

Cannabinoidy

B. Sokolová

Konopí seté

- jednoletá, dvoudomá rostlina pocházející pravděpodobně ze Střední Ásie.
- samičí rostliny jsou z hlediska obsahu THC významnější (při vhodném pěstování - indoor hydroponie - poměr samičí:samčí rostliny 9:1)

Popsané základní druhy:

Cannabis sativa (konopí seté, zahrnuje dva poddruhy, v roce 1737 popsáno švédským botanikem C. Linnéem)

Cannabis indica (konopí indické, v roce 1785 popsáno franc. biologem J.B. de Lamarckem. Pěstuje se v Indii, Afgánistánu, Iránu, Turecku, Sýrii a severní Africe. Obsah THC je od 15 – 20%. V ČR není pěstování povoleno)

Cannabis ruderalis (konopí rumištní, identifikováno ruským botanikem Janischewskim v roce 1924)



Konopí seté

- obsahuje cca 540 látek – cukry, kyseliny, aminokyseliny, proteiny, terpeny, kanabinoidy
- kolem 100 látek je tzv. kanabinoidního typu (kanabinol, kanabidiol,...)
- hlavní psychoaktivní látka je Δ 9-tetrahydrokanabinol (**THC**)
 - intenzita účinku je závislá na množství a formě drogy, způsobu aplikace a dosažené koncentraci v jednotlivých orgánech
 - trvání účinku závisí na plazmatické koncentraci THC, přestupu přes hematoencefalickou bariéru a vazbě na CB receptory
 - koncentrace THC v rostlině klesá od okvětních lístků vrcholků až po kořen a semena

MARIHUANA

- obsah THC: 2 - 8 %
- sušené květy a okvětní lístky samičí rostliny konopí, event. s příměsí listů (event. i tabáku). Čím větší podíl květů, tím vyšší potence.
- neoplozené samičí květy – sinsemilla – obsahují nejvyšší podíl THC v rostlině

HAŠIŠ

- obsah THC: 4-16 % (Nizozemí až 40%)
- získává se zpracováním zralých květů samičí rostliny
- barva hnědá až černá (1kg hašiše znamená zhruba 100kg rostlin)
- čím déle se zpracovává, tím nižší potence
- 2 způsoby výroby
 - ✓ mlácení či přesívání skrze pletivo či tksninu s drobnými oky („kif“)
 - ✓ tření květů rukama, na kterých ulpí pryskyřice („charas“)

HAŠIŠOVÝ OLEJ

- obsah THC 15-50-(70) %
- konopný extrakt, vzniká extrakcí hašiše
- barva od jantarové po hnědou
- k vyvolání psychoaktivního účinku stačí 1-2 kapky

Historie užívání

- je to jedna z prvních rostlin, která byla použita k léčbě nemocí i jako drogy
- původ konopí je zřejmě na západních svazích Himalájí a Kašmíru, odtud se rozšířilo do Číny
- využívá se téměř 12 tis. let. Předpokládá se, že nejprve byly využívána semena (pro jejich nutriční hodnotu), později jako topivo, až později se začalo využívat jako léčebný prostředek a jako zdroj vláknů, popř. papír.

- **Čína: císař Šennung (5000 př.n.l.) – k léčbě revmatických bolestí, malárie, zácpy**
- **Indie: Aratha-véda (1400-2000 př.n.l.): konopí – jedna z 5 posvátných bylin**
bhang – chrání od nemoci a prodlužuje léta života, užíváno jako anxiolytikum
- **Asýrie: 7.st.př.n.l., jedna z hlavních položek lékopisu, používání při náboženských obřadech**
- **Egypt: 3.st.př.n.l. silice používána k léčení zánětů, pravděpodobně však již 3300 př.n.l., shm-shm-tu (šmšmt)**

- díky psychotropním účinkům bylo konopí užíváno kněžími pro vstup do „vyšších sfér, putování časem a výjev budoucnosti“. Bylo považováno za osobní dar bohů, za posvátný prostředek pro komunikaci s duchy

- **Evropa: existovaly zřejmě dvě cesty, kterými se konopí dostalo do Evropy (500 – 400 př.n.l.)**
 - severní cesta: z Ruska přes Litvu do severního Německa, Švédska, Nizozemí a Anglie
 - jižní cesta: z Persie do Řecka, Itálie, jižní Francie a odtud do střední a západní Evropy
 - řada popisů psychoaktivních účinků konopí, způsobů užívání řeckými filozofy (Hérodotos – používal pro konopí název cannabis, Demokritos, Galénos, Theofrastos)

- až do moderního věku se marihuana v Evropě nekouřila (neznalost rolníků, církevní zákazy). První zmínky o možnosti kouření hašiše je od Marka Póla v cestopise Milión
- kouření hašiše velmi rozšířeno za Napoleonských válek vojáky, později osobnosti kulturního života
- konopí se stalo mezinárodně žádaným lékem a celosvětově se stalo předmětem vědeckého výzkumu
- do počátku 20. st. jsou konopné látky častou součástí oficiálních přípravků (zejm. analgetika)

1912: v Haagu se koná Mezinárodní výbor pro opium (International Opium Commission) – požadavek na začlenění cannabis mezi návykové látky - bezúspěšně

1915: Utah – zákaz prodeje a držení konopí, v roce **1919:** Texas – zákaz užívání konopí

1923-1925: rozšířené užívání konopí mezi americkými vojáky v Panamě, sice nebyla zjištěna návykovost nebo škodlivost konopí při užívání, nicméně byl vydaný zákaz užívání

1928: zákaz ve velké Británii

1935: zákaz produkce hašiše v Číně

1937: Harry Anslinger – požadavek na zavedení mezinárodní kontroly, prohibice v USA (Marihuana Tax Act 1937)

1961: OSN přijímá Jednotnou úmluvu o drogách upravující produkci drog, držení, užívání, obchodování, distribuci, import a export – marihuana zařazena mezi nejvíce nebezpečné drogy

1972: USA - odborná společnost doporučuje legalizaci na základě odborných studií

1989: USA – vznik Obchodní aliance pro komercializaci konopí (BACH) – komerční využití konopí

1999: ČR – kriminalizace výroby i držení konopných látek

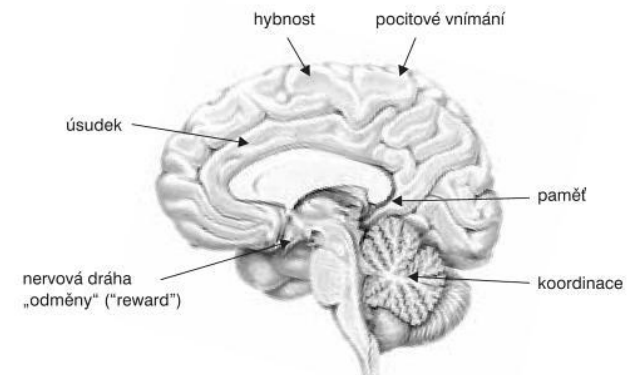
2005: ČR - ilegální drogy rozděleny na konopné a ostatní: v rámci skupin se liší postih z a jejich výrobu, distribuci a držení pro vlastní potřebu

Kanabinoidní receptory

➤ v roce 1988 byly americkým týmem objeveny specifické receptory pro kanabinoidní látky

CB1: lokalizace v CNS: kůra, hippokampus, bazální ganglia, mozeček, hypothalamus: části CNS, které jsou spojeny s výkonem kognitivních, sociálních a emočních funkcí a paměti, regulaci energetické homeostázy.

- lokalizace na presynaptických zakončeních
- vazba cannabinoidu ovlivňuje uvolňování neurotransmitterů do presyn. Štěrbiny a aktivitu iontových kanálů
- retrográdní synaptický posel
- stimulace kanabinoidních receptorů inhibuje adenylátcyklázu a stimuluje MAP kinázu
- snižuje se tvorba druhého posla cAMP

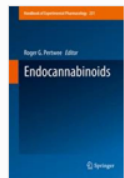
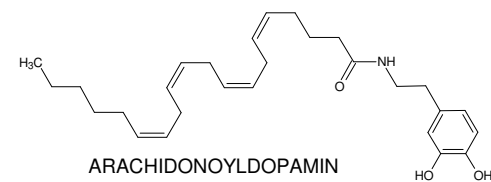
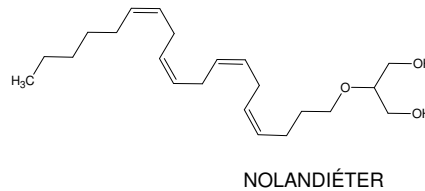
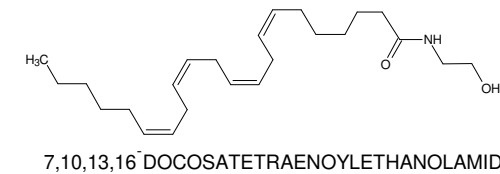
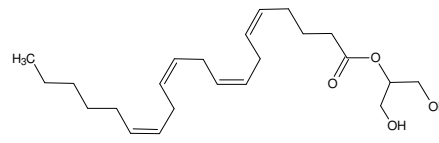
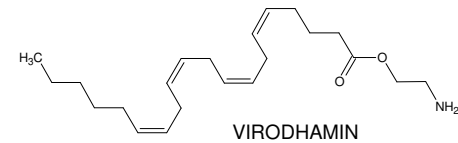
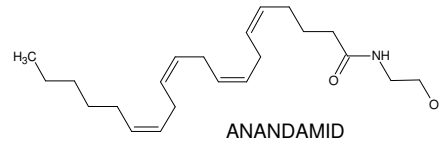


CB2: v periferní tkáni: cévy, hladká svalovina střeva, imunitní systém, varlata

Např. review: Kanabis ve vývoji a homeostáze nervového systému, J. Blahoš Jr., Cesk Slov Neurol N 2013; 76/109(5): 559-564

Endokanabinoidy


- po objevu kanabinoidních receptorů se začalo pátrat po specifickém endogenním ligandu – jako první byl objeven anandamid (název je odvozen od sanskrtského slova pro vnitřní štěstí ananda)
- fyziologické funkce endokanabinoidů jsou velmi komplexní a variabilní v závislosti na místě účinku
 - motorická koordinace
 - paměť
 - chuť k jídlu
 - vnímání bolesti



Endocannabinoids pp 59-93 | [Cite as](#)

Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System

Authors [Authors and affiliations](#)

Sherry Shu-Jung Hu, Ken Mackie 

Farmakokinetika cannabinoidů

Užití

➤ **i.v.** – spíše teoretická vzhledem k velké lipofilitě cannabinoidů (malá rozpustnost ve vodě, resp. experimentální forma podání. Při i.v. podání maximální plazmatické konc. je dosaženo během pár minut, poté koncentrace prudce klesá

➤ inhalační

- nejběžnější cesta podání, mezi jinými nejvyšší biologická dostupnost
- možné způsoby:

✓ kouření

ručně balené cigarety (0,5 – 1g marihuany, tabák – přidán pro lepší hoření), dýmky, vodní dýmky – množství inhalovaného THC je závislé na technice inhalace, zkušenostech kuřáka, době kouření, do hlavního proudu kouře se dostane cca 20 – 30% THC

✓ vaporizace

technika při které se nezapálí rostlinný materiál, pouze se zahřeje na teplotu při které se odpaří THC (180 – 190°C), vzniklá pára se pak inhaluje (až 95% THC)

- princip: nepsychotropní kyselina tetrahydrokanabinolová (THCA) se při teplotě kolem 200°C dekarboxyluje na THC. Během kouření se až 50% THCA přemění na THC (v rostlinách je koncentrace THCA vyšší než THC, poměr je dán teplotou podnebí při pěstování)
- THC je v plazmě možno detekovat již v řádech sekund po prvním vdechu, vrchol plazm. konc. nastává během 3 – 10 min
- nevýhody: krátké trvání účinku, riziko pro dýchací cesty

- **perorální** – v různých nosičích (oleje, mléko, hašišový olej)
 - nevýhoda - špatně odhadnutelné množství drogy pro dosažení optimálního účinku (poddávkování, předávkování)
 - USA – lék Marinol – k léčbě zvracení a nevolnosti při chemoterapiích. Nízká biologická dostupnost THC

