

Cannabis sativa vs Cannabis indica

sativa

Zalecane do podawania w ciągu dnia
Zwiększony wpływ na psychikę
Pobudzają
Zwiększają apetyt
Zwiększają kreatywność
Zmniejszają depresję

indica

Zalecane do podawania wieczorem
Zwiększony wpływ fizjologiczny
Łagodzą
Ograniczają niepokój
Działają nasennie
Łagodzą ból

Układ endokannabinoidowy

Wewnątrzustrojowy układ kanabinoidowy (ang. *endocannabinoid system*) jest systemem przekazywania bodźców w organizmach ludzi i zwierząt. Na układ ten składa się grupa receptorów podlegających ekspresji między innymi w układzie nerwowym (ośrodkowym i obwodowym) oraz ich endogennych ligandów (podstawników), pełniących funkcję neuromodulatorów i określanych dalej jako endokannabinoidy. Nad układem endokannabinoidowym przeprowadzono wiele badań przy użyciu różnych substancji, a także – między innymi – metod biologicznych i farmakologicznych. Badania te dowiodły, iż endokannabinoidy biorą udział w całym szeregu procesów fizjologicznych i patologicznych, takich jak przewodzenie bodźców nerwowych, neurogeneza, mechanizmy kontrolujące metabolizm insuliny i funkcje układu odpornościowego, nabywanie umiejętności motorycznych, apetyt, odczuwanie bólu, nastroj i pamięć. W obrębie tego układu wyróżnia się:

- Endokannabinoidy - cząsteczki lipidów endogennych będące pochodnymi kwasu arachidonowego nazwane : „Anandamid” (N-arachidonylethanolamide) oraz „2-AG” (2-arachidonolylglycerol), pełniące funkcję fizjologicznych ligandów dla receptorów kanabinoidowych, określane jako endokannabinoidy.
- Enzymy odpowiedzialne za syntezę i rozkład endokannabinoidów, takie jak hydrolaza amidowa kwasów tłuszczowych czy lipaza monoacylglycerolowa.
- Najistotniejsze dla układu receptory CB1 i CB2, których ekspresja jest wyraźnie wyższa w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Pobudzenie tych receptorów należących do grupy receptorów związanych z białkami G (*G protein-coupled*) przez ligandy kanabinoidowe prowadzi do spadku stężenia cAMP, a co za tym idzie ma działanie hamujące.

receptor kanabinoidowy typu 1 (*cannabinoid receptor type 1 – CB1*). Receptor ten podlega ekspresji głównie, choć nie wyłącznie, w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i prawdopodobnie stanowi ogniwo łączące OUN z kanabinoidami (wewnątrzustrojowymi, roślinnymi bądź syntetycznymi). W strefach obwodowych ekspresję receptorów CB1 obserwuje się w komórkach układu odpornościowego, w tkankach układu rozrodczego i układu pokarmowego, w zwoju szyjnym górnym, w sercu, naczyniach krwionośnych, płucach, wątrobie, tkance tłuszczowej, pęcherzu moczowym i nadnerczach, receptor CB1 odnaleziono także w zakończeniach neuronów układu ośrodkowego i obwodowego; jego pobudzenie powoduje supresję uwalniania szeregu neuroprzekaźników, takich jak acetylocholina, noradrenalina, kwas glutaminowy, asparginian i inne.

receptor kanabinoidowy typu 2 (*cannabinoid receptor type 2 – CB2*) podlega ekspresji w partiach obwodowych organizmu, zwłaszcza w komórkach układu odpornościowego, przy szczególnym zagęszczeniu w limfocytach B i NK. Niektóre doniesienia wskazują, że receptory CB2 występują również w komórkach mikrogleju ośrodkowego układu nerwowego i w neuronach mózgu.

Kanabinoidy

Kanabinoidy stanowią zróżnicowaną grupę organicznych związków chemicznych, działających jak ligandy (podstawniki), wiążące się z receptorami wewnątrzustrojowego układu kanabinoidowego. W zależności od źródła pochodzenia, kanabinoidy dzielimy na trzy grupy:

1. endokannabinoidy, wytwarzane w organizmach ludzi i zwierząt,
2. kanabinoidy syntetyczne, produkowane laboratoryjnie,

3. kanabinoidy roślinne (lub fitokanabinoidy), wytwarzane w roślinach i stanowiące czynny składnik konopi medycznych.

1. Endokanabinoidy (Kanabinoidy ustrojowe)

Kanabinoidy endogenne, syntetyzowane w sposób naturalny w organizmach ludzi i zwierząt oraz stanowiące integralną część ustrojowego układu endokanabinoidowego, to cząstki lipofilne o strukturze opartej na kwasie arachidonowym. Spośród odkrytych dotychczas związków tej grupy najważniejsze są dwa: anandamid (N-arachidonoyl ethanolamide) oraz 2-AG (2-arachidonolyglycerol).

Anandamid, pełniący rolę neuroprzekaźnika i powstający w wyniku syntezy kwasu arachidonowego i aminy etanolowej, występuje w organizmie w minimalnych ilościach i ma krótki okres półtrwania ze względu na obecność enzymu hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych.

Z punktu widzenia farmakologii, działanie ustrojowego anandamidu i fitokanabinoidu THC jest podobne, pomimo iż związki te posiadają odmienne struktury chemiczne. Anandamid łatwo przenika barierę krew-mózg i wiąże się z wysokim powinowactwem z receptorami CB1 w OUN. Ponadto, jako częściowy agonista, o niższym powinowactwie, pobudza też receptory CB2 w okładzie obwodowym. Związek ten odgrywa istotną rolę w rozwoju płodu i odpowiada zapewne za uczucia radości i szczęścia u kobiet oczekujących dziecka. Wykrywa się go przede wszystkim w mózgu. W sytuacjach ciężkiej hipoksji lub uszkodzeniu mózgu jego poziom wzrasta.

Endokanabinoid 2-AG, o podobnym powinowactwie do receptorów CB1 i CB2 – w organizmie działa jako pełny agonista dla obu tych typów receptorów. Jego poziom w mózgu jest znacznie wyższy niż anandamidu. Wysokie poziomy 2-AG wykrywa się także w śledzionie, co wiąże się prawdopodobnie z funkcjami tego związku dotyczącymi regulacji procesów odpornościowych i ciśnienia krwi.

2. Kanabinoidy syntetyczne

Kanabinoidami syntetycznymi nazywamy związki syntetyzowane w laboratorium jako analogi kanabinoidów pochodzenia naturalnego, zwłaszcza psychoaktywnego THC. Związki te wiążą się przy wysokim powinowactwie z receptorami kanabinoidowymi CB1 i CB2, Uczucie upojenia, będące wynikiem pobudzenia receptorów układu kanabinoidowego przez kanabinoidy syntetyczne jest znacznie bardziej nasilone niż po zażyciu THC.

Efektom działania syntetycznych kanabinoidów na ośrodkowy układ nerwowy może doprowadzić do ataków drgawek. Wspomniany szkodliwy wpływ nie występuje w przypadku zażycia przetworów konopi, ponieważ – jak świadczą badania – działanie syntetycznych kanabinoidów jest 10 razy silniejsze niż THC. Według doniesień z Nowej Zelandii syntetyczne kanabinoidy, opracowane jako agoniści dla receptorów w ustrojowym układzie kanabinoidowym, u osób predestynowanych mogą wywoływać ataki psychozy. Zażywanie tych substancji wiąże się z uzależnieniem, wzrastającą tolerancją i objawami odstawienia przy próbie zaprzestania ich używania.

U pacjentów zażywających syntetyczne kanabinoidy typu JWH-018, wiążące się przy wysokim powinowactwie z receptorami układu endokanabinoidowego, mogą wystąpić poważne zaburzenia psychiczne i upośledzenie funkcji poznawczych, takie jak nawroty czynnej psychozy, pobudzenie, drażliwość, splątanie oraz urojenia paranoidalne i wielkościowe. Począwszy od 2004 roku związek ten był szeroko rozprowadzany w Europie. W 2009 roku w Stanach Zjednoczonych wykryto inne substancje z grupy kanabinoidów syntetycznych - HU-210, zaś w Niemczech i Wielkiej Brytanii oznaczono dalsze niebezpieczne związki – JWH-398 i JWH-250.

3. Fitokanabinoidy (Kanabinoidy roślinne)

Fitokanabinoidy, pozyskiwane ze źródeł roślinnych, są związkami występującymi wyłącznie w konopiach. Drogi biosyntezy zachodzącej w roślinach prowadzą do powstania kanabinoidów dzielonych na dwie podgrupy, różniące się długością chemicznej grupy alkilowej (odpowiednio: 3 i 5 węglowodorów).

W różnych odmianach konopi odnajdujemy związki tworzone na ścieżce biosyntezy zapoczątkowanej przez kwas oliwetolowy, z którego powstaje kwas kanabigerolowy (CBGA) i dalej, przez szereg reakcji enzymatycznych, fitokanabinoidy, takie jak kwas kanabidiolowy (CBDA), kwas tetrahydrokanabinolowy (THCA) oraz kwas kanabichromeninowy (CBCA).

W roślinie konopi w jej naturalnej postaci fitokanabinoidy występują przeważnie w ich formie kwasowej (THCA, CBDA). Po reakcji dekarboksylacji (utracie grupy karboksylowej pod wpływem ciepła) otrzymujemy substancje o odczynie obojętnym, którym przypisuje się większość właściwości

farmakologicznych konopi. W temperaturze pokojowej szybkość spontanicznych reakcji w procesie dekarboksylacji jest bardzo niewielka, lecz w wysokich temperaturach ulega znacznemu przyspieszeniu. Tak więc sama temperatura przy podgrzewaniu suszonego kwiatostanu konopi przyspiesza reakcję dekarboksylacji, sprzyjając intensywnemu wchłanianiu fitokannabinoidów w ich aktywnej formie przez układ krwionośny. Dotychczas oznaczono około 100 naturalnych fitokannabinoidów, z których najważniejsze - pod względem poziomu zawartości danej substancji i właściwości farmakologicznych, potwierdzonych badaniami naukowymi – to: Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) oraz cannabinal (CBN). Oprócz tego konopie zawierają wiele innych kanabinoidów, wywierających istotny dla farmakologii wpływ na organizm ludzki, takich jak kanabigerol (CBG) i kanabichromen (CBC), lecz wiedza doświadczalna na ich temat jest nadal bardzo skromna.

Fitokannabinoid THC po raz pierwszy wyodrębnili i opisali w 1964 roku prof. Rafael Mechoulam, Yechiel Gaoni i ich koledzy z Uniwersytetu Hebrajskiego w Jerozolimie. Odtworzenie budowy chemicznej THC otworzyło drogę dla wielu dalszych studiów nad związkami czynnymi konopi. W niskiej temperaturze THC jest szklistym ciałem stałym, po podgrzaniu staje się substancją lepką, ciągnącą i kleista. W wodzie rozpuszcza się bardzo słabo, ma jednak wysoką rozpuszczalność w związkach organicznych, zwłaszcza w olejach i alkoholu. Pośród kanabinoidów właśnie THC ma najbardziej wyraźne działanie psychoaktywne; ponadto, ma szeroki zakres działań fizjologicznych – miejscowe działanie przeciwbólowe, przeciwdrgawkowe, łagodzi nudności, pobudza apetyt i działa przeciwzapalnie. Przypisuje jej się również właściwości uspokajające, poprawiające percepcję wizualną, słuch i węch.

W 1963 roku prof. Mechoulam opublikował strukturę przestrzenną CBD, kolejnego kluczowego związku aktywnego występującego w konopiach. Substancja ta nie jest rozpuszczalna w wodzie, lecz rozpuszcza się dobrze w rozpuszczalnikach organicznych. W temperaturze pokojowej jest bezbarwnym, krystalicznym ciałem stałym. Fitokannabinoidowi CBD nie przypisuje się właściwości psychoaktywnych – substancję tę uważa się za kluczowy składnik konopi przeciwdziałający psychoaktywnemu działaniu THC. Również CBD posiada szeroki zakres działań terapeutycznych – przeciwzapalne, przeciwdrgawkowe, przeciwutleniające, przeciwpsychoaktywne (neutralizujące bądź ograniczające psychoaktywne własności THC), neuroprotekcje i anksjolityczne.

Fitokannabinoid THC posiada szerokie spektrum działań na ośrodkowy układ nerwowy. Niskim dawkom THC towarzyszy efekt łagodzący i uspokajający, który obniża poziom koncentracji, wraz z towarzyszącym osłabieniem reakcji, co zaobserwowano w innych testach OUN, wymagających motywacji i aktywnego uczestnictwa badanych. Przy wyższych dawkach THC efekt jego działania wydaje się bardziej pobudzający. Najbardziej wiarygodnym biomarkerem służącym ocenie działania kanabinoidu pozostają subiektywne reakcje badanych, w połączeniu z obserwacją zmian (wzrostu) tętna, odzwierciedlającą działanie kanabinoidów na układ obwodowy.

Fitokannabinoid CBN jest metabolitem powstającym z rozpadu THC. CBN, występujący w minimalnych ilościach w roślinie, wykrywa się w znacznie wyższym stężeniu w starszych przetworach konopi.

Mechanizm działania fitokannabinoidów na poziomie komórkowym

Receptory kanabinoidowe są pobudzane przez kanabinoidy – endogenne, syntetyczne bądź pochodzenia roślinnego (fitokannabinoidy). Kanabinoidy roślinne wiążą się z receptorami CB1 i CB2, należącymi do grupy receptorów sprzężonych z białkami G. Ogólnie można powiedzieć, że ich aktywacja działa przede wszystkim przez hamowanie enzymu cykazy adenylowej (której skutkiem jest hamowanie syntezy wtórnych cząstek przekaźnikowych cAMP). Po związaniu i aktywacji receptora pojawia się całe spektrum dróg przekaźnictwa bodźców - wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnałów - w zależności od typu kanabinoidu, jego poziomu w synapsach oraz innych czynników.

Receptory kanabinoidowe w układzie nerwowym umiejscowione są na błonie presynaptycznej. Po związaniu i pobudzeniu receptorów występuje supresja układu cykazy adenylowej, co dalej – odpowiednio – wpływa na poziomy cAMP, na poziomy zależnych od napięcia kanałów wapniowych i potasowych oraz na poziomy uwalniania neuroprzekaźników. Ostatecznie, na poziomie fizjologicznym, zmiany te objawiają się – między innymi - złagodzeniem bólu i działaniem przeciwzapalnym.

Badania doświadczalne nad mechanizmami molekularnymi działania receptorów CB1, powodującymi zmiany aktywności elektrycznej na błonach synaptycznych, wykazały, że związanie z agonistami i następująca aktywacja receptorów powodowały hamowanie przepływu wapnia poprzez blokowanie kanałów wapniowych uzależnionych od napięcia. Ponadto, obok wpływu na kanały wapniowe,

pobudzenie receptorów CB typu Gi/o i Gs (to jest dwóch podstawowych typów receptorów sprzężonych z białkami G), wpływa na działanie kanałów potasowych. W badaniach wykazano również, że wybiórcze pobudzenie receptorów CB1 zwiększa przepływ jonów potasu poprzez rodzinę kanałów wapniowych nazywanych GIRK.

W ośrodkowym układzie nerwowym receptory CB1 wpływają na reaktywność neuronów poprzez hamowanie przekazywania bodźców synaptycznych. Z mechanizmem nazywanym inhibicją presynaptyczną mamy do czynienia wówczas, gdy nerw postsynaptyczny uwalnia endokanabinoidy w przekaźnictwie zwrotnym; uwolnione kanabinoidy wiążą się następnie z receptorami CB w przestrzeni presynaptycznej. W ten sposób CB1 powoduje spadek uwalniania neuroprzekaźnika – skutek jest taki, że pobudzenie nerwu presynaptycznego ma działanie hamujące na aktywność nerwu postsynaptycznego. Występują tu zapewne również inne mechanizmy komunikacji międzykomórkowej, powodujące mediację aktywacji receptorów kanabinoidowych.

W badaniach nad powinowactwem fitokanabinoidów do receptorów CB odkryto, że THC jest częściowym agonistą dla receptorów CB1 i CB2, jednak jego powinowactwo do receptorów CB1, występujących przede wszystkim w OUN, jest dziesięciokrotnie wyższe niż w przypadku CB2, co może być przyczyną psychogenicznego działania tego związku. W przeciwieństwie do THC, CBD jest antagonistą receptorów CB1 i CB2, przy czym wyższe jest jego powinowactwo do receptorów CB2 występujących głównie w obszarach obwodowych, między innymi w komórkach układu odpornościowego, co można łączyć z przeciwwzapalnym działaniem CBD.

Ponadto, działanie CBD jako antagonisty receptorów CB1 wiąże się zapewne z jego hamującym wpływem na psychoaktywne działanie THC. Trzeci fitokanabinoid - CBN - jest metabolitem THC i podobnie jak on pozostaje agonistą obu typów receptorów, przy czym wyższe jest jego powinowactwo do CB2 jednak całkowite powinowactwo CBN do receptorów kanabinoidowych pozostaje znacznie niższe niż THC.

Farmakokinetyka – drogi podawania konopi medycznych oraz wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie THC z organizmu

Surowce farmaceutyczne z konopi dopuszczone do obrotu w Polsce przeznaczone i przystosowane do różnych dróg podawania pacjentom. W zależności od potrzeb pacjenta, każdy sposób podania posiada odrębny profil farmakokinetyczny - różniący się poziomem wchłaniania do krwi i biodostępnością zawartych w konopiach związków aktywnych.

1. Suszony kwiatostan konopi – przeznaczony do podawania drogą wziewną przy wykorzystaniu waporyzatora. Podane drogą wziewną, substancje aktywne konopi wchłaniane przez płuca szybko przedostają się do krwioobiegu.

2. Wyciąg olejowy z konopi – jest przystosowany przede wszystkim do podawania podjęzykowego. Substancje aktywne konopi są wchłaniane do krwi poprzez śluzówki jamy ustnej, omijając fizjologiczny mechanizm przejścia przez przewód pokarmowy i wątrobę.

Obecnie większość zgromadzonej wiedzy doświadczalnej o profilu farmakokinetycznym fitokanabinoidów w organizmie ludzkim dotyczy THC. Drugim kanabinoidem - pod względem zebranych obserwacji empirycznych – jest CBD, o którym, jak i o innych związkach tej grupy, wiemy jednak stosunkowo mniej niż w przypadku THC. Przedstawione dane i wartości farmakologiczne zaczerpnięto z różnych źródeł literatury naukowej. Przedstawione dane i liczby należy traktować orientacyjnie, jako wartości progowe, które mogą podlegać aktualizacji i dalszemu precyzowaniu, w miarę gromadzenia dalszych dowodów doświadczalnych i naukowych.

Procesy farmakokinetyczne w ludzkim organizmie mają charakter dynamiczny i mogą zmieniać się w czasie; może na nie też wpływać częstość i intensywność stosowania konopi. Dodatkowo trzeba zawsze pamiętać, że biochemia rośliny - konopi jest znacznie bardziej skomplikowana niż aktywność samego TCH. Zważywszy na obecność w roślinie także różnych kanabinoidów i innych związków chemicznych, mogą wystąpić i inne, dodatkowe działania. W roślinie konopi oznaczono co najmniej osiemnaście różnych grup naturalnych związków chemicznych, które prawdopodobnie mają swój udział w farmakologicznych i toksykologicznych właściwościach tego surowca.

FARMAKOKINETYKA fitokanabinoidów

1. Wchłanianie

Podanie drogą wziewną

Droga podania oraz postać preparatu konopi wpływają w bardzo znacznym stopniu na szybkość i stopień przenikania substancji chemicznych do krwi. Waporyzacja – najczęstszy sposób podawania konopi drogą wziewną – pozostaje najbardziej efektywną drogą o najszybszym przyswajaniu związków czynnych konopi przez organizm – z płuc do krwi i mózgu.

Przy badaniu farmakokinetycznego profilu THC po podaniu wziewnym przez waporyzację, biodostępność waha się od 2% do 56%. Ta duża zmienności wiąże się z różnicami parametrów pomiędzy podawaniem konopi pacjentom oraz z wahaniami parametrów podatności samych pacjentów, a więc zmiennych takich jak temperatura i tempo waporyzacji konopi, czas pomiędzy zaciągnięciami się dymem, liczba wdechów dymu, długość każdego wdechu oraz poziom wytrzymałości płuc pacjenta.

Ustrojowa biodostępność $\Delta 9$ – tetrahydrokanabinolu (THC) Pacjenci	Biodostępność ustrojowa (%)	%	postać preparatu
	średnia	zakres	
Podanie wziewne			
9 użytkowników intensywnych	23 +/- 6	6-56	Susz konopi
9 użytkowników mało intensywnych	10 +/- 7	2-22	Susz konopi
5 użytkowników intensywnych	27 +/- 10	16-39	Susz konopi
4 użytkowników mało intensywnych	14 +/- 1	13-14	Susz konopi
11 użytkowników częstych lub nieczęstych	18 +/- 6	6-24	Susz konopi

Tempo rozkładu THC na metabolity w wątrobie jest bardzo powolne, zaś ich szczytowe stężenia stosunkowo niskie. W przypadku podania drogą waporyzacji poziom THC w osoczu krwi osiąga maksimum po 8 – 12 minutach.

Stężenie THC i jego metabolitów po waporyzacji suszu konopi, zawierającego 3,55% osiąga punkt szczytowy średnio po 9 minutach, przed zaczerpnięciem ostatniego wdechu po 9,8 minutach. W tym badaniu pominięto wiele parametrów odpowiadających za zmienność, takich jak liczba wdechów dymu oraz czas ich trwania, choć za zmienność odpowiada wiele innych czynników, jak głębokość wdechu charakterystyczna dla każdego pacjenta.

Dodatkowe dane farmakokinetyczne dotyczące THC przy waporyzacji konopi:

- biodostępność: 11-45%
- początek działania: 5-10 minut
- długość efektu: 2-4 godziny

Biodostępność kanabidiolu (CBD) podczas waporyzacji konopi, według niewielu przypadków jego badania, wahała się od 11% do 45%. Obecność CBD w osoczu może hamować (za pośrednictwem CYP450 oraz powinowactwa do tych samych receptorów) metabolizm THC i wpływać na jego poziom, podobnie jak na poziomy innych kanabinoidów.

Podanie podjęzykowe

Największą korzyścią podjęzykowego podania konopi jest duża możliwość kontroli procesu dawkowania w drodze miareczkowania dawki w porównaniu z drogą wziewną lub doustną. Kolejną korzyścią jest fakt, iż przy podaniu podjęzykowym związki aktywne są wchłaniane bezpośrednio do krwioobiegu, nie przechodząc przez przewód pokarmowy, a tym samym unikając „efektu pierwszego przejścia” w wątrobie.

W badaniu, w którym obserwowano farmakokinetykę THC, 11-OH-THC i CBD po podaniu podjęzykowym THC i CBD, w dawkach po 10 mg każdej z tych substancji, badano możliwe do oznaczenia poziomy we krwi wszystkich trzech wspomnianych substancji. Po około 30 minutach od podania poziom THC był wyższy niż stężenie CBD. Po 45 minutach poziom 11-OH-THC we krwi przewyższył stężenie THC. Średnie maksymalne stężenie szczytowe THC sięgało 5 ng/ml, w przypadku 11-OH-THC wznosiło się do 2 ng/ml, zaś dla CBD – sięgało 7 ng/ml. W tym samym badaniu odnotowano dużą zmienność pomiędzy poszczególnymi podaniami leku oraz pomiędzy reakcjami na dawki leków u różnych pacjentów.

- biodostępność: 10-20%
- początek działania: 15-45 minut
- długość efektu: 6-8 godziny

Podanie doustne

W jednym z badań, w którym porównywano wziewne i doustne podawanie THC, wykazano, iż tempo wchłaniania i biodostępność THC przy podaniu doustnym są znacznie niższe niż przy podaniu wziewnym; biodostępność waha się od 2% do 20%, przy dużej zmienności pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Szacunkowo można powiedzieć, że biodostępność przy podaniu doustnym wynosi około 1/3 jej zakresu przy podaniu wziewnym. Ta istotna różnica jest wynikiem nasilonego metabolizmu w wątrobie. Aby ocenić farmakokinetyczny profil THC przy podaniu doustnym, niezbędne jest łączne uwzględnienie trzech odrębnych metabolitów: THC, THC-COOH i 11-OH-THC.

Profil farmakokinetyczny TCH po podaniu doustnym:

- biodostępność: 2-20%
- początek działania: 60-180 minut
- długość efektu: 6-8 godziny

2. Dystrybucja

Wartości AUC (obszar pod krzywą) dotyczą poziomu substancji aktywnej w osoczu jako funkcji czasu, który upłynął od podania. Wartość ta wyraża stopień kontaktu (ekspozycji) osocza z substancją aktywną (AUC nie jest działaniem/efektem).

Wykresy zestawień wartości AUC dla THC i 11-OH-THC w przypadku różnych dróg podania pokazują, że stopień kontaktu osocza z substancją aktywną jest niższy w przypadku podania wziewnego niż przy podaniu drogą podjęzykową i doustną.

3. Metabolizm THC w wątrobie i „efekt pierwszego przejścia”

Po przedostaniu się do krwioobiegu, THC dociera między innymi do wątroby, gdzie jest rozkładany przez cytochrom CYP-450. Głównym metabolitem THC jest 11-OH-THC, który podlega dalszym przemianom do metabolitu wtórnego THC-COOH.

Przy doustnym podaniu konopi i wchłanianiu kanabinoidów za pośrednictwem układu pokarmowego THC dociera najpierw bezpośrednio do wątroby (jeszcze przed ogólną absorpcją do krwioobiegu); w takim przypadku w wątrobie ma miejsce pierwotna faza metaboliczna, nazywana „efektem pierwszego przejścia”. Właśnie ten efekt odpowiada za obniżone tempo wchłaniania – a co za tym idzie, relatywnie niskie poziomy THC w osoczu – przy podaniu doustnym, w porównaniu z innymi drogami podawania.

Metabolit pierwszego rzędu, 11-OH-THC, ma tempo i charakter działania fizjologicznego podobne, jak THC. Posiada jednak wyższy potencjał aktywności i łatwiej przenika z krwi do mózgu; metabolitowi drugiego rzędu, THC-COOH, nie przypisuje się żadnych właściwości psychoaktywnych, choć prawdopodobnie odgrywa on rolę w przeciwbólowym i przeciwzapalnym działaniu konopi.

4. Usuwanie THC z ustroju

W ciągu 5 dni od podania, 80-90% TCH zostaje usunięte z ustroju, głównie w postaci metabolitów 11-OH-THC i THC-COOH. Ponad 65% jest wydalane ze stolcem, a około 20% z moczem. Z moczem usuwany jest przede wszystkim metabolit THC-COOH, który po połączeniu z glukuronidem ma odczyn kwaśny; ze stolcem wydalany jest głównie metabolit pierwotny 11-OH-THC. Usuwanie wszystkich kanabinoidów i ich metabolitów z organizmu dokonuje się mniej więcej w przeciągu 21 dni od ich podania.

Wskazania do stosowania

Onkologia - Nudności i wymioty w przebiegu chemio i radioterapii, kacheksja, brak apetytu, ból nowotworowy.

Neurologia - Stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne, choroby rdzenia kręgowego, dystonia, dystrofia mięśniowa, spastyczność w przebiegu chorób neurologicznych, zespół kończyn fantomowych, epilepsja, choroba Alzheimera, otępienie choroba Huntingtona, choroba Parkinsona, zespół Touretta.

Choroby wewnętrzne - Kacheksja w przebiegu AIDS

Reumatologia - Choroba zwyrodnieniowa stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, fibromialgia.

Psychiatria - Zaburzenia lękowe, zespół stresu pourazowego, depresja, zaburzenia snu/bezsenność, anoreksja (jadłowstręt psychiczny), nadpobudliwość/ADHD, uzależnienie od benzodiazepin, opiatów i alkoholu.

Okulistyka – jaskra

Dermatologia - Dermatozy, świąd, łuszczyca, atopowe zapalenie skóry, toczeń układowy.

Terapia bólu – ból ostry i przewlekły

Działania niepożądane i interakcje

Najczęstsze działania niepożądane: zawroty głowy, wahania tętna (tętno podwyższone lub obniżone), spadek ciśnienia krwi oraz poziomu glukozy we krwi, wzrost apetytu, zaczerwienienie spojówek, bóle głowy, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, zaburzona koordynacja ruchów, podrażnienie i suchość błon śluzowych (np. spojówek i śluzówek jamy ustnej), oraz działania w zakresie funkcji poznawczych (kognitywnych), w tym: utratę pamięci krótkoterminowej, zaburzony bieg myśli oraz zmiany w percepcji przestrzeni i czasu. Działania te zwykle zanikają w wyniku wytworzenia się tolerancji. Przy podaniu konopi drogą doustną skutki uboczne mogą trwać do 72 godzin po zażyciu leku. Regularne podawanie wysokich dawek konopi może spowodować upośledzenie zdolności poznawczych.

Skutkami przyjęcia dawki większej niż zalecana (przedawkowanie), które wymagają szczególnej uwagi lekarza są:

- utrata przytomności,
- znaczne wahania ciśnienia krwi, tętna, poziomu glukozy we krwi lub rytmu oddychania.
- czasowy atak objawów psychiatrycznych, lęku lub halucynacji może wystąpić u pacjentów po zastosowaniu wysokich dawek konopi

Interakcje

Używanie konopi nasila działanie opiatów, alkoholu oraz leków przeciwbólowych. Wskazane interakcje mogą być jednocześnie wykorzystywane w terapii skojarzonej w celu zmniejszenia dawek poszczególnych leków. Wykorzystanie synergistycznego działania np. leków opioidowych z kanabinoidami wymaga ostrożnego doboru właściwej dawki obu leków.

Leki hamujące metabolizm kanabinoidów:

- primidon,
- fenobarbital
- karbamazepina
- rifampicyna,
- rifabutin
- troglitazon
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Jeżeli pacjent przyjmuje lub zaczyna przyjmować którykolwiek z wymienionych środków podczas podawania konopi, lekarz leczący musi wziąć to pod uwagę, dostosowując czynną i skuteczną dawkę konopi. I odwrotnie, jeśli pacjent przestaje przyjmować któryś z tych leków lub zmniejsza jego dawkę podczas równoległego podawania konopi, lekarz prowadzący musi także odpowiednio dopasować dawkę konopi.

Przeciwwskazania do stosowania

Poważne zaburzenie osobowości
Psychoza, schizofrenia
Ciężka depresja

Uzależnienia
Cięża / laktacja
Dzieci i młodzież
Nadwrażliwość na kannaboidy

WYTYCZNE W ZAKRESIE EFEKTYWNEJ TERAPII FITOKANNABINOIDAMI

1. Podstawowa zasada leczenia medycznymi konopiami to "Start low and go slow", co oznacza, że pacjent powinien rozpocząć terapię od niskich dawek i stopniowo ją zwiększać aż do momentu osiągnięcia najmniejszej skutecznej dawki.
2. Dobór schematu dawkowania powinien być indywidualny dla każdego pacjenta. W przypadku ekstraktów terapię należy rozpocząć od 1-2 mg THC. Pacjent powinien zwiększać dawkę o 2,0 mg THC na dobę do czasu, gdy uzyska wystarczającą poprawę objawów, osiągnie maksymalną dopuszczoną dawkę lub wystąpią u niego działania niepożądane.
3. Pacjenci rozpoczynające terapię powinni stosować preparaty o niskim stężeniu THC aby uniknąć działań niepożądanych.
4. Zalecane jest wolniejsze zwiększanie dawek u pacjentów przyjmujących leki metabolizowane przy udziale CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 cytochromy P450.
5. W zależności od intensywności objawów występujących u pacjenta zaleca się stosowanie konopi medycznych nie częściej niż 3 razy dziennie.
6. Każdy pacjent rozpoczynający terapię konopiami medycznymi powinien prowadzić dzienniczek terapii zapisując godzinę przyjęcia dawki, czas wystąpienia działania, nastrój, zdolność do pracy, jakość snu, ewentualne działania niepożądane a następnie skonsultować swoje obserwacje z lekarzem podczas wizyty kontrolnej.
7. Przyjmowanie preparatów konopi medycznych w formie ekstraktu razem z pokarmem bogatym w tłuszcze zwiększa biodostępność substancji aktywnych.