

P r a c e p o g l ą d o w e

Bogdan Szukalski

Zakład Biochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

KANNABIS – BIOCHEMIA, FARMAKOLOGIA I TOKSYKOLOGIA

WSTĘP

Istnieją dwa typy konopi (kannabis) różniące się właściwościami i zastosowaniem: typ włóknisty (fiber type cannabis) wykorzystywany głównie do wytwarzania lin i sznurka, w którym zawartość substancji psychoaktywnych jest bardzo niewielka oraz typ narkotykowy (drug type cannabis) zawierający znaczne ilości substancji o działaniu psychotropowym albo jak piszą niektórzy autorzy kannabinomimetycznym (cannabinomimetic effects). Ten drugi rodzaj konopi znalazł zastosowanie, nazywane niekiedy eufemistycznie „rekreacyjnym”, polegające na wywoływaniu euforycznego samopoczucia, któremu jednak towarzyszą objawy toksyczne i groźba uzależnienia. Zastosowanie to jest źródłem złej sławy konopi indyjskich i przedmiotem starań organizacji międzynarodowych i rządów wielu państw, by ograniczyć zasięg szkód społecznych spowodowanych przez ich nadużywanie. Cannabis znajduje się na pierwszej liście (Schedule I) substancji pozostających pod kontrolą międzynarodową, grupującej związki o dużym potencjale uzależniającym bez zastosowania medycznego.

Ocena roli tej odmiany konopi była przedmiotem sporów już w czasach starożytnych: dla jednych roślina ta wyznaczała drogę do Hadesu, dla innych prowadziła do raju.

Preparaty cannabis i ich składniki chemiczne

Z narkotycznej odmiany cannabis otrzymuje się szereg produktów o różnej zawartości substancji psychoaktywnych. Najważniejsze z nich to marihuana, haszysz i olej haszyszowy, sprzedawane nielegalnie na czarnym rynku. Ich najważniejszym psychoaktywnym składnikiem jest Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC lub THC). Jego aktywność farmakologiczna jest stereoselektywna: izomer lewoskrętny działa (zależ-

nie od użytego testu) 6-100 razy silniej niż prawoskrętny. Występujący również w konopiach Δ^8 -THC wykazuje działanie podobne do Δ^9 -THC, ale słabsze.

Marihuana to odpowiednio uformowane kwitnące i owocujące wierzchołki oraz liście narkotykowej odmiany konopi.

Odmianą marihuany o wysokiej zawartości substancji psychoaktywnych jest tzw. sinsemilla (hiszp. „bez nasion”), czyli żeńskie, nie zapylone, a więc nie wytwarzające nasion, osobniki rośliny *Cannabis sativa* L.

Haszysz, czyli żywica kannabis, produkowany jest głównie w dwóch regionach świata: w krajach południowej i wschodniej części Morza Śródziemnego oraz na subkontynencie indyjskim.

W Krajach Śródziemnomorskich materiał roślinny młóci się celem oddzielenia wytwarzających żywicę części roślin od elementów balastowych. Po oddzieleniu nasion i drobnych części włóknistych otrzymuje się produkt o dużej zawartości żywicy. Materiał formuje się w płyty. Na subkontynencie indyjskim metoda zbierania żywicy polega na rozcieraniu kwitnących i owocujących wierzchołków rośliny w rękach, na których pozostaje żywica zbierana następnie za pomocą specjalnego metalowego urządzenia. Inna metoda polega na zanurzaniu pozbawionego łożdgy materiału roślinnego we wrzącej wodzie, co powoduje oddzielenie się żywicy, która po ochłodzeniu tworzy na powierzchni wody stałą masę. Dodaje się ją do żywności lub pali w fajce.

Olej haszyszowy jest to ciekły ekstrakt materiału roślinnego lub żywicy otrzymany za pomocą rozpuszczalników organicznych takich jak alkohol, benzyna czy eter naftowy. Postać płynna lepiej nadaje się do przemytu, gdyż w szczelnie zamkniętych butelkach nie może być wykryta przez tresowane psy.

Rozcieńczony rozpuszczalnikami organicznymi olej przyjmuje barwę zieloną lub brązową, zależnie od dojrzałości materiału roślinnego i charakteru rozpuszczalnika. Często wsącza się po 2-3 krople oleju w tytoń papierosów i w ten sposób „legalnie” używa narkotyk.

Należy stwierdzić, że tak jak nie ma dwóch osobników o identycznych liniach papilarnych, tak nie ma również dwóch próbek produktów kannabis o identycznym wyglądzie i własnościach, gdyż otrzymuje się je z różnego materiału roślinnego, przerabia różnymi metodami, wzbogaca i zagęszcza przy użyciu różnych technik oraz w różny sposób przygotowuje do przemytu.

Przeciętna zawartość THC w różnych produktach kannabis wynosi:

- produkty roślinne (marihuana) 0,5-5 %
- żywica (haszysz) 2-10 %
- olej haszyszowy 10-30%

Są to jednak wartości orientacyjne, gdyż w różnych próbkach tych produktów zawartość THC może wykroczać poza podane wartości.

W narkotykowym typie kannabis zidentyfikowano 421 substancji należących do 18 różnych grup chemicznych. Wśród nich jest ponad 50 węglowodorów, w tym silne karcinogeny – benzopiren i benzoantracen, 103 terpeny, z których większość wywołuje silnie drażniące działanie na drogi oddechowe, 12 kwasów tłuszcz-

czowych, 11 steroidów i 20 związków heterocyklicznych zawierających azot (40) oraz ponad 60 kannabinoidów¹ – związków o 21 atomach węgla występujących wyłącznie w konopiach, z których oprócz wspomnianego już THC należy wymienić:

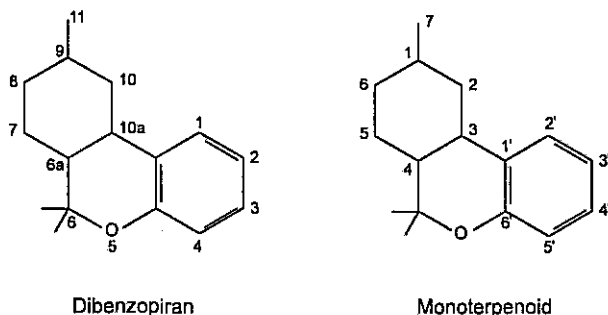
- kannabinol (CBN),
- kwas kannabinolowy (CBNA),
- kannabidiol (CBD),
- kwas kannabidiolowy (CBDA),
- kannabichromen (CBC)
- kwas kannabichromenowy (CBCA)
- kannabigerol (CBG)
- kwas kannabigerolowy (CBGA)
- kannabiwaryna (CBV),
- tetrahydrokannabiwaryna (THVA).

Termin kannabinoidy (kannabinoles) obejmuje również syntetyczne analogi strukturalne naturalnych składników kannabis oraz ich metabolity powstające w żywych organizmach.

Do przedstawienia budowy chemicznej kannabinoli stosuje się dwa sposoby numeracji atomów w cząsteczce, z których jeden opiera się na strukturze dibenzopiranu a drugi monoterpenoidu (ryc. 1). Częściej stosowane jest nazewnictwo oparte na budowie pierścienia dibenzopiranu, dlatego będziemy je używać również w tym artykule.

RYCINA 1

Numeracja atomów w cząsteczkach dibenzopiranu i monoterpenoidu



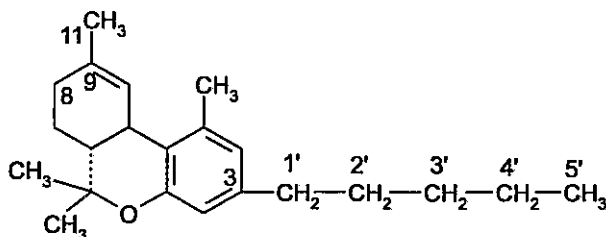
Najważniejszym związkiem psychoaktywnym izolowanym z *Cannabis sativa* L jest tetrahydrokannabinol (THC), którego stężenie w materiale roślinnym decyduje o „narkotycznej sile” kannabis (ryc. 2). Inne związki tej grupy mają mniejsze zna-

¹ Wybierając termin „kannabinoidy” zamiast „kannabinoles” wzięto pod uwagę zalecenie P.T.Biochemicznego, aby przy tworzeniu polskich terminów w miarę możliwości nie odbiegać od angielskich pierwowzorów (tu: cannabinoids) oraz to, że jeden z kannabinoidów nosi powszechnie akceptowaną nazwę kannabinol, co przy określaniu całej grupy związków mianem kannabinoli mogłoby być źródłem nieporozumień.

czenie, np. psychofarmakologiczne działanie kannabinolu ocenia się na ok. 10% działania THC (9).

RYCINA 2

Budowa Δ^9 -tetrahydrokannabinolu (THC)



Zawartość THC w materiale roślinnym zależy od genetycznych właściwości rośliny, warunków jej wegetacji, sposobu zbierania, wieku rośliny, rodzaju gleby i klimatu. Dobierając odpowiednie warunki można doprowadzić do wzrostu zawartości THC. Np. marihuana produkowana w latach 1979-1982 zawierała ok. 3% THC, podczas gdy produkowana obecnie – 6-10% THC. Ostatnio w Holandii wyhodowano odmianę konopi, nazwaną Netherweed, o zawartości 20% THC.

Prekursorami THC w kannabis są: kwas Δ^9 -THC-2-karboksylowy i małe ilości kwasu Δ^9 -THC-4-karboksylowego, które czasem określa się mianem „kwasów tetrahydrokannabinolowych” (1). Kwasy te ulegają szybkiemu przekształceniu w THC pod wpływem ogrzewania i w czasie palenia papierosów z marihuany.

Wchłanianie THC przy różnych drogach podania przebiega odmiennie. W celu wywołania euforii stosuje się głównie palenie papierosów z marihuany, a więc wprowadza związek aktywny przez drogi oddechowe. Znacznie rzadziej przyjmuje się preparaty kannabis doustnie. THC bywa również podawany w postaci iniekcji, jednak z uwagi na złą rozpuszczalność w wodzie przygotowanie roztworów iniekcyjnych jest kłopotliwe i wymaga użycia pewnych ilości alkoholu lub roztworów białka.

Podczas palenia następuje rozkład części THC i do płuc palacza dostaje się tylko 20-70% aktywnego związku występującego w marihuanie. Jego zawartość w dymie zależy od sposobu palenia; większa jest wówczas, gdy palacz wciąga dym rzadziej, np. raz na minutę i zatrzymuje go w płucach dłużej, np. przez 5 sekund, mniejsza natomiast (ok. 20%,) gdy zaciąga się dymem częściej (więcej związku ulega wówczas termicznej destrukcji) (41).

Dostępność biologiczna² THC po przyjęciu doustnym wynosi 6-20%, a podczas palenia 18%. Z białkami osocza wiąże się 97-99% THC, ale tylko 10% wnika do wnętrza erytrocytów.

²Dostępność biologiczna (biodostępność) leku (ksenobiotyku) jest to ułamek (procent) dawki leku, jaki przechodzi do krążenia ogólnego po pożnacznym jego podaniu. Jest ona bliska zera dla związków nie wchłaniających się z miejsca podania, a zbliżone do 100 dla związków wchłaniających się całkowicie.

THC jest związkiem silnie lipofilnym. Ulega szybkiej dystrybucji z krwi do tkanek, w których zatrzymują go lipidy. Jego stężenie w tkance tłuszczowej jest ponad tysiąc razy wyższe niż we krwi. Stężenie THC w mózgu 30 minut po podaniu jest 3-6 razy wyższe niż we krwi, co dowodzi, że łatwo przechodzi przez barierę krew-mózg. Jego biologiczny okres półtrwania, będący miarą szybkości eliminacji z ustroju, wynosi 20 godz., (świadczy to o powolnej eliminacji), a objętość dystrybucji (V_d)³ równa 10 l wskazuje na dość łatwe przechodzenie THC z łożyska naczyniowego do obszarów pozanaczyniowych.

Preparaty kannabis zaliczano dawniej do środków halucynogennych, gdyż po ich przyjęciu występują niektóre objawy typowe dla silnego halucynogenu, jakim jest LSD (39). Obserwuje się więc zaburzenie percepcji różnych części ciała, zaburzenie poczucia czasu i przestrzeni, depersonalizację, wzmożoną wrażliwość na dźwięki, synestezje, skłonność do ulegania sugestiom, poczucie wyrazistego myślenia. Również niepokój i reakcje paranoidalne mogą występować zarówno po halucynogenach jak i preparatach kannabis, jednakże w przeciwieństwie do LSD i innych halucynogenów, które wywołują długie okresy bezsenności i niepokoju ruchowego, marihuana może powodować uspokojenie (1,24). Ponadto w odróżnieniu od LSD, preparaty kannabis nie powodują rozszerzenia źrenic, wzrostu ciśnienia krwi, zniesienia odruchów i podwyższenia temperatury ciała. Efektem jej użycia bywa natomiast tachykardia.

Tolerancja wobec LSD wytwarza się szybko, natomiast wobec marihuany – bardzo powoli lub w ogóle nie występuje. Wreszcie marihuana nie posiada właściwej halucynogenom – LSD, pejotlowi, meskalinie i psylocybinie – zdolności wywoływania zmian świadomości. Wątpliwe jest również, czy w stosowanych dawkach może ona wywoływać halucynacje. Wymienione różnice, zwłaszcza te ostatnie, nie dają podstaw do zaliczenia marihuany (kannabinoidów) do halucynogenów.

Dyskusyjny jest problem wywoływania uzależnienia przez kannabinoidy. Dwie główne cechy uzależnień to tolerancja i objawy odstawienne.

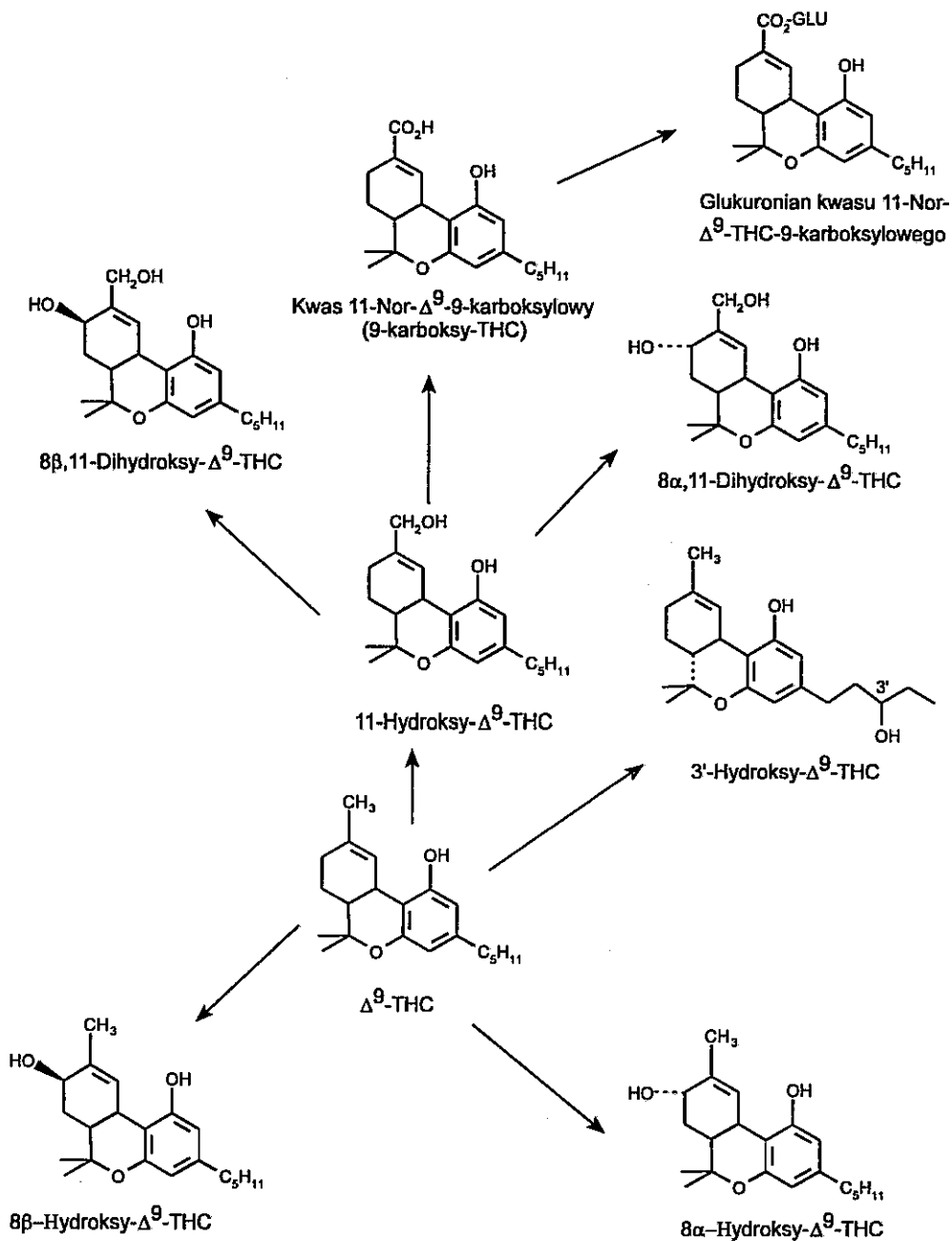
Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek kannabinoidów może się rozwinąć tolerancja, jednakże jej stopień wykazuje znaczne różnice osobnicze. Mogą się również pojawić łagodne objawy odstawienne u osób przyjmujących duże dawki przez długie okresy czasu. Są to: niepokój, bezsenność, drgawki i dreszcze, które trwają zwykle 1-2 dni. Nie ma jednak dowodów, że objawy odstawienne są na tyle silne, aby zmusić stosujących preparaty kannabis do kontynuacji przyjmowania.

Metabolizm i wydalanie kannabinoidów

Metabolizm THC w organizmie żywym jest bardzo intensywny. U człowieka, różnych gatunków zwierząt i w badaniach *in vitro* wykryto ponad 80 jego metabolitów. W moczu i kale ludzi stosujących preparaty kannabis zidentyfikowano ich ponad 20. Przemiany THC polegają głównie na utlenianiu, dekarboksylacji i sprzęganiu z kwa-

³ Objętość dystrybucji (V_d) jest to hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, w której stężenie leku, po równomiernym rozmieszczeniu, byłoby równe jego stężeniu we krwi

RYCINA 3
Ważniejsze przemiany THC w organizmie ludzkim



sem glukuronowym. Utlenianiu ulega ugrupowanie allilowe (atomy węgla 8,9 i 11) oraz pięciowęglowy łańcuch alifatyczny (ryc. 1). Powstają metabolity uhydroksylowane przy C-8 i C-11 oraz przy C-3' w łańcuchu alifatycznym. Jedno lub dihydroksylowane metabolity są następnie utleniane do postaci hydroksykwasów i kwasów, które mogą ulegać dekarboksylacji i sprzęganiu z kwasem glukuronowym (Ryc. 3).

Głównym szlakiem metabolicznym jest utlenianie węgla 11 w tetrahydrokannabinolu z utworzeniem 11-hydroksy-THC. Posiada on aktywność biologiczną zbliżoną do aktywności THC. Produkt jego dalszego utleniania – kwas 11-nor- Δ^9 -THC-9-karboksylowy (9-karboksy-THC), który pod względem ilościowym dominuje w moczu, nie posiada aktywności biologicznej. Produkt utleniania THC przy węglu ósmym – 8β -hydroksy- Δ^9 -THC wykazuje ok. 4% aktywności związku macierzystego (31). Ciekawe, że 8α -hydroksy- Δ^9 -THC, różniący się jedynie konfiguracją grupy hydroksylowej, jest praktycznie pozbawiony aktywności.

Alifatyczny łańcuch przy C-3 w kwasie 11-nor- Δ^9 -THC-9-karboksylowym ulega najpierw hydroksylacji z utworzeniem 5'-hydroksypochovej, a następnie utlenieniu do grupy karboksylowej. Jej dekarboksylacja prowadzi do skrócenia łańcucha, który powtórnie ulega utlenieniu do grupy karboksylowej. Po dwukrotnej dekarboksylacji tworzy się kwas 4',5'-bisnor- Δ^9 -THC-11,3'-dikarboksylowy – drugi obok 9-karboksy-THC ważny metabolit THC wykryty w moczu. Aktywność metabolitów hydroksylowanych w łańcuchu bocznym nie była badana u ludzi, jednak testy farmakologiczne wykonane na psach i myszach wykazały, że 3'-hydroksy-THC ma podobny kierunek aktywności jak THC i 3-4 razy silniejsze od niego działanie, natomiast 3',11-dihydroksy-THC jest również aktywny, ale działa słabiej niż THC (20).

Tak więc z THC powstają następujące metabolity (Ryc. 4):

11-hydroksy- Δ^9 -THC

Kwas 11-Nor- Δ^9 -THC-9-karboksylowy (9-karboksy-THC)

8α -hydroksy- Δ^9 -THC

8α , 11-dihydroksy- Δ^9 -THC

8β , 11-dihydroksy- Δ^9 -THC

3'-hydroksy- Δ^9 -THC

3',11-dihydroksy- Δ^9 -THC

Kwas 4',5' bisnor- Δ^9 -THC-3',11-dikarboksylowy.

Inne metabolity THC powstają w organizmie człowieka w bardzo małych ilościach i mają mniejsze znaczenie.

Po paleniu marihuany poziom THC w osoczu wzrasta szybko, a następnie ulega obniżeniu i po 2-3 godzinach staje się niewykrywalny. Jednocześnie stopniowo wzrasta w osoczu stężenie 9-karboksy-THC, który można wykryć przez około 6 godzin.

Profil metabolitów THC we krwi różni się w zależności od drogi przyjęcia związku (32). Np. po paleniu papierosów z marihuany i po dożylnym przyjęciu THC stężenie aktywnego metabolitu 11-hydroksy- Δ^9 -THC stanowi 10-15% stężenia THC, natomiast po doustnym przyjęciu THC – ok. 50%. Podobne różnice obserwowano również dla innych metabolitów THC: 8α -hydroksy-THC, 8β -hydroksy-THC oraz 8,11-dihydroksy-THC (18,19).

Wyraźnie wyższy stosunek stężenia metabolitów THC do stężenia związku macierzystego w osoczu po doustnym niż po dożylnym przyjęciu kannabis jest wynikiem tzw. „efektu pierwszego przejścia”⁴, czyli przemian metabolicznych jakim THC ulega w wątrobie przed dotarciem do krążenia ogólnego (38). Dlatego aktywne metabolity tetrahydrokannabinolu: 11-hydroksy- Δ^9 -THC i 8 β -hydroksy- Δ^9 -THC są w małym stopniu odpowiedzialne za efekty obserwowane po dożylnym i dopłucnym przyjmowaniu THC, natomiast mogą w sposób znaczący wpływać na te efekty, gdy jest on przyjmowany doustnie.

U ludzi w ciągu 5 dni wydalą się 80-90% przyjętej dawki THC. Główną drogą eliminacji jest przewód pokarmowy, (65% dawki) oraz nerki (18-23% dawki). W kale 9-karboksy-THC stanowi 29% dawki, 11-hydroksy- Δ^9 -THC 21%, a nie zmieniony THC – 8%. Ponadto wykryto niewielkie ilości 8,11-dihydroksy- Δ^9 -THC, 8 α -hydroksy- Δ^9 -THC i 8 β -hydroksy- Δ^9 THC. Tak więc w kale metabolity kwaśne i obojętne występują mniej więcej w jednakowych ilościach, natomiast w moczu dominują metabolity kwaśne, przede wszystkim 9-karboksy-THC. Metabolity obojętne stanowią tylko 5%, a nie zmieniony THC -1 % (17).

Glukuroniany THC i jego metabolitów powstają w wyniku przyłączenia reszty kwasu glukuronowego do grupy hydroksylowej (hydroksylu fenolowego) lub do grupy karboksylowej (30). Znane są również metabolity, w których reszta kwasu glukuronowego przyłączona jest do obu wymienionych grup. Obecność cząsteczki kwasu glukuronowego zwiększa hydrofilność związku i ułatwia jego eliminację przez nerki, dlatego znaczna część metabolitów kannabinoidów występuje w moczu w postaci glukuronianów (19,43). Np. z THC mogą powstać 3 różne pochodne glukuronowe. Ponieważ jednak glukuroniany są dość nietrwałe w środowisku zasadowym, większość zidentyfikowanych kwaśnych metabolitów mogła początkowo występować w moczu i kale w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym, a hydrolizie do postaci wolnej uległy dopiero w toku procedur analitycznych.

Metabolity THC, podobnie jak związek niezmetylizowany, wykazują bardzo wysoki stopień (88-99%) wiązania z białkami osocza. Biologiczne okresy półtrwania są wyraźnie dłuższe niż dla THC, jednak nie wynika to prawdopodobnie z mniejszej szybkości ich eliminacji, lecz raczej z powolnego powrotu do krwioobiegu THC związanego przez tkanki.

Oprócz THC na uwagę zasługują kannabinol i kannabidiol.

Kannabinol (CBN) jest jednym z ważniejszych składników *Cannabis sativa* L, wykazującym 10% aktywności THC u ludzi. Jego poziom we krwi po podaniu dożylnym spada bardzo szybko, podobnie jak THC. Jest intensywnie metabolizowany do 9-karboksy-CBN. W ciągu 72 godzin 35% dawki wydalą się z kałem, a 8 % w moczu. Inne metabolity CBN to jego mono- i dihydroksypochodne.

Kannabidiol (CBD) jest składnikiem *Cannabis sativa* L nie wykazującym właściwości psychozomimetycznych, ale obdarzonym dość silnym działaniem przeciwdrgawkowym. Podany dożylnie zachowuje się podobnie do THC – jego stężenie w

⁴ Efekt pierwszego przejścia może być jedną z przyczyn malej dostępności biologicznej leków przyjmowanych doustnie.

osoczu spada najpierw bardzo szybko, a następnie wolniej. Jego klirens⁵ wynosi 960-1560 ml/min, biologiczny okres półtrwania – 24 godz., a objętość dystrybucji 30 l, co świadczy o łatwym przenikaniu związku do przestrzeni pozanaczyniowej i powolnej eliminacji z ustroju.

Kannabidiol, podobnie jak THC, ulega intensywnemu metabolizmowi, polegającemu głównie na utlenieniu w pozycji 11 najpierw do 11-hydroksy-CBD, a następnie do karboksymetabolitów. Wydalanie CBD i metabolitów odbywa się głównie z kałem (ok. 33%) oraz w mniejszym stopniu z moczem (16% w ciągu 72 godzin). Podczas palenia materiału zawierającego CBD przechodzi on szybko do krwi. Jego biodostępność wynosi ok. 31%.

Porównanie krótkiego czasu, w jakim kannabinoidy znikają z krwi z trwającym kilka dni ich wydalaniem z moczem nasuwa wniosek o istnieniu jakiegoś mechanizmu(ów) powodującego tak powolną eliminację z ustroju. Prawdopodobnie wydają się trzy przyczyny takiej sytuacji. Jedną z nich to udział kannabinoidów w krążeniu jelitowo-wątrobowym, o czym świadczy fakt, że część podanej dożylnie dawki wydalana z kałem wynosi 10-15 %. Drugą to gromadzenie się kannabinoidów w tkance tłuszczowej będące skutkiem ich wysokiej lipofilności. Istnienie tego drugiego czynnika potwierdza również wykrycie połączeń metabolitów kannabinoidów z kwasami tłuszczowymi. Trzecią przyczyną może być nerkowa reabsorpcja tych metabolitów.

Powolna, trwająca szereg dni, eliminacja sprawia, że przy wielokrotnym przyjmowaniu kannabinoidów następuje ich kumulacja w organizmie – co prowadzi do wystąpienia objawów toksycznych.

Zainteresowanie laboratoriów toksykologicznych skupia się na 9-karboksy-THC – głównym metabolicie – THC, wykrywanym zarówno we krwi jak i w moczu narkomanów (28). W moczu metabolit THC utrzymuje się dużo dłużej, ponad miesiąc, ale jego wykrycie, poza stwierdzeniem używania marihuany, nie pozwala bliżej określić czasu, w którym to nastąpiło. Nie można więc praktycznie odróżnić palacza marihuany, który przed jednym lub dwoma tygodniami przestał palić, od takiego który pali stale. Pomoc tu może wielokrotne badanie moczu w ciągu kilku kolejnych tygodni. Np. u „okazjonalnego” lub „jednorazowego” palacza kolejne badania będą ujemne. U chronicznego palacza, który przestał palić, wyniki badań mogą być dodatnie przez 3 lub więcej tygodni, ale stężenia kannabinoidów będą wykazywać wyraźnie spadkowy charakter, aż wreszcie wyniki badania staną się ujemne. Natomiast u osób, które aktualnie stale palą, kolejne wyniki są dodatnie, a stężenia kannabinoidów nie wykazują tendencji spadkowych (17).

Tak więc pojedynczy dodatni wynik badania moczu na kannabinoidy oznacza jedynie, że osoba której mocz poddano badaniu stosowała marihuanę przed kilku godzinami, dniami lub tygodniami. Nie oznacza to jednak, że nadal używa preparatów kannabis.

Wg McBurneya i wsp. (25) jako wskaźnik niedawnego stosowania marihuany może służyć 8β , 11-dihydroksy- Δ -9-THC, gdyż jest jedynym metabolitem wykrywalnym w moczu już kilka godzin po jej użyciu.

⁵ Klirens jest to objętość osocza, jaka w jednostce czasu zostaje „oczyszczona” z jakiegoś związku wszystkimi możliwymi sposobami jego eliminacji.

Najniższe stężenie narkotyku i/lub jego metabolitów w próbce materiału biologicznego, które może być jeszcze wykryte daną metodą analityczną nosi nazwę czułości. W analityce toksykologicznej często stosuje się jednak pojęcie progu czułości (ang. cut off level), oznaczające taką granicę stężenia, która daje wyższe prawdopodobieństwo uzyskania prawidłowego wyniku. Jest to jakby sztuczne podniesienie granicy czułości metody (przez „obcięcie” wyników najniższych, a więc wątpliwych), aby wyeliminować lub wydatnie zmniejszyć możliwość wyników w rzeczywistości ujemnych, dla których otrzymuje się rezultat (fałszywie) dodatni. Na przykład dla metody wystarczająco czulej, by wykrywać stężenie metabolitów THC poniżej 20 ng/ml ustala się podniesienie tej granicy, czyli progu czułości do 50 ng/ml, albo nawet do 100 ng/ml i uznaje za dodatnie tylko wyniki, które ten ustalony próg czułości przekroczyły. Zmniejsza to nie tylko prawdopodobieństwo wyników fałszywie dodatnich, ale praktycznie wyklucza również uznanie za dodatnie wyników badania moczu osób narażonych na bierną inhalację dymu z palonej marihuany. Badano bowiem mocz osób niepalących, które przebywały z palaczami marihuany w małym pomieszczeniu bez wentylacji, lub w pomieszczeniu wypełnionym dymem, wytwarzanym przez specjalne urządzenie spalające marihuanę. Czula metoda analityczna wykrywa w takich przypadkach kannabinoidy w moczu niepalących, jednak przyjęcie dla niej wyższego progu czułości pozwala uniknąć uznania takiego wyniku za dodatni.

Stężenie kannabinoidów w moczu ulega wahaniom zależnym od ilości wypitych płynów. Duża podaż płynów powoduje zwiększenie diurezy i rozcieńczenie kannabinoidów w moczu, co w skrajnych przypadkach może prowadzić do wyników fałszywie ujemnych.

Badania z dożylnym zastosowaniem znakowanego THC wykazały brak radioaktywności w ślinie i wydychanym powietrzu, co wskazuje, iż THC i jego metabolity nie są wydalane tymi drogami.

Metody analizy kannabinoidów

Wykrywanie i oznaczanie kannabinoidów w materiale biologicznym stanowi trudny problem analityczny z powodu dużej liczby metabolitów powstających w ustroju z THC oraz ich niskich stężeń.

Metody analityczne stosowane do badania kannabinoidów można podzielić na 2 grupy: metody immunologiczne, służące do wstępnego skryningu („przesiewania”) badanych próbek i chromatograficzne, które dzięki swej selektywności i niezawodności mogą być wykorzystane do potwierdzenia dodatnich wyników skryningowych.

Istota metod immunologicznych polega na kompetycji między znakowanym i nie znakowanym związkiem z grupy kannabinoidów (antygenem) o miejsce wiążące w cząsteczce przeciwciała swoistego dla antygeny. Przeciwciała otrzymuje się wstrzykując zwierzętom doświadczalnym (najczęściej królikom) odpowiednie immunogeny (albuminę sprzęgniętą z cząsteczką THC lub jego metabolitu).

W użyciu są dwa typy metod immunologicznych: radioimmunologiczna (Radioimmunoassay – RIA) i immunoenzymatyczna (Enzyme Immunoassay – EIA). Róż-

nią się one rodzajem zastosowanego „znacznika”. W RIA jest to atom pierwiastka promieniotwórczego (tryt, J^{125}), a w EIA cząsteczka enzymu.

Obecnie metody radioimmunologiczne stosuje się coraz rzadziej, gdyż wymagają kontaktu z substancjami promieniotwórczymi, a ich wykonanie jest możliwe jedynie w laboratoriach dysponujących aparaturą do pomiaru aktywności promieniotwórczej.

Najczęściej stosowanym wariantem metody immunoenzymatycznej jest EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique). Wykrywanie kannabinoidów tą metodą opiera się na kompetycji o wiązanie z przeciwciałem między THC (i/lub jego metabolitem) obecnym w badanej próbce i THC znakowanym enzymem. Do moczu dodaje się przeciwciało, glukozo-6-fosforan (substrat dla enzymu) oraz THC znakowany dehydrogenazą glukozo-6-fosforanu⁶. Enzym ten wykazuje aktywność jedynie w formie nie związanej. Związany z przeciwciałem – traci tę aktywność. Cząsteczki kannabinoidów obecne w badanej próbce moczu, współzawodnicząc z THC znakowanym enzymem o wiązanie z przeciwciałem, zwiększają ogólną aktywność enzymu. Im większe więc stężenie kannabinoidów w badanej próbce, tym wyższa aktywność enzymu.

Zaletami tej metody są: krótki czas wykonania próby, wyeliminowanie substancji promieniotwórczych oraz etapu wirowania. Wadą może być konieczność zachowania stałej, ściśle określonej temperatury pomiaru oraz uwzględnienia wpływu siły jonowej środowiska, a także nieco mniejsza czułość próby w porównaniu z RIA.

Stosowane są dwa warianty EMIT: EMIT d.a.u. (drugs of abuse in urine) przeznaczony do laboratoriów wykonujących duże serie oznaczeń oraz EMIT st (single test) przystosowany do badania w warunkach „połowych”.

Do analizy kannabinoidów można również stosować metodę immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA), która wymaga jednak użycia specjalnego aparatu firmy Abbott.

Ostatnio na rynku pojawiło się kilka szybkich testów, które mogą być zastosowane do skriningu kannabinoidów w moczu. Są to: płytkowy test immunologiczny Ontrak (Hoffmann-La Roche), paskowy test immunologiczny Frontline (Boehringer Mannheim) oraz immunochemiczny zestaw Triage (Merck) pozwalający na jednoczesne (tj. za pomocą pojedynczego zestawu) wykrywanie oprócz kannabinoidów, również opiatów, amfetamin, benzodiazepin, barbituranów, kokainy i metadonu. Dodatni wynik tych testów musi być jednak potwierdzony inną metodą.

Metody chromatograficzne wykorzystywane do konfirmacji wyników skriningowych to chromatografia cienkowarstwowa (TLC), chromatografia gazowa (GC), wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC) oraz chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią masową (GC-MS). Chromatografię cienkowarstwową zaleca się jako postępowanie konfirmacyjne dla wyników testów immunologicznych oraz jako postępowanie skriningowe, gdy pracochłonność badań odgrywa mniejszą rolę niż ich koszt. Chromatografia gazowa i wysokosprawna chromatografia cieczowa

⁶ Oprócz dehydrogenazy glukozo-6-fosforanu do znakowania substancji uzależniających stosowane są również inne enzymy, np. dehydrogenaza jablczanowa, peroksydaza, lizozym, fosfataza alkaliczna.

odznaczają się wysoką czułością i specyficznością, nadają się więc doskonale do potwierdzania przypuszczalnie dodatnich wyników prób skriningowych. Aparatura do tych badań jest jednak stosunkowo kosztowna w porównaniu z TLC, a ponadto konieczny jest odpowiednio przeszkolony personel.

Najbardziej czułą i specyficzną metodą potwierdzania obecności kannabinoidów w próbce jest chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią masową. Wymaga ona dużych nakładów na aparaturę i jej utrzymanie oraz wyszkolenie personelu, ale rzadko bywa kwestionowana. Stanowi ostateczne potwierdzenie wątpliwych wyników.

Działanie kannabinoidów na organizm ludzki

Wśród części ludzi zajmujących się zapobieganiem i zwalczaniem narkomanii dość popularna jest idea zalegalizowania sprzedaży marihuany. Uważają oni, że pozwoliliby to kontrolować proces dystrybucji, opodatkować sprzedaż, a uzyskane w ten sposób pieniądze przeznaczyć na działania zapobiegające nadużywaniu narkotyków i popularyzację wiedzy o ich szkodliwości. Legalizacja sprzedaży marihuany wyeliminowałaby z rynku nielegalny przemyt kannabis oraz dystrybutorów i sprzedawców marihuany, haszyszu i oleju haszyszowego. Ponadto legalnie rozprowadzany produkt byłby w znacznym stopniu standaryzowany i pozbawiony wielu szkodliwych substancji, które mogą występować w nielegalnych produktach nabywanych na czarnym rynku.

Zdaniem przeciwników tej koncepcji legalizacja sprzedaży marihuany nie zlikwidowałaby czarnego rynku choćby z powodu zjawiska tolerancji, tj. stale wzrastającej ilości psychoaktywnej substancji niezbędnej do wywołania oczekiwanego efektu. Tak więc rozprowadzana legalnie marihuana stałaby się dość szybko mało skuteczna i ludzie uzależnieni szukaliby preparatów „mocniejszych”. To zapotrzebowanie byłoby dla producentów i dystrybutorów wyzwaniem, by takie preparaty na czarny rynek dostarczyć. Ponadto standaryzacja legalnie dostępnego produktu nie byłaby wcale prosta, gdyż niektóre kannabinoidy, np. kannabidiol i kannabichromen modyfikują działania Δ^9 -THC, a inne np. Δ^8 -THC i kannabinol, same wywierają pewne działanie psychotropowe. Trudno byłoby również ściśle wystandaryzować wiele innych czynników, które wpływają na „psychoaktywny potencjał” marihuany np. zawartość wilgoci, pH oraz rodzaj gleby, na której rośla roślina.

Jednakże głównym argumentem przeciwko legalizacji produktów kannabis są ich wysoce szkodliwe, toksyczne oddziaływania na układ oddechowy, sercowo-naczyniowy, rozrodczy, odpornościowy oraz na płód i mózg. Oddziaływania te mają bardzo szeroki zakres – od poziomu molekularnego, stanowiącego fundament ludzkiego życia, do jego najdoskonalszych przejawów – myślenia i osobowości.

Jak wiadomo najczęściej stosowaną formą przyjmowania produktów kannabis jest powstający podczas ich palenia dym, z którego aktywne składniki docierają łątowo i szybko przez drogi oddechowe do krwiobiegu, a z krwią do mózgu. Tak więc układ oddechowy i układ krążenia są najbardziej, i w pierwszej kolejności narażone na działanie kannabis.

Użytkownicy marihuany zaciągają się zwykle głębiej niż palacze tytoniu i dłużej zatrzymują dym w płucach. Większość palaczy tytoniu nie dopala papierosów do końca, pozostawiając odcinek długości ok. 1 cm, w którym gromadzi się podczas palenia większość szkodliwych substancji, natomiast palacze marihuany uważają tę część „skręta” (nazywaną „roach” od cockroach – karaluch) za najefektywniejszą w sensie działania psychotropowego i wykorzystują ją, chociaż podobnie jak w papierosach z tytoniem, zawiera ona najwięcej substancji karcinogennych. W tym celu używają specjalnych przytrzymywaczy („roach clip”) pozwalających na palenie „skręta” do końca, bez ryzyka oparzenia palców. Badania porównawcze substancji powstających podczas palenia tytoniu i marihuany wykazały, że ilości amoniaku, cyjanowodoru, akroleiny, acetonitrylu, benzenu, toluenu metylo- i dimetylonitrozoamin są w nich mniej więcej jednakowe, natomiast smoła z marihuany zawiera 50-100% więcej niż smoła tytoniowa wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych, m.in. benzopirenu i benzoantracenu, odznaczających się szczególnie silnym działaniem rakotwórczym (14,33).

Dym marihuany działa szkodliwie na cały układ oddechowy – od nosa przez drzewo oskrzelowe do najgłębszych zachyłków płuc, wywołując przy długotrwałym, systematycznym paleniu zwiększenie ilości wydzieliny z nosa, zgrubienie błony śluzowej w zatokach, nawracające stany zapalne nosa i gardła, uporczywy kaszel, przewlekłe zapalenie oskrzeli, rozedmę płuc, astmatyczny oddech oraz metaplastkę nabłonka. Ten ostatni objaw jest potencjalnie najgroźniejszy.

Mechanizm działania produktów kannabis na układ krążenia nie został dotychczas ostatecznie wyjaśniony. Przyjmuje się jednak dość powszechnie, że kannabinoidy wywierają to działanie za pośrednictwem układu nerwowego, który bezpośrednio i pośrednio kontroluje pracę serca i naczyń krwionośnych. Wprawdzie niewielkie dawki kannabis stosowane przez krótkie okresy czasu nie wywołują zwykle widocznych zakłóceń pracy serca u osób zupełnie zdrowych, jednak wyraźnie pogarszają stan pacjentów cierpiących na chorobę wieńcową, zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia zawału serca i nagłej śmierci (3).

Na układ rozrodczy marihuana wpływa w dwojaki sposób: przez bezpośrednie działanie na narządy związane z reprodukcją – tzw. gruczoły docelowe (jądra, jajniki, łożysko) oraz oddziaływanie za pośrednictwem mózgu, a ściślej – podwzgórze stanowiącego „najwyższe piętro” osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej i podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (27).

Badano grupę 26 kobiet w wieku 18-30 lat, które paliły marihuanę przez ponad 6 miesięcy 3 razy w tygodniu oraz grupę kontrolną kobiet w podobnym wieku, które nigdy nie paliły marihuany. Wszystkie kobiety były całkowicie zdrowe i nie stosowały przez 18 miesięcy przed badaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych ani innych leków. U 38,3 % palących stwierdzono zaburzenia cyklu miesięcznego podczas gdy u niepalących procent ten wynosił 12,5. Zaburzenia polegały na braku owulacji oraz na skróceniu fazy lutealnej cyklu (czas między owulacją i końcem cyklu miesięcznego). Okres ten jest tak krótki, że zapłodnione jajo nie może ulec implantacji w macicy, a jeśli to nastąpi – odżywianie jaja jest niewystarczające do

prawidłowego rozwoju. Jednocześnie u niektórych kobiet palących marihuanę zaobserwowano wyraźnie wyższe stężenie testosteronu oraz związane z tym nadmierne owłosienie (2,22).

Wpływ marihuany jest jeszcze silniejszy u osób w okresie dojrzewania, gdyż THC hamuje sekrecję gonadotropin, których poziom we krwi ulega obniżeniu, powodując zmniejszenie produkcji estrogenów przez jajniki. W efekcie rozwój układu rozrodczego ulega zwolnieniu. Regularne palenie marihuany przez młode dziewczyny może prowadzić do długich okresów bezpłodności.

Prowadzono również badania na małpach rhesus, którym podawano ekstrakt z marihuany zawierający wszystkie jej składniki w proporcjach, jakie występują w marihuanie. Zwierzęta te wybrano do badań dlatego, że ich układ rozrodczy, endokryny oraz fizjologia (np. 28 dniowy cykl) są bardzo podobne do ludzkich.

Cykl miesięczny małp, które otrzymywały ekstrakt był zaburzony. Po podaniu ekstraktu w pierwszym, a często drugim i trzecim kolejnym cyklu nie następowało jajczkowanie (37).

THC wykryto w mleku matek karmiących, które paliły marihuanę.

Prawdopodobnie kannabinoidy, które odznaczają się wysoką lipofilnością, są łatwo zatrzymywane przez lipidy gruczołów piersiowych i stąd trafiają do mleka.

Kannabinoidy łatwo przechodzą przez łożysko, docierają do płodu i odkładają się w jego tkankach, gdyż wątroba płodu nie potrafi ich metabolizować. U noworodków, których matki paliły marihuanę w czasie ciąży, stwierdzono niską wagę i wielkość oraz szereg wad rozwojowych, zwłaszcza w ośrodkowym układzie nerwowym (21,22).

Niektórzy palacze marihuany twierdzą, że jest ona afrodizjakiem i nasila doznania seksualne. Jednak badania wykonane na 500 palaczach marihuany w wieku od 18-30 lat wykazały, że im częstsze stosowanie marihuany, tym rzadsze kontakty seksualne i mniejsza częstotliwość występowania orgazmu (22).

Hall i wsp. (13) stwierdzili u mężczyzn, którzy przez długi okres czasu palili marihuanę, wysoki procent przypadków impotencji, znaczne obniżenie liczby oraz ruchliwości plemników, a także wzrost ich nieprawidłowych postaci.

Badano również wpływ kannabis na układ immunologiczny (11). Kannabinoidy, zwłaszcza THC, modyfikują czynność różnych komórek tego układu, zwiększając aktywność jednych, a obniżając innych.

Około połowy komórek układu immunologicznego organizmu stanowią limfocyty, z których blisko 70% ulega w gransicy przemianie w tzw. limfocyty T, warunkujące odpowiedź typu komórkowego i współdziałające z limfocytami B w odpowiedzi typu humoralnego. Stanowią one pierwszą linię sił obronnych ustroju. Natomiast limfocyty B rozpoznają antygeny oraz produkują i uwalniają przeciwciała. Komórka układu immunologicznego „zapamiętuje” i rozpoznaje wcześniejsze ekspozycje na swoiste substancje obce i może szybko zorganizować system obronny. Długotrwałe stosowanie kannabis utrudnia to rozpoznanie i tym samym tłumia i zwalnia odpowiedź układu. Można więc powiedzieć, że kannabis zmniejsza wydolność i skuteczność układu immunologicznego. Spostrzeżenia te dotyczą jednak tylko długotrwałego stosowania marihuany, przy czym poszczególne osoby wykazują różne re-

akcje na jednakową dawkę leku. U palaczy marihuany wyraźnie obniżona jest również liczba fagocytów.

Porównawcze badania THC z dwoma znanymi lekami immunosupresyjnymi: flumetazonem, obniżającym 10-krotnie odporność na opryszczkę wargową i cyklofosfamidem, wywołującym 260-krotnie obniżenie odporności na tę infekcję wykazały, że zajmuje on miejsce pośrednie (2a).

Szkodliwość używania kannabis, zwłaszcza długotrwałego, jest więc znaczna. Do najważniejszych zagrożeń należą:

- rozwinięcie się uzależnienia
- zwiększone ryzyko wypadków drogowych
- zwiększenie ryzyka przewlekłego zapalenia oskrzeli
- zwiększone ryzyko nowotworów dróg oddechowych
- zwiększone ryzyko urodzenia dziecka z niedowagą (gdy stosowano kannabis podczas ciąży)
- zwiększone ryzyko wystąpienia zespołów paranoidalnych.

Świadomość społeczna zagrożeń związanych z używaniem kannabis jest dużo mniejsza niż w przypadku alkoholu i tytoniu, ponieważ problematyce tej poświęca się znacznie mniej badań oraz działań profilaktycznych i informacyjnych. Biorąc jednak pod uwagę wzrastające rozpowszechnienie kannabis, wskazane byłyby kompleksowe badania epidemiologiczne skutków jego stosowania i nadużywania.

Próby leczniczych zastosowań preparatów kannabis

Historia *Cannabis sativa* L jako rośliny leczniczej rozpoczęła się w r. 1839 od publikacji angielskiego lekarza O'Shaughnessy'ego (29), w której doniósł on o znieczulającym, przeciwdrgawkowym i rozkurczającym mięśnie działaniu kannabis. Publikacja wywołała duże zainteresowanie ówczesnych lekarzy, którzy zaczęli dość szeroko zapisywać kannabis jako lek na astmę, migrenowe bóle głowy, bolesne miesiączki, kaszel, reumatyzm, majaczenia alkoholowe i inne. Chociaż efekty terapii były znikome, kannabis przetrwało w farmakopei amerykańskiej do r. 1911.

Roślina ta nie jest jednak pozbawiona pewnych właściwości leczniczych, gdyż współcześnie potwierdzono jej działanie obniżające ciśnienie śródgałkowe w jaskrze, działanie przeciwwymiotne i przeciwdrgawkowe.

Jaskra charakteryzuje się zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym i postępującym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, upośledzającym widzenie i prowadzącym do ślepoty. Leczenie, zarówno farmakologiczne jak i chirurgiczne, ma na celu obniżenie ciśnienia w gałce ocznej i ratowanie wzroku.

THC, podawany zarówno doustnie jak dożylnie, powoduje proporcjonalne do dawki obniżenie ciśnienia śródgałkowego utrzymujące się kilka godzin. Nie leczy choroby, ale opóźnia postępujące pogorszenie wzroku i jego utratę w przypadkach kiedy inne leki zawodzą, a zabieg chirurgiczny jest zbyt niebezpieczny (23). Efekt obniżający ciśnienie śródgałkowe daje również palenie marihuany. Jednak część pacjentów, zwłaszcza osoby w podeszłym wieku, źle znosi psychotropowe efekty dymu marihuanowego.

Dr Frank Newell, kierownik Kliniki Oftalmologicznej Uniwersytetu w Chicago stwierdził, że obniżenie ciśnienia śródgałkowego tą metodą wymagałoby palenia „skreła” co 2 godziny (22).

Dr John Bellows, prezes Amerykańskiego Towarzystwa Oftalmologicznego uważa, iż konwencjonalne leki obniżające ciśnienie śródgałkowe są bardziej skuteczne niż krople zawierające THC, a ponadto nie wywołują szkodliwego działania, m.in. oczopłasu, przejściowej utraty zdolności widzenia, zaburzeń ogniskowania, niewrażliwości rogówki (pacjent nie odczuwa obecności ciała obcego w oku i nie usuwa go, co może prowadzić do infekcji) i zmniejszenia wydzielania łez (ten ostatni efekt stosowania THC wywołuje duży dyskomfort u palaczy marihuany noszących szkła kontaktowe) (22).

Tak więc, chociaż opublikowano wiele prac świadczących o tym, że preparaty kannabis mogą obniżać ciśnienie śródgałkowe, brak jednak przekonujących wyników klinicznych świadczących jednoznacznie o ich skuteczności leczniczej i możliwości stosowania jako alternatywy dla terapii prowadzonej przy użyciu leków konwencjonalnych. Dlatego zachęcanie pacjentów cierpiących na jaskrę do palenia marihuany w celach leczniczych może przynieść więcej szkody niż pożytku.

Pośród pacjentów stosujących chemioterapię jako etap leczenia nowotworów, mniej więcej co czwarty cierpi na mdłości i wymioty. Objawy te są nie tylko nieprzyjemne, ale zagrażają skuteczności leczenia przeciwnowotworowego, gdyż utrudniają prawidłowe odżywianie pacjenta, a ponadto silne odruchy wymiotne mogą spowodować uszkodzenie przełyku. U około 30-40% pacjentów cierpiących na mdłości i wymioty w toku terapii przeciwnowotworowej powszechnie stosowane środki przeciwwymiotne (najczęściej jest to prochlorperazyna), są nieskuteczne (15). Pewną skuteczność w zwalczaniu tych objawów wykazuje natomiast palenie marihuany (12).

Działanie to zostało wykryte przypadkowo w latach 70-tych, kiedy kilku pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej, paląc nielegalnie marihuanę stwierdziło, że zmniejsza ona mdłości i wymioty wywołane terapią (21). Jednakże zarówno palenie marihuany jak i syntetyczny THC (a więc wolny od innych kannabinoidów, szkodliwych składników i zanieczyszczeń występujących w marihuanie oraz otrzymanych z niej ekstraktach) wywiera u wielu pacjentów objawy uboczne, somatyczne i psychiczne, składające się do rezygnacji ze stosowania kannabis. Ważniejsze objawy uboczne zaobserwowane przez onkologów po stosowaniu THC to zaburzenie koordynacji ruchowej, zawroty głowy, ataksja, zespoły paranoidalne. Starsi pacjenci, którzy stanowią większość wśród osób dotkniętych chorobą nowotworową, znoszą leczenie za pomocą THC gorzej niż młodzi, doświadczając dodatkowo takich objawów ubocznych jak senność, halucynacje, niepokój, tachykardia. Ponadto THC nie wpływa w ogóle na objawy wywołane przez niektóre leki przeciwnowotworowe, np. cysplatinę – stosowaną w przypadkach raka jajnika, jąder, płuc, pęcherza i prostaty.

W takich przypadkach można stosować metoklopramid wywołujący tylko nieznaczne somatyczne objawy uboczne i żadnych objawów psychotropowych. Jest on rozpuszczalny w wodzie i może być podawany w postaci iniekcji, podczas gdy THC nie rozpuszcza się w wodzie, a więc niezbyt nadaje się do podawania dożylnego, a jego biodostępność przy przyjmowaniu doustnym wynosi zaledwie 6-20 %.

W 1992 r. Eli Lilly Company wypuściło Nabilon, syntetyczny kannabinoid (nie THC), sprzedawany w Kanadzie i Szwajcarii pod nazwą Cesemit, jako środek przeciwwymiotny po chemioterapii nowotworów. Wywołuje on jednak również niekorzystne działania uboczne.

Przykładem związku przeciwdrgawkowego bez działania psychotropowego jest kannabidiol, który zmniejsza wrażliwość organizmu na czynniki wywołujące drgawki i być może znajdzie zastosowanie w leczeniu padaczki (6). Ogólnie można jednak powiedzieć, że wartość naturalnych kannabinoidów jako leków jest raczej wątpliwa, chociaż trudno wykluczyć terapeutyczną przydatność ich analogów strukturalnych, jeśli uda się zsyntetyzować związki zachowujące własności pożądane (lecnicze), a pozbawione własności niepożądanych (psychotropowych).

Receptory kannabinoidów

Devane i wsp., (7) wykryli w mózgu miejsca wiążące (receptorowe) o bardzo dużym powinowactwie do kannabinoidów, a znikomym do innych związków, występujące w dużych ilościach w niektórych strukturach mózgu.

Rozmieszczenie receptorów w różnych regionach mózgu jest bardzo niejednorodne, ale podobne u różnych ssaków i człowieka. Większość receptorów jest zlokalizowana w zwojach podstawy mózgu, hipokampie i korze mózgowej przy czym istnieje korelacja między taką właśnie lokalizacją i pewnymi efektami kannabinoidów. Np. miejsca wiążące w hipokampie i korze mózgowej decydują prawdopodobnie o wpływie kannabis na funkcje poznawcze, podczas gdy receptory w zwojach podstawy mózgu oraz w mózdzku są odpowiedzialne za ataksję powstającą w wyniku stosowania kannabis (16).

Compton i wsp., (5) wykazali wysoki stopień korelacji między powinowactwem do receptora i siłą biologicznego działania różnych związków, co wskazuje, że działanie to polega na mechanizmie receptorowym.

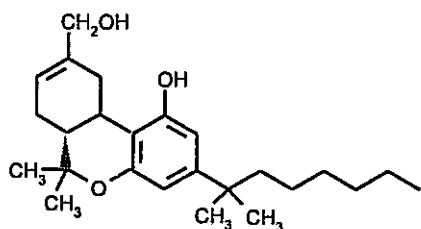
Oprócz receptorów kannabinoidów występujących w mózgu (tzw. receptory ośrodkowe CB1) zidentyfikowano je również w makrofagach śledziony (tzw. receptory obwodowe CB2). Różnią się one od receptorów mózgowych budową i własnościami.

Wykryto i scharakteryzowano endogenne ligandy receptorów kannabinoidowych – anandamid (arachidonyloetanolanamid) (8, 26) (Ryc. 4), który w wielu testach farmakologicznych zachowuje się jak THC, działa jednak krócej i znacznie słabiej. Anandamid ulega degradacji w różnych tkankach – mózgu, wątrobie, nerkach i płucach. Endogennym agonistą obwodowych receptorów kannabinoidów (CB2) jest również palmitoiloetanolanamid – związek o zbliżonej do anandamidu budowie chemicznej (10) (Ryc. 4). Dwa inne połączenia izolowane z mózgu wołu: homo- γ -linolenyloetanolanamid oraz dokozatetraenyloetanolanamid⁷ wykazują podobne własności, co dowodzi, że istnieje cała rodzina związków typu anandamidu (26).

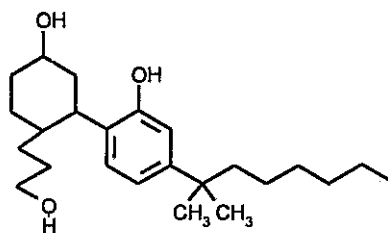
⁷ Pochodna kwasu dokozanowego (= behenowego) o 22 atomach węgla, posiadająca 4 wiązania podwójne

RYCINA 4

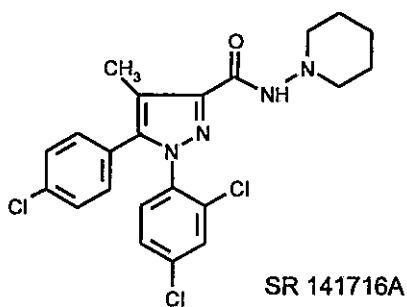
Agoniści i antagoniści receptorów kannabinoidowych (komentarz w tekście)



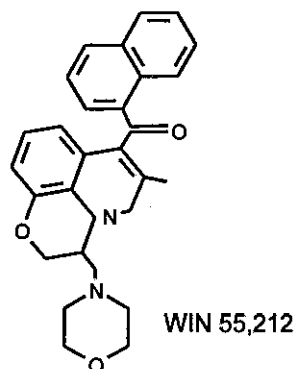
HU 210



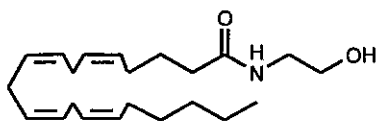
CP 55,940



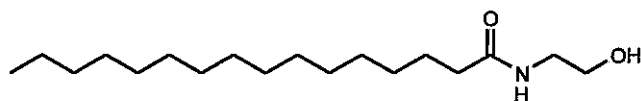
SR 141716A



WIN 55,212



Anandamid



Palmitoiloetanamid

Budowę całkowicie różną od kannabinoidów ma także otrzymany niedawno WIN 55,212 (Ryc. 4), który wykazuje działanie analogiczne do Δ^9 -THC.

Zsyntetyzowano związek o symbolu roboczym SR 141716A⁸ posiadający cechy antagonisty receptora mózgowego kannabinoidów (4,34,35) (Ryc. 4). Zapobiega on skutecznie ich farmakologicznym efektom, wykazując bardzo wysoką swoistość i powinowactwo do receptora mózgowego oraz brak powinowactwa do receptora obwodowego.

Otrzymany syntetycznie bicykliczny analog kannabinoidów o symbolu CP 55,940⁹ jest agonistą kannabinoidów działającym 4-25 razy silniej niż THC zarówno w testach behawioralnych jak i w próbach wiązania receptora (Ryc. 4). Wykazuje mniej więcej jednakowe powinowactwo do receptora ośrodkowego (CB 1) i obwodowego (CB 2).

Jeszcze potężniejszym agonistą, 100 razy silniejszym niż THC, jest związek o kryptonimie HU 210¹⁰ (Ryc. 4). Pod względem chemicznym jest zbliżony do kannabinoidów. Można go traktować jako pochodną 11-hydroksy- Δ^8 -THC, w którym przy C-3 zamiast rodnika pentylowego występuje dłuższy i rozgałęziony rodnik dimetyloheptylowy (DMH). W piśmiennictwie jest on określany jako 11-OH- Δ^8 -THC-DMH. HU 210 wywiera fizjologiczne efekty typowe dla kannabinoidów już w stężeniu 20, ug/kg (1,4 mg/70 kg) (36).

Nadrzędnym celem badań receptorowych jest poznanie molekularnego mechanizmu uzależnień i stworzenie podstaw skutecznego leczenia narkomanów. Dotychczasowe odkrycia farmakologów i osiągnięcia chemików – syntetyków stanowią ważny krok w realizacji tego celu, dostarczają bowiem cennych narzędzi do dalszych badań.

Podsumowanie

Składnikiem odpowiedzialnym za psychotropowe działanie psychoaktywnych produktów *Cannabis sativa* L jest Δ^9 tetrahydrokannabinol (THC), który w organizmie ludzkim ulega przemianom z utworzeniem kilkunastu metabolitów m.in. 9-karboksy-THC i jego glukuronianu (nieaktywne metabolity dominujące w moczu) oraz 11-hydroksy-THC i 8 β -hydroksy-THC (metabolity o działaniu biologicznym zbliżonym do THC).

Stwierdzono karcynogenne działanie dymu powstającego przy paleniu produktów kannabis oraz jego szkodliwy wpływ na układ oddechowy, krążenia, rozrodczy, odpornościowy i mózg. Działanie to stawia pod dużym znakiem zapytania opisane w piśmiennictwie próby użycia THC i preparatów kannabis do leczenia jaskry i stanów drgawkowych oraz łagodzenia mdłości i wymiotów w przebiegu chemioterapii nowotworów. Być może nowe cenne leki z tej grupy związków pojawią się

⁸Jest to (N-(piperidyno-1-yl)-5-(4-chlorofenyl)-1-(2,4-di-chlorofenyl)-4-metylo-1H-pirazolo-3-karboksamid).

⁹ Nazwa chemiczna CP 55,940:(-)-cis-3-[2-hydroksy-4-(1,1-dimetyloheptylo)-fenyl]-trans-4-(3-hydroksypropylo)-cyklo-heksanol

¹⁰Nazwa chemiczna HU 210: (6aR)-trans-3-(1,1-dimetyloheptylo)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroksy-6,6-dimetylo-6H-dibenzo [b,d]-pirano-9-metanol.

wśród syntetycznych analogów kannabinoidów, jeśli poprzez modyfikacje ich struktury uda się wyeliminować działanie psychotropowe zachowując efekt leczniczy.

Nowe badania wskazujące na istnienie w mózgu i śledzenie miejsc o bardzo wysokim powinowactwie do kannabinoidów (receptorów kannabinoidów) oraz endogennego ligandu – anandamidu, zachowującego się w testach farmakologicznych jak THC, a także doniesienia o otrzymaniu drogą syntezy dwóch silnych agonistów kannabinoidów: CP 55,940 i HU 210. Ten ostatni jest analogiem strukturalnym 11-hydroksy-8-THC, w którym przy C-3 zamiast rodnika pentylowego występuje dłuższy, rozgałęziony rodnik dimetyloheptyłowy.

Wyniki tych badań zbliżają nas do poznania molekularnego mechanizmu uzależnień i stworzenia podstaw ich skutecznej farmakoterapii.

Bogdan Szukalski

Cannabis: biochemistry, pharmacology, toxicology

Summary

Production and properties of marijuana, hashish and cannabis oil - psychoactive derivatives of *Cannabis sativa* L trafficked on the black market - are discussed in the paper. The component responsible for the psychotropic action of these products is delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), which undergoes changes in the human organism yielding a number of metabolites, including 9-carboxy-THC and its glucuronian (inactive metabolites predominating in urine), as well as 11-hydroxy-THC and 8-beta-hydroxy-THC (metabolites characterized by a biological action similar to that of THC).

Moreover, carcinogenic action of the smoke inhaled during smoking of the cannabis products was outlined, as well as noxious effects of the smoke on the respiratory and circulatory systems, reproductive organs, immunity, and the brain. The above-described action of THC and cannabis products casts serious doubt on attempts reported in the literature to use these substances in the treatment of glaucoma and convulsive conditions, or in order to alleviate nausea and vomiting in the course of chemotherapy of neoplasms. Perhaps new, valuable drugs of this group of compounds may be obtained among synthetic analogues of cannabinoids, if it turns out possible to eliminate their psychotropic effects and preserve the therapeutic action.

Some new studies were also reported indicating the presence of areas in the brain and spleen characterized by a very high affinity for cannabinoids (cannabinoid receptors) and with endogenous ligand - anandamide behaving in pharmacological tests like THC. There are also reports in the literature about obtaining by synthesis two strong cannabinoid agonists: CP 55,940 and HU 210. The latter is a structural analogue of 11-hydroxy-8-THC, containing a longer, branched dimethyloheptyl radical instead of the penthyle radical.

These research results bring us closer to finding out the molecular mechanism of substance dependence and to establishing foundations of its effective pharmacotherapy.

Key words: delta-9-Tetrahydrocannabinol, marijuana, hashish, cannabis oil, anandamide

PIŚMIENNICTWO

1. Basu D., Malchotra A., Varma V.K.: *Cannabis related psychiatric syndromes*. A selective review, *Indian J. Psych.*, 1994, 36, 122-128.
2. Block R.I., Farinpour R., Schlechte J.A.: *Effects of chronic marijuana use on testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and cortisol in men and women*. *Drug Alcohol. Dep.*, 1991, 28, 121-128.
- 2a. Cabral G.A., Vasquez R., *D⁹-Tetrahydrocannabinol suppresses macrophage extrinsic anti-herpesvirus activity*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1992, 199, 255-263.
3. Choi Y.S., Pearl W.R.: *Cardiovascular effects of adolescent drug abuse?* *J. Adolescent Health Care*, 1989, 10, 332-337.
4. Collins S., i wsp.: *Prevention by the cannabinoid antagonist, SR 141716A of cannabinoid - mediated blockade of long term potentiation in the rat hippocampal slice*. *Br. J. Pharmacol.*, 1995, 115, 869.
5. Compton D.R., Rice K.C., De Costa B.R., Razdan R.K., Melvin L.S., Johnson M.R., Martin B.R.: *Cannabinoid structure - activity relationships: Correlation of receptor binding and in vivo activities*. *J. Pharmac. Exper. Therap.*, 1993, 265, 218-226.
6. Cunha J.M., Carlini E.A., Pereira A.E.: *Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients*. *Pharmacology*, 1980, 21, 175-185.
7. Devane W.A., Dysen F.A., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C.: *Determination and characterization of cannabinoid receptor in rat brain*. *Molecular Pharmacol.*, 1988, 34, 605-613
8. Devane W.A., Dysan F.A., Johnson M.R.: *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinol receptor*. *Science*, 1992, 258, 1946-1949.
9. Dewey W.: *Cannabinoid pharmacology*. *Pharmacol. Rev.*, 1986, 38, 151-178.
10. Facci R. i wsp.: *Mast cell express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 3376.
11. Friedman H., Shivers S.C., Klein T.W.: *Drugs of abuse and the immune system*. In: Dean J.H., Luster M.J., Munson A.E., Kimber I., (Eds.) *Immunotoxicology and Immunopharmacology*, Raven Press, New York, 1994, s. 302-322.
12. Grunberg S.M., Hesketh P.J.: *Control of chemotherapy - induced emesis*, *New England J. Med.*, 1993, 329, 1790-1796.
13. Hall W., Solowij N., Lemon J.: *The Health and Physiological Effects of Cannabis use, Australian National Task Force on Cannabis National Drug Strategy Monograph*, 1994 nr 25.
14. Heishman S.J., Stitzer M.L., Yingling J.E.: *Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and performance*. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1989, 34, 173-179.

15. Hollister L.E.: *Health aspects of cannabis*. Pharmacol. Rev., 1986, 38, 1-20.
16. Howlett A.C., Bidaut-Russell M., Devane W.A., Melvin L.S., Johnson M.R., Herkenham M.: *The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterization*. Trends in Neurosc., 1990, 13, 420-423.
17. Hunt A.C., Jones R.T.: *Tolerance and disposition of THC in man*. J. Pharm. Exp. Ther., 1980, 215, 35-44.
18. Johansson E., Gillespie H.K., Halldin M.M.: *Human Urinary Excretion Profile after Smoking and Oral Administration of ¹⁴C D¹-Tetrahydrocannabinol*. J. Anal. Toxicol., 1990, 14, 176-180.
19. Kanter S.L., Hollister L.E., Zamora J.U.: *Marijuana metabolites in urine of man XI. Detection of unconjugated and conjugated delta -9- THC -11-oic acid by thiou layer chromatography*. J. Chromatogr., 1982, 235, 507-512.
20. Kelly P., Jones R.T.: *Metabolism of Tetrahydrocannabinol in Frequent and Infrequent Marijuana Users*. J. Anal. Toxicol., 1992, 16, 228-235.
21. Lucas W.S., Laszlo J.: *Delta-9-tetrahydrocannabinol for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy*. JAMA, 1980, 243, 1241-1243.
22. Mann P.: *Marihuana Alert*, McGraw - Hill Book Company, New York, 1985.
23. Martin B.R.: *Marijuana*, In: Bloom F.E., Kupfer C., (Eds.), *Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress*, New York, Raven Press, 1995, s. 1757-1765.
24. Mathers D.C., Ghodse A.H.: *Cannabis and psychotic illness*, Brit. J. Psych., 1992, 161, 648-653.
25. McBurney L.J., Bobble B.A., Sepp L.A.: *GC/MS and EMIT analyses for delta-9-tetrahydrocannabinol metabolites in plasma and urine human subjects*. J.Anal. Toxicol., 1986, 10, 56-64.
26. Mechoulam R., Hanus L., Martin B.R.: *Search for endogenous ligands for the cannabinod receptor*. Biochem. Pharmacol., 1994, 48, 1537-44.
27. Murphy L.L., Steger R.W., Bartke A.: *Psychoactive and nonpsychoactive cannabinoids and their effects on reproductiveneuroendocrine parameters*. In: Watson R.R., (Ed.) *Biochemistry and Physiology of Substance Abuse*, Vol. II CRC Press, 1990, s. 73-93.
28. Ohlsson A., Lindgren J.E., Wahlen A., Agurell S., Hollister L.E., Gillespie H.K.: *Plasma delta-9-THC concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking*. Clin. Pharm., Ther., 1980, 28, 409.
29. O'Shaughnessy W.B.: *On the preparation of the Indian hemp, or gunjak (Cannabis indica): the effects of the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases*. Trans. Med. Phys. Soc. Bombay, 1842, 8, 421.
30. Pallante S., Lyle M.A., Fenselan C.: *Synthesis and characterization of glucuronides of 5 α -hydroxy-delta-9-THC and 11-hydroxy-delta-9-THC*. Drug Metab. Dispos., 1978, 6, 389-395.
31. Perez-Reyes M., Timmons M.D., Lipton M.A., Christensen H.D., Davis H.K.: *A comparison of the pharmacological activity of delta-9-THC and its monohydroxylated metabolites in man*. Experientia, 1973, 29, 1009-1010.
32. Perez-Reyes M., DiGiuseppi S., Davis K.H., Schindler V.H., Cook C.E.: *Comparison of effects of marihuana cigarettes of three different potencies*. Clin. Pharmacol. Ther., 1982, 31, 617-624.

33. Polen M.R., Sidney S., Tekawa I.S., Sadler M., Friedmean G.: *Health care use b7y frequent marijuana smokers who do not smoke tobacco*. West. J. Med., 1993, 158, 596-601.
34. Rinaldi-Carmona B., wsp.: *CR 141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor*. FEBS Lett., 1994, 350, 240.
35. Rinaldi-Carmona B., wsp.: *Biochemical and pharmacological characterization of SR 141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist*. Life Sci., 1995, 56, 941.
36. Rodrigues de Fonseca K., wsp.: *Corticotropin-releasing factor (CRF) Antagonist [D-Phe¹². Nle^{21,38}, C⁶MeLeu³⁷]CRF attenuates the acute actions of the highly potent cannabinoid receptor agonist HU-210 on defensive withdrawal behaviour in rats*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 276, 56.
37. Smith C.S., Almirez R.G., Berenberg J.: *Tolerance Develops to the Disruptive Effects of Delta-9-THC on Primate Menstrual Cycle*. Science, 1983, 219, 1453-55.
38. Szukalski B., Kamińska J.: *Kannabis - budowa, działanie, metabolizm i metody oznaczania*. Alkoholizm i Narkomania, 1988, 2, 59-82.
39. Thomas H.: *Psychiatric symptoms in cannabis users*. Brit. J. Psych., 1993, 163, 141-149.
40. Turner C.T., Elsohly M.A., Boeren E.G.: *Constituents of Cannabis Sativa L. XVII. A review of the natural constituents*. J. Nat. Products, 1980, 43, 169-234.
41. Valentine J.L., Bryaut P.J., Gutshall P.L., Gan D.H., Niu H.C.: *Detection of delta-9-THC in human breath following marijuana smoking*. Anal. Letters, 1079, 12, 867-880.
42. Willey R., wsp.: *Discriminative stimulus effects of CP 55,940 and structurally dissimilar cannabinoids in rats*. Neuropharm., 1995, 34, 669.
43. Williams P.L., Moffat A.C.: *Identification in human urine of delta-9-THC-11-oic acid glucuronide: A THC metabolite*. J. Pharm. Pharmacol., 1980, 32, 445-448.