Obsah

1. SEZNAM ZKRATEK POUŽITÝCH V TEXTU.....1

2. ÚVOD.....2

3. NOCICEPCE A DĚLENÍ BOLESTI.....3

3.1 PODLE DOBY TRVÁNÍ.....3

3.2 PODLE MÍSTA VZNIKU.....5

3.3 PODLE PŘÍČINY VZNIKY.....5

4. KANABINOIDY.....7

4.1 ENDOKANABINOIDY.....7

4.2 FYTOKANABINOIDY.....8

4.3 SYNTETICKÉ KANABINOIDY.....9

5. Kanabinoidní receptory.....10

5.1 CB1 RECEPTORY.....11

5.2 CB2 RECEPTORY.....11

6. KANABINOIDY A NEUROPATICKÁ BOLEST.....12

7. Závěr.....15

8. Seznam použité literatury.....17

1. SEZNAM ZKRATEK POUŽITÝCH V TEXTU

AEA	Anandamid	Ananamide
AIDS	Syndrom získaného selhání imunity	Acquired Immune Deficiency Syndrome
cAMP	Cyklický adenosinmonofosfát	Cyclic adenosine monophosphate
CAMP	Roztroušená skleróza	Multiple sclerosis
CB1	Kanabinoidní receptor typ 1	Cannabinoid receptor type 1
CB2	Kanabinoidní receptor typ 2	Cannabinoid receptor type 2
CBC	Kanabichromem	Cannabichromene
CBD	Kanabidiol	Cannabidiol
CFIS	Faktor inhibující tvorbu cytokinů	Cytosine synthesis inhibitory factor
CNS	Centrální nervová soustava	Central nervous system
ECS	Endokanabinoidní systém	Endocannabinoids system
IASP	Mezinárodní asociace pro studium bolesti	International Association for the Study of Pain
IL-10	Interleukin 10	Interleucin 10
SCB	Syntetické kanabinoidy	Synthetic cannabinoids
THC	Δ^9-tetrahydrokanabinoid	Δ^9-tetrahydrocannabinol

2. ÚVOD

Bolest je emocionální a smyslový počitek, který doprovází lidstvo od jeho počátků. Přestože přináší nepříjemné pocity, jedná se o nezbytný prvek pro naše přežití, který nás informuje o možném či probíhajícím poškození našeho těla. Pokud však dochází k bolesti přetrvávající, tj. chronické neboli neuropatické, přestává být pro nás užitečná a může působit další obtíže fyziologického i psychického rázu.

Bolest je proto studována po celém světě s cílem nalézt prostředky a látky, které by umožnily potlačit či alespoň utlumit tyto nežádoucí projevy. Současná medicína zná takovéto prostředky, ale jejich používání často doprovází nežádoucí vedlejší účinky.

Právě kanabinoidy by mohly nabídnout analgetické účinky s žádnými, nebo alespoň méně závažnými doprovodnými komplikacemi. Receptory endokanabinoidního systému se sice nacházejí primárně v centrální nervové soustavě (CNS) a na periferních nervech, nicméně jejich přítomnost byla potvrzena v mnohých dalších tkáních a soustavách, jako například kůži, oku, srdci, imunitním, trávicím a reprodukčním systému, stejně jako mnohých dalších. To otevírá možnosti pro zkoumání širokých možností využití kanabinoidů (Benowitz et al. 1979; Ständer et al. 2005).

Přestože jsou analgetické účinky kanabinoidů známy již velice dlouho (byly popisovány již v Egyptě v 16. století přnl.), jejich výzkum byl především v minulém století brzděn negativním postojem společnosti, která nerozlišuje mezi farmakologickým využitím kanabinoidů a užíváním marihuany pro rekreační účely. V posledních dvou dekádách došlo k desetinásobnému zvýšení počtu článků ve vědeckých publikacích, dokazující měnící se názor společnosti a rostoucí zájem o kanabinoidy a jejich využití.

Cílem této práce je představit kanabinoidy a kanabinoidní receptory, jejich roli v léčbě neuropatické bolesti a možnosti dalšího využití.

3. NOCICEPCE A DĚLENÍ BOLESTI

Pojem nocicepce pochází z latinského slova nocere, neboli „*škodit, způsobit újmu*“ (Online Etymology Dictionary 2016). Dle definice Mezinárodní asociace pro studium bolesti (International Association for the Study of Pain, IASP) se jedná o proces kódování a vedení signálu o škodlivém či potencionálně škodlivém stimulu z těla do CNS . Tento proces je ale sám o sobě pouhou informací, odpovědí organismu je až bolest, což je dle definice IASP „*nepříjemná senzorická a emocionální zkušenost, spojena s reálným nebo potencionálním poškozením tkáně“ (IASP Taxonomy 2012)*. Zatímco nocicepce je tedy spojena se změnou v periferii těla (a často vede k bolesti), bolestivý zážitek může vznikat i samostatně v CNS. Takovýto stav se pak nazývá psychalgie, tedy „*psychická bolest, jejíž vznik, intenzita a trvání je určen psychickými a emocionálními prvky*“ (Tyrer 2006).

Bolest je individuální zkušenost, která je jedinečná a nemůže být předána jinému jedinci. I pokud by byl zreprodukován stejný nociceptivní podnět, bolestivá odpověď bude ovlivněna aktuálním stavem i předchozí zkušeností druhého jedince. Pro léčbu a výzkum bolesti je však možnost měření a klasifikace bolesti nezbytná, a proto existuje několik způsobů rozdělení bolesti. Tyto způsoby vycházejí z větší části z informací, pocházejících od jedince pociťujícího bolest. Někteří pacienti, hlavně děti a osoby se sníženou schopností komunikace, však nejsou schopni podat dostatečně přesné informace. V těchto případech se používá například Obličejová stupnice bolesti, kde pozice očí, obočí a pusy (v některých případech i míra svraštění kůže na čele) odpovídá až sedmi stupňům bolesti (Bierdi et al. 1990; Tomlinson et al. 2010). Bolest můžeme dále dělit dle několika kategorií (*Obrázek 1*).

