



KANABIDIOL PRO ALTERNATIVNÍ LÉČBU ZÁVISLOSTÍ

A. ŠULCOVÁ

ICCI (International Cannabis and Cannabinoid Institute), Praha

S ú h r n

Závislost je behaviorální porucha patologického vyhledávání určité činnosti, nejčastěji užívání drogy nebo také třeba přejídání či určité jiné (např. pracovní) aktivity, která je spojena s prokázanou deregulací neurobiologických systémů CNS (v dorzálním striatu, globus pallidus, nucleus accumbens, hipokampu, thalamu, amygdale, orbitofrontálním a prefrontálním kortexu) a k funkčním změnám i u vnitřních životně důležitých orgánů. V posledních letech se jednou ze zkoumaných možností léčby závislostí stala aplikace psychotropně neaktivního kanabinoidu kanabidiolu. Jeho prokazovaná působení potlačující neurotoxické i behaviorální změny u závislostí v preklinických i klinických studiích jsou pádným důvodem pro jednoznačná odborná doporučení pro pokračování ověřování správnosti této indikační volby.

Klíčové slová: závislost – neurobiologie – kanabidiol

A. ŠULCOVÁ / KANABIDIOL PRO ALTERNATIVNÍ LÉČBU ZÁVISLOSTÍ

A. ŠULCOVÁ: cannabidiol for alternative treatment of addictions

S u m m a r y

Addiction is a behavioral disorder of the pathological searching for a certain activity, most commonly drug use or also overeating or certain other (eg work) activity, which is associated with proven deregulation of neurobiological CNS systems (in dorsal striatum, globus pallidus, nucleus accumbens, hippocampus, thalamus, amygdala, orbitofrontal and prefrontal cortex). Functional changes also occur in the internal vital organs. In recent years, one of the investigated options for treatment of addiction has become the application of psychotropically inactive cannabinoid cannabidiol. Proven cannabidiol effects suppressing both neurotoxic and behavioral changes in both preclinical and clinical studies of addiction are a valid reason for unambiguous expert recommendations to continue in studies verifying the accuracy of this indication choice.

Key words : addiction – neurobiology – cannabidiol

Úvod

K úkolům ICCI (*International Cannabis and Cannabinoid Institute* ; Mezinárodního kanabisového a kanabinoidního institutu) patří koordinace výzkumu pro rozvoj léčby konopím a jednotlivými fytokanabinoidy multidisciplinárním přístupem založeným na důkazech (*evidence based medicine*) s využitím inovativních metod. Tato oblast zahrnuje neuro-psychofarmakologický přístup k posuzování možností léčebného využití u patologických stavů, jako je schizofrenie a související psychózy, poruchy nálady, úzkost poruchy spánku, posttraumatická stresová porucha, anorexia nervosa, epileptické syndromy, autismus, a také závislost, charakterizovanou jako chronická (recidivující) behaviorální porucha s nutkavým vyhledáváním a užíváním drogy (i přes následky psychologického i fyzického poškození), případně i určité činnosti (např. jako je hazard), či jedení nebo práce („závislost na chování“).

A. ŠULCOVÁ / KANABIDIOL PRO ALTERNATIVNÍ LÉČBU ZÁVISLOSTÍ

Zopakujme, že u závislostí lze detekovat deregulaci neurobiologických systémů spojených s odměnami, se stresem a s emocemi. Jsou to poruchy chronické (recidivující) a posilované pocitem odměny (*reward*) což je spojeno se zvýšením energie a sebevědomí (např. psychostimulancia) nebo s uvolněním a uspokojením (např. opioidy). Tyto příjemné pocity (odměna) jsou zprostředkovány aktivací centrální nervové dráhy nazývané dráha odměny (*reward pathway*). Jedná se o mozkovou dráhu spojující oblast ventrálního tegmenta produkující neurotransmitter dopamin ve středním mozku s nucleu accumbens (centrum potěšení) a s bazálními ganglii v předním mozku, zajišťujícími kontrolu impulzů při emocích a při učení. Základní aktivitou odpovědnou za zprostředkování odměny je tedy zvýšení hladiny dopaminu v nucleus accumbens. Impulsy s potenciálem vyvolání závislosti působí na presynaptických neuronech zvýšené uvolňování neurotransmiterů dopaminu a noradrenalinu do synaptické štěrbině, se zvýšenou aktivací postsynaptických D1 a D2 receptorů (D2 receptory mají k dopaminu až 100x větší afinitu). Při opakované stimulaci dopaminergní drogy je prokazována downregulace D2 receptorů. K pocitu zlepšení aktivity dopaminergních funkcí je pak třeba zvýšení stimulace D2 receptorů dalším příjmem stimulujícího podnětu (např. drogy), proto také mají jedinci s menší výbavou D2 receptorů větší náchylnost ke vzniku závislosti. Užívání návykových látek zvyšuje hladinu kortikotropního faktoru (CRF) v amygdale, prefrontální kůře a ventrálním tegmentu, což přispívá k stresovým reakcím a negativním emocím a tím k posílení kompulzivního užívání závislost vyvolávajícího podnětu (např. drogy). Stav je pak právem nazýván jako „mozková choroba“ s prokazatelnými neurologickými změnami v dorzálním striatu, globus pallidus, nucleus accumbens, hipokampu, thalamu, amygdale, orbitofrontálním a prefrontálním kortexu, čímž se mění chování, úsudek, paměť, učení se, zvládání stresu. Změnami svých funkcí reagují i další životně důležité orgány: játra, plíce, kardiovaskulární systém, trávicí trakt. K abstinčním příznakům při vysazení závislost vyvolávajícího podnětu pak patří úzkost, podrážděnost, třes, nevolnost, zvracení, ztráta chuti k jídlu, únava. Je-li závislost vyvolána opakovaným příjmem drogy, patří k abstinčním příznakům také potřeba zvyšování dávky pro rozvoj tolerance rozvíjející se mechanismy farmakodynamickými nebo farmakokinetickými. Podle všech výše uvedených fakt je závislost právem kategorizována jako mozková choroba (Uhl a kol., 2019). Přibývají proto preklinické i klinické studie s cílem hledání léčebné strategie a samozřejmě též možnosti prevence závislostí. Patří mezi ně i řada takových, které jsou zaměřeny na možnost, že jedním z alter-

A. ŠULCOVÁ / KANABIDIOL PRO ALTERNATIVNÍ LÉČBU ZÁVISLOSTÍ

nativních způsobů léčení závislostí může být aplikace *kanabidiolu*, hlavní nepsychoaktivní složky *Cannabis sativa* (Parker a kol., 2002), tedy bez potenciálu závislostních vlivů.

Translační výzkum možného příznivého působení kanabidiolu u závislostí

Uskutečněná zkoumání farmakologických mechanismů působení kanabidiolu u závislostí potvrzují jeho rozličné příznivé účinky působící proti patologickým změnám zapojeným do rozvoje závislostí. Referovány jsou studie, které prokázaly možné ochranné působení kanabidiolu proti neurotoxickým změnám při závislosti na alkoholu, opioidech, psychostimulanciích a tetrahydrokanabinolu (THC).

Jako jeden z možných mechanismů, kterým může kanabidiol příznivé účinky na působení látek vyvolávajících závislost uplatňovat, byla označena např. modulace jejich farmakokinetických vlastností (Prud home a kol., 2015). Po podávání kanabidiolu bylo popsáno zmírnění příznaků alkoholem indukovaného poškození jater, zánětlivé odpovědi, metabolické deregulace a steatózy (Yang a kol., 2014; Wang a kol., 2017). Ta je dávana do souvislosti s dříve prokázanými vlivy kanabidiolu inhibujícími procesy oxidačního stresu a zvyšujícími autofagii, tj. lyzozomální rozklad proteinů, což je jeden z mechanismů udržujících buněčnou homeostázu narušenou steatózou vyvolanou alkoholem (Yang a kol., 2014; De Ternay a kol., 2019; Turna a kol., 2019). Preklinické výsledky naznačují, že kanabidiol může potenciálně chránit před škodlivými účinky vedle jater i mozek a oslabit konzumaci alkoholu (Nona a kol., 2019). Společné podávání kanabidiolu blokovalo také behaviorální změny a nervové abnormality vyvolávané THC (Hudson a kol., 2019).

V rozsáhlých rozborech výsledků studií vztahů protekčního působení kanabidiolu proti změnám vyvolaným závislostí na psychostimulanciích jsou uváděny příznivé vlivy:

- a) potlačování nárůstu aktivity mezolimbického dopaminergního systému v dráze odměny i dalších neurotransmiterových systémech;
- b) snižování neurozánětlivé reakce;
- c) zlepšení změn imunitních;

A. ŠULCOVÁ / KANABIDIOL PRO ALTERNATIVNÍ LÉČBU ZÁVISLOSTÍ

d) zlepšení kognitivních funkcí (např. též s vymazáním nepříznivých vzpomínek související s užíváním drogy) a tím usnadnění procesu konsolidace (Calpe-López a kol., 2019).

Prokazovaná příznivá účinnost kanabidiolu u závislostí obecně může záviset také na řadě dalších faktorů, včetně použitého dávkování či způsobu podávání, tj. před, nebo po rozvoji závislosti (obdobně jako je tomu při aplikaci u schizofrenie, úzkosti, poruchách nálady, poruchách spánku, posttraumatické stresové poruše, anorexia nervosa a poruchách souvisejících s příjmem potravy, s demencí, s epileptickými syndromy) (Fernández-Ruiz a kol., 2020).

Závěr

Vzhledem k výše uvedeným pozitivním výsledkům dostupných studií sledujících působení kanabidiolu u závislostí (zejména příznivému ovlivnění mozkové dráhy zodpovědné za *craving*; potlačení úzkosti a stresu souvisejících se stavem závislosti; antidepresivnímu působení a vymazání nepříznivých vzpomínek souvisejících se závislostí; potlačení neuroinflammace a změn v imunitním systému) je jednoznačně doporučováno každopádně pokračovat ve výzkumu zaměřeného na jeho možnou terapeutickou účinnost i v této indikaci (Gonzales Cuevas a kol. 2018; Batala a kol. 2019; Calpe-López a kol., 2019; De Ternay a kol., 2019; Chye et al.: 2019; Fernández-Ruiz a kol, 2020; Hudson a kol., 2019).

Poznámka

Autorka napsala tento příspěvek jako součást svého pro bono členství ve vědecké radě ICCI. Prohlašuje, že nedochází ke střetu zájmů, pokud jde o předmět a publikaci a že neexistovaly finanční prostředky od farmaceutických společností.

L i t e r a t ú r a

- Batala, A. – Janssen, H. – Gangadin S. S. – Bossong M. G.: The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction: Who Benefits Most [online]? A Systematic Review. *J Clin Med*, 8, 2019. [cit. 2020-02-17]. Dostupné na internetu: <https://doi:10.3390/jcm8071058>
- Calpe-López, C. – García-Pardo, M. P. – Aguila, M. A.: Cannabidiol Treatment Might Promote Resilience to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders: A

A. ŠULCOVÁ / KANABIDIOL PRO ALTERNATIVNÍ LÉČBU ZÁVISLOSTÍ

- Review of Possible Mechanisms [online]. *Molecules*, 24, 2019. [cit. 2020-02-17]. Dostupné na internete: <https://doi.org/10.3390/molecules24142583>
- De Ternay, J. – Naassila, M. – Nourredine, M. – Louvet, A. – Baillyet, F. – Sescousse, G. – et al.*: Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain [online]. *Front Pharmacol*, 10, 2019. [cit. 2020-02-17]. Dostupné na internete: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.00627>
- Fernández-Ruiz, J. – Galve-Roperh, I. – Sagredo, O. – Guzmán, M.*: Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field [online]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020. [cit. 2020-02-17]. Dostupné na internete: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.01.013>
- Gonzalez Cuevas, G. – Martin-Fardon, R. – Kerr, T. M. – Stouffer, D. G. – Parsons, L. H.*: Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: preclinical proof of principle. *Neuropsychopharmacology*, 43, 2018, 10: s. 2036 – 2045
- Hudson, R. – Renard, J. – Norris, C. – Rushlow, W. – Laviolette, S. R.*: Cannabidiol counteracts the psychotropic side-effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol in the ventral hippocampus through bidirectional control of ERK1-2 phosphorylation. *J Neurosci*, 39, 2019, 44: s. 8762 – 8777
- Chye, Y. – Christensen, E. – Solowij, N. – Yücel, M.*: The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder [online]. *Front Psychiatry*, 2019. [cit. 2020-02-17]. Dostupné na internete: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00063>
- Nona, C. N. – Hendershot, C. S. – Le Foll, B.*: Effects of cannabidiol on alcohol-related outcomes: A review of preclinical and human research. *Exp Clin Psychopharmacol*, 27, 2019, 4: s. 359 – 369
- Parker, L. A. – Mechoulam, R. – Schlievert, C.*: Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis and its synthetic dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats. *Neuroreport*, 13, 2002, 5: s. 567 – 570
- Prud'homme, M. – Cata, R. – Jutras-Aswad, D.*: Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst Abuse*, 21, 2015, 9: s. 33 – 38
- Turna, J. – Syan, S. