)

Literatura

Budney AJ, Hughes JR & Moore BA et al. (2004). Review of the Validity and Significance of Cannabis Withdrawal Syndrome. *Am J Psychiatry*, 161 (11), 1967-1977.

Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT & Madden AF (2003). Early Reactions to Cannabis Predict Later Dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 1033-1039.

Henningfield JE, Kozlowski LT & Benowitz NL (1995). Establishing a nicotine threshold for addiction. In: Clarke, S. (Ed.) (1995). *Effects of Nicotine on Biological Systems II: Advances in Pharmacological Science*. Basel: Birkhauser Verlag. Str. 247-256.

Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *The Lancet* 369 (9566): 1047-1053.

Volkow ND & Fowler JS (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 3, 318-325.



Zdravotní rizika kanabis

prim. MUDr. Karel Nešpor, CSc.

Psychiatrická léčebna Praha –Bohnice

Souhrn

Zdravotní rizika kanabis zahrnují mimo jiné: 1. Rizika pro duševní zdraví, např. komplikované průběhy intoxikací, psychotická onemocnění, depresivní poruchy, zhoršení existujících duševní poruchy, poruchy paměti a riziko recidivy závislosti na pervitinu nebo opioidech. 2. Rizika pro kardiovaskulární systém včetně náhlých příhod. 3. Rizika pro dýchací systém, např. bronchitis, nádorová onemocnění a zhoršení jiného existujícího onemocnění. 4. Úrazy a násilí. 5. Rizika pro plod. 6. Další rizika, např. interakce kanabis a léků nebo kanabis a alkoholu. 7. Zneužívání kanabis je spojeno s vyšší mortalitou, na níž se podstatným způsobem podílí násilné příčiny smrti.

Znalosti a dovednosti související s prevencí, diagnostikou a krátkou intervencí jsou důležité pro lékaře klinických oborů a pro další pomáhající profese, pedagogy i rodiče. Rozšířenost kanabis v České republice je vysoce nadprůměrná. Z tohoto důvodu je zde toto téma ještě důležitější než v jiných zemích.

Klíčová slova: kanabis, marihuana, zdravotní rizika, komplikace

Summary

The health risks of cannabis include among others: 1. Mental health problems, for example complicated intoxications, psychotic episodes, depression, aggravation of existing mental disorders, memory impairment or the risk of relapsing to amphetamine or opioids in drug dependent persons. 2. The risks for the cardiovascular system including cardiac emergencies. 3. The risks for the respiratory system such as bronchitis, tumors, and worsening of other respiratory diseases. 4. Injuries and violence. 5. The risks for the fetus. 6. Other risks, such as the interaction of cannabis and drugs and/or alcohol. 7. Cannabis abuse is associated with higher mortality, especially because of violence and injuries.

The knowledge and skills related to the cannabis prevention, diagnosis and brief intervention are very important for all clinicians as well as for other helping professions, teachers, workers in hazardous environments and parents. Given the epidemiological situation in the Czech Republic, it is even more important in this country than elsewhere.

Keywords: cannabis, marijuana, health risks, complications

Zdravotní rizika obecně

Rizika kanabis do jisté míry souvisejí se způsobem jejich podávání. Při kouření marihuanových cigaret jsou více ohroženy dýchací a kardiovaskulární systém a existuje vyšší riziko vzniku nádorů. Při jiném způsobu podání (např. ústy) je přítomno vyšší riziko předávkování. Obecně lze konstatovat, že rizika kanabis jsou závažnější, než se předpokládá. Laici si často neuvědomí spojitost určitých obtíží se zneužíváním drogy. Krom toho, i když si souvislost uvědomí, většinou zneužívání drogy lékaři nepřiznají. Obsah THC (psy-

choaktivní látky v konopí) se za 30 let od roku 1970 zvýšil až 15×. Rizikovitost je proto vyšší, než uváděly starší výzkumy.

Rizika pro duševní zdraví

* I prostá intoxikace kanabis může vyvolávat úzkost a panické stavy. Účinek drogy a komplikace spojené s intoxikací jsou do značné míry nepředvídatelné. Jsou různé nejen individuálně, ale proměnlivé i u téhož jedince. Při chronickém užívání se zvyšuje tolerance a i po relativně krátké abstinenci nastává naopak její pokles. Psychotické stavy i další komplikace,

kteří zmiňujeme dále, se mohou objevit bez zjevné příčiny i u jedince, který dříve drogu snášel relativně bez problémů. I po epizodické intoxikaci kanabis byla popsána suicidální ideace u jinak duševně zdravých jedinců.

* Zneužívání kanabis je spojeno se zvýšeným rizikem psychotických příznaků nebo zhoršováním již existující duševní nemoci. Nověji se zjistilo, že subklinické psychotické projevy se objevují v normální populaci dospívajících, kteří tuto drogu zneužívali. Tyto projevy přetrvávaly i po nejméně roční abstinenci od této drogy (van Gastel et al., 2011).

* Marmorstein a Iacono (2011) i další autoři konstatují, že zneužívání konopí v dospívání zvyšuje trojnásobně možnost závažného depresivního onemocnění v pozdějších letech. To lze vysvětlovat biologicky, ale také tím, že závislí na kanabis často selhávají ve svých životních rolích a dostávají se do problémů v rodině i v zaměstnání.

* Během intoxikace se zhoršuje pozornost, paměť a psychomotorický výkon. Chronická intoxikace poškozuje pozornost a paměť, které nemusí být zvrátě při abstinenci. U chronických uživatelů kanabis se zjistily zhoršené výsledky v testech paměti, psychomotorické rychlosti a manuální obratnosti až 28 dní po zahájení abstinence. Uvádí se také, že chronické zneužívání konopí oslabuje motorickou koordinaci a oslabuje složité exekutivní funkce, jako je plánování, organizaci a rozhodování. To vyvolává komplikace v životě a znesnadňuje léčbu. Zmíněné účinky konopí budou ještě patrně výraznější tam, kde už nastává oslabení nebo poškození mozku, jako u roztroušené sklerózy (Honarmand et al., 2011) nebo po těžších úrazech hlavy.

* Zjistilo se, že zejména chroničtí uživatelé konopí (50 a více užití během posledních 12 měsíců) jsou statisticky vysoce významně častěji na sociální podpoře

a že ji dostávají déle. Je také méně pravděpodobné, že by se bez sociální podpory obešli. Uvedené skutečnosti se vysvětlují postižením kognitivních funkcí a dalšími faktory, jako je selhávání ve škole nebo vazba na rizikové známé.

* Zneužívání konopí také souvisí s horším školním prospěchem (jak o tom svědčí řada prací) a také s obtížnějším přejímáním dospělých rolí.

* Z výsledků vyšetření magnetické rezonance (MRI) vyplynulo, že chronické zneužívání konopí může vyvolat morfologické změny mozku.

* Návyková rizika kanabis jsou předmětem jiného sdělení. Zde jen podotýkáme, že v naší klinické praxi vidáme závislost na této droze poměrně často. Kromě toho intoxikace kanabis mnohdy způsobuje recidivu závislosti na jiné droze (např. pervitinu).

* Těžké předávkování kanabis vzniká nejčastěji po požití v potravě (např. cukrovinky s vysokým obsahem THC). V tom případě byla popsána i deliria. K předávkování může dojít např. následujícím způsobem. Uživatel kanabis, který je zvyklý drogu kouřit, ji požije ústy. Neuvědomuje si, že nástup účinku je při požití ústy mnohem pomalejší. Je zklamán tím, že se nedostavuje očekávaný efekt. Zvýší proto dávku. Následně se ale velké množství THC vstřebá, a tak může vzniknout těžká otrava.

Rizika pro srdce a cévní systém

* Při intoxikaci konopím se podstatně zvyšuje tepová frekvence.

* Po kanabis byly i u mladších lidí popsány smrtelné srdeční příhody. Uvádí se, že hodinu po vykouření marihuanové cigarety je riziko náhlé srdeční příhody zvýšeno téměř 5×. K dalším mechanismům srdečních příhod patří i spasmus věnčitých tepen. Byla také popsána fibrilace komor u muže ve věku 23 let hodinu po vykouření marihuanové cigarety. Riziko pro srdce zvyšuje také karboxyhemoglobin v krvi. Při kouření konopí roste mnohem více hladina karboxyhemoglobinu v krvi ve srovnání s kouřením tabáku. To snižuje vazebnou kapacitu krvinek pro kyslík při vyšších nárocích na srdce. Kanabis je také spolu s tabákem rizikovým činitelem při vzniku tromboangiitidy obliterans.

* Po kouření kanabis byly popsány případy ischemické mozkové mrtvice u pacientů, u nichž nebyly přítomny jiné rizikové faktory. Navíc u části těchto osob nastává exacerbace symptomů poté, co znovu začaly kouřit kanabis.

* Komplikace mohou působit také změny krevního tlaku. Při odvykacím stavu se klinicky signifikantně zvyšuje. Zvýšení také často nastává při akutní intoxikaci. Naopak prudký pokles krevního tlaku a kolapsové stavy (riziko pádu a úrazu) byly popsány při změně tělesné polohy z lehu do stoje.

Úrazy a násilí

* K rizikům kanabis patří dopravní nehody. To mimo jiné potvrzuje kontrolovaná studie, která zohlednila také demografické a některé další charakteristiky. Vyšší riziko dopravní nehody souvisí se zpomalenými reakcemi, zhoršenou koordinací a poruchami vnímání. Před zhoršenou schopností řídit pod vlivem konopí varují materiály Světové zdravotnické organizace. Důvodem je vysoký počet zemřelých, kteří zavinili dopravní nehodu a byli pod vlivem drog z konopí. Zhoršená schopnost řídit se tolik neprojeví u zkušených řidičů v klidném provozu, ale v kritických situacích. Kanabis více zhorší schopnost řídit u mladých nebo naopak velmi starých lidí a nezkoušených řidičů. Schopnost řídit je zhoršena při kombinaci alkoholu a kanabis ještě více než po samotném alkoholu.

* Výše uvedené platí i pro některé sporty, např. lyžování, jízdu na kole nebo vodní sporty, kde kanabis podstatně zvyšuje riziko zranění nebo smrti.

* Zjistilo se, že zneužívání konopí je spojeno s vyšším rizikem úrazů, které vyžadují hospitalizaci. Riziko ještě dále roste v kombinaci s alkoholem. To lze vysvětlit mimo jiné tím, že kanabis zhoršuje koordinaci a rovnováhu. Řada úrazů souvisejících se zneužíváním konopí nebývá rozpoznána, protože aplikaci této drogy pacienti často tají.

* Zjistilo se také, že řízení pod vlivem marihuany nebo alkoholu zvyšuje riziko násilného jednání („road rage“). Zneužívání marihuany bylo častěji spojeno s agresivním chováním u dospívajících. Může se jednat o příčinnou souvislost, o vliv společných rizikových faktorů nebo obě možnosti.

Dýchací systém

* Kouření kanabis působí nebo komplikuje problémy, které se týkají dýchacího ústrojí. Patří k nim chronický zánět průdušek, tuberkulóza a nádorová onemocnění. Existuje i zvýšené riziko rakoviny v dutině ústní, hltanu a jícnu. Lze namítnout, že počet vykouřených marihuanových cigaret není tak vysoký, jako v případě kouření tabáku. Marihuanový

kouř ale obsahuje podstatně více škodlivin a roli hraje i odlišná technika kouření. Kancerogenní vliv kouření konopí potvrzuje řada prací. V marihuanovém kouři se nacházejí rakovinotvorné látky a navíc se oslabují imunitní obranné mechanismy dýchacích cest. Při kouření konopí se vdechuje v porovnání s kouřením tabáku přibližně 3× více dehtu.

* Vlivem marihuany se zhoršují již existující respirační onemocnění, jako jsou záněty průdušek, rozedma plicní nebo astma. Marihuana sice obvykle vyvolává bronchodilatace, ale někdy naopak paradoxně bronchospasmus. To je velmi nebezpečné zvláště pro nemocné s astmatem nebo srdečním onemocněním.

* Marihuana bývá také někdy kontaminována houbou aspergillus. To je spojeno s rizikem mykotického zánětu plic, který může mít, zejména u oslabených jedinců, fatální průběh.

* Kuřáci marihuany také častěji kouří tabák, čímž se škody a rizika týkající se dýchacího systému ještě zvětšují.

Rizika pro plod

Kouření kanabis v těhotenství zvyšuje riziko narození dítěte s nízkou porodní váhou. THC prochází placentou a působí na centrální nervový systém plodu během nitroděložního vývoje. Nepřekvapuje proto, že se objevily zprávy o poškození plodu, jestliže budoucí matka zneužívala kanabis v těhotenství. U těchto dětí se objevují třesy, netypicky vysoký křik, který může znamenat neurologické poškození. Takové děti mívají ve škole více problémů s chováním, pozorností i pamětí. Děti, které byly během nitroděložního vývoje vystaveny konopí, bývají biologicky zranitelnější. To se týká závislosti na psychoaktivních látkách v pozdějších letech, navíc mohou mít oslabenou imunitu.

Další rizika

* Kanabis zvyšuje riziko pádů. To se spíše týká seniorů a lidí, kteří jsou oslabení nebo mají onemocnění pohybového systému. Tím spíše to platí pro pacienty s roztroušenou sklerózou, kde může statiku zhoršit navíc změna svalového tonu.

* Z velké části neprozkoumanou oblastí je otázka interakce látek obsažených v konopí a léků. Zdá se, že v případě tlumivých léků a alkoholu se zesiluje účinek. Lze také předpokládat, že kanabis zvýší rizika pro srdce některých léků, např. těch, které prodlužují QT interval.

* U chronických uživatelů konopí bylo popsáno nadměrné zvracení. O tom,

že se nejedná o vzácný problém, svědčí práce popisující 98 případů. Právě zvracení se někdy uvádí jako léčebná indikace konopí. Zapomíná se ale dodat, že droga může působit i opačně.

* Kanabis se někdy zmiňuje jako prostředek jak mírnit nechutenství u pacientů s AIDS. Zjistilo se ale, že zhoršené sebeovládání pod vlivem drogy vyvolalo rizikové chování. Tím by se zvyšovalo riziko sexuálního nebo jiného přenosu tohoto infekčního onemocnění nebo hepatitidy typu C.

* U chronických uživatelů konopí byla popsána vyšší nemocnost a častější využívání zdravotnických služeb.

* Italští autoři popsali u souboru uživatelů kanabis podstatně zvýšenou mortalitu. Vysoký podíl na mortalitě uživatelů kanabis měly dopravní nehody. K podobným závěrům dospěla i větší a metodologicky kvalitnější dánská studie roku 2011. U jedinců s primární poruchou související s kanabis byla po průměrně 5,4 roku trvající době zjištěna téměř pětinašobná mortalita oproti kontrolní skupině. To autoři studie přičítají zejména dopravním nehodám a dalším násilným příčinám smrti.

Nerealistická očekávání jsou nebezpečná

Nerealistická očekávání ve vztahu k droze a nahrazování běžné medikace kanabis mohou pacienta poškodit.

* Příkladem může být léčba glaukomu. Kanabis sice snižuje nitrooční tlak, ale tento efekt je příliš krátký (Jampel, 2010). Jestliže by na to někdo spoléhal, mohl by si nenávratně poškodit zrak.

* Neprokázalo se např., že by konopné drogy léčily Alzheimerovu demenci nebo mírnily její projevy, jak se někdy tvrdí.

* Dalším příkladem je diabetická polyneuropatie, kde dosud jediná slepá kontrolovaná studie neprokázala vyšší efektivitu konopného extraktu Sativex oproti placebo. Jestliže by někdo spoléhal především na kanabis a zanedbával standardní léčbu cukrovky a jejich komplikací, jeho zdraví by to zhoršilo.

* Stejně lze uvažovat o infekci HIV/AIDS. Ne vždy se zdůrazňuje, že kanabis tuto nemoc neléčí, ale jen mírní jeden

z příznaků. To je důležité, zvláště uvážíme-li, že v případech AIDS dnes existují účinné a relativně bezpečné způsoby léčby.

Závěry a důsledky pro praxi

Ve vztahu ke kanabis patří v celoevropském měřítku česká populace k nejohroženějším. To se týká zejména dospívajících a mladších dospělých. Uvedená skutečnost má dalekosáhlé důsledky pro řadu oblastí.

* Z lékařských oborů lze mimo jiné jmenovat psychiatrii, onkologii, vnitřní a infekční lékařství nebo traumatologii. Lékaři i jiní zdravotníci pracovníci by se měli pacientů na kanabis ptát a používat krátkou intervenci, jestliže je indikována. Většina postupů používaných v krátké intervenci u jiných návykových nemocí je vhodná i u osob, které užívají rizikově nebo škodlivě kanabis (Nešpor a Csémy, v tisku). Lze např. využívat motivační trénink, poskytnutí relevantních informací nebo i jen prosté doporučení abstinovat. Často pomáhá úprava životního stylu a intervence na úrovni rodiny. V rámci krátké intervence lze mimo jiné nabízet svépomocné materiály, z www.drnespor.eu si lze zdarma stáhnout příručku „Jak přestat brát drogy“, kde zmiňujeme i některá specifika svépomoci závislých na kanabinoidech.

* Krátkou intervencí by měli znát a používat i další pomáhající profese, jako jsou psychologové a sociální pracovníci.

* Při prevenci v rodině jsou podobně jako u jiných návykových nemocí důležité zejména následující faktory: Vřelost a zájem o dítě. Ta souvisí s časem, který rodiče dítěti věnují. Podstatné jsou také přiměřený dohled a rozumná a soustavně prosazovaná pravidla. Pomáhá i schopnost rodiny řešit problémy.

* Rozšíření kanabis v České republice se týká také školství. V pedagogické práci jsou u dětí a dospívajících kromě omezení dostupnosti důležité interaktivní a malé programy zahrnující nácvik sociálních, relaxačních a dalších relevantních dovedností. Prevenci škod působených kanabis je správné spojovat s prevencí dalších návykových rizik, jako jsou alkohol, tabák nebo hazard.

* Rozšíření kanabis v České republice s sebou nese závažná rizika v pracovním prostředí. To se týká zejména zaměstnání, kde by i nahodilá intoxikace drogou mohla způsobit velké problémy nebo ohrožení života. Sem patří silniční a jiná doprava, práce v ozbrojených silách, farmácii nebo zdravotnictví. I v tomto případě je kromě snižování dostupnosti důležitý i přiměřený dohled ze strany nadřízených a jejich přiměřená informovanost a příprava.

Závěr

Zneužívání kanabis s sebou nese vážné zdravotní problémy. Ty jsou z celospolečenského hlediska v České republice závažnější než v jiných zemích. Důvodem je mimo jiné velká rozšířenost této drogy v populaci a časté podceňování rizik, které s sebou zneužívání kanabis přináší.

Počet citací omezen redakcí na pět, proto další literatura u autora.

Literatura

Honarmand K, Tierney MC, O'Connor P, Feinstein A. *Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. Neurology*, 2011; 76(13):1153-1160.

Jampel H, *American Glaucoma Society Position Statement: Marijuana and the Treatment of Glaucoma. J Glaucoma*. 2010;19(2):75-6.

Marmorstein NR, Iacono WG. *Explaining associations between cannabis use disorders in adolescence and later major depression: a test of the psychosocial failure model. Addict Behav*, 2011; 36(7):773-776.

Nešpor K, Csémy L. *Maribuan: rizika a krátká intervence. V tisku, dostupné na www.drnespor.eu.*

van Gestel WA, Wigman JT, Monshouwer K, Kahn RS, van Os J, Boks MP, Vollebergh WA. *Cannabis use and subclinical positive psychotic experiences in early adolescence: Findings from a Dutch survey. Addiction*. 2011 Aug 18. *Epub ahead of print. Citováno podle textu, který poskytl autor.*



Kanabinoidy a bolest

prof. MUDr. Richard Rokyta DrSc., FCMA

Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

Souhrn

Kanabioidní analgezie je zajišťována orgány mozku, míchy a také na periferní úrovni. Oba receptory CB_1 a CB_2 jsou zavzaty do analgetického účinku kanabioidů. Kanabioidy nejsou primární transmittery, ale modulují jejich aktivity v různých synapsích. Kanabioidy mají vliv na zánětlivou a zvláště pak na neuropatickou bolest. Týká se to traumatické neuropatie, neuropatie u herpes zoster, diabetické neuropatie, HIV neuropatie a neuropatie vzniklé při chemoterapii. Kanabioidy rovněž ovlivňují bolest u roztroušené sklerózy mozkomíšni. Nevýhoda dlouhodobého používání kanabioidů je jejich schopnost vyvolávat psychózy a schizofrenii. Kanabioidy jsou velmi psychoaktivní a někdy je tento efekt významnější než efekt analgetický. Kanabioidy neovlivňují akutní bolest. Musíme počítat s faktem, že kanabioidy uvolňují substanci P v míše a inhibují uvolňování GABA a opioidů v primárních aferentních zakončeních. To může vysvětlit jejich pronociceptivní efekt. Syntetickými kanabioidy jsou Nabilon (Kanada, USA a Velká Británie) a Cesamed (Mexiko). Nabilon se používá jako adjuvantní terapie u chronické bolesti a dokonce u fibromyalgie. Velmi dobře kontroluje bolest u centrálních spasticity a pomáhá dokonce při nočních děsech. Je možné uzavřít, že kanabioidy představují velmi dobrou adjuvantní terapii v podmínkách chronické bolesti s významným psychologickým působením.

Summary

Cannabinoids analgesia is expressed in the brain, in the spinal cord and on the peripheral levels. In the analgesic effect of the cannabinoids the both receptors CB_1 and CB_2 are involved. Cannabinoids are not primary transmitters, but modulate their activity at different synapses. Their effect of cannabinoids is on inflammatory and in particular on neuropathic pain. It concerns the traumatic neuropathy, neuropathy in herpes zoster, diabetic neuropathy, HIV neuropathy and neuropathic pain during chemotherapy. It also influence pain in multiple sclerosis. The disadvantage of long-term cannabinoids use is the ability to induce psychosis and schizophrenia. Cannabinoids are very psychoactive and sometimes this effect is more important than analgesic effect. Cannabinoids is not completely effective in acute pain. We must recognise the fact that cannabinoids release substance P in the spinal cord, and inhibit the release of GABA and opioids on primary afferent terminals. This can explain their pronociceptive effect. Synthetic cannabinoids is Nabilon (Canada, USA and Great Britain) in Mexico is Cesamed. Nabilon is used as adjuvant therapy for chronic pain and even fibromyalgia. It is very good for pain control in central spasticity and helps even in nightmares. It is possible to conclude that cannabinoids represent a very good adjuvant therapy for chronic pain conditions with a significant psychological effect.

Kanabioidy jsou extraktem z látky *Cannabis sativa*, která je dlouhodobě užívána i lékařsky po celé tisíciletí. Naše porozumění mechanismům farmakologie kanabioidů se datuje posledních dvacet let, kdy byly objeveny první receptory kanabioidů. Jsou to dva receptory, které se vážou

na G protein CB_1 , který je dominantně exprimován v neuronech centrálního a periferního nervového systému a kanabioid CB_2 , který je primárně exprimován imunitními buňkami včetně gliie. Agonisté těchto receptorů – kanabioidy mají velikou šíři farmakologických vlastností

a působí na imunomodulaci, na chuť, na paměť, na regulaci tělesné teploty a také na bolest. Endogenní ligandy těchto kanabioidů neboli endokanabioidy těchto receptorů byly identifikovány enzymaticky a byla charakterizována jejich syntéza i degradace.

Endogenní kanabioidní systém má rozsáhlé fyziologicky důležité vlastnosti, které se stále ověřují. CB_1 receptor je jeden z nejrozšířenějších receptorů v CNS. Kanabioidy se neobjevují jako primární neurotransmitery, ale modulují aktivitu primárních neurotransmiterů v různých synapsích. Existuje mnoho velmi účinných selektivních agonistů kanabioidů a také jejich antagonistů. Můžeme je studovat na geneticky modifikovaných myších a u nich můžeme studovat přesnou farmakologii těchto kanabioidů (Cohen, 2008).

Účinek kanabioidů na bolest

Analgetický účinek byl testován v laboratorních zejména na laboratorních myších. Účinnost kanabioidní analgezie se projevila v mozku, v míše a na periferních úrovních. Oba typy receptorů jak CB_1 , tak CB_2 byly do této analgetické účinnosti zavzaty. Byla snaha najít vhodný terapeutický index. Analgetický efekt na míšní úrovni mají přirozené endogenní i syntetické kanabioidy, které mají široké působení na inflamační a neuropatické modely. Nejdůležitější je účinek na neuropatickou bolest, ale účinnost byla u animálních modelů i na traumatické i ostatní druhy neuropatií včetně herpes zoster a diabetickou neuropatii, neuropatie u onemocnění HIV a u chemoterapie. Bylo publikováno mnoho studií, které byly velice často ověřeny a byly také srovnávány s placebem. S placebem byl rovněž srovnáván účinek kanabioidů u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšni. Většina srovnávacích studií ukazuje, že bolest se snižuje ve srovnání

s placebem u randomizovaných kontrolních studií. U centrální bolesti měly daleko vyšší účinek, protože NTT (number needed to treat) byl vyšší než 50 %.

Periferní neuropatie spojená s infekcí HIV byla v randomizovaných studiích srovnávána s vykouřeným kanabiselem a vykouřeným placebem; byla jasná pozitivní účinnost kanabisu. U 30 % bylo odstranění bolesti u čtyř z randomizovaných studií. V ostatních studiích u periferních neuropatických bolestí nebyla analgetická účinnost tak významná.

Zneužití kanabinoidů může být u mentálních poruch a může souviset s vývojem akutní psychózy, nebo může mít i jiný averzivní efekt.

Z epidemiologických dat o zneužívání kanabinoidů při jejich dlouhodobém používání vyplývá, že mohou způsobovat psychózu nebo schizofrenii. U dospělých, a zejména u dospívajících, je při užívání kanabinoidů 2–3× větší pravděpodobnost, že vyvolá vážné psychotické onemocnění včetně schizofrenie než u lidí, kteří kanabinoidy neužívali. Je to genetická záležitost. Většinou se vyskytuje polymorfismus COMT (catechol-o-methyltransferázy).

Randomizované studie nejsou bohužel dost rozsáhlé, aby absolutně potvrdily dlouhodobý účinek kanabinoidů u chronické bolesti. Určité osoby s chronickou bolestí mohou kanabinoidy užívat bez vedlejších účinků. Důležité jsou genetické faktory, které pomohou zajistit, aby při chronickém používání nevznikla psychóza nebo schizofrenie. Musí se dobře určit dávkování. Proto musíme být opatrní při chronické bolesti, kdy může nastat podněcování některých psychotických onemocnění.

Rice se svými spolupracovníky v článku Kanabinoidy a bolest (2001) udává, že kanabinoidní analgezie může být u závažné a i neuropatické bolesti. Místa působení jsou v mozku, v míše a na periférii. Musíme od sebe oddělit analgetický a psychotický efekt kanabinoidů.

Kraft a Kress publikovali v časopise Journal of Pharmacology and Experimental Therapy z roku 2005 práci o nepřímém kanabinoidním CB₂ receptoru mezi dependentní stimulací celkových neutrofilů v krvi jak exogenními, tak endogenními kanabinoidy.

Kanabinoidy mají imunomodulační efekt jak exogenní, tak endogenní, který byl dokázán v mnoha studiích, ale byly to izolované buněčné linie. Některá ojedinelá data ukazují, že také mají vliv na polymorfonukleární neutrofilů. Kraft

a Kress (2005) studovali tuto skutečnost a zjistili, že stimulační efekt kanabinoidů neexistoval, když byly použity izolované polymorfonukleární neutrofilů. Když se podala nízkomolekulární masa plazmy (< 5000 daltonů) s kanabinoidy inkubovanými krví, stimulační efekt vznikl. Produkty metabolismu arachidonové kyseliny jsou mediátory kanabinoidy způsobeného zvýšení reakce dýchacího řetězce na celkové krevní polymorfonutrofilů.

Dr. Kraft (2011) se zamýšlí, zda kanabinoidy jsou opravdu analgetické.

Menší studie z 80. let ukázaly, že syntetický kanabinoid levonandradol je účinný v pooperační bolesti. Další studie se věnovaly orálnímu podávání kanabinoidů. Jedna skupina (Buggy et al.) prokázala, že nebyla významná analgezie po podání 5 mg tetrahydrokanabinoidu. Při podání orálního Cannabis po operaci bylo významné snížení pooperační analgezie při pacientem kontrolované analgezie, které bylo dávkově závislé. Zvyšování dávek zvyšuje nebezpečí a výskyt vedlejších účinků. Při podání 20 mg tetrahydrokanabinoidu nebo extraktu Cannabis nebyl žádný analgetický efekt, ale objevila se hyperalgezie a snížený práh bolesti. Podobné byly výsledky u pooperační bolesti po 2 mg Nabilonu. Pacienti měli vyšší skóre bolesti při srovnání s placebem, ketoprofenem nebo s 1 mg Nabilonu. Nejenom orální kanabinoidy, ale také vysoká dávka kouřeného kanabinoidu produkuje hyperalgezie a analgetický efekt byl zjištěn na kapsaicinem evokovanou spontánní bolest pouze při

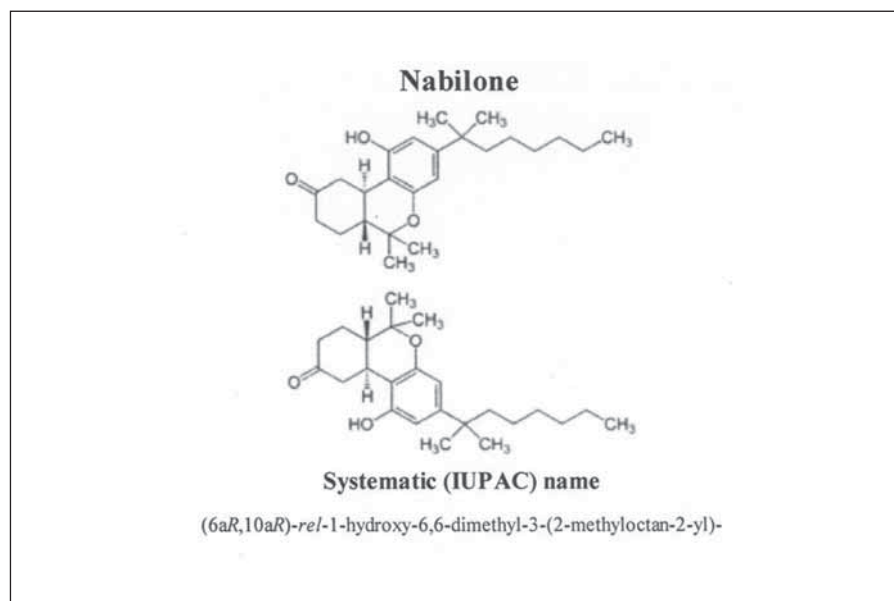
střední dávce. Autoři studií nedoporučují kanabinoidy k léčbě akutní bolesti.

U chronických bolestí administrace kanabinoidů nemá konzistentní výsledky. Nejlepší efekt byl zjištěn u bolesti spojené s roztroušenou sklerózou mozkomíšní, jednalo se o neuropatickou bolest. U ostatních neuropatických bolestí doprovázejících jiné nemoci nejsou data zcela přesvědčující. Při avulzi brachiálního plexu nastala statisticky významná, ale klinicky nerelevantní redukce bolesti. Orální Nabilon byl vždy méně účinný než dehydrokodein u neuropatické bolesti. Kanabinoidy mají jenom slabou analgetickou potenci u chronických pacientů s bolestí, ale jejich chronické podávání zlepšuje spánek, náladu a přátelské chování.

Z jedné studie podle skóre kvality života se ukazuje, že kanabinoidy jsou více psychoaktivní než potentní analgetika. Není jasné, které chronické diagnózy a které klinické chronické nemoci by se tím měly léčit. Není dost validních studií, které by prokázaly dlouhodobý efekt kanabinoidů. Mohou se užívat s ostatními léky, ale musí se vždycky minimalizovat jejich nepříznivý efekt.

Studie, které ukazují na účinek kanabinoidů, nicméně vždy neukazují na jejich jasný účinek.

Ze závěrů, které byly na sympoziu v Hamburku, se ukázalo, že kanabinoidy jsou určitě účinné u roztroušené sklerózy mozkomíšní a u bolesti způsobené roztroušenou sklerózou, dále u neuro-imu-



Obr. 1: Chemická struktura nabilonu.

nosupresivních chorob a u některých dalších typů chronické bolesti. Nejsou zcela účinné u akutní bolesti a u jiných typů chronické bolesti a nejsou také účinné u Parkinsonovy choroby.

Fyziologicky kanabinoidy a CB_1 receptor facilitují uvolňování substance P v krysí míše; to bylo měřeno jako internalizovaný neurokinin 1 receptor. CB_1 receptory facilitují uvolňování substance P tím, že inhibují uvolňování GABA a opioidů na primární aferentní terminály a tím vyvolávají disinhibici (Zhang et al., 2010). To je určitý důkaz o tom, že CB_1 receptor má pronociceptivní efekt v míše. Je to syntetický kanabinoid, který má terapeutický účinek jako antiemetikum a také se používá přídatná terapie u neuropatické bolesti. Je to syntetický kanabinoid, který má jako hlavní ingredienci kanabis ve formě THC (tetrahydrokanabinoidu). Chemicky je Nabilon vyráběn v Kanadě, v USA, ve Spojeném království a v Mexiku, kde se nazývá Cesamed. V roce 1985 byl potvrzen FDA pro léčení chemoterapií indukované nauzey a zvracení, které nereagovaly na komerční antiemetika. Dále byl určen pro léčení anorexie a ztráty váhy u pacientů s AIDS. I když to není zcela jasně prokázáno, Na-

bilon je široce užíván jako přídatná terapie u chronické bolesti. Byl dokázán jeho účinek u roztroušené sklerózy a u fibromyalgie a částečně u Parkinsonova syndromu. Dystonie velice dobře reaguje na Nabilon stejně jako ostatní spastické nemoci. Sporný je účinek u Parkinsonovy choroby a nefunguje u akutních bolestí.

Ukazuje se, že kombinace Nabilonu s dexametazonem je lepší než jednotlivá medikace. Je dobrý pro kontrolu nauzey a zvracení, byl daleko efektivnější než chlorperazin při kontrole nauzey.

Další studie srovnávala účinnost a tolerabilitu Nabilonu s dehydrokodeinem při léčbě neuropatické bolesti. Ukázalo se, že Nabilon není tak efektivní jako dehydrokodein a má více malých vedlejších příhod než dehydrokodein. Nabilon je lepší pro kontrolu bolesti s centrální spasticitou.

Studie z Kanady ukázala, že Nabilon byl použit v léčení nočních děsů u lidí, kteří trpěli posttraumatickým stresovým syndromem. Při podání v noci zlepšoval noční děsy. Je těžké u takové studie najít kontrolní studii, zdá se, že by další výzkumy mohly potvrdit, že by kanabinoidy mohly být používány v léčení posttrau-

matického stresového syndromu a bolesti s tím spojené a také ostatních odchylek způsobených opakujícími se nočními děsy.

Literatura

Cohen SP. „Cannabinoids for chronic pain.“ *British Medical Journal*. 2008; 8.

Kraft B. Analgesic effects of cannabinoids in human pain models. Abstract books Pain in Europe VII. Hamburg 2011; 6.

Kraft B, Kress HG. Indirect CB_2 Receptor and Mediator-Dependent Stimulation of Human Whole-Blood Neutrophils by Exogenous and Endogenous Cannabinoids. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2005; 315: 641-647.

Rice AS. Cannabinoids and pain. *Curr Opin Investig Grugs* 2001; 2(3): 399-414.

Zhang G, Chen W, Lao L, Marvizón JC. Cannabinoid CB_1 receptor facilitation of substance P release in the rat spinal cord, measured as neurokinin 1 receptor internalization. *Eur J Neurosci* 2010; 21 (2): 225-37.

Přehled akcí České lékařské akademie 2011–2012

2011

16. 2. Valné shromáždění členů ČLA
18. 2. Vydání sedmého čísla Revue České lékařské akademie
19. 2. Slavnostní koncert České lékařské akademie a Národní galerie v Praze
březen Klubové setkání členů ČLA
6.–7. 5. Konference FEAM v Římě – Increasing collaboration between human and animal medicine, Genetic testing and personalized medicine, Harmonizing the EU medical curriculum (graduate and postgraduate training of specialists)
květen Klubové setkání členů ČLA
18. 10. Klubové setkání členů – přednáška prof. MUDr. Jana Pirka, DrSc.
20.–22. 10. 4. mezioborový lékařský kongres ČLA Emoce v medicíně II – Emoce v životním cyklu v Karlových Varech
21. 11. Klubové setkání členů ČLA – Koncert klasické hudby

2012

14. února Klubové setkání – přednáška prof. MUDr. Jana Hergeta, DrSc.
12. března Valné shromáždění členů ČLA
23. března Vydání časopisu REVUE č. 8
23. března Slavnostní koncert České lékařské akademie a jmenování nových členů ČLA
15. května Klubové setkání – přednáška prof. MUDr. Jana Holčíka, DrSc.
září Klubové setkání
15.–17. 11. Kongres České lékařské akademie EMOCE III – Úzkost, stres a životní styl v Karlových Varech
prosinec Klubové setkání – Koncert klasické hudby



Kanabinoidy u roztroušené sklerózy

prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc., MUDr. Iveta Nováková

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecné fakultní nemocnice, Neurologická klinika, Centrum pro demyelinizační onemocnění, Praha

Cannabinoids in multiple sclerosis

Souhrn

Osoby s RS trpí řadou symptomů včetně bolesti, svalové spasticity a křečí, obtíží s močovým měchýřem, poruchami spánku apod. Úleva těchto symptomů zlepšuje kvalitu života pacientů s RS. Mnoho pacientů nemá dostatečnou úlevu při standardní léčbě. Podáváme přehled mechanismu účinku kanabinoidů v situaci zánětu v CNS, jak je odvozen ze studií provedených u experimentální autoimunitní encefalomyelitidy, a přehled studií u pacientů s RS, které způsobily registraci Sativexu v řadě zemí. Sativex je farmaceutický produkt vyrobený z konopí, určený k léčbě spasticity a neuropatické bolesti u RS. Obsahuje Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD) v poměru 1:1. V nedávné době byly uskutečněny 3 klinické studie se Sativexem. Léčba signifikantně redukovala spasticitu (rezistentní vůči standardní léčbě) a neuropatické bolesti u pacientů s pokročilou RS, a to o 30 %. Odpověď na léčbu pozorovaná během prvních 4 týdnů je užitečným nástrojem v predikci rezpozitivity. Sativex byl registrován v ČR 15. 4. 2011 pro léčbu spasticity u RS.

Summary

People with MS suffer from a range of symptoms, including pain, muscle spasticity and spasm, bladder problems, sleep disturbance and other. Elevating of these symptoms improve the quality of life. Many individuals with neuropathic pain and spasticity respond inadequately to current treatment options. We provide an overview of cannabinoid mode of action in the inflamed CNS as observed in experimental autoimmune encephalomyelitis, and of studies in humans with MS which led to registration of Sativex in many countries. Sativex[®] is a cannabis-based pharmaceutical product for the treatment of spasticity and neuropathic pain due to multiple sclerosis, containing Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in a 1:1 ratio. Recently three clinical trials were organized with Sativex. Sativex treatment resulted in a significant reduction in treatment-resistant spasticity and neuropathic pain in subjects with advanced MS. Treated patients improved by 30% compared to placebo. The response observed within the first 4 weeks of treatment appears to be a useful aid to predict responder/non-responder status. Sativex was registered in the Czech Republic as a treatment for spasticity in MS patients 15 Apr 2011.

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému, vznikající na autoimunitním podkladě s účastí T-buněk aktivovaných proti antigenům CNS (především myelinu) i B-buněk s tvorbou oligoklonálních protilátek produkovaných za hematoencefalickou bariérou a detekovatelných v mozkomíšním moku. RS diagnostikujeme nejčastěji mezi 20–40 lety (v nejproduktivnějším věku). Pacienti s RS trpí řadou obtíží, jako jsou centrální poruchy hybnosti se spasticitou a křečemi (až 84 %) omezující pohyblivost pacienta, neurogenní bolest (cca 17–52 %), močové problémy, poruchy zraku, poruchy koordinace s intencním tremorem, závrať,

deprese, poruchy spánku, kognitivní poruchy a jiné. Diagnostika je založena na klinických příznacích a nálezů hyperintenzních ložisek v typických lokalizacích na MRI, diferenciální diagnostika je široká a využívá pomocná vyšetření, z nichž nejdůležitější je u RS průkaz tvorby oligoklonálních protilátek intratekálně, popřípadě evokované potenciály. Rychlost diagnostického procesu se zvyšuje, ukázalo se totiž, že jediným způsobem, jak oddálit invaliditu, je včasné zahájení imunomodulační léčby. Tomu se přizpůsobila i nejnovější diagnostická kritéria z r. 2010 (třetí verze McDonaldových diagnostických kritérií). V ČR je přibližně 17 000 pacientů s RS. Bez léčby onemocnění

pozvolna invalidizuje, 80 % pacientů ztrácí schopnost pracovat během 10 let choroby.

Základním léčebným postupem je ovlivnění akutních příznaků vysokými dávkami kortikosteroidů a zahájení imunomodulační léčby. Ta v první linii sestává z interferonu beta nebo glatiramer acetátu, při neefektivitě je léčba eskalována natalizumabem, v budoucnu dalšími monoklonálními protilátkami, jako je ocrelizumab či alemtuzumab. Cílem je omezení zánětlivé infiltrace v CNS. Zánětlivé buňky a jejich produkty (prozánětlivé cytokiny, protilátky) a produkty aktivované mikroglije jsou hlavní příčinou ztráty nervových vláken při RS. Ztrátu myelinu a nervových vláken lze v čase sledovat měřením objemu mozkové tkáně na MRI. Úspěšná protizánětlivá léčba je v případě RS sekundární neuroprotekcí, protože destrukce tkáně je zprostředkována zánětlivými ději. Onemocnění není v současné době vyléčitelné, ale jeho aktivitu lze pomocí výše jmenované léčby u nově diagnostikovaných a včas léčených pacientů omezit. V pozdějších stádiích nemoci převažují děje neurodegenerativní (nastartované iniciálně zánětem), zánět je kompartmentalizován za hematoencefalickou bariérou, kde se stává nedostupným, na meningách se vytvářejí struktury podobné mízním uzlinám s aktivací plazmatických buněk a poškozením přilehlých korových struktur. V tomto stádiu nemoci není prokázána již žádná efektivita imunomodulační léčby.

Kromě léčby imunomodulační, jejímž cílem je omezení zánětu a škod jím způsobených, je nutno minimalizovat obtěžující příznaky RS. Ve stádiu chronické progresy a u pacientů, kde nebylo možno podávat léky první volby v časném stádiu onemocnění, je to jediná možnost, jak zlepšit kvalitu jejich života a soběstačnost. Je to období, kdy u většiny pacientů vidíme spasticitu, sfinkterové obtíže, mozečkový tremor, neuropatickou bolest, depresi, kognitivní problémy. Bohužel jen málo farmak přináší skutečnou úlevu těmto obtížím nebo je spojeno s intolerancí, navíc onemocnění progre-

duje a přináší různé kombinace symptomů.

Mnoho let jsou známy anekdotické informace o zlepšení některých příznaků u RS při použití marihuany. S rozpoznáním receptorů pro kanabinoidy začátkem 90. let 20. století a jejich klonováním se zvýšil i vědecký zájem o tuto problematiku, což pomohlo objasnit některé funkce kanabinoidního systému v CNS i za situace zánětu. Přispěl k tomu především výzkum modelu autoimunitního onemocnění CNS.

Obecně jsou CB₁ receptory široce rozšířeny na buňkách mozku, v míše, ale také v periférii na adipocytech, buňkách endotelu, hepatocytech, ve svalch, v gastrointestinálním traktu. Mohou se podílet i na regulaci aktivity osteoklastů.

Druhý typ receptoru, CB₂, se vyskytuje v nesynaptických tkáních. Jsou nejhodněji zastoupeny v periferních tkáních (jako jsou varlata, sperma, buňky cévní, hladké svaly střeva, řasnaté tělísko oka) a zejména na buňkách imunitního systému (jako jsou granulocyty, makrofágy, monocyt, polymorfonukleáry, buňky brzlíku a patrových mandlí) a mohou zprostředkovat regulaci uvolňování cytokinů, a tím snížení zánětu a některých druhů bolesti.

Oba typy kanabinoidních receptorů jsou spřáhány s G proteiny, které inhibují adenylátcyklázu a napětově řízené Ca kanály a aktivují mitogenem aktivovanou protein kinázu a uvolňování K. Inhibice Ca kanálů kanabinoidy snižuje uvolňování různých neurotransmiterů z presynaptického zakončení, což se zdá být hlavním mechanismem účinku kanabinoidů. Hlavní funkcí kanabinoidních receptorů je potlačení uvolňování GABA, potlačení uvolňování a zpětného vychytávání glutamátu a vliv na uvolňování dalších neurotransmiterů (acetylcholin, noradrenalin atd.).

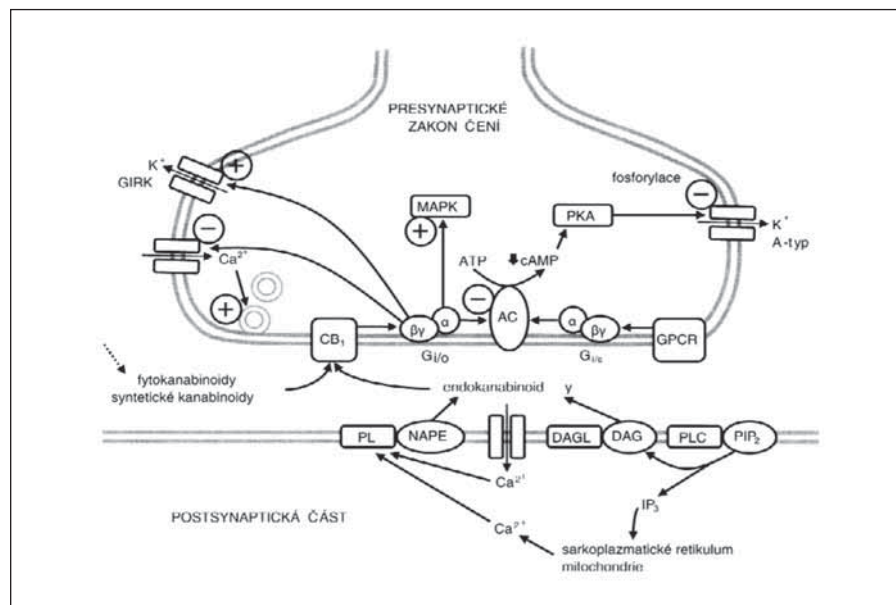
Experimentální autoimunitní encefalomyelitida (EAE) je již 70 let prototypem buněčně zprostředkovaného autoimunitního onemocnění. Lze ji vyvolat u několika druhů zvířat. Patologické i klinické rysy srovnatelné s lidským onemocněním roztroušenou sklerózou určují její potenciál být hojně využívaným modelem zánětu v nervovém systému. Specifické aspekty RS jsou zkoumány u různých typů EAE (akutní, relabující i chronicko-progresivní modely). EAE lze indukovat imunizací zvířat (dnes především hlodavců) myelinovými antigeny z CNS (myelinový bazický protein, proteolipid protein, myelinový oligodendrocytární glykoprotein, homogenizát bohatý na myelin CNS v kompletním Freundově adjuvans) nebo adoptivním transferem aktivovaných T-buněk specifických pro

myelinový bazický protein. Neurodegenerace v průběhu EAE je komplexní proces. Zahrnuje různé mechanismy iniciované především zánětlivou reakcí s odpovídající autoimunitní reakcí T-buněk zaměřenou proti mozgovým antigenům, která je provázána uvolňováním toxických mediátorů, což má za následek progresivní dysfunkci metabolismu nervových buněk a homeostázy. Zánět slouží jako imunitní obranný mechanismus. Nicméně v případě autoimunitního zánětu se vymyká kontrolním mechanismům a působí poškození tkáně, tedy zánětlivé nebo autoimunitní onemocnění, jako je EAE.

Prakticky všechny imunitní buňky, které se účastní zánětu v CNS (T-buňky, makrofágy, mikroglie, dendritické buňky, NK-buňky, B-buňky, neutrofil) exprimují na svém povrchu kanabinoidní receptory. Expresí CB₁ na T-lymfocytech u EAE je však z hlediska imunomodulace zanedbatelná, jak ukázaly studie na knockoutovaných myších. Na rozdíl od CB₁ receptory pro CB₂ mají zásadní vliv na regulaci efektorových funkcí encefalitogenních CD4+ T-lymfocytů a tedy zánětu u EAE. První studie kanabinoidové imunomodulace u EAE byla publikována W. D. Lymanem v Journal of Neuroimmunology v roce 1989. Lyman zjistil, že v závislosti na dávce (5–25 mg/kg/den) je Δ⁹-THC schopen potlačit nebo zcela zabránit (u vysoké dávky) EAE u morčat a krys (98 % pokusných zvířat léčených placebem uhynulo, zvířata léčená THC buď nevyvinula žádné, nebo mírné příznaky EAE a 95 % jich přežilo). V míše našel Lyman sníženou infiltraci zánětlivými buňkami u zvířat léčených Δ⁹-THC.

Během spontánní úzdravy z akutní EAE je hlavním mechanismem eliminace infiltrujících zánětlivých buněk z tkáně CNS jejich apoptóza. Kanabinoidy se podílejí na regulaci buněčné smrti a přežití, což bylo publikováno již v r. 1994. Významné zvýšení apoptózy je spouštěno CB₂ receptory. Některé práce však ukázaly, že zmírnění příznaků EAE může být dosaženo i bez změny počtu infiltrujících buněk. Kanabinoidy totiž indukují zvýšení hladiny endogenních kortikosteroidů, které působí imunosupresivně. Dalším mechanismem protizánětlivého účinku je inhibice produkce eikosanoidů, což omezuje propustnost hematoencefalické bariéry, a tím i vstup zánětlivých buněk do tkáně CNS. Novější studie ukázaly i schopnost kanabinoidů omezit aktivaci mikroglie a makrofágů v CNS a snížit produkci zánětlivých cytokinů (tumor nekrotizujícího faktoru alfa, interleukinu 1-beta, interleukinu 6, interleukinu 12), inducibilní NOS a COX2. Indukce EAE u myši s T-buňkami postrádajícími receptor pro CB₂ zvýší desetinásobně produkci interleukinu 2 a interferonu gama. Kanabinoidy jsou také schopné potlačit diferenciaci naivních T-lymfocytů v Th1 efektorové buňky.

Je známo, že endokanabinoidy jsou vytvářeny v odpověď na stimuly poškozující nervové buňky. Předpokládá se tedy, že se účastní ochrany nervových buněk v situaci zánětu a jsou schopny obnovit funkční rovnováhu v případě poškození nervové tkáně. Neurodegenerace během EAE probíhá rychleji u zvířat, která postrádají CB₁ receptor. Během indukce EAE se snižuje počet CB₁ receptorů ve striatu a kortexu. Jak je



Obr. 1: Schéma působení kanabinoidů v presynaptické a postsynaptické části synapse.

toto pozorování relevantní pro patogenezi EAE, není zatím zcela jasné. Neuroprotektivní účinky zajišťované CB₁ receptory mohou zahrnovat kontrolu excitotoxické glutamátové aktivity, kontrolu toxického iontového influxu a antioxidačního působení. Glutamátová excitotoxicita se v neurodegeneraci EAE významně uplatňuje. Jak doložila studie, použití antagonisty glutamátového receptoru má u EAE neuroprotektivní efekt s redukcí poškození jak neuronů, tak oligodendrocytů. Aktivace CB₁ receptoru, ať už pomocí Δ⁹-THC nebo syntetického analogu omezuje uvolňování glutamátu a výsledně excitotoxické poškození. Vedle antilutamatérgního účinku regulují CB₁ receptory také kalciové kanály zmnožené v odpověď na aktivaci receptoru pro NMDA. Influx Ca²⁺ je u myši postrádající CB₁ receptor daleko vyšší. Protože influx kalcia je jedním z mechanismů destrukce nervových vláken u EAE, je omezení tohoto jevu dalším mechanismem neuroprotektce zprostředkované kanabinoidy. Někteří autoři dokonce odvázně dovozují, že nízkodávkovaná dlouhodobá léčba kanabinoidy by mohla způsobit neuroprotektu u RS, což je zatím léčebná oblast, pro niž farmaka zcela chybí.

Data z doposud provedených studií u EAE dávají tušit, že ovlivněním CB₂ lze dosáhnout modulace zánětu, zatímco ovlivněním CB₁ může podpořit neuroprotektu. Ve skutečnosti jsou však tyto děje u EAE i RS provázané a jedna z nejnovějších studií, zkoumající vliv látky WIN55,512-2, potentního agonisty CB₁ i CB₂, ukazuje, že ovlivněním CB₁ je dosaženo krom redukce disability a progresu nemoci i ovlivnění zánětu (delto, 2012).

EAE se však RS nepodobá jen patogenezi, ale i symptomy a klinickou manifestací. To umožňuje zkoumat EAE jako model i pro studium symptomatické léčby RS. Tento přístup byl poprvé použit D. Bakerem v roce 2000 a úspěšně publikován v Nature. Tremor a spasticita jsou příznaky RS, které vyvolávají těžkou invaliditu a málokdy dostatečně odpovídají na farmakologickou léčbu. Baker a spolupracovníci našli metodu, jak kvantifikovat tremor a spasticitu u myši EAE a demonstrovali, že exogenní kanabinoidy tyto symptomy zmírnily. Následovaly studie s knockoutovanými zvířaty, které ukázaly, že tento efekt je zprostředkován CB₂, nikoli tedy imunomodulací vedenou přes CB₁ receptory. Neuropatická nebo zánětem způsobená bolest je dalším závažným symptomem RS, jehož možná modulace kanabinoidy se nyní intenzivně zkoumá. Endokanabinoid-

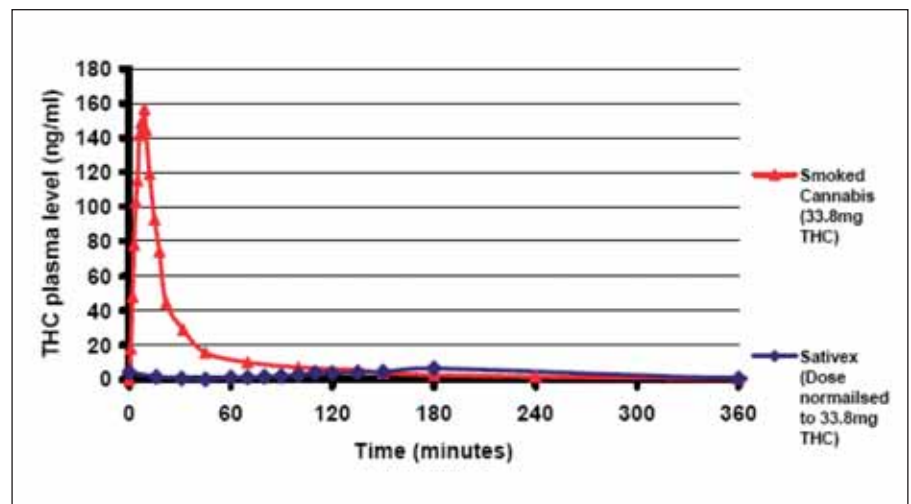
ní systém je podobně dysregulován u EAE i RS, což činí z EAE vhodný model ke studiu neuropatické bolesti u RS. Výhodou je možnost studovat zvířata knockoutovaná pro jednotlivé kanabinoidní receptory, prozánětlivé cytokiny a jejich receptory. Další zcela nově studovanou oblastí je dysfunkce močového měchýře. Sfincterové obtíže jsou velkým problémem u RS, přinášejí významnou změnu kvality života a jejich farmakologické ovlivnění není ideální. Nově vyvinutá metoda k sonografické kontrole vyprazdňování u EAE umožní studovat léky s potenciálem ovlivnit sfincterové funkce. Podle dosavadních zkušeností mohou kanabinoidy pozitivně ovlivnit hyperaktivitu detruzoru (Brady, 2004). Použití EAE může vnést do této oblasti mechanistický vhled a přinést důležitá data o vlivu jednotlivých receptorů na řízení tohoto důležitého systému.

Ve vědecké literatuře nacházíme první zprávy o úspěšném použití THC u spasticity v roce 1981 a tremoru u RS v roce 1983. Teprve o mnoho let později následovaly menší randomizované studie zaměřené na sledování různých symptomů RS, statisticky nejvýznamnějších výsledků bylo dosaženo u spasticity (Wade, 2004, zahrnuto 160 pacientů), kde už byl použit oromukosální sprej Sativex.

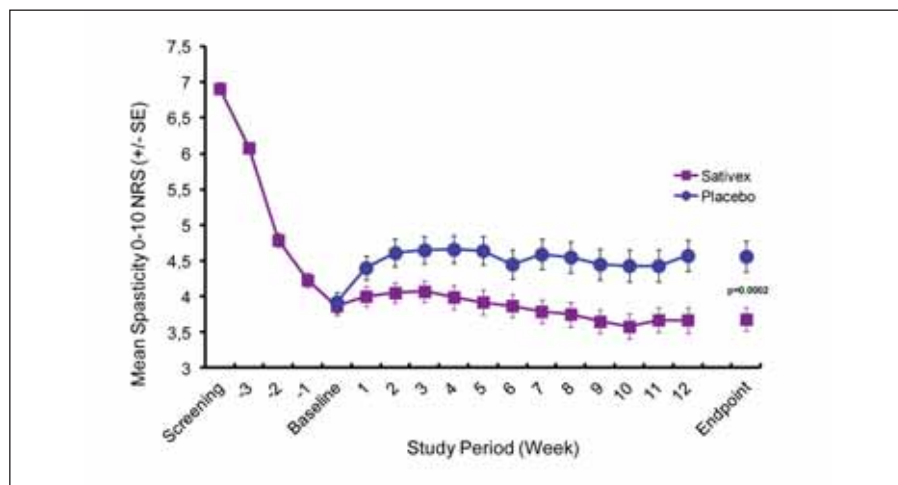
Sativex je kanabinoid farmaceuticky vyrobený, složený z rostlinných extraktů připravených z geneticky odlišných druhů Cannabis sativa L. Dvě potenciálně terapeutické sloučeniny v extraktech z Cannabis sativa L. jsou kanabinoidy THC (Δ⁹-tetrahydrokanabinol) a CBD (kanabidiol). Sativex obsahuje potenciálně terapeutické

sloučeniny THC a CBD v poměru 1:1. THC působí jako analgetikum, svalové relaxans, antiemetikum, stimulant chuti, zlepšuje motorické funkce a má psychoaktivní účinky. THC je parciálním agonistou endogenních kanabinoidních receptorů. CBD působí jako antikonvulzant, svalové relaxans, neuroprotektivum, antioxidant a má antipsychotické účinky. Bylo prokázáno, že CBD snižuje úzkost a psychoaktivní účinky THC (Vann, 2007). Stimuluje vaniloidový receptor bolesti, inhibuje vychytávání anandamidu. (Anandamid je endogenní kanabinoid, jehož jméno je odvozeno od sanskrtského slova pro vnitřní štěstí, ānanda. Název měl vyjadřovat nejen radost, kterou vědci měli z jeho izolace z vepřového mozku, nýbrž i účinky, které u této látky předpokládali. Anandamid je parciálním agonistou endogenních kanabinoidních receptorů.) CBD má nízkou afinitu ke kanabinoidním receptorům (malá afinita k CB₁, větší k CB₂). Sativex je připraven jako oromukosální sprej obsahující 27 mg/ml THC: 25 mg/ml CBD v etanolu. Každá vstříknutá dávka obsahuje 2,7 mg THC a 2,5 mg CBD. Pacienti si sami zvyšovali dávky až do doby, kdy se zlepšila spasticita nebo pocítili nežádoucí účinky nebo dosáhli maximálního počtu 12 vstříků za den.

Dvouletá extenze této původně desetitýdenní studie publikované v r. 2006 ukázala, že přes 40 % pacientů byli non-respondéři, kteří studii předčasně pro nedostatek efektu opustili, nevznikalo zde tedy nebezpečí z nadužívání psychoaktivní látky. V roce 2007 byly publikovány výsledky ovlivnění neuropatické bolesti u RS ve studii, která sledovala 125 pacientů (Nurmik-



Obr. 2: Absorpce CBD a THC jako liposolubilních látek je při použití oromukosálního spreje velmi dobrá, může se výrazně lišit mezi pacienty podle míry spolknuté látky, proto se může lišit i dávkování. Hladiny v plazmě však neodrážejí hladiny v místech účinku v CNS. Z grafu je patrné, proč je kouření marihuany preferovaným způsobem použití u uživatelů nezákoně drogy a proč při podání Sativexu nevznikají psychoaktivní účinky.



Obr. 3: Změna NRS v průběhu studie.

Sativex byl v r. 2005 schválen v Kanadě jako léčivo na neurogenní bolesti a spasticitu při RS a v r. 2007 na bolesti při nádorovém onemocnění. Sativex® je dále schválen ve Velké Británii, Španělsku a na Novém Zélandu jako léčba spasticity u pacientů s RS, nově v Německu, Dánsku, ve Švédsku a od 7. 2. 2012 v Rakousku. Očekává se schválení v Itálii.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) Sativex oromucosal spray zaregistroval s platností od 13. dubna 2011 i v ČR. Ústní sprej mají používat pacienti se středně těžkou až těžkou spasticitou, kterou způsobuje roztroušená skleróza.

Sprej nicméně zatím na českém trhu není v distribuci. Dosud nebyla stanovena maximální cena ani úhrada pojišťovnou, protože při předpokladu průměrného použití 8 vstříků za den stojí měsíční dávka 10 000 Kč na pacienta.

Obecným problémem použití kanabinoidů u RS, na který je mnohdy poukazováno, jsou dlouhodobé vedlejší účinky pozorované u pravidelných uživatelů marihuany. Snížené uvolňování glutamátu díky aktivaci CB₁ receptoru se považuje za jeden z podkladů postižení paměti u chronického užívání kanabis (Fujiwara, 2004), použití antagonistů pak dokonce za možnost léčit psychózy a s nimi spojenou neurodegeneraci. V posuzování studií na zvířatech i souborech dlouhodobých uživatelů konopí je třeba velké opatrnosti. Konzistence zde nelze vysledovat. Mnoho z těchto inkonzistencí lze přičíst na vrub současné různé míře ovlivnění receptorů, dávkování ve studiích na zvířatech, různému zastoupení Δ⁹-THC a kanabidiolu, ve studiích na lidech pak zevním faktorům a jen obtížně odhadnutelnému dávkování.

Horší výkon v kognitivních testech je lineárně závislý na množství užitého Δ⁹-THC

ko, 2007), v té době byla ale již publikována u podobné menší skupiny pacientů dvouletá extenze. Bolest jako fenomén provázející jiné zánětlivé onemocnění, revmatoidní artritidu, bylo možno v pilotní studii (Blake, 2006) též ovlivnit kanabinoidy a bylo navíc dosaženo i oddálení progresu choroby. Jak v ovlivnění spasticity, tak v ovlivnění neuropatické bolesti u RS nebylo pozorováno vyhasínání efektu a nutnost výslednou účinnou dávkou zvyšovat. Studie publikovaná Collinem v roce 2007 se týkala 184 pacientů a ukázala, že jen 40 % pacientů jsou respondenti, kteří mají více než 30% efekt na snížení spasticity. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 (aktivní látka:placebo). Následující Collinova studie zahrnující 337 pacientů použila k hodnocení nejen běžně užívané škály pro hodnocení spasticity, ale také objektivní měření času nutného k ujití 10 m za stejných a kontrolovaných podmínek. Ukázalo se, že titrace dávkou během prvních 4 týdnů jasně odliší respondéry a non-respondéry, takže v praxi není třeba exponovat neodpovídající pacienty dlouhodobému podávání kanabinoidů.

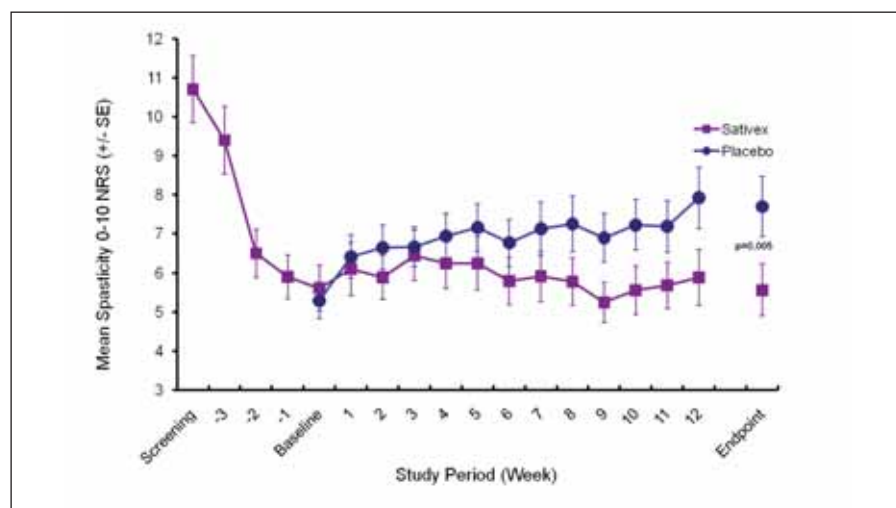
Pozorované vedlejší účinky přípravku Sativex ve studiích mají většinou slabou intenzitu. Ve III. fázi klinického programu se obvykle vyskytují závrať, únava, průjem, nucení na zvracení, poškození vnímání chuti a sucho v ústech.

Česká republika se v posledních letech účastnila tří klinických studií, v nichž byl testován efekt Sativexu na spasticitu a neuropatickou bolest u pacientů s RS. Po úvodní, zaslepené 4týdenní fázi, identifikující subjekty se schopností odpovídat na Sativex (hodnoceno alespoň 20% redukcí spasticity v numerické škále spasticity - NRS) následuje vždy 12týdenní dvojitě slepá léčebná fáze. Pacienti byli hodnoceni pomocí objektivních neurologických vyšetření: Ashwor-

thova škála spasticity, rozšířená škála disability (Expanded Disability Status Scale, EDSS), rychlost ujití 10 m. Denně pacienti sami hodnotili míru své spasticity (NRS), frekvenci spasmů a poruchu spánku.

74 % Sativexem léčených subjektů (respondentů podle úvodní fáze) bylo zlepšeno o 30 a více procent oproti placebo. Neodpovídavost k léčbě Sativexem je možno identifikovat pomocí krátkého terapeutického pokusu (ne více než 4 týdny) a tím zamezit dlouhodobější expozici neefektivní terapii. Z údajů, které jsou ze studií k dispozici, nebyl zřejmý žádný případ abstinenčního syndromu a nebyl zneužit tento přípravek.

Z našich zkušeností (v Centru pro demyelinizační onemocnění 1. LF UK a VFN Praha bylo ve studiích léčeno přes 100 pacientů) není znám žádný případ pacienta, který by po Sativexu přešel na jiné drogy, a to ani z těch, kteří používali marihuanu nekontrolovaně (pro vlastní potřebu při ztuhlosti nebo bolestech při RS).



Obr. 4: Změna svalových křečí v průběhu studie.



Obr. 5: Farmaceutické využití konopí.

(testovány byly cigarety až s 69 mg THC), cigarety obsahující 13 mg THC neovlivnily podstatným způsobem kognitivní výkon ani motorické a pozornostní úkony nutné pro řízení motorového vozidla (Hunault, 2009, Weinstein, 2010). U kanabidiolu jsou známy jeho přímo antipsychotické účinky a jeho farmakologické vlastnosti se považují za blízké atypickým antipsychotikům. Efekty modulace endokanabinoidního systému na kognici a chování (Zanettini, 2011) jsou velmi komplexní a zdá se, že spíše než určitý typ chování vyvolává endokanabinoidní signalizace změnu vlivu zevních faktorů na chování jedince.

Co je pak zcela specifické pro RS, je to, že jde o zánět centrálního nervového systému. I u jiných systémů, kde máme jak endogenní produkci, tak možnost přivádět látku exogenně, pozorujeme odlišnosti od CNS, ve kterém se zánět neodehrává. Pokud u klasické deprese vyvolá nadprodukce endogenních kortikosteroidů atrofii CNS, u RS podávání kortikosteroidů omezí atrofii CNS, protože její primární příčinou je zde zánět. Podobně lze zřejmě vysvětlit i rozdíly v efektu kanabinoidů na CNS pacienta s RS a CNS zdravého člověka. V modelu sepse u krys podání kanabinoidů zvyšuje přežití a zlepšuje kognitivní funkce. U pacientů s RS vzniká deteriorace kognitivních funkcí v důsledku progresu onemocnění. Jde o neurodegenerativní pochody uvozené zánětem CNS. Bohužel zatím ani u pacientů s iniciálně podobnými příznaky RS nelze predikovat, jak se budou kognitivní funkce vyvíjet. Probíhají studie k detekci vlivu dlouhodobého podávání kanabinoidů na tyto funkce. Do jejich publikace budeme odkázáni jen na studie retrospektivní (Honarmand, 2011), kde jsou porovnány nevelké skupiny pacientů s RS užívajících či neužívajících mnoho let marihuanu a kde

přítom neznáme jejich kognitivní funkce před stejným časovým obdobím ani nevíme, zda právě progresse kognitivní deteriorace nebyla důvodem ztráty zaměstnání či užívání konopí. Samozřejmě nešlo o kontrolované podávání kanabinoidů z léčebné indikace a efekt na příznaky RS nebyl objektivně nijak hodnocen. Jde tedy o stejnou skupinu probandů, jako jsou jiní uživatelé marihuany, jen s tím rozdílem, že sledovaná skupina měla onemocnění RS. Množství kanabinoidů v cigaretách je velmi variabilní, tato forma podání může obsahovat plísně, bakterie, těžké kovy a obecně kouření marihuany nese stejná rizika jako kouření tabáku. Do získání validních vědeckých dat je tedy stále mnoho prostoru pro spekulace.

Lze uzavřít, že použití kontrolovaných dávek Δ^9 THC a CBD v oromukosálním spreji může být přínosné pro pacienty s RS, kteří trpí spasticitou, nedostatečně ovlivněnou standardní léčbou. Zneužívání kanabinoidů v této indikaci se jeví jako nepravděpodobné. Naopak je třeba varovat před individuálním experimentováním s drogou a jejím kouřením v zájmu ovlivnění příznaků RS, protože množství účinných látek (a tím ani vedlejší účinky) nelze kontrolovat. Prospektivně orientovaný výzkum přinese nepochybně do několika let validní data o vlivu této medikace na kognitivní funkce u RS, protože dosavadní literatura je na věrohodné závěry zcela nedostatečná. Centrální nervový systém pacienta s RS žije trvale v podmínkách zánětu a ztráty nervových vláken, neurotransmitterové systémy jsou tedy ovlivňovány odlišným způsobem, než je tomu u jinak zdravého člověka.

Literatura

Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, Layward L. Can-

nabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*. 2000 Mar 2;404(6773):84-7.

Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb R W, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:50-52.

Collin C, Davies C, Mutiboko IK, Ratcliffe S for the Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2007, 14: 290-296.

Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, Notcutt W, O'Leary C, Ratcliffe S, Nováková I, Zapletalová O, Píková J and Ambler Z. A double-blind, randomized, placebo controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2010;32(5):451-9.

de Lago E, Moreno-Martet M, Cabranes A, Ramos JA, Fernández-Ruiz J. Cannabinoids ameliorate disease progression in a model of multiple sclerosis in mice, acting preferentially through CB(1) receptor-mediated anti-inflammatory effects. *Neuropharmacology*. 2012;8. [Epub ahead of print].

DT Wade, PM Makela, H House, C Bateman and P Robson. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 639-645.

Honarmand K, Tierney MC, O'Connor J, Feinstein A. Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76:1153-1160.

Kubajewska I, Constantinescu CS. Cannabinoids and experimental models of multiple sclerosis. *Immunobiology* 215 (2010) 647-657.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P. Sativex Spasticity Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1122-31.

Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:812-19.



Konopí u Parkinsonovy nemoci: velká naděje a velké zklamání

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., FCMA

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Neurologická klinika

Cannabinoids in Parkinson's disease: a great hope and a great disappointment

Souhrn

Navzdory teoretickým předpokladům o možných efektech kanabinoidů na hybné postižení a přes slibné výsledky některých experimentálních prací se v klinických studiích u Parkinsonovy nemoci nepodařilo prokázat žádné kladné účinky přírodních nebo syntetických kanabinoidů. Nelze je proto doporučit pro léčebné využití u této nemoci.

Summary

Despite theoretical assumptions concerning possible effects of cannabinoids on motor impairment and despite some promising experimental findings, clinical studies in Parkinson's disease failed to prove any positive effects of natural or synthetic cannabinoids.

V poslední době se v médiích opakovaně objevují zprávy o možných léčebných účincích konopí, které se mimo jiné předpokládají i u Parkinsonovy nemoci. Snad u žádného jiného onemocnění však nejsou velká očekávání či dokonce hlasitě proklamované blahodárné účinky v tak hlubokém rozporu s chyběním důkazů o skutečných klinických efektech.

Jak podrobně ukazují jiné stati tohoto souboru, konopí obsahuje řadu farmakologicky účinných látek, kanabinoidů. Nejvýznamnější z nich je Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC), který je původcem psychických účinků marihuany (působí především změny vnímání). Další látky (kanabinol, kanabidiol aj.) mají mírnější vliv na psychiku, ale mohou se spolupodílet na dalších účincích konopí včetně ovlivnění hybnosti. V posledních dvou desetiletích se podařilo do značné míry vyjasnit mechanismy, jimiž kanabinoidy ovlivňují duševní i pohybové funkce. V mozcích savců včetně člověka byla objevena speciální vazebná místa (kanabinoidní receptory), která reagují právě na přítomnost aktivních látek z konopí, a také se podařilo objasnit, proč takové receptory

existují: ukázalo se, že normální mozek si vytváří vlastní nervové přenašeče (endokanabinoidy), jež jsou svými účinky na receptorech podobné přírodním kanabinoidům. Tyto přenašeče se spolupodílejí na integraci psychiky i na řízení hybnosti.

Parkinsonova nemoc (PN) je chronicko-progresivní neurodegenerativní onemocnění, při němž postupně zanikají nervové buňky mozku, zejména v jádrech substantia nigra, jež dodávají nervový přenašeč dopamin do striáta. Nedostatkem dopaminu v této součásti systému bazálních ganglií nastává dysregulace jejich okruhů podílejících se na řízení hybnosti a výsledkem je charakteristické pohybové postižení tvořené svalovou ztuhlostí (rigiditou), zpomalením pohybu (bradykinezi), případně klidovým třesem a poruchami držení těla a stability stoje. Současné léčebné možnosti u PN zahrnují podávání léků nahrazujících chybějící dopamin, čímž se sice potlačují příznaky, ale nezastaví se pokračující zánik nervových buněk, což postupně horší stav a spolu s vedlejšími účinky léků znikají pozdní pohybové i psychické komplikace nemoci. Intenzivní farmaceutický

výzkum se zatím bezúspěšně snaží o nalezení nových léčiv, která by nejen účinně potlačovala příznaky onemocnění, ale zároveň brzdila jeho progresi. Ani moderní neurochirurgické metody léčby PN hloubkovou mozkovou stimulací nepřinesly více než potlačení příznaků u vhodně vybraných pacientů. Naděje vkládané do kmenových buněk a dalších biologických metod léčby se pak bohužel nenaplnily v žádném směru.

Není proto divu, že kliničtí a experimentální výzkumníci zabývající se vývojem terapie PN přijímali koncem 20. století poznatky o kanabinoidech s nadějí, že by mohly znamenat novou éru v léčbě nemoci. Právě bazální ganglia, jejichž porucha funkce je podkladem příznaků PN, patří mezi oblasti mozku s nejvyšší hustotou kanabinoidních receptorů. Lze tedy tvořit nejrůznější hypotézy o možných mechanismech účinků jednotlivých látek z konopí, jež na kanabinoidní receptory působí buď divě či tlumivě. Z lékařského pohledu ovšem nelze užívání konopí v léčbě PN doporučovat jen proto, že existují teoretické předpoklady pro domněnku, že by tato „léčba“ mohla být účinná. Lékař má právo léčit pacienty jen takovým lékem, který prošel celou procedurou předepsaných laboratorních, preklinických a klinických zkoušek, jež potvrdily zdravotní neškodnost léku a jeho účinnost u daného onemocnění.

V biomedicínské publikační databázi PubMed je na konci ledna 2012 evidováno celkem 36 prací na téma konopí či kanabinoidy a Parkinsonova nemoc. Z těchto prací bylo 19 teoretických či přehledových článků, jež neobsahují vlastní výsledky, 11 experimentálních studií na zvířatech a 6 klinických pokusů na pacientech s PN. Existence pou-

hých šesti klinických publikací ovšem nevylučuje, že od publikace výsledků dalších prací bylo upuštěno, protože neprokázaly žádné efekty.

Publikované zvířecí studie ukázaly, že syntetické i rostlinné kanabinoidy mohou zmírnit některé experimentálně vyvolané příznaky pohybového omezení u pokusných zvířat a že by mohly dokonce bránit dalšímu poškození nervových buněk. Tyto nadějně výsledky byly zdrojem většího množství přehledových článků vesměs spekulujících o využití kanabinoidů v léčbě PN. Ukázalo se ovšem, že potvrzení takových účinků na pacientech s PN je nečekaně obtížné. Prvá studie publikovaná před více než 20 lety neprokázala žádný efekt kouření marihuany na parkinsonský třes (Frankel, 1990). Další práce přinesly rozporné výsledky v malých souborech pacientů s PN – např. jedna dvojitě zaslepená studie u 7 pacientů s PN prokázala zmírnění polékových mimovolních pohybů syntetickým kanabinoidem nabilonem (Sieradzan, 2001), zatímco jiná kontrolovaná dvojitě zaslepená studie neprokázala u 16 nemocných žádný efekt výtažku z konopí podávaného ústy ani na parkinsonské příznaky ani na polékové dyskineze (Carroll, 2004).

Naši vlastní zkušenost jsme popsali poté, co jsme v klinické praxi Centra extrapyramidových onemocnění zjistili, že někteří naši pacienti na základě mediálních informací zkoušejí užívat konopí (převážně ústy, čerstvé nebo sušené části rostlin) ke zmírnění příznaků PN (Venderová, 2004). Všem nemocným z našeho registru jsme zaslali podrobný anonymní dotazník. Z celkového počtu 339 vyplněných dotazníků zkušenost s konopím uvedla čtvrtina (85 pacientů). 39 respondentů (46 %) popsalo určité subjektivní zlepšení příznaků PN. Vzhledem k typu studie je však nutno vzít v úvahu možnost placebové reakce i další subjektivní faktory, které mohly zkreslit naše výsledky.

Nevýhodou kanabinoidů jako potenciálních antiparkinsonik jsou možné nežádoucí vedlejší účinky. Kanabinoidní agonisté mohou zhoršovat ortostatickou hypotenzi a zácpu, mohly by u pacientů s PN zhoršovat kognitivní funkce a snižovat práh pro vznik halucinací. Často diskutovanou problematikou je závislostní potenciál kanabinoidů. Přestože u kanabinoidů nebyl popsán abstinenci syndrom charakterizující fyzickou závislost, stimuluje dopaminergní systém odměny v limbickém

systemu a patří tedy mezi látky s určitým psychickým návykovým potenciálem zvláště u pacientů s PN, kde byly v posledních letech popsány poruchy kontroly impulzů a dopaminový dysregulační syndrom, jež naplňují řadu charakteristik návykového chování a jsou u nich známky deliberace limbického systému.

Literatura

Carroll CB, Bain PG, Teare L et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology* 2004;63:1245-50.

Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, Stern GM. Marijuana for parkinsonian tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:436.

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;57:2108-11.

Venderová K, Růžička E, Voříšek V, Višňovský P. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. *Mov Disord* 2004;19:1102-6.

Seznam členů České lékařské akademie

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc., prof. MUDr. Michal Anděl, CSc., prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., Plk. prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc. jr., prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc. st., prof. MUDr. Jan Betka, DrSc., prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., prof. MUDr. Pavel Bravený, CSc., MUDr. Jan Bureš, CSc., DrSc.; prof. MUDr. Evžen Čech, DrSc., prof. MUDr. Oldřich Čech, DrSc.; prof. MUDr. Rastislav Druga, DrSc.; prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.; prof. MUDr. Miroslav Eber, CSc., prof. MUDr. Miroslav Fára, DrSc.; prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc., prof. MUDr. Jan Herget, DrSc., prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc., prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., FACP (Hon.), prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych., prof. MUDr. Jan Evangelista Jirásek, DrSc., prof. MUDr. Ctirad John, DrSc., prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., prof. MUDr. Radana Königová, CSc., Prim. MUDr. František Koukolík, DrSc., prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., prof. MUDr. Jiří Kraml, DrSc., prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc., prof. MUDr. Vladimír Křen, DrSc., prof. MUDr. Pavel Kuchynka, CSc., prof. RNDr. PhMr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc., prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., prof. MUDr. Jan Libiger, CSc., prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc., prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc., prof. MUDr. Jiří Mazánek, DrSc., prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc., prof. MUDr. Bohuslav Ošťádal, DrSc., prof. MUDr. Pavel Pafko, DrSc., prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc., prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., prof. MUDr. Vratislav Schreiber, DrSc., prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc., prof. MUDr. Antonín Sosna, DrSc., prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Josef Syka, DrSc., prof. MUDr. Eva Syková, DrSc., prof. MUDr. Milan Šamánek, DrSc., FESC., prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., MBA, prof. MUDr. Miloš Štejf, DrSc., prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., prof. MUDr. Jiří Štork, CSc., prof. MUDr. Jaromír Švestka, DrSc., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc., prof. MUDr. František Vosmík, DrSc., prof. MUDr. Maxmilián Wenke, DrSc., prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC st., prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc., prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc., prof. MUDr. Petr Zvolský, DrSc.

Vzpomínáme na členy ČLA, kteří již nejsou mezi námi:

prof. MUDr. Jiří Duchoň, DrSc.; prof. MUDr. Milan Elleder, DrSc., prof. MUDr. Richard Jelínek, DrSc., prof. MUDr. Zdeněk Mařatka, DrSc., prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.



Využívání konopí pro léčebné účely z pohledu práva

JUDr. Petr Zeman, Ph.D.

Institut pro kriminologii a sociální prevenci, Praha

Therapeutic use of cannabinoids from a legal point of view

Souhrn

Příspěvek se zabývá právní úpravou nakládání s konopím v ČR z hlediska možnosti jeho využití pro terapeutické účely. Uvádí příslušné mezinárodní závazky vyplývající z Jednotné úmluvy o omamných látkách z roku 1961 a z Úmluvy o psychotropních látkách z roku 1971. Autor popisuje stávající českou právní úpravu regulující nakládání s konopím, přičemž dokládá, že české právní předpisy brání účinnému využívání konopí pro léčebné účely. Závěrečná část je zaměřena na probíhající legislativní proces, který by měl vést k vytvoření podmínek pro legální pěstování a užívání konopí pro léčebné účely, a to plně v souladu s mezinárodními závazky ČR.

Summary

The article summarizes the legal status of cannabis in the Czech Republic from the perspective of its use for therapeutical purposes. It mentions the relevant international obligations according to the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs and the 1971 Convention on Psychotropic Substances. The author describes current Czech legislation regulating cannabis, showing that the Czech laws hamper the effective use of cannabis for therapeutical purposes. The final part focuses on an ongoing legal reform that should lead to the creation of conditions for the legal cultivation and use of cannabis for medical purposes in the Czech Republic, in full pursuance of international obligations.

Úvod

Rostliny rodu konopí (*Cannabis*) jsou jistě v řadě ohledů pozoruhodné. Současně platí, že přístup společnosti, státu a občanů k rostlině konopí a látkám, které obsahuje, patří dlouhodobě mezi nejvíce kontroverzní témata drogové problematiky. Zásadní měrou k tomu přispívá skutečnost, že se jedná o rostlinu s výrazným psychoaktivním účinkem (a tedy s potenciálem zneužívání k navození změny vědomí) a zároveň s vlastnostmi, které mohou být velmi zajímavé z hlediska terapeutického či průmyslového využití. Postupně se tak rostlina, kterou lidstvo zná a k různým účelům používá od nepaměti (Miovský et al., 2008), stala v politickém, mediálním, ale i odborném diskursu symbolem názorových a postojoyých střetů v oblasti drog. Tato skutečnost se výrazně promítá i do oblasti právní regulace nakládání s touto rostlinou, která je poměrně komplikovaná. Je tomu tak i na úrovni mezinárodního práva, ovšem stávající česká právní úprava jde v tomto směru ještě dále a nad rámec mezinárodních závazků, takže dosud do značné míry znemožňuje využívání rostliny konopí, resp. v ní obsažených

účinných látek, k léčbě pacientů s řadou závažných onemocnění či bolestivých a omezujících stavů.

Technické konopí je odrůda konopí s nízkým obsahem psychotropních látek ze skupiny tetrahydrokanabinolů (THC), který nedosahuje úrovně stanovené příslušným právním předpisem (v ČR 0,3 %, jinde v Evropě zpravidla 0,2 %), se využívá k mnoha průmyslovým účelům. Zatímco takové využívání technického konopí je běžné v mnoha zemích světa, podstatně kontroverznějším tématem je využití konopí pro léčebné účely. Souvisí to se skutečností, že pro terapeutické účely je vhodné konopí či konopné látky s výrazně vyšším obsahem THC, než je v konopí technickém. Při vědomí toho, že různé omamné či psychotropní látky jsou jako součásti léčivých přípravků používány v lékařství zcela běžně, jeví se apriorní odmítání možnosti využití konopí pro léčebné účely jako iracionální. Svou roli ve vnímání tohoto problému však zřejmě hraje fakt, že konopí je samo o sobě omamnou látkou a samo je také zneužíváno jako droga navozující změnu vědomí, přičemž právě

tento způsob využití konopí je nejnámější a nejvíce medializovaný.

Tento příspěvek si klade za cíl ve stručnosti seznámit čtenáře s východiskem a podobou současné právní úpravy nakládání s rostlinou konopí a konopnými látkami v ČR z hlediska potenciálu jejich využití pro léčebné účely a naznačit možný budoucí vývoj v této oblasti.

Terminologická poznámka

Jak již bylo uvedeno, právní úprava týkající se nakládání s rostlinou konopí je poměrně komplikovaná. Pro srozumitelnost dalšího textu je třeba nejprve upozornit na skutečnost, že mezinárodní i česká právní úprava rozlišuje mezi konopím a rostlinou konopí. Oficiální český překlad Jednotné úmluvy o omamných látkách (viz dále) uvádí, že rostlinou konopí se rozumí každá rostlina z čeledi *Cannabis*, zatímco výrazem „konopí“ označuje kvetoucí nebo plodonosný vrcholík rostliny konopí (s výjimkou zrn a listů, které nemají vrcholíky), z něhož pryskyřice nebyla vyloučena, bez ohledu na jeho použití. Obdobně český zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, v platném znění, rozumí konopím kvetoucí nebo plodonosný vrcholík rostliny z rodu konopí (*Cannabis*) nebo nadzemní část rostliny z rodu konopí, jejíž součástí je vrcholík. V zásadě v tomto smyslu také budou pojmy „konopí“ a „rostlina konopí“ používány v dalším textu.

Hlavním důvodem regulace nakládání s rostlinou konopí je skutečnost, že konopí (tedy část rostliny) a některé v ní obsažené látky jsou mezinárodně pokládány za omamné či psychotropní látky (dále též „OPL“), jež se někdy pro zjednodušení označují jako nelegální drogy¹. Základní seznamy OPL jsou obsaženy v protidrogových úmluvách OSN, a sice Jednotné úmluvě o omamných látkách z roku 1961², ve znění Protokolu o změnách Jednotné úmluvy o omamných látkách z roku 1972³, a Úmluvě o psychotropních látkách z roku

1971⁴. Jednotlivé smluvní státy uvedených úmluv pak tyto seznamy přejímají (a případně rozšiřují) do vlastních vnitrostátních právních předpisů. V ČR jsou seznamy OPL uvedeny v přílohách 1–7 zákona o návykových látkách. Rozdělení omamných látek i psychotropních látek do různých seznamů či příloh má svůj význam a představuje určitou kategorizaci, neboť úmluvy OSN i zákon o návykových látkách stanoví pro látky z různých seznamů (příloh) různý režim regulace, od poměrně volné až po velmi přísnou. Tato kategorizace by měla vycházet jednak z rizika zneužívání příslušných látek a jednak z jejich využitelnosti pro léčebné (příp. jiné žádoucí) účely. Jak bude dále popsáno, pro různé látky obsažené v rostlině konopí je díky tomu stanoven různý režim regulace.

Mezinárodněprávní východiska

Základní právní rámec nakládání s konopím a konopnými látkami, včetně jejich případného využití k léčebným účelům, tvoří na mezinárodní úrovni výše zmíněné úmluvy OSN. Konopí a pryskyřice z konopí jsou uvedeny v Seznamech I a IV Jednotné úmluvy o omamných látkách (dále jen „Jednotná úmluva“). Seznam I této úmluvy obsahuje těž výtažky a tinktury z konopí. Tetrahydrokanabinol, specifikované izomery a jejich stereochemické varianty jsou uvedeny v Seznamu I, a Δ^9 -tetrahydrokanabinol a jeho stereochemické varianty, včetně dronabinolu, v Seznamu II Úmluvy o psychotropních látkách (dále jen „Úmluva o PL“).

Jednotná úmluva se nevztahuje na pěstování rostliny konopí výlučně k průmyslovým účelům (vlákna a semena) nebo pro účely zahradnické, a pokud jde o listy konopí, úmluva zavazuje smluvní státy přijmout opatření potřebná k zabránění zneužití listů rostliny konopí nebo nedovolenému obchodu s těmito listy. Látky, uvedené v Seznamu IV Jednotné úmluvy, podléhají všem kontrolním opatřením předepsaným pro drogy ze Seznamu I, a kromě toho „smluvní strany zakáží, v případě, že budou toho názoru, že ze situace v jejich zemi vyplývá, že by to byl nejvhodnější způsob na ochranu veřejného zdraví, produkci, výrobu, export a import, obchod, držbu nebo používání takových omamných látek, s výjimkou množství, jež by mohlo být použito výhradně pro lékařský a vědecký výzkum, včetně klinických pokusů s těmito látkami, které budou konány pod dohledem a přímou kontrolou příslušné smluvní strany nebo podřízeny tomuto dozoru a této kontrole“.

Rovněž pěstování konopí ukládá Jednotná úmluva smluvním státům zakázat pouze tehdy, jestliže je v daném státě situace taková, že zákaz pěstování rostliny konopí je, podle jeho názoru, nejvhodnějším opatřením pro ochranu veřejného zdraví a prospěchu a pro zabránění tomu, aby omamné látky byly používány k nedovolenému obchodu.

Jestliže stát povolí pěstování rostliny konopí k výrobě konopí nebo konopné pryskyřice, je povinen určit a provozovat jednu či více státních agentur s následujícími funkcemi:

- agentura označí oblasti a vymezí plochy půdy, na nichž bude povoleno pěstovat rostliny konopí za účelem výroby konopí nebo konopné pryskyřice;
- pouze těm pěstitelům, jimž agentura vydá povolení, bude dovoleno zabývat se takovým pěstováním;
- v každém povolení bude uveden rozsah půdy, na níž bude takové pěstování povoleno;
- každý pěstitel rostliny konopí bude povinen odevzdat agentuře veškerou úrodu konopí. Agentura koupí tuto úrodu a převezme ji co nejdříve, nejpozději však do čtyř měsíců od skončení sklizně;
- jedině tato agentura bude mít právo dovážet, vyvážet, obchodovat ve velkém a udržovat zásoby konopí a konopné pryskyřice.⁵

Nejpřísnější kontrole podle Úmluvy o PL podléhají látky na Seznamu I, tedy mj. tetrahydrokanabinol, specifikované izomery a jejich stereochemické varianty. Jejich výroba, distribuce, držení, dovoz a vývoz, jakož i obchod s nimi, podléhají zvláštnímu povolení. Používání uvedených látek je možné jen k vědeckým či velmi omezeným terapeutickým účelům, a to náležitě oprávněnými osobami ve zdravotnických nebo vědeckých zařízeních, jež jsou pod přímou kontrolou státu nebo působí na základě jeho zvláštního povolení.

Lze tedy shrnout, že protidrogové úmluvy OSN nevylučují využití konopí či jeho účinných látek k terapeutickým účelům ani pěstování konopí za tímto účelem. Obě úmluvy připouštějí, byť u různých látek v rozdílné míře, využití konopí či jeho účinných látek k vědeckým a terapeutickým účelům. Vyžadují však po smluvních státech, aby nakládání s nimi podřídily licenčnímu systému s velmi přísnou kontrolou ze strany státu. Pro pěstování rostli-

ny konopí k výrobě konopí nebo konopné pryskyřice předpokládá Jednotná úmluva existenci státní agentury, která je orgánem poskytujícím licence a zároveň jediným subjektem oprávněným skupovat vypěstované konopí a dále je distribuovat.

Právní aspekty využívání konopí pro léčebné účely v ČR

Česká republika je smluvní stranou Jednotné úmluvy i Úmluvy o PL, a je těmito úmluvami vázána. Právním předpisem, upravujícím nakládání s konopím v ČR, je zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách, v platném znění. Návykovými látkami rozumí tento zákon omamné látky a psychotropní látky uvedené v jeho přílohách 1 až 7. Konopí extrakt a tinktura jsou uvedeny jako omamné látky v příloze 1 zákona. Konopí a pryskyřice z konopí jsou uvedeny jako omamné látky v příloze 3. Tetrahydrokanabinoly, všechny izomery a jejich stereochemické varianty jsou uvedeny jako psychotropní látky v příloze 4. Δ^9 -tetrahydrokanabinol a jeho stereochemické varianty, včetně dronabinolu, jsou uvedeny jako psychotropní látky v příloze 5.

Návykové látky uvedené v příloze 3 (konopí a pryskyřice z konopí) nebo 4 (tetrahydrokanabinoly, všechny izomery a jejich stereochemické varianty) zákona a přípravky je obsahující mohou být použity pouze k vědeckým a velmi omezeným terapeutickým účelům vymezeným v povolení k zacházení. Ostatní návykové látky a přípravky je obsahující mohou být použity pouze k terapeutickým, vědeckým, výukovým, veterinárním účelům nebo i k jiným účelům na základě povolení ministerstva zdravotnictví. Zacházení s OPL, jakož i jejich dovoz, vývoz či tranzit, podléhají v ČR licenčnímu systému, přičemž o povolení k zacházení rozhoduje ministerstvo zdravotnictví. Z licenční povinnosti jsou stanoveny určité výjimky.

Zákon o návykových látkách v současnosti obsahuje dva obecné zákazy, které prakticky vylučují využití konopných látek z domácích zdrojů pro terapeutické účely. Jedná se o zákaz získávat konopnou pryskyřici a látky ze skupiny tetrahydrokanabinolů z rostliny konopí, a především zákaz pěstovat druhy a odrůdy rostliny konopí, které mohou obsahovat více než 0,3 % látek ze skupiny tetrahydrokanabinolů. Při pohledu na výše popsanou úpravu, obsaženou v protidrogových úmluvách OSN, je zřejmé, že tyto zákazy jdou nad rámec mezinárodních závazků ČR.

¹Byť by bylo na místě pojednávat „spíše o regulovaných drogách“, protože nakládání s nimi není zcela zakázáno, ale je vázáno na splnění určitých zákonných podmínek.

²Vyhlášena vyhláškou ministra zdravotnictví č. 47/1965 Sb.

³Vyhlášen sdělením ministerstva zdravotnictví č. 458/1991 Sb.

⁴Vyhláškou ministra zdravotnictví č. 62/1989 Sb.

⁵Údajná nutnost zřízení zcela nové instituce byla po dlouhou dobu jedním z argumentů proti zavedení možnosti pěstovat rostlinu konopí k získávání konopí pro léčebné účely. Jednotná úmluva přitom nevyžaduje zřízení nové instituce, ale umožňuje využít k plnění daných funkcí i jakoukoli vhodnou již existující státní instituci.

Pokud jde o možnost využití konopí a konopných látek ze zahraničí, zákon sice dovoz OPL připouští, ale u látek uvedených v přílohách 3 a 4 prakticky vylučuje jejich další využití jako léčiva. Jinými slovy, zákon umožňuje bez zvláštního povolení k zacházení např. pro terapeutické účely používat, předepisovat a na základě receptu v lékárnách pacientům vydávat či tam pro ně připravovat extrakt a tinkturu z konopí (omamná látka uvedená v příloze 1) či Δ^9 -tetrahydrokanabinol a jeho stereochemické varianty, včetně dronabinolu (psychotropní látky uvedené v příloze 5), jakož i přípravky je obsahující, ale již nikoliv samotné konopí, které je uvedeno v příloze 3. Takové přímé terapeutické využití konopí ve formě rostlinné drti ze zahraničí, byť by se jednalo o v zahraničí registrovaný léčivý přípravek, tedy možné není. Naopak příkladem zahraničního léčivého přípravku s obsahem extraktu z konopí, který již byl dokonce zaregistrován Státním ústavem pro kontrolu léčiv i v ČR, je ústní sprej *Sativex oromucosal spray*.⁶ Dovoz a distribuce tohoto léčivého přípravku jsou tak z právního hlediska bez problémů.

Léčivé přípravky a léčivé látky (souhrnně „léčiva“) obecně musejí splňovat podmínky stanovené zejména zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), v platném znění. Podle zákona o léčivech lze předepisovat, uvádět do oběhu nebo používat při poskytování zdravotní péče především registrované humánní léčivé přípravky či léčivé přípravky připravené v lékárně a na dalších pracovištích, kde lze připravovat léčivé přípravky. Při poskytování zdravotní péče jednotlivým pacientům ovšem může ošetřující lékař za stanovených podmínek předepsat nebo použít i léčivé přípravky neregistrované podle zákona o léčivech. S předepisováním neregistrovaných léčivých přípravků ovšem spojuje zákon o léčivech mj. odpovědnost za případnou škodu na zdraví nebo za usmrcení člověka, které nastaly v důsledku použití neregistrovaného léčivého přípravku.

Porušení právních předpisů regulujících nakládání s omamnými a psychotropními látkami zakládá delikty postžitelné podle správního či trestního práva. V této souvislosti lze rozlišovat zejména správní delikty podle zákona o návykových látkách, přestupky podle zákona č. 200/1990 Sb., o přestupcích, v platném znění, trestné činy podle zákona č. 40/2009 Sb., trestního zákoníku, v platném znění, a v oblasti léčiv obsahujících návykové látky též správní delikty dle zákona o léčivech. Je však třeba mít v této souvislosti na paměti, že správní

delikty i trestné činy představují zásadně protiprávní jednání. Pokud tedy subjekt při nakládání s konopím či konopnými produkty jedná v souladu s právními předpisy (příp. v souladu s podmínkami stanovenými v příslušném povolení k zacházení s omamnou či psychotropní látkou) a neporuší žádnou ze svých právních povinností či zákazů, správnímu ani trestněprávnímu postihu se nevystavuje.

Možnost změny

Výše popsany stav, kdy česká právní úprava, aniž by to vyžadovaly mezinárodní závazky, znemožňuje využití konopí k léčebným účelům a značně omezuje i možnost terapeutického využití léčivých přípravků, obsahujících účinné látky z konopí, je dlouhodobě předmětem kritiky ze strany pacientů i výrazné části odborné veřejnosti. Intenzivní diskuze na toto téma v posledních cca dvou letech vyústila v konkrétní legislativní iniciativu. Počátkem února 2012 předložila skupina poslanců Poslanecké sněmovny Parlamentu ČR návrh zákona, který novelizuje zákon o léčivech, zákon o návykových látkách a některé další zákony. Cílem návrhu je umožnit využívání konopí a konopných látek z domácích i zahraničních zdrojů k léčebným (a příp. vědeckým) účelům a zároveň zajistit náležitou kontrolu, tak aby nevzniklo prolnutí s nelegálním trhem s konopnými drogami, a naopak aby pacienti, kteří v současnosti získávají konopí k léčbě na nelegálním trhu, získali legální přístup k léčivému konopí v zaručené kvalitě a za kontrolovaných podmínek. Závěrem tohoto příspěvku uvedeme několik hlavních rysů navrhované úpravy.

Návrh především vychází ze stávajícího systému využívání omamných či psychotropních látek pro léčebné účely. Nezávadí nový režim pro léčebné využití konopí (a konopných látek), což odráží základní ideu, že konopí je prostě jednou z řady OPL, jež mají terapeutické využití, a není žádný důvod k němu přistupovat odlišně od jiných OPL, které se k danému účelu již léta běžně využívají. Jakákoliv osoba podílející se na nakládání s konopím a konopnými látkami pro léčebné účely proto bude zásadně podléhat stejným omezením a povinnostem jako při nakládání s jinými OPL určenými pro využití v lékařství. Určitá specifika, která návrh zohledňuje, vyplývají z mezinárodních závazků či z toho, že v případě konopí je z hlediska práva omamnou látkou, bezprostředně využitelnou k léčbě, přímo část rostliny (viz výše popsany rozdíl mezi konopím a rostlinou konopí), a nikoliv látka obsažená v rostlině (jako např. opium v rostlině máku).

Návrh umožní pěstovat konopí s vyšším obsahem THC pro léčebné účely v ČR i dovážet je ze zahraničí. Pěstování konopí pro léčebné účely bude možné jen na základě zvláštní zpoplatněné licence, kterou bude vydávat Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), jež bude vykonávat funkce státní agentury pro konopí, jak vyžaduje Jednotná úmluva. Licence bude udělována na základě výběrového řízení, kterého se budou moci zúčastnit právnické osoby či podnikající fyzické osoby, jež budou mít příslušné povolení k zacházení s návykovými látkami. V zájmu zajištění standardizované kvality léčivého konopí bude při jeho pěstování nutno dodržovat mj. i pravidla správné pěstitelské praxe, jež stanoví prováděcí právní předpis. Vypěstované konopí odkoupí SÚKL a následně je převede na provozovatele lékárny k přípravě léčivých přípravků. SÚKL bude rovněž nad procesem pěstování vykonávat kontrolu.

Konopí pro léčebné účely bude moci být pacientům vydáváno v lékárnách výlučně na lékařský předpis s omezením, vystavený ve formě elektronického receptu. Zanesení těchto lékařských předpisů do centrálního úložiště elektronických receptů by mělo umožnit kontrolu předepisování a vydávání léčivého konopí, jakož i odlišení pacientů s léčivým konopím od uživatelů, přechovávajících konopné drogy z nelegálního trhu, ze strany policie. Zásadní význam bude mít zajištění úhrady léčivého konopí z veřejného zdravotního pojištění, aby bylo pro pacienty dostupné i prakticky.

V době přípravy tohoto příspěvku je legislativní proces týkající se zmíněného návrhu v samém počátku. Široká podpora návrhu, vyjadřovaná zákonodárci napříč politickým spektrem, nicméně dává pacientům naději, že již v dohledné době budou moci využívat k léčbě a zmírnění svých bolestivých a omezujících stavů konopí, aniž by se při tom museli dopouštět protiprávního jednání.

Literatura

Miovský M et al., *Konopí a konopné drogy: adiktologické kompendium*. 2008, Grada Publishing 21-57.

Zeman P. *Právní aspekty možného využití konopí pro léčebné účely v ČR. Presentace pro seminář „Perspektivy léčby konopím: zdraví, legislativa, politika“*, konaný dne 8. 4. 2010 v Poslanecké sněmovně Parlamentu ČR v Praze; <http://www.adiktologie.cz/seminar>.

Zeman P, Gajdošíková H. *Nový trestní zákoník. Změny v postihu (nejen) drogové kriminality. Zaostřeno na drogy 1, leden-únor 2010. Úřad vlády ČR, Praha 2010.*

⁶Avízo SÚKL ze dne 18. 4. 2011, <http://www.sukl.cz/sukl/avizo-sukl-ze-dne-18-4-2011>.



Klubová setkání členů České lékařské akademie

Hana Novotná

Meetings of CMA club members

Členové České lékařské akademie, o.s., (ČLA) se pravidelně setkávají 4× do roka na klubových setkáních, kde jsou členy Akademie, případně vyzvanými hosty, předneseny pozoruhodné přednášky z jejich oboru. Od roku 2011 jsou tato setkání otevřena i pro studenty z lékařských fakult a zájemce i mimo ČLA. Na klubových setkáních ČLA zaznělo již mnoho mimořádně zajímavých sdělení. Měli jsme možnost slyšet Evu Sykovou, Jana Libigera, Cyrila Höschla, Jana E. Jirásku, Michala Maršálka, Jana Pirka, Pavla Pafka, Evženu Růžičku, Richarda Rokytu, Radanu Könirovou, Jana Hergeta, Martina Brunovského a mnoho dalších.

18. října 2011 si členové ČLA i návštěvníci měli možnost vyslechnout mimořádně poutavou přednášku na téma „Transplantace srdce nebo umělé srdce?“, kterou proslavil člen Akademie Jan Pirk, přednosta Kardiocentra IKEMu v Praze.

Přednáška všem přítomným přiblížila význam i problematiku transplantací, jakož i pokrok, k němuž ruku v ruce s rozvojem nových technologií došlo.

Termíny klubových setkání jsou zveřejňovány na stránkách ČLA:
www.medical-academy.cz



Obr. 1: prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc. (foto Leoš Chodura).

Udělení Ceny Roberta F. Grovera za r. 2011 prof. MUDr. J. Hergetovi, DrSc.

Bohuslav Ošťádal

R. F. Grover Award for 2011 granted to prof. J. Herget



Obr. 1: prof. MUDr. Jan Herget, DrSc. (foto Leoš Chodura)

Cena Roberta Grovera, zakladatele Kardiopulmonální jednotky v Denveru, Colorado, je udělována od r. 2000 každoročně za významný přínos ke studiu vlivu hypoxie a vysoké nadmořské výšky na plicní cirkulaci. Cena je udělována americkou společností pro choroby hrudníku (American Thoracic Society); vítěz je vybírán zvláštní komisí Společnosti pro plicní cirkulaci (Pulmonary Circulation Assembly) a je vyznamenáván osobně prof. Groverem vždy na výročním zasedání této společnosti. V této souvislosti je nutno zdůraznit, že prof. Herget je teprve druhým Evropanem, kterému bylo toto významné ocenění udě-

leno. Cena je zaslouženým oceněním vynikajících výsledků, kterých prof. Herget a jeho spolupracovníci dosáhli při studiu mechanismů vzniku hypoxické plicní hypertenze.

The Robert Grover Prize is given annually from 2000 „For outstanding contributions to the study of the effects of hypoxia and high altitude on the pulmonary circulation“. The endowed prize is maintained by the American Thoracic Society; the winner is chosen by the Awards Committee of the Pulmonary Circulation Assembly and is honored at the annual meeting of that Assembly.

Představení nových členů České lékařské akademie a Koncert

Hana Novotná

Introduction of new members of the Czech Medical Academy and gala Concert



Obr. 1: prof. Cyril Höschl předává diplom novému členu ČLA prof. MUDr. Jiřímu Štorkovi, DrSc. (foto archiv ČLA)

I v roce 2011 se na Slavnostním koncertu České lékařské akademie, pořádaném 19. února ve spolupráci s Národní galerií v Praze v kostele sv. Františka v Klášteře sv. Anežky České, opět sešli členové České lékařské akademie, aby představili nové členy ČLA. Návštěvníci mohli shlédnout též sbírku obrazů v Anežském klášteře umístěných, a také si před koncertem vyslechli umělecko-historický pohled paní PhDr. Olgy Kotkové, jakož i pohled lékařský od pana prof. MUDr. Miloše Grima, DrSc., na obraz „U zubaře“ od Theodoora Romboutse ze sbírky Národní galerie.

Poté se všichni přítomní členové Akademie, milí hosté, kolegové a přátelé zaposlouchali do skladeb Bohuslav Martinů, Gustava Mahlera a Franze Schuberta v provedení Slávky Pěchočové, Jana Talicha, Alžběty Vlčkové, Pavla Nejtka a Petra Vernerá.

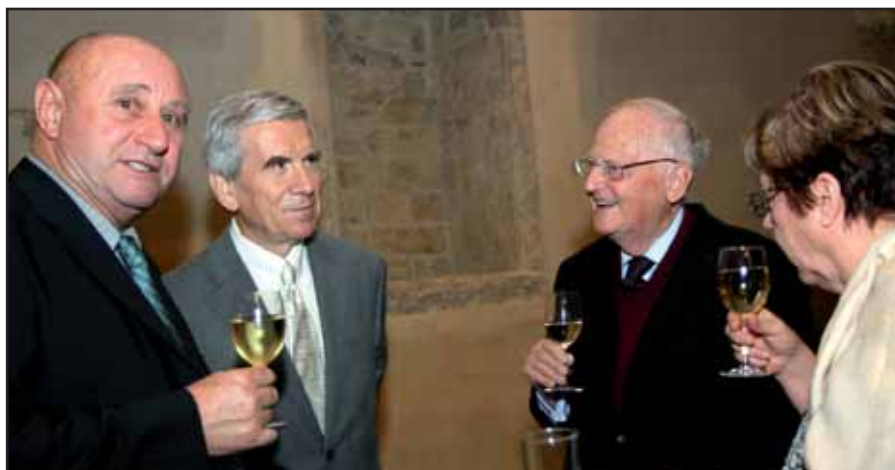
Každý rok se členové České lékařské akademie setkávají na „Slavnostním shromáždění“, spojeném s následným benefičním koncertem. Na něm jsou též přijímáni noví členové ČLA, kteří z rukou předsedy Akademie obdrží diplomy. Za osm let činnosti ČLA se členové akademie, lékaři, politici, umělci a další hosté měli nejen možnost sejít a vzájemně diskutovat, ale také slyšet mnoho vynikajících hudebních těles a prvotřídních umělců: Českou filharmonii pod taktovkou Jiřího Bělohlávka a se sólistou Ivanem Moravcem, Komorní filharmonii Pardubice pod vedením Libora Peška s Václavem Hudečkem, Alžbětou Vlčkovou a Slávkou Pěchočovou, Filharmonii Brno pod vedením Martina Turnovského s Ivanem Ženatým a Slávkou Pěchočovou, Pragu Cameratu pod taktovkou Pavla Hůly, a mnoho dalších.



Obr. 2: Klavírní kvintet „PSTRUH“ Franze Schuberta v provedení vynikajících umělců nadchl všechny přítomné (foto archiv ČLA)



Obr. 3: zprava: prof. Cyril Höschl s chotí, paní předsedkyně Poslanecké sněmovny České republiky Miroslava Němcová s manželem a prof. Richard Rokyta s chotí (foto archiv ČLA)



Obr. 4: zprava: prof. Alexandra Šulcová, prof. Petr Zvolský, prof. Miloslav Kršiak, JUDr. Šulc (foto archiv ČLA)



Obr. 5: zleva: prof. Josef Koutecký v rozhovoru s prof. Janem Štěpánem (foto archiv ČLA)



Zpráva ze zasedání FEAM

Cyril Höschl

Report from a meeting of FEAM

Increasing collaboration between human and animal medicine, Genetic testing and personalized medicine, Harmonizing the EU medical curriculum (graduate and postgraduate training of specialists)

Ve dnech 6.–7. května jsem se zúčastnil jarní konference Federace evropských akademií medicíny, jež byla tentokrát spolupřipravena jednak Univerzitou Sapienza v Římě jako hostitelskou stranou a jednak Národní lékařskou akademií Itálie. Konala se v *Auditorium I Clinicia Medica – Policlinico Umberto I* na Viale del Policlinico v Římě. Konferenci oficiálně zahájil Luigi Frati, rektor Univerzity La Sapienza a bývalý prezident FEAM, jehož profesí je obecná patologie a molekulární medicína. Mezi oficiálními řečníky byl také děkan lékařské fakulty a profesor anatomie na Univerzitě La Sapienza Eugenio Gaudio, vedoucí oddělení veřejného zdravotnictví a infekčních chorob Antonio Boccia a současný prezident FEAM a děkan Lékařské fakulty ve Freiburgu Robert Blum.

Spolu s Volkerem ter Meulenem, který je emeritním profesorem na Univerzitě ve Würzburgu a past-prezidentem Německé národní akademie věd Leopoldina, jakož i Evropské rady vědeckých akademií (EASAC), jsem měl tu čest předsedat odpolední sekci, která byla věnována vztahu lidské a veterinární medicíny v Evropě a možnostem jejich integrace. V sérii velice zajímavých přednášek věnovaných mikrobiálním, virovým a epidemiologickým cyklům v přírodě včetně non-humánní medicíny zazněla i zajímavá prezentace Paul-Pierre Pastoreta, jenž je emeritním profesorem imunologie a virologie na Fakultě veterinární medicíny Univerzity v Liège a prezidentem Belgické královské akademie lékařství.

Pastoret ve své přednášce shrnul zajímavou sérii čísel dokládajících různé rovnováhy v přírodě. Lidstvo v současnosti chová na planetě asi 21 mld. kusů zvířat užívaných k nakrmení 6 mld. lidí. Tzn., že na každého člověka žijícího na planetě, se chovají 3–4 kusy zvířat, které ho musí uži-

vit. Na naší planetě je víc než 62 000 druhů obratlovců, z toho téměř polovinu činí ryby. Z tohoto počtu druhů obratlovců je 5416 savců, z toho 2277 hlodavců. Počet druhů od roku 1982 vzrostl! To je částečně v kontradičce s neustálým zdůrazňováním vymírání druhů. Je však dost možné, že jde o spíše metodologickou chybu danou prostě tím, že se možnosti detekce a taxonomie ruku v ruce s přesunem na genetické mapování zvyšují, a tak se zvyšuje i záhyt počtu druhů. Z tohoto počtu hlodavců je 1116 druhů netopýřů, kteří jsou rezervoárem nově se objevujících nemocí. Člověk svou zemědělskou činností selektoval asi 700 druhů dobytka, ale některé z nich mají méně než 100 kusů a celkově tento tlak vedl ke snížení variability genů včetně genů zajišťujících rezistenci vůči antibiotikům. Chovná zvířata se tedy stávají nebezpečným rezervoárem rezistence, která se může potom v antropozoickém cyklu přenášet. Ptáků je 9723 druhů.

Překvapivě nízké číslo přichází z mikrobiální říše. Na planetě je zřejmě jenom 1450 patogenních organizmů, z toho 217 druhů virů a prionů, 538 druhů bakterií, 307 druhů plísní a hub, 66 druhů protozoí a 287 druhů hlístů. Ví se však, že tato čísla tvoří jenom malou proporcii celkového množství mikroorganismů a ještě menší proporcii počtu druhů, o nichž se předpokládá, že existují, ale nevíme o nich. V tomto bloku vystoupil také Mario Delogu z Ústavu infekčních chorob a domácích zvířat z University v Bologni s příspěvkem *Human and Animal Integrated Public Health Surveillance*. V následující přednášce, kterou proslavil Ian McConnel, profesor veterinárních věd z Cambridge, zaznělo mnoho zajímavých údajů včetně toho, že Američané vydají 20 mld. dolarů ročně na zdravotní péči o psy. To jsou čísla, o kterých se českým reformátorům zdravotnictví, troškařícím kolem 30korunového poplatku, ani nezdá.

Druhý den, 7. května, se pod předsednictvím Huberta Bluma (prezident DEAM)

a Sira Petera Lachmana (emeritní profesor imunologie na Univerzitě v Cambridge a zakladatel Britské akademie lékařských věd) konal blok věnovaný genetickému testování a personalizované medicíně. Angela Brand (Holandsko) přednesla příspěvek o genomice a veřejném zdravotnictví a Peter Propping (ředitel Ústavu lidské genetiky na Univerzitě v Bonnu) měl příspěvek o prediktivním genetickém testování chronických nemocí včetně schizofrenie, kde je to téměř nemožné. Dalšími řečníky na téma „vyhodnocování genetických testů“ a „molekulární přístupy k malignitám“ byli Ron Zimmern (ředitel Ústavu veřejného zdravotnictví na Univerzitě v Cambridge) a Isabella Screpanti (profesorka obecné patologie a molekulární medicíny na Univerzitě La Sapienza v Římě). Následovalo několik víceméně politicky organizačních sdělení o preventivních plánech v oblasti veřejného zdravotnictví (Stefania Boccia, Italy). Perspektivu personalizované medicíny z hlediska European Science Foundation (ESF) nastínil vědecký sekretář ESF, Lars Kristansen. Přehled projektů EASAC/FEAM o genetickém testování jakožto instrumentu pro prevenci nemocí podal Volker ter Meulen).

Po obědě pak byla celá sekce věnována harmonizaci lékařských kurikulů v Evropské unii. V rámci tohoto bloku jsem také proslavil diskuzní příspěvek na téma reformy kurikula na 3. lékařské fakultě v Praze. Ta se vždy znovu setkává s pozoruhodným zájmem a je trochu škoda, že její prezentace je z mé strany spojena s pocitem určitého zkresení, neboť to, co všichni vítají, už dnes na naší fakultě ve skutečnosti víceméně skončilo.

Kromě tohoto odborného programu jsem se také zúčastnil setkání funkcionářů FEAM (FEAM Officers meeting) a valné hromady národních delegátů a reprezentantů ve FEAM (FEAM Business meeting).

V Praze dne 9. května 2011

prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych.



Odešel zodpovědný zahradník české biomedicíny

Obituary: prof. Milan Elleder

Prof. MUDr. Milan Elleder, DrSc, FCMA, bývalý proděkan 1. LF UK a emeritní přednost Ústavu dědičných metabolických poruch 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze zemřel dne 25. září 2011 po delší nemoci ve věku 72 let.

Dovolte mi osobně laděnou vzpomínku, která reflektuje jen některé odlesky bohaté osobnosti učitele, vědce, ale především skvělého člověka, kterým profesor Milan Elleder byl.

Milan Elleder sám sebe charakterizoval jako profesora patologie s velkým zájmem o genetické poruchy, zejména lysosomálního systému buňky, který nesnáší rezortní fanatismus a snaží se být pouze moudrý. Mezi to, co se mu povedlo, zařadil založení (spolu s kolegy z lékařských fakult UK a AV ČR) společného PhD studia v biomedicině, které nahradilo tehdejší kandidatury věd. Dále sem řadí založení Ústavu dědičných metabolických poruch na 1. LF UK a VFN, jehož byl v letech 1994 až 2009 přednostou. Zde se soustředila skupina mladých vysoce motivovaných vědeckých pracovníků zabývajících se diagnostikou a výzkumem genetických poruch, jejichž kredit významně přesáhl hranice státu.

Profesor Elleder byl v letech 1990 až 1996 aktivním proděkanem pro vědu 1. LF UK. Pracoval jsem od roku 1990 do roku 1994 v Ústavu J. Monoda a na Université Paris VII. Proděkan Elleder mne, stejně jako několik dalších fakultních pracovníků působících v zahraničí, oslovil dopisem, ve kterém ukazoval na změny, které připravuje při tvorbě nového PhD programu v biomedicině na fakultě a ptal se, kdy plánuji návrat zpátky do vlasti a jestli se hodlám i po návratu domů věnovat vědě. Byl to pro mne hladivě povzbudivý pozdrav z domova, od člověka, kterého jsem předtím blíže osobně neznal, jen jsem věděl, že pracuje na Hlavově patologickém ústavu. Promočně nás dělilo 14 let. Po návratu zpět na svoji domovskou lékařskou fakultu, která se mezitím stala 1. LF UK, jsme navázali přátelství, které bylo umocněno tím, že jsem

obýval stejně situovanou pracovnu, jen v jiném patře téže budovy v Dětském areálu Karlov, což mi umožňovalo velmi často Milana Elledera navštěvovat, zapřádat hovory na témata vědecká i nevědecká, diskutovat možnosti a limitace našeho vědeckého snažení, srovnávat nasměrování biomedicíny doma i v zahraničí. Představovali jsme si své vědecké návštěvy, probírali jsme hodnocení vědeckého výkonu, etiky vědy. Vždy jsem odcházel obohacen, i když jsme se občas zcela názorově nesešli.

Milan Elleder velmi intenzivně pěstoval kontakty se zahraničními kolegy a pracovišti. Věda byla pro něj mezinárodně přijatým jazykem dorozumívání mezi různými kulturami. Byl jedním z těch, kteří pozvali k návštěvě akademických a vědeckých institucí v Praze nestora výzkumu DNA, profesora Jamese D. Watsona, prezidenta Cold Spring Harbor Laboratory, Long Island, stát New York, který se stal čestným doktorem Univerzity Karlovy v Praze. Rezonoval s Watsonem v jeho přesvědčení, že neefektivnějším prostředím pro výzkum je univerzitní půda. Vybavuji si živě, s jakým zájmem zjišťoval přesné detaily experi-

mentů, které vedly k úplné změně našeho vnímání signalizace plynnými molekulami u dalších významných vědců, kteří brzy po sobě přednášeli studentům biomedicíny na 1. LF UK (Nobelisté Louis Ignarro, Robert Furchgott a Ferid Murad).

Milan Elleder věřil v potenciál, který česká biomedicina má, sázel na mladou generaci, které se snažil vytvořit podmínky, které by se alespoň trochu blížily těm, které měli jejich kolegové na západ od našich hranic. Nešlo jen o podmínky finanční. Vědecká komunikace, prezentace úspěšných a zvláště neúspěšných výsledků mladých pracovníků byla pro něj nesmírně důležitá. Byl vynikající šéf. Byl bojovníkem za své lidi a kvalitu lékařského výzkumu. Obdivoval skutečnou vědu a chtěl ji vidět kolem sebe. Zásadním způsobem se u nás zasazoval o to, aby vysokoškolská věda byla vědou solidní. Bojoval i proti jakémukoliv náznaku antagonizmu univerzit a akademie. Nastavil a nastavoval pravidla a chtěl je dodržovat. Vždy svým kolegům připomínal, že ve vyspělé civilizované společnosti platí jeden vnitřní zákon – „přestupování určitých etických



S VĚDOU TO MÁTE JAK S ANGLICKÝM TRÁVNÍKEM... STAČÍ JEN SEKAT A ZALEJVAT...
JEN TO MUSÍTE DĚLAT 200 LET NEŽ JE TO VIDĚT...

a kvalitativních norem se nesmí“, což zkracoval do slov – „to se nedělá“.

Profesor Elleder je široce znám svým pohledem na kvalitní vědu, kterou srovnával s anglickým trávěnkem, který vyžaduje „pouze“ stříhat a zalévat s jedinou podmínkou – konat tak po několik století. Při této činnosti je však nezbytný i zodpovědný, nikoli chtivý zahradník. Profesor Elleder takovým zahradníkem byl. Při jeho kulatém jubileu požádali jeho spolupracovníci pana Jiráňka, aby zvětšil prof. Elledera právě jako takového zahradníka (na snímku).

Ve vizi profesora Elledera by fakultní nemocnice měla být nejen vrcholným centrem diagnostické expertízy a léčby, ale i centrem biomedicínského výzkumu. Hnací silou těchto aktivit by pak měla být univerzita.

V roce 1993 (JAMA-CS, roč. 1; č. 8, str. 677) napsal: „Není třeba příliš zdůrazňovat, že budoucnost lékařství je právě v objasňování me-

chanizmů nemoci na molekulární úrovni, neboť právě na této úrovni nemoc začíná a jedině na této úrovni bude možno ji pochopit, definovat a vyvodit příslušné závěry pro její léčbu a prevenci. V současné době jsme odkázáni spíše na vzdálené důsledky těchto primárních molekulárních mechanismů, projevující se jako pozdní, více či méně specifické orgánové komplikace, tvořící klinickopatologický obraz nemoci.“

V druhém čísle Revue České lékařské akademie (2005) prof. Elleder napsal: „Obávám se rovněž, že medicína budoucnosti nebude jednoduše srozumitelná. Těžiště poznání bude na molekulární úrovni a tam se bude odehrávat maximum expertízy. Takto zaměřený „komplement“ bude intelektuálním centrem klinik. Bude se lišit od současného komplementu, který je servisního typu. Legitimní je i otázka, kdo bude takovou medicínu učit, jak se tyto změny promítnou do atestací.“

Ač těžce nemocen, nepřestal pracovat. Poslední měsíce svého života trávil náročnou evaluací biomedicínských pracovišť

AV ČR jako předseda evaluační komise. Byl hodnotitelem spravedlivým s širokým záběrem. I do této činnosti vnášel lidský rozměr, a kde mohl, doporučil zlepšení i způsob jak ho dosáhnout. Přesně v intencích toho, co sám napsal: „Je zajímavé, jak je dobrá korelace mezi kvalitou vědy v určitém státě a hodnotou její evaluace. Kvalita hodnocení je zároveň nepřímým důkazem kvality pracovníků na řídicích úrovních.“

I jeho poslední pracovní den byl pro něj typický. Poslal rukopis práce do zahraničí, odeslal vzorky na spolupracující pracoviště, uklidil svůj pracovní stůl a nechal se odvézt do nemocnice, podvědomě tušil, že se již do práce nevrátí, do poslední chvíle noblesní. Byl bojovník s časem a podlehl mu hrdinně.

Chybíš mi, chybíš nám všem, Milane.

Pavel Martásek



Česká lékařská akademie ve spolupráci s Psychiatrickým centrem Praha

si Vás dovoluji pozvat na

V. mezioborový lékařský kongres České lékařské akademie

EMOCE V MEDICÍNĚ III.

Úzkost, stres a životní styl

15.–17. listopadu 2012, Grandhotel Pupp, Karlovy Vary

V podzimních dnech se opět setkají lékaři z různých oborů se členy České lékařské akademie a známými odborníky na V. mezioborovém lékařském kongresu EMOCE V MEDICÍNĚ III., který bude v letošním roce tématicky zaměřen na úzkost, stres a civilizační choroby. V jednotlivých blocích si účastníci vyslechnou přednášky na téma diabetes mellitus, obezita, anorexie, adiktologie. V dalších blocích se bude hovořit o hypertenzi a soli, neuroimunologických chorobách, úzkosti a pohybu. V rámci společenského programu se mohou účastníci těšit na krásný koncert a divadelní představení.

Bude zajištěno ohodnocení účasti v rámci systému ČLK vzdělávání lékařů a ČAS vzdělávání sester. Možnost ubytování za zvýhodněné ceny.

Prezident kongresu:

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA

Vědecký výbor kongresu:

prof. MUDr. Miloš Kršák, DrSc., FCMA (předseda)

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA

prof. MUDr. Rastislav Druga, DrSc., FCMA

prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych., FCMA

prof. MUDr. Jiří Kraml, DrSc., FCMA

prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc., FCMA

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., FCMA

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., FCMA

Organizační výbor kongresu:

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA,

MUDr. Hana Kurzová, Hana Novotná, Monika Šenderová

Vědecký sekretariát:

Hana Novotná (vědecký program)

Tel. 776 350 000, e-mail: cla@medical-academy.cz

Organizační sekretariát:

Monika Šenderová (registrace, ubytování, výstava firem)

Tel. 224 942 575, 723 035 367, e-mail: senderova@cbtravel.cz

Více informací vč. on-line přihlášek na:
www.medical-academy.cz



Psychiatrické centrum
Praha



AŽ O 50% KRATŠÍ DOBA HOJENÍ RAN DÍKY UNIKÁTNÍMU HYDROFILNÍMU GELU



HemaGel

- urychlení hojení širokého spektra ran
 - **pooperační rány**
 - **bércové vředy**
 - **proleženiny**
 - **popáleniny**
 - **odřeniny**
 - **diabetická noha**
- snižuje bolestivost rány
- absorbuje veškeré sekrety z rány
- neprostupuje do organismu
- zlepšuje vzhled jizvy
- zamezuje vzniku strupu
- bezbolestný převaz
1x za 24 h - 48 hodin



volné kyslíkové
radikály

elastická oddělovací
vrstva

gel

kůže



Zdravotnický prostředek dostupný v balení 5 a 30 g.

**Pacientka r. nar. 1979,
defekt na noze
po úrazu na schodech**



před aplikací HemaGel[®] 7. 11. 2011

po aplikaci HemaGel[®] 5. 12. 2011

ZKUŠENOSTI S HEMAGELEM

Žena, ročník 1927, ulcus dekubitus, pata na levé noze



před aplikací HemaGel[®] 3. 12. 2008

po aplikaci HemaGel[®] 8. 1. 2009

po aplikaci HemaGel[®] 6. 2. 2009

Pacient J.B. r. narození 1941, bércový vřed



před aplikací HemaGel[®] 27. 10. 2011

po aplikaci HemaGel[®] 9. 12. 2011

Muž, popáleniny v obličeji



před aplikací HemaGel[®]

po aplikaci HemaGel[®] třetí den

po aplikaci HemaGel[®] pátý den

APOTEX
ADVANCING GENERICS

www.hemagel.net



DIABETES
CONVERSATIONS

Diabetes 1. typu změní Vaší rodinně život...
Chtěli byste se s touto změnou co nejlépe vypořádat?



Lekce s Konverzační mapou™ "Život v rodině s diabetem 1. typu" je určena pro 2–4 rodiny s dětmi, které mají diabetes. Hravou formou Vám poskytne návod, jak zvládnout diabetes v každodenním životě.

Chcete-li se zúčastnit lekce s Konverzační mapou, kontaktujte svého lékaře nebo Dialinku na telefonním čísle 800 112 122. Další informace naleznete na www.konverzacnimapy.cz



Vytvořené



Ve spolupráci s



International
Diabetes
Federation

Sponzorovala



Hlavní partneři v roce 2012



Mediální partneři ĚLA v roce 2012