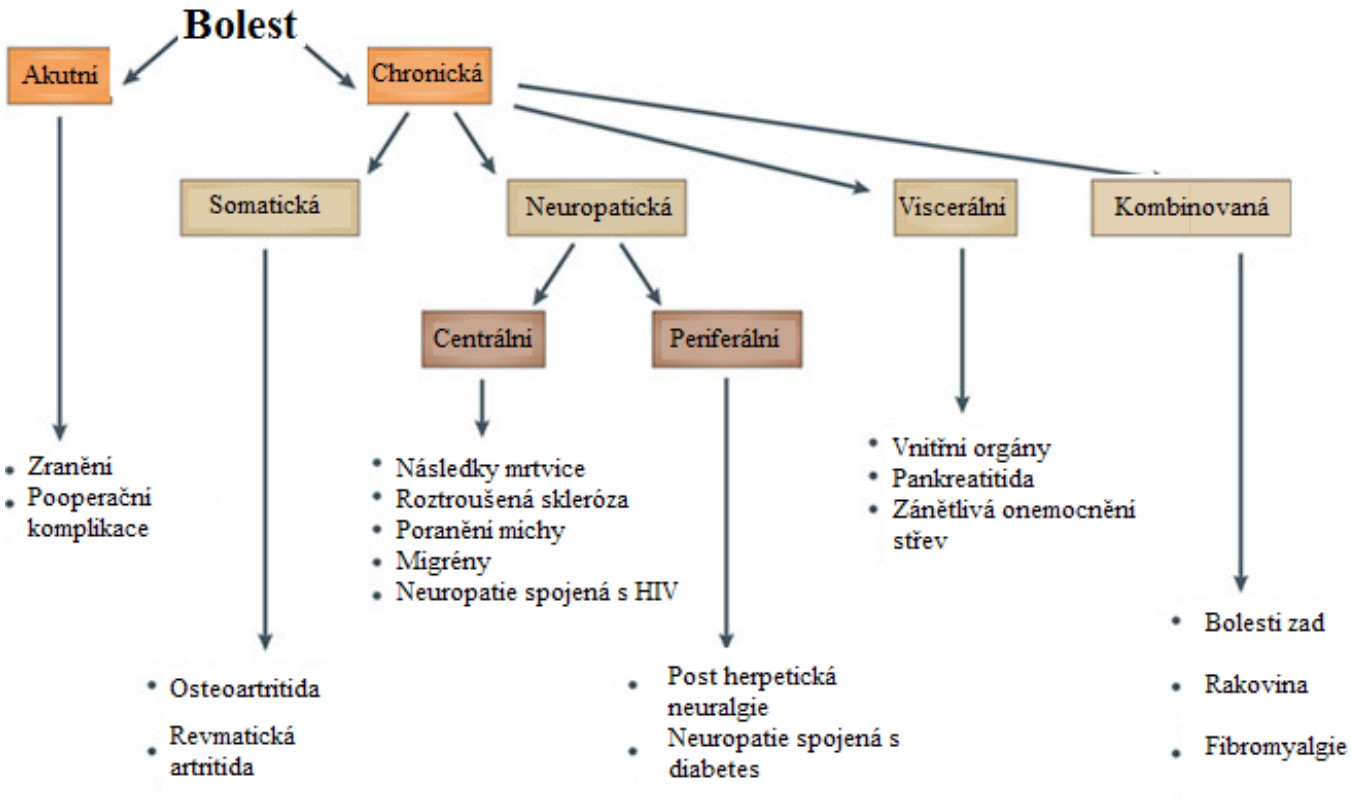
3.1 PODLE DOBY TRVÁNÍ

Akutní bolest je krátkodobá, spojená s aktuálním poraněním tkáně nebo onemocněním, a nepřekračuje délkou několik sekund. Je vedena Aβ (tlustá nervová vlákna s průměrem přes 10/µm, silně myelinizována, rychlost vedení vzruchu 30-100 $m*s^{-1}$) a Aδ (o něco slabší vlákna okolo 2-6 µm, slaběji myelinizována, rychlost vedení vzruchu 2-30 $m*s^{-1}$) periferními aferentními vláky (Peripheral afferent fiber, PAF).

Dlouhodobá či sub-chronická/sub-akutní bolest je střednědobá a doprovází obvykle léčbu zranění či nemoci. Po zahojení bolest mizí a celkově se pohybuje v řádu

hodin až dnů. Vedení vzruchu zajišťují C PAF vlákna, která jsou slabá (0,4-1,2 µm), nemyelinizovaná a rychlost vedení vzruchu nepřekračuje 2 $m*s^{-1}$ (Julius and Basbaum 2001).

Chronická bolest je způsobena narušením nociceptické dráhy a již dále neslouží k přežití organismu. Není symptomem, nýbrž onemocněním vyžadujícím léčbu. Vzniká buď z bolesti dlouhodobé, nebo jako onemocnění či zranění nervového systému, a přetrvává i po vyléčení původního podnětu. Často je také doprovázena stavy jako allodynie (bolestivá reakce na obvykle nebolestivý podnět, například dotek kůže) a hyperalgesie (zvýšená citlivost na bolest). Klasifikační doba trvání není zcela sjednocena, pohybuje se od tří měsíců až po jeden rok dle autora, ale nejčastěji se udává 6 měsíců pro klasifikaci bolesti jako chronické (Woolf 1995; Millan 1999; Loeser and Treede 2008; Voscopoulos and Lema 2010).



Obrázek 1. Dělení bolesti a příklady původců bolesti. (Převzato a upraveno dle Melnikova 2010.)

3.2 PODLE MÍSTA VZNIKU

Somatická bolest pochází z nocireceptorů v oblastech, které jsou spojeny s hlavovými a míšními nervy (kůže, končetiny, obličej a povrch hlavy, stěny tělesných dutin. Jedná se o bolest ostrou, pronikavou a obvykle dobře lokalizovanou.

Hluboká somatická bolest je spojena se svaly, klouby a pojivovými tkáněmi. Na rozdíl od klasické somatické bolesti je popisována jako tupá či „tahavá/škubající", a není již tak přesně lokalizována. Často také bývá spojena se zánětem (Lewis 1938; Dubin and Patapoutian 2010).

Viscerální bolest pochází z onemocnění či zranění vnitřních orgánů. Krom zánětu a ischemie je obvykle doprovázena také dalšími symptomy, jako je zvracení, nevolnost a pocity celkové slabosti. Jde o bolest tupou, svíravou, pociťovanou hluboko v těle a velice špatně lokalizovatelnou. Nezřídka dochází k případům přenesené bolesti, kdy je viscerální bolest pociťována v povrchových strukturách organismu, nejčastěji ve svalech. Viscerální bolest využívá jiné afferentní (tj. vzestupné) nociceptivní dráhy a tím i mírně jiné formy vedení informace, a je tedy pro léčbu či potlačení nutno využít jiné látky a postupy než u somatické bolesti (British Medical Journal 1940; Gebhart 2000; Dunckley et al. 2005).

3.3 PODLE PŘÍČINY VZNIKY

Nociceptivní bolest je vyvolána podrážděním nociceptorů (pseudo-unipolárních nervových buněk) v periferii těla, informace dále pokračuje přes přepojení v zadních rozích míšních do thalamu a retikulární formace mozkového kmene. Jde o primární význam celého konceptu bolesti, sloužící jako informace pro organismus o poškození tkání. Patří sem somatická, hluboká somatická i viscerální bolest (Basbaum et al. 2009).

Psychická či psychogenní bolest není spojena s reálným poškozením tkáně, i když se může objevit jako následek. Projevuje se například depresemi, úzkostí, ale i neochotou spolupracovat na léčbě a nedůvěrou. Přestože sama o sobě nezpůsobuje fyzické poškození, způsobuje ale stres a často také nocebo efekt, tedy stav, při kterém se pacientovi přitíží právě proto, že se domnívá, že se mu má přitížit. Opakem je pak placebo efekt (Drici et al. 1995).

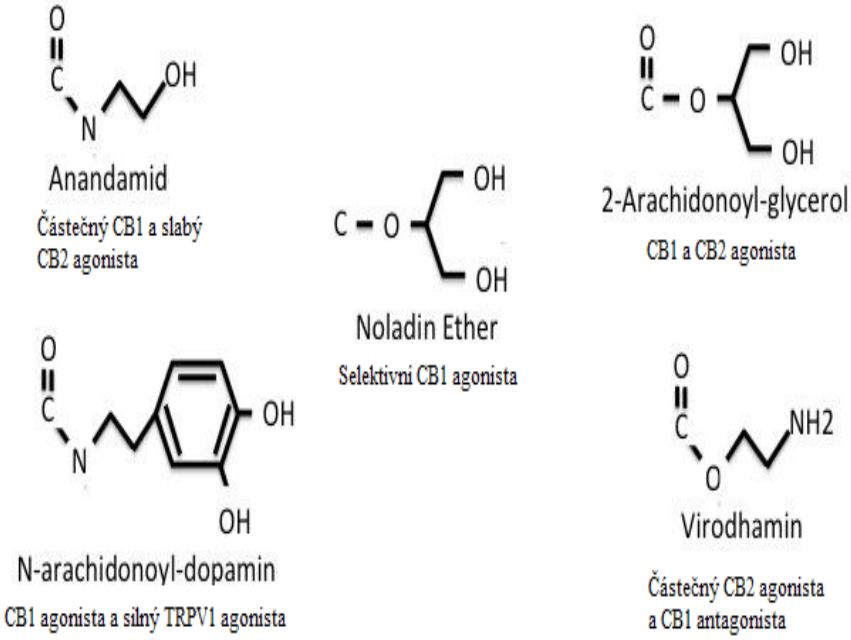
Neuropatická bolest je způsobena onemocněním či poškozením nervového systému, stejně tak jako symptom zranění míchy, mozkových nádorů, mrtvice, AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome,* Syndrom získaného selhání imunity) a mnohých

dalších. Přetrvává i po zahojení původního zranění a je často popisována jako „zvláštní, neobvyklá, nezařaditelná, pulzující, vystřelující či elektrizující“. Klasifikace neuropatické bolesti je obtížná. Prvotní způsob byl založen na základě lokalizace postiženého nervu, následovaly dělení dle mechanismu vzniku neuropatické bolesti a na základě léků, které byly schopny bolest potlačit. Často používané je dělení kombinace místa vzniku a nemoci nebo také na bolest vyvolanou stimulem a bolest nevyvolanou stimulem. Doprovázejícími jevy bývá allodynie a hyperalgesie, stejně tak ztráta citlivosti v zasažené oblasti (kvůli poškození signální dráhy) (Holden 1871; Woolf and Mannion 1999; Jensen et al. 2001). Neuropatická bolest je nejčastěji zkoumána z hlediska buněk a molekul, mírně opomíjené jsou příčiny ve změnách jednotlivých kanálů, neurotransmiterů a jejich receptorů. Dalším problémem je fakt, že většina známých poznatků je založena na zkoumání periferní neuropatie zvířecích modelů, a tedy není zaručeno, že lidská fyziologie bude fungovat na stejných principech. Do budoucna by bylo nejspíše změnit klasifikaci podle mechanismu vzniku a působení bolesti, která by umožnila lépe testovat jednotlivé látky (Caterina Leone et al. 2011).

4. KANABINOIDY

Kanabinoidy jsou skupina chemických látek rozpustných v tucích, která se váže na kanabinoidní receptory v organismu. Můžeme je dělit podle jejich vzniku.

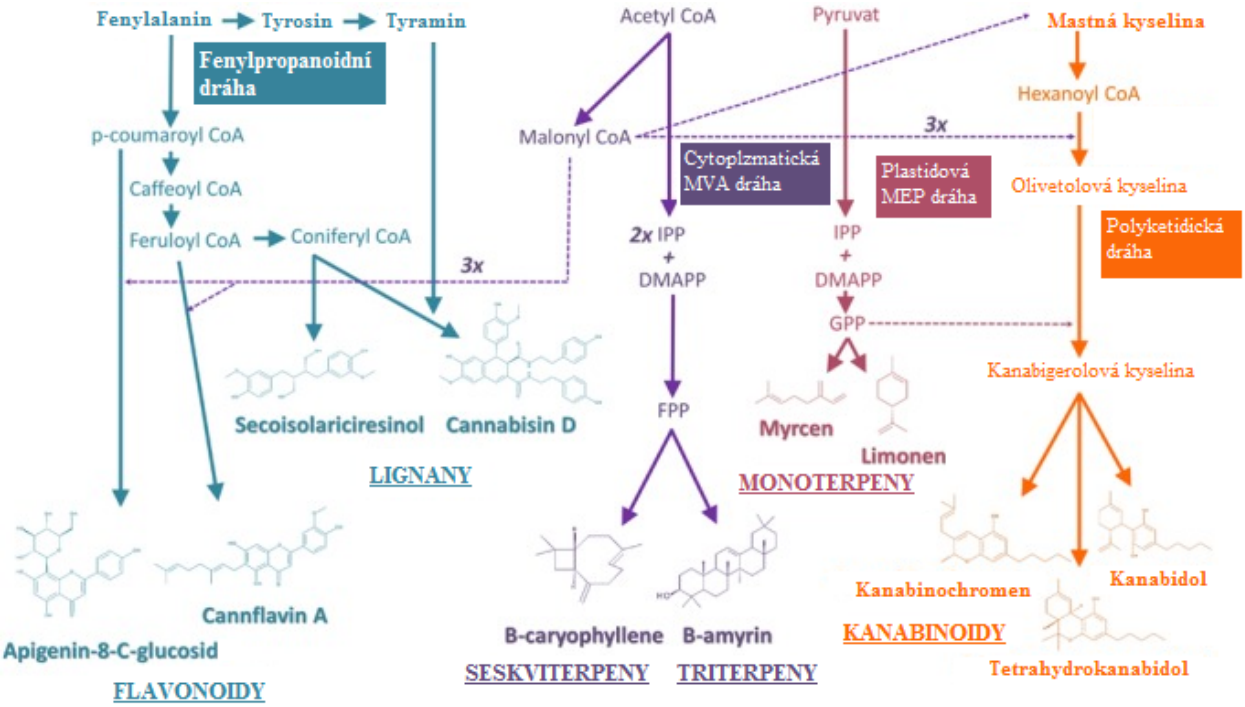
4.1 Endakanabinoidy jsou součástí endokanabinoidního systému (*endocannabinoid system*, ECS), který se nachází v mozku a nervové soustavě savců a jeho součástí jsou ještě kanabinoidní receptory a enzymy podílející se na syntéze a degradaci endokanabinoidů. ECS mění intenzitu a frekvenci nociceptivních signálů, ovlivňuje gastrointestinální systém a pocit hladu, motorické funkce, paměť a stavy nálady. Patří do skupiny neklasických eikosanoidů a jde o deriváty kyseliny arachidonové (*Obrázek 2.*) (PACHER et al. 2006; Izzo and Sharkey 2010; Davis 2014). První objevený a potvrzený endokanabinoid byl Anandamid (AEA) (Devane et al. 1992). Má podobný účinek jako fytokanabinoid THC, nicméně nemá tak silný antinociceptivní a žádný halucinogenní účinek (Smith et al. 1994).