- **jiné** – sublinguální (výhodné pro léčiva, obejití first-pass efektu), rektální (vhodné pro medicínální užití konopných přípravků, obejití first-pass efektu)

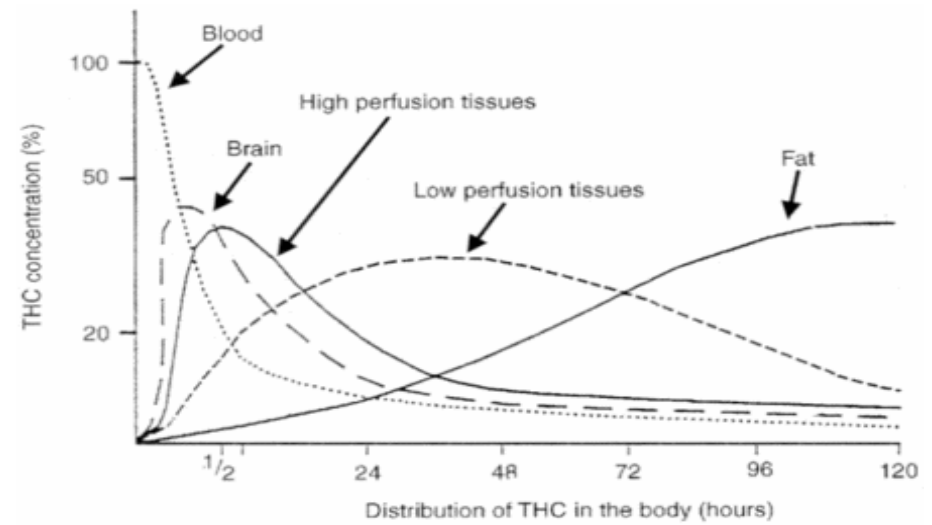
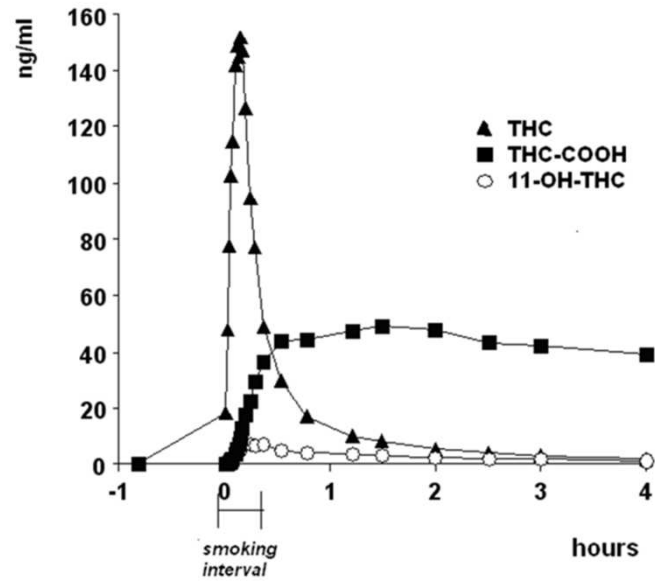
Absorpce

- biologická dostupnost: 18-50 % (kouř), 6-15 % (pokrm)
- THC extrémně lipofilní, rychlý přestup přes hematoencefalickou bariéru, extrémně rychlý nástup účinku při inhalačním užití (v řádu desítek sekund)
- při perorální užití značná interindividuální variabilita nástupu a vrcholu účinku. Nástup účinku cca 1,5-2,5 hod po užití, mj. degradace v žaludku

Distribuce

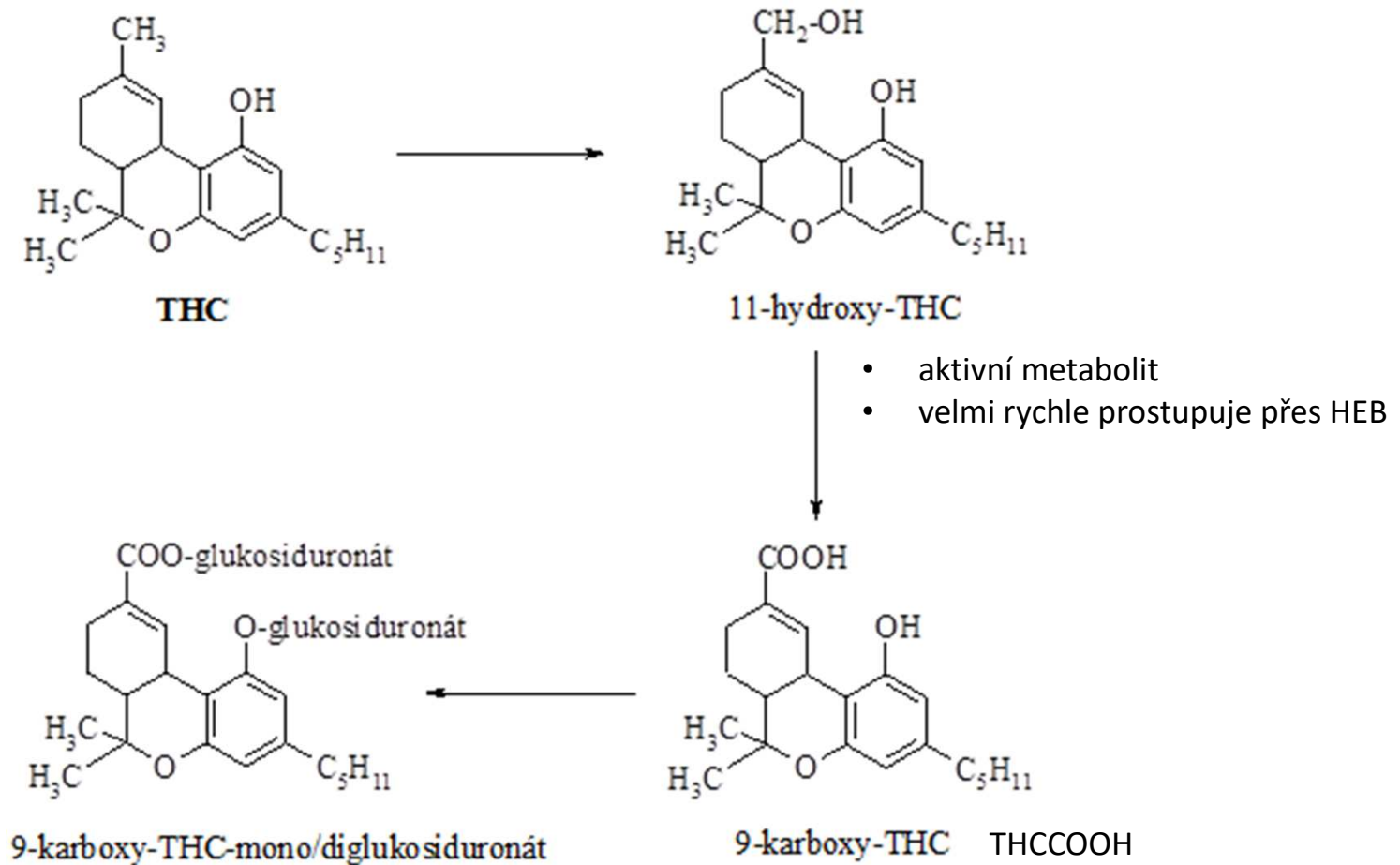
- velký distribuční objem (10 l/kg), tzn. Velká distribuce a ukládání THC do různých tkání a orgánů
- v krvi se THC váže silně na lipoproteiny
- velká lipofilita – rychlý postup tkáněmi
- tuková tkáň – vzhledem k nižší prokrvenosti je sycení postupné, max konc. až po delší době, nicméně po uložení do tkání se THC dlouho postupně uvolňuje (v rádech týdnů)

Farmakokinetika kanabinoidů - distribuce



Metabolismus

- identifikováno přes 100 metabolitů THC
- játra, plíce



Exkrece cannabinoidů

- cca 5 % je vyloučeno nemetabolizováno

Eliminační poločas	Občasný uživatel	Chronický uživatel
D9-THC	93 min	117 min
THC-COOH	6,2 d	5,2 d
THC-COOH glukuronid	3,7 d	6,8 d

- cca 80% užitá dávka se vyloučí ve formě metabolitů stolicí (dominantní je 11-OH-THC)
- zbytek ledvinami (dominantní metabolit 11-COOH-THC-glukuronid)

Free and Glucuronide Whole Blood Cannabinoids' Pharmacokinetics after Controlled Smoked, Vaporized, and Oral Cannabis Administration in Frequent and Occasional Cannabis Users: Identification of Recent Cannabis Intake

Matthew N. Newmeyer,^{1,2} Madeleine J. Swortwood,¹ Allan J. Barnes,¹ Osama A. Abulseoud,¹ Karl B. Scheidweiler,^{1*} and Marilyn A. Huestis^{1,3}

Cannabinoidy – rizika užívání

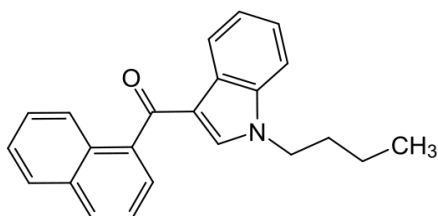
- somatické projevy: hypotenze, tachykardie, pocity mravenčení, snížená koordinace pohybů, zvýšená chuť k jídlu, sucho v ústech, zarudlé spojivky
- psychické projevy: pro citlivé jedince mohou být extrémně nepříjemné, retrogradní amnézie, euforie a dezinhibice, nebo úzkost a agitovanost, (podezíravost a paranoidní představy), zpomalení času
- Smrtelná intoxikace nebyla doposud (pravděpodobně) popsána

TEORIE CANNABINOIDŮ JAKO MEZISTUPNĚ K UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVĚJŠÍCH LÁTEK (VSTUPNÍ DROGA)

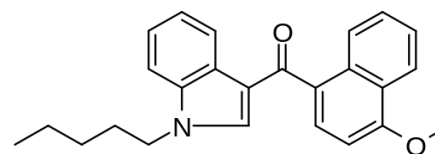
TEORIE PROVOKACE PSYCHÓZ

Syntetické cannabinoidy

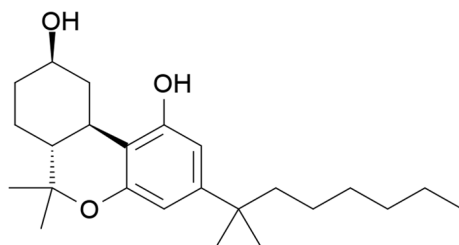
- První byly syntetizovány amer. org. chemikem John W. Huffmanem
- parciální agonisté CB1 i CB2 receptorů (několikanásobně vyšší afinita k receptorům než THC, vykazují daleko vyšší účinnost než THC)



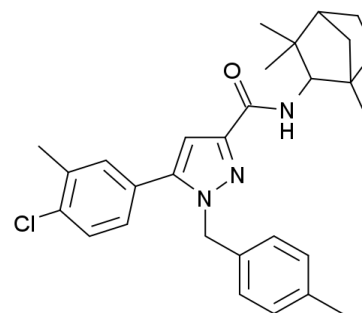
JWH-073



JWH-081



HU-243



SR 144528



New Synthetic Cannabinoids Metabolism and Strategies to Best Identify Optimal Marker Metabolites

Xingxing Diao¹ and Marilyn A. Huestis^{2*}

¹Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China, ²The Lambert Center for the Study of Medical Cannabis and Hemp, Institute for Emerging Health Professions, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, United States

Journal of Chromatography A, 1327 (2014) 105–117



Simultaneous quantification of 20 synthetic cannabinoids and 21 metabolites, and semi-quantification of 12 alkyl hydroxy metabolites in human urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry

Karl B. Scheidweiler, Marilyn A. Huestis*

Chemistry and Drug Metabolism, Intramural Research Program, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, MD 21224, USA

Clinical Pharmacology & Therapeutics

Review

Approaches, Challenges, and Advances in Metabolism of New Synthetic Cannabinoids and Identification of Optimal Urinary Marker Metabolites

X Diao, MA Huestis

First published: 11 October 2016 | <https://doi.org/10.3389/fchem.2016.00109> | Citations: 33



Volume 101, Issue 2
Designer Drugs 2.0
February 2017
Pages 239-253



Related



Information

Metrics