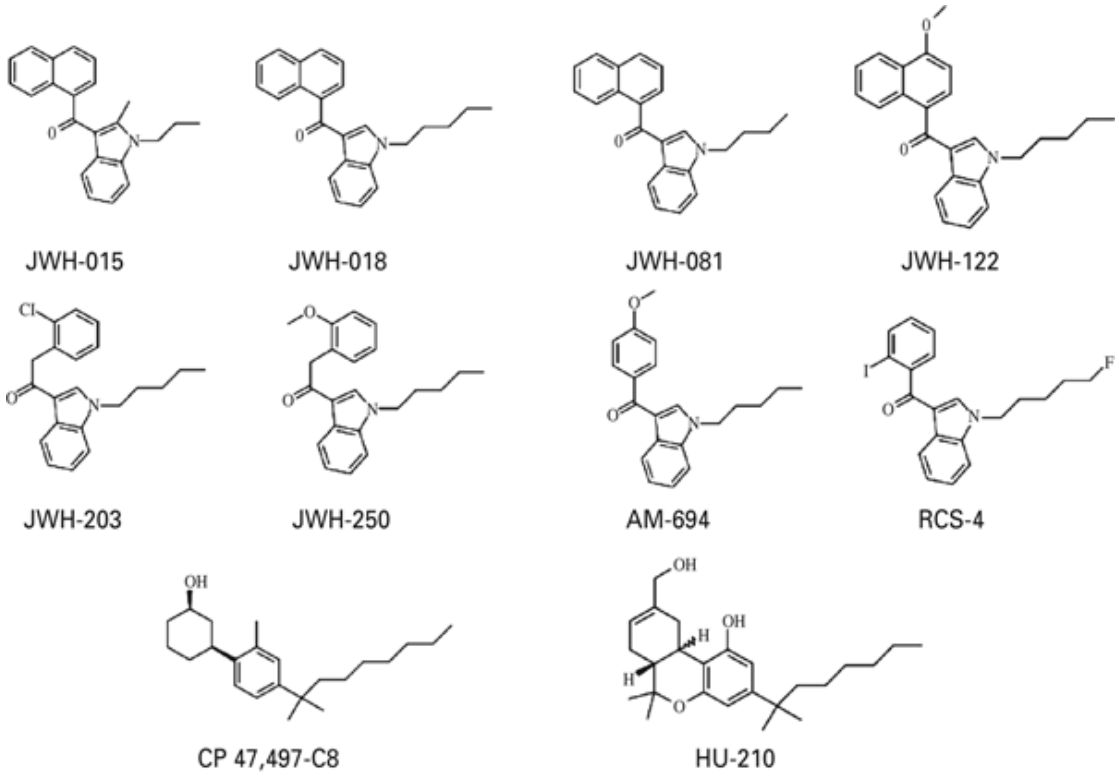
Obrázek 2. Chemické struktury nejznámějších endokanabinoidů a jejich působení na kanabinoidní receptory (Převzato a upraveno dle Bisogno et al. 2005 a George T Griffing 2016).

4.2 Fytokanabinoidy jsou látky nacházející se v rostlinách. Nejznámějším zdrojem je konopí seté *Cannabis sativa* a konopí indické *Cannabis indica/ Cannabis sativa subsp. indica,* ve kterých bylo zatím objeveno 113 různých fytokanabinoidů (*Obrázek 3.)* (Aizpurua-Olaizola et al. 2016). (V roce 2013 jich bylo dle (Fine and Rosenfeld 2013) známo jen asi 60, to ukazuje na vzrůstají zájem o kanabinoidy.) Přítomnost v jiných rostlinách nebyla zatím prokázána, nicméně v nich byly objeveny enzymy a látky reagující s proteiny z ECS. Jejich využití a schopnost reagovat s kanabinoidními receptory je však stále nedostatečně prokázaná (Petcoff et al. 1971; Gertsch et al. 2010).

Do této skupiny patří mimo jiné Δ^9-tetrahydrocannabinol či Tetrahydrocannabinol (THC), silný antagonista Anandamidu, Kanabidiol (Cannabidiol ,CBD), který není psychotropní látka a podílí se na potlačení zánětů, motorických poruch, a epilepsie, a také Kanabichromen (Cannabichromene ,CBC), který vykazuje vlastnosti protizánětlivé, antivirové, podporuje neurogenezi a účastní se antidepresivních vlastností konopí (Gaoni Y., Mechoulam R. 1964; Mechoulam 2005; El-Alfy et al. 2010; Shinjyo and Di Marzo 2013; Devinsky et al. 2014)



Obrázek 3. Schématický pohled na biosyntetické cesty v *C. sativa*. (Přerušovaná čára znamená transport prekurzoru, plná katalytickou reakci. CoA = Koenzym A, IPP = Isopentenyl difosfát, DMAPP = dimetylallyl difosfát, GPP = geranyl difosfát, FPP = Farnesyl difosfát, MVA = mevalonát, MEP = Methyritritol fosfát). (Převzato a upraveno dle Andre et al. 2016).

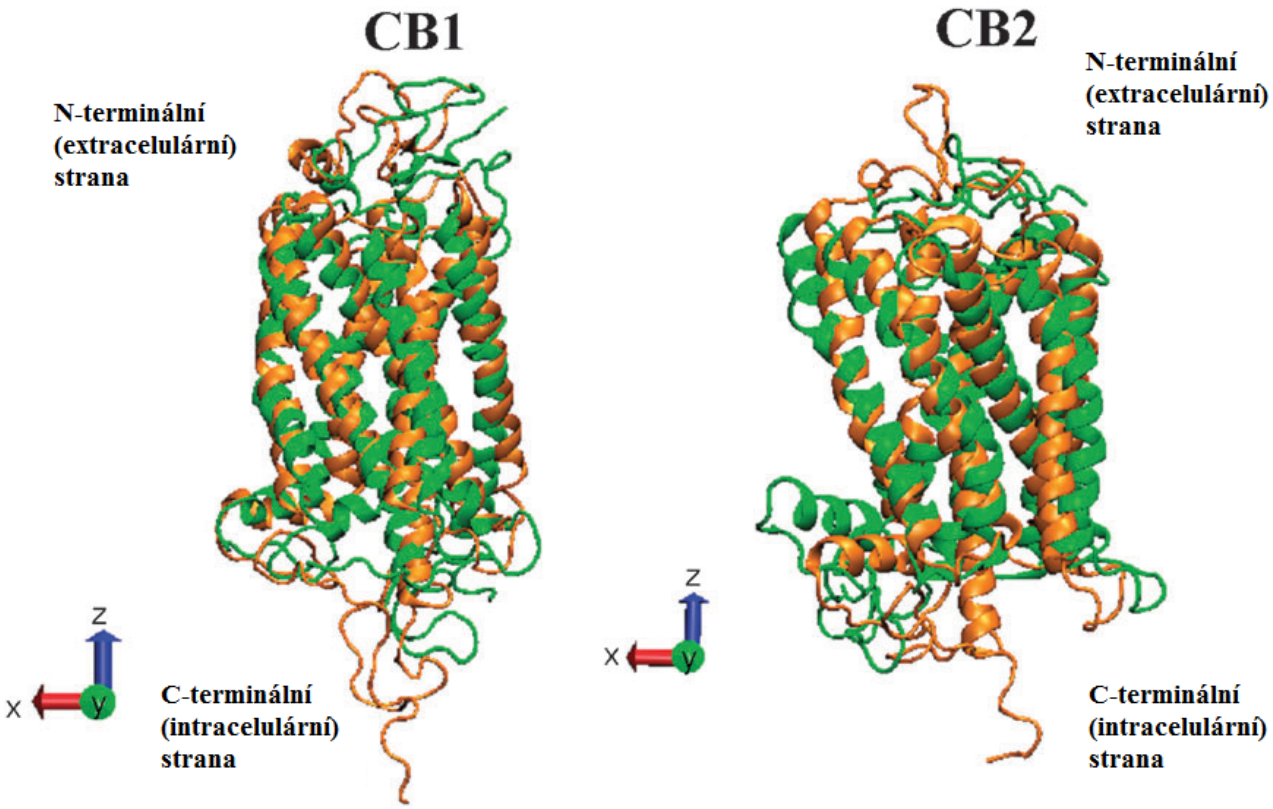


Obrázek 4. Příklady chemického složení syntetických kanabinoidů (převzato dle Zawilska and Wojcieszak 2014).

4.3 Syntetické kanabinoidy (Synthetic cannabinoids, SCB) jsou chemické látky, chemickým složením neodpovídající fytokanabinoidům, které mají vyvolávat stejné či podobné psychotropní účinky. Původně byly vytvořeny pro studium účinků THC na lidský organizmus, nicméně v dnešní době se výzkum soustřeďuje více na fytokanabinoidy a SCB jsou používány převážně pro rekreační užívání marihuany. Chemické látky jsou nanášeny na sušené či jinak upravené listy rostlin. Protože jsou však Jednotlivé CBS od sebe velmi rozdílné (existuje přes 120 druhů, *Obrázek 4.*), a ve velké míře selhávají ve své primární funkci, reakce organismu na jejich inhalaci se nedá předvídat. V posledních letech se množí případy zdravotních komplikací a úmrtí ve spojitosti s SCB (Mills et al. 2015; Trecki et al. 2015; Roland Macher et al. 2016).

5. KANABINOIDNÍ RECEPTORY

Kanabinoidní receptory jsou membránové receptory spřažené s G-proteiny, a jako takové se skládají ze sedmi transmembránových podjednotek *(*Obrázek 5.*).* Nacházejí se nejvíce v globus pallidus (bazální ganglium v telencefalu), substantia nigra pars reticulata (výstupní ganglium v mesencefalu), dalších částech hipokampu, a v mozečku. Významné zastoupení mají také v mozkové kůře a corpus striatum (součást bazálních ganglií, významná součást systému odměn), imunitním systému a PAF. Jejich denzita je podobná glutamátovým a dopaminovým receptorům (Herkenham et al. 1990). Nejsou však v oblastech zajišujících dýchání, proto respirační obtíže nepatří mezi obvyklé příznaky užívaní kanabinoidů. (Případné kašlání je spíše v důsledku zanesení dýchacích cest nečistotami.) Existují i další receptory vázající kanabinoidy, například GPR55, aktivovaný třeba anandamidem a THC. Je lokalizován v mozku, ale jeho fyziologická funkce zatím není známa. (Shore and Reggio 2015).



Obrázek 5. Struktura kanabinoidních receptorů, skládající se ze sedmi trans-membránových helixů TMH1-TMH7, tři extracelulárních (E1-E3) a tří intracululárních (I1-I3) smyček, a C- a N- konců. (Převzato a upraveno dle Ramos et al. 2011).

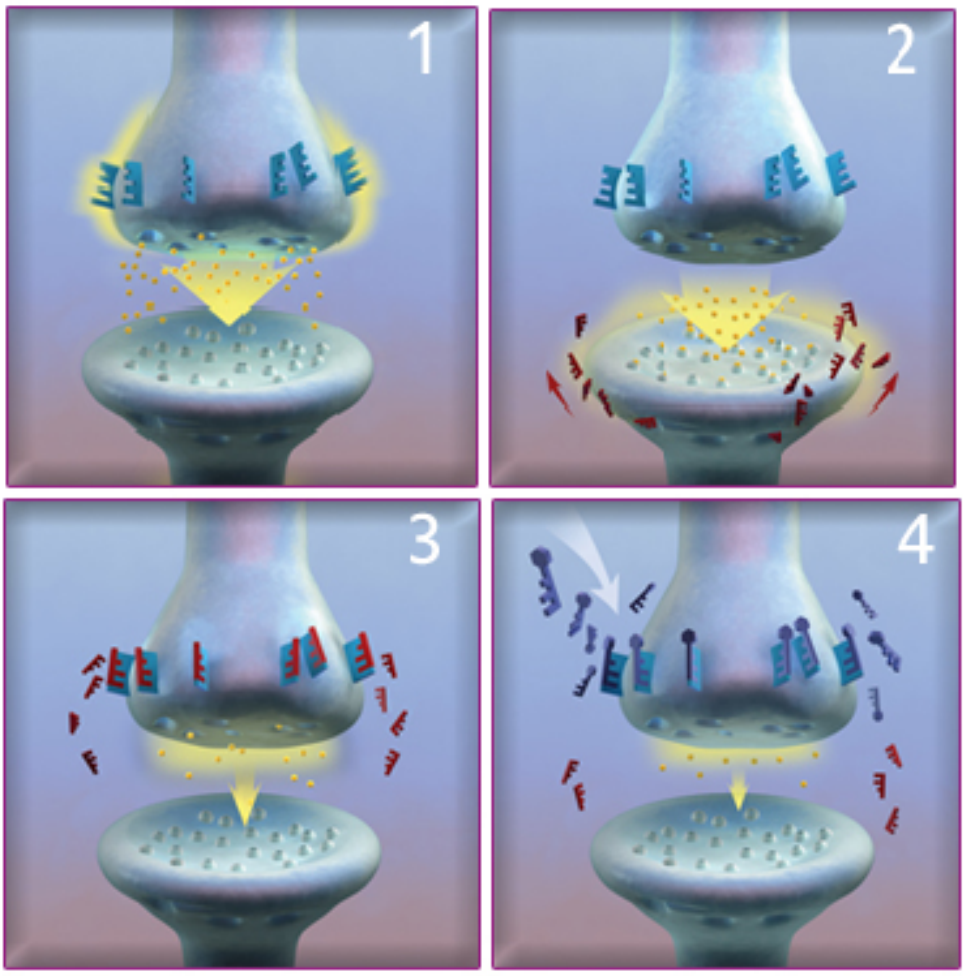
5.1 CB1 receptory, nebo také kanabinoidní receptor typu 1,byl poprvé naklonován z lidského mozku, a byl identifikován jako homolog krysího kanabinoidního receptoru (Gérard et al. 1991). Vyskytuje se se hlavně v CNS a periferním nervovém systému, ale nachází se i v trávicí či dýchací soustavě. Mezi hlavní aktivátory patří anandamid, 2-AG a THC. Poslední výzkumy naznačují výskyt také v játrech a na slinivce.

5.2 CB2 receptory, nebo také kanabinoidní receptor typu 2, se nachází převážně na buňkách imunitního systému v periferii těla, ale novější studie jej nalezly i na buňkách nervového systému. Jeho primární aktivátor je 2-AG. Mezi jeho hlavní funkce patří vývoj, migrace a proliferace buněk imunitného systému. Na rozdíl od CB1 receptoru není spojen s psychotropními jevy, takže CB2 selektivní agonisté jsou vhodné pro stimulaci imunity bez nežádoucích psychických následků (Klein et al. 1998).

6. KANABINOIDY A NEUROPATICKÁ BOLEST

Studie zahrnující podávání kanabinoidů (nejčastěji ve formě spreje pro orální aplikaci) se dělí na dvě významné skupiny. První ukazuje výrazné zlepšení pacientů z hlediska pociťované bolesti a kvality spánku, případně i utlumení zvracení a nevolnosti při aplikované chemoterapii u pacientů s rakovinou (Ellis et al. 2009; Ware et al. 2010; Wilsey et al. 2013), druhá má sice podobné výsledky, nicméně stejné zlepšení vykazuje i kontrolní „placebo“ skupina (Langford et al. 2012). Mezi objevující se nepříznivé účinky kanabinoidů patří halucinace, necitlivost, kašel, závratě, vysychání očí, bolesti hlavy a pocit pálení v oblastech neuropatické bolesti. Ze studií nadále vyplývá, že větší množství inhalované látky nad určitou hranici (obvykle okolo 1,5-2% THC v aplikované látce) má jen minimální vliv na úroveň snížení pociťované bolesti. Naopak překročení hranice 8% vede k vedlejším účinkům, převážně halucinacím, trávicím obtížím a v některých případech i zvýšení bolesti.

CB1 receptor aktivací vede k inhibici adenylcyklásové aktivity (závisející na množství navázaného kanabinoidu), tím snížení množství druhého posla cAMP (*Cyclic adenosine monophosphate,* cyklický adenosinmonofosfát). Ovlivňuje tak převážně paměť, vnímání a pohyb. Je zodpovědný za změny nálad, desiluze a delirium. Aktivace CB1 receptorů také vede pomocí G proteinů (G_o a G_i rodiny) k inhibici vápníkových kanálů N- a Q-typu. (*Obrázek 6.)* Ty jsou lokalizovány převážně na presynaptických neuronech a zajišťují výlev neurotransmiterů. Jejich blokace tak pomáhá více inhibovat nociceptivní dráhy (Mackie and Hille 1992; Vogel et al. 1993). Způsobují i otevření draslíkových kanálů (nejpravděpodobněji pomocí na Pertussis toxin citlivého G-proteinu) a tím i desenzibilizaci nociceptivní dráhy pomocí zvýšení negativního náboje nervového vlákna (Mackie et al. 1995; Sullivan 1999). Dochází k aktivaci MAP kinázi (Mitogen-activated protein kinases, MAPK), která se podílí mimo jiného na tvorbě zánětlivých cytokinů (Bouaboula et al. 1995).



Obrázek 6. Při vzruchu dochází k výlevu neurotransmiteru z presynaptického vlákna vedoucího informaci (zde nahoře, žlutě neurotransmitery) [1]. Při aktivaci [2] se z postsynaptického neuronu uvolňují endokanabinoidy (červeně), které zde působí je retrográdní transmitery. Váží se na kanabinoidní receptory (modře) [3] a zastavují výlev neurotransmiteru. Stejnou funkci mohou zastávat i fytokanabinoidy (fialově) [4]. (Upraveno dle GWPharma - Mechanism of Action 2016).

CB2 receptor se kromě role v modulaci bolesti také významně podílí na při imunitních a zánětlivých procesech. (Fine and Rosenfeld 2013). Při zánětlivé reakci dochází mimo jiné k vylučování kyseliny arachidonové z buněk imunitního systému, která je prekurzorem endokanabinoidů. Ty pak reagují s CB2 receptory na dalších buňkách imunitního systému a zvyšují tak obranou reakci organismu. (Di Marzo et al. 1996; Klein 2005). Selektivní CB2 antagonisté tedy mohou sloužit jako léky pro potlačení zánětu.

Naproti tomu aktivace CB1 receptoru vede mimo jiné k tvorbě Interleukinu 10 (*Interleucin* 10, IL-10), který působí jako lidský faktor inhibující tvorbu cytokinů (C*ytosine synthesis inhibitory factor*, CSIF), a působí tak protizánětlivě. Nicméně nutné množství podané látky k zaznamenatelnému snížení tvorby cytokinů vede také ke změnám v CNS, převážně halucinogenní charakteru. To také naznačuje, že se spíše než CB1 v periferii zapojují receptory v CNS (Smith et al. 2000). Přestože známe (alespoň některé) důsledky aktivace kanabinoidních receptorů, přesný mechanismus stimulace imunity u CB2 či tvorbě Interleukinu 10 u CB1 čeká na podrobné popsání.

Kanabinoidy jsou také využívány v léčbě onemocnění jako je rakovina či AIDS. Studie prokázali u THC schopnost potlačit či úplně zastavit zvracení (Sallan et al. 1975). Nicméně podaná dávka THC způsobila u některých pacientů stavy „rauše“ spojených se zhoršenou koordinací a zhoršeným vnímáním, menší části z nich pak pocity ospalosti a dřímání. Dronabinol, syntetický izomer THC, pomohl obnovit apeiti pacientům s nechutenstvím, jedním z příznaků výše zmíněných nemocí, a to do té míry, že se vrátili až na svou optimální váhu (Struwe et al. 1993).

THC a ostatní kanabinoidy i zde působí analgeticky, ale účinnost je závislá od množství podané látky. Studie používající 5mg a méně nezaznamenaly rozdíl od kontrolní placebo skupiny (Jochimsen et al. 1978; Buggy et al. 2003) . Studie s dávkou okolo 10mg THC prokázali mírné analgetické účinky, při dávce 15 a 20mg byla úleva od bolesti významná, ale opět se projevili vedlejší účinky (Noyes et al. 1975)

Pacienti s roztroušenou sklerózou (*multiple sclerosis*, CAMP) projevili při užívání THC v řádu měsíců zlepšení pohybových vlastností a spasticity (zvýšené svalové napětí doprovázené záškuby svalů). Sami autoři však naznačují, že je třeba delší studie s větším vzorkem zkoumaných pacientů. Jejich práce byla postavena jako krátkodobá, a obávají se zkreslení výsledků ze strany pacientů (Zajicek et al. 2005)

7. Závěr

Přestože je nám *cannabis sativa* známá po tisíce let, o vlastnostech kanabinoidů ukrytých v ní a uvnitř našeho těla známe zatím pouhý zlomek informací. I když již dnes známe léčivé účinky na řadu obtíží, od bolesti po záněty a neurodegenerativní onemocnění, kanabinoidy pravděpodobně nabízí mnohem širší možnosti, které čekájí na lepší pochopení prvků endokanabinoidního systému. Jejich využití v současné chvíli však nese rizika spojená s neznalostí vedlejších účinků.

Jednotlivé studie se obvykle zabývají konkrétními agonisty či antagonisty kanabinoidních receptorů při sledování konkrétních vlastností, jako například míra snížení přenosu neurotransmiteru, blokování cAMP obsazování vazebných míst či exprese druhých poslů. Stále však objevujeme další a další receptory a systémy, které jsou spojeny s kanabinoidy a jsou jimi regulovány. I z tohoto důvodu studie zabývající se celými organismy (ať již lidmi nebo pokusnými zvířaty, nejčastěji se jedná o myši), dostávají rozdílné výsledky o účinnosti kanabinoidů, neb ty ovlivňují více než jen vnímání nocicepce a změny například srdečního rytmu pak pozměňují míru snížení bolesti. Stejně tak pochopení na úrovni receptorů a jejich agonistů/antagonistů je teprve na začátku vědeckého zkoumání. Současné studie pracují obvykle na základě inhibice jednotlivých částí fyziologických drah spojených s kanabinoidy a vyvozují důsledku z míry ovlivnění další exprese. Efektivnějším postupem by mohlo být značení jednotlivých struktur endokanabinoidního systému a sledování jejich expresi v organismu a vzájemné interakce, nicméně toto zatím není mezi reálnými možnostmi. Stále neznáme všechny látky, které patří do skupiny kanabinoidů (převážně fytokanabinoidů) a které jsou schopny regulovat nociceptivní dráhy, ale neznáme ani všechny účinky i těch nejvíce prozkoumaných, jako je THC. Byly prozkoumány různé cesty, pomocí kterých kanabinoidy regulují nocicepci, ale není zcela jasné, která a jestli vůbec některá z nich je primárních mechanismem.

Kanabinoidy lze využít pro léčbu neuropatické bolesti více způsoby. V případě zánětlivé reakce lze využít CB1 specifické agonisty, například noladin ether, kde aktivace CB1 vede k inhibici vzniku cytokinů. Zároveň je nutné zabránit aktivaci CB2, která by vedla k silnější zánětlivé reakci.

V případě neuropatické bolesti z jiné příčiny kanabinoidy inhibují přenos nociceptivního signálu různými způsoby na synaptické plošince (inhibice cAMP,

desenzibilizace nervových vláken), ale stále neznáme konkrétní mechanismy. Pro dosažení signifikantního snížení pociťované bolesti je nutno užívat množství kanabinoidů, které vede k nežádoucím vedlejším účinkům.

Do budoucna bude potřeba lépe prozkoumat lokalizaci CB1/CB2 receptorů (ale i dalších, které reagují na vazbu kanabinoidů), což by mělo ukázat, kde všude jsou možnosti využití kanabinoidů. Nezbytné bude pochopení fungování a návaznosti jednotlivých kaskách endokanabinoidního, aby se daly hledat specifické látky bez vedlejších účinků. A v neposlední řadě je třeba změnit smýšlení populace, která v kanabinoidech stále vidí převážně zneužívanou drogu a opomíjí jejich široký farmaceutický potenciál.

8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Aizpurua-Olaizola O, **Soydaner U**, **Öztürk E**, **Schibano D**, **Simsir Y**, **Navarro P**, **Etxebarria N**, **Usobiaga A**. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *J Nat Prod* 79: 324–331, 2016.

Andre CM, **Hausman J-F**, **Guerriero G**. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci* 7, 2016.

Basbaum AI, **Bautista DM**, **Scherrer G**, **Julius D**. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* 139: 267–284, 2009.

Benowitz NL, **Rosenberg J**, **Rogers W**, **Bachman J**, **Jones RT**. Cardiovascular effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol: autonomic nervous mechanisms. *Clin Pharmacol Ther* 25: 440–446, 1979.

Bierdi D, **Reeve R**, **Champion G**, **Addicoat L**, **Ziegler J**. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: Development, initial validation and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 1990: 139–150, 1990.

Bisogno T, **Ligresti A**, **Di Marzo V**. The endocannabinoid signalling system: biochemical aspects. *Pharmacol Biochem Behav* 81: 224–238, 2005.

Bouaboula M, **Poinot-Chazel C**, **Bourrié B**, **Canat X**, **Calandra B**, **Rinaldi-Carmona M**, **Le Fur G**, **Casellas P**. Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem J* 312: 637–641, 1995.

British Medical Journal. Somatic and Visceral Pain. *Br Med J* 2: 123–124, 1940.

Buggy DJ b, **Toogood L a**, **Maric S a**, **Sharpe P a**, **Lambert DG a**, **Rowbotham DJ a**. Lack of analgesic efficacy of oral [delta]-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain* 106: 169–172, 2003.

Caterina Leone, **Antonella Biasiotta**, **Silvia La Cesa**, **Giulia Di Stefano**, **Giorgio Cruccu**, **Andrea Truini**. Pathophysiological Mechanisms of Neuropathic Pain [Online]. *Future Neurology* 2011, 2011. http://www.medscape.com/viewarticle/745911 [18 Aug. 2016].

Davis MP. Cannabinoids in pain management: CB1, CB2 and non-classic receptor ligands. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 23: 1123–1140, 2014.

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

Devinsky O, **Cilio MR**, **Cross H**, **Fernandez-Ruiz J**, **French J**, **Hill C**, **Katz R**, **Di Marzo V**, **Jutras-Aswad D**, **Notcutt WG**, **Martinez-Orgado J**, **Robson PJ**, **Rohrback BG**, **Thiele E**, **Whalley B**, **Friedman D**. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 55: 791–802, 2014.

Di Marzo V, **De Petrocellis L**, **Sepe N**, **Buono A**. Biosynthesis of anandamide and related acylethanolamides in mouse J774 macrophages and N18 neuroblastoma cells. *Biochem J* 316: 977–984, 1996.

Drici MD, **Raybaud F**, **De Lunardo C**, **Iacono P**, **Gustovic P**. Influence of the behaviour pattern on the nocebo response of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 39: 204–206, 1995.

Dubin AE, **Patapoutian A**. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 120: 3760–3772, 2010.

Dunckley P, **Wise RG**, **Fairhurst M**, **Hobden P**, **Aziz Q**, **Chang L**, **Tracey I**. A Comparison of Visceral and Somatic Pain Processing in the Human Brainstem Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Neurosci* 25: 7333–7341, 2005.

El-Alfy AT, **Ivey K**, **Robinson K**, **Ahmed S**, **Radwan M**, **Slade D**, **Khan I**, **ElSohly M**, **Ross S**. Antidepressant-like effect of Δ9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from Cannabis sativa L. *Pharmacol Biochem Behav* 95: 434–442, 2010.

Ellis RJ, **Toperoff W**, **Vaida F**, **van den Brande G**, **Gonzales J**, **Gouaux B**, **Bentley H**, **Atkinson JH**. Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology* 34: 672–680, 2009.

Fine PG, **Rosenfeld MJ**. The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. *Rambam Maimonides Med J* 4, 2013.

Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* .

Gebhart G. Visceral pain--peripheral sensitisation. *Gut* 47: iv54-iv55, 2000.

George T Griffing. Endocannabinoids: Overview, History, Chemical Structure [Online]. http://emedicine.medscape.com/article/1361971-overview#a3 [18 Aug. 2016].

Gérard CM, **Mollereau C**, **Vassart G**, **Parmentier M**. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 279: 129–134, 1991.

Gertsch J, **Pertwee RG**, **Di Marzo V**. Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant – do they exist? *Br J Pharmacol* 160: 523–529, 2010.

GWPharma - Mechanism of Action. GWPharma - Mechanism of Action [Online]. 2016. http://www.gwpharm.com/mechanism-of-action.aspx [18 Aug. 2016].

Herkenham M, **Lynn AB**, **Little MD**, **Johnson MR**, **Melvin LS**, **de Costa BR**, **Rice KC**. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 1932–1936, 1990.

Holden JS. Some Notes on Neuralgia, and its Treatment. *Br Med J* 1: 639–640, 1871.

IASP Taxonomy. IASP Taxonomy [Online]. *http://www.iasp-pain.org/* 2012. http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576 [24 Sep. 2015].

Izzo AA, **Sharkey KA**. Cannabinoids and the gut: New developments and emerging concepts. *Pharmacology & Therapeutics* 126: 21–38, 2010.

Jensen TS, **Gottrup H**, **Sindrup SH**, **Bach FW**. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 429: 1–11, 2001.

Jochimsen PR, **Lawton RL**, **VerSteeg K**, **Noyes R**. Effect of benzopyranoperidine, a delta-9-THC congener, on pain. *Clin Pharmacol Ther* 24: 223–227, 1978.

Julius D, **Basbaum AI**. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413: 203–210, 2001.

Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol* 5: 400–411, 2005.

Klein TW, **Friedman H**, **Specter S**. Marijuana, immunity and infection. *J Neuroimmunol* 83: 102–115, 1998.

Langford RM, **Mares J**, **Novotna A**, **Vachova M**, **Novakova I**, **Notcutt W**, **Ratcliffe S**. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 260: 984–997, 2012.

Lewis T. Study of Somatic Pain. *Br Med J* 1: 321–325, 1938.

Loeser JD, **Treede R-D**. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *PAINÂ®* 137: 473–477, 2008.

Mackie K, **Hille B**. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 3825–3829, 1992.

Mackie K, **Lai Y**, **Westenbroek R**, **Mitchell R**. Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AtT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor. *J Neurosci* 15: 6552–6561, 1995.

Mechoulam R. Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove. *Br J Pharmacol* 146: 913–915, 2005.

Melnikova I. Pain market. *Nat Rev Drug Discov* 9: 589–590, 2010.

Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology* 57: 1–164, 1999.

Mills B, **Yepes A**, **Nugent K**. Synthetic Cannabinoids. *Am J Med Sci* 350: 59–62, 2015.

Noyes R, **Brunk SF**, **Baram DA**, **Canter A**. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 15: 139–143, 1975.

Online Etymology Dictionary. Online Etymology Dictionary - Nociception [Online]. *Online etymology dictionary* 2016. http://www.etymonline.com/index.php?allowed_in_frame=0&search=nociceptive&searchmode=none [25 Sep. 2015].

PACHER P, **BÁTKAI S**, **KUNOS G**. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 58: 389–462, 2006.

Petcoff DG, **Strain SM**, **Brown WR**, **Ribi E**. Marihuana: identification of cannabinoids by centrifugal chromatography. *Science* 173: 824–826, 1971.

Ramos J, **Cruz VL**, **Martínez-Salazar J**, **Campillo NE**, **Páez JA**. Dissimilar interaction of CB1/CB2 with lipid bilayers as revealed by molecular dynamics simulation. *Phys Chem Chem Phys* 13: 3660–3668, 2011.

Roland Macher, **Burke, Tod W.Owen**, **Stephen S**. Synthetic Marijuana [Online]. *FBI* 2016. https://leb.fbi.gov/2012/may/synthetic-marijuana [1 May 2016].

Sallan SE, **Zinberg NE**, **Frei E**. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 293: 795–797, 1975.

Shinjyo N, **Di Marzo V**. The effect of cannabichromene on adult neural stem/progenitor cells. *Neurochemistry International* 63: 432–437, 2013.

Smith PB, **Compton DR**, **Welch SP**, **Razdan RK**, **Mechoulam R**, **Martin BR**. The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 270: 219–227, 1994.

Smith SR, **Terminelli C**, **Denhardt G**. Effects of Cannabinoid Receptor Agonist and Antagonist Ligands on Production of Inflammatory Cytokines and Anti-Inflammatory Interleukin-10 in Endotoxemic Mice. *J Pharmacol Exp Ther* 293: 136–150, 2000.

Ständer S, **Schmelz M**, **Metze D**, **Luger T**, **Rukwied R**. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci* 38: 177–188, 2005.

Struwe M, **Kaempfer SH**, **Geiger CJ**, **Pavia AT**, **Plasse TF**, **Shepard KV**, **Ries K**, **Evans TG**. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother* 27: 827–831, 1993.

Sullivan JM. Mechanisms of Cannabinoid-Receptor–Mediated Inhibition of Synaptic Transmission in Cultured Hippocampal Pyramidal Neurons. *Journal of Neurophysiology* 82: 1286–1294, 1999.

Tomlinson D, **von Baeyer C**, **Stinson J**, **Sung L**. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics* 5: 1168–1198, 2010.

Trecki J, **Gerona RR**, **Schwartz MD**. Synthetic Cannabinoid-Related Illnesses and Deaths. *N Engl J Med* 373: 103–107, 2015.

Tyrer S. Psychosomatic pain. *The British Journal of Psychiatry* 188: 91–93, 2006.

Vogel Z, **Barg J**, **Levy R**, **Saya D**, **Heldman E**, **Mechoulam R**. Anandamide, a brain endogenous compound, interacts specifically with cannabinoid receptors and inhibits adenylate cyclase. *J Neurochem* 61: 352–355, 1993.

Voscopoulos C, **Lema M**. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth* 105: i69–i85, 2010.

Ware MA, **Wang T**, **Shapiro S**, **Robinson A**, **Ducruet T**, **Huynh T**, **Gamsa A**, **Bennett GJ**, **Collet J-P**. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 182: E694-701, 2010.

Wilsey B, **Marcotte TD**, **Deutsch R**, **Gouaux B**, **Sakai S**, **Donaghe H**. Low Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain. *J Pain* 14: 136–148, 2013.

Woolf CJ. Somatic pain--pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth* 75: 169–176, 1995.

Woolf CJ, **Mannion RJ**. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353: 1959–1964, 1999.

Zajicek J, **Sanders H**, **Wright D**, **Vickery P**, **Ingram W**, **Reilly S**, **Nunn A**, **Teare L**, **Fox P**, **Thompson A**. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1664–1669, 2005.

Zawilska JB, **Wojcieszak J**. Spice/K2 drugs – more than innocent substitutes for marijuana. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 17: 509–525, 2014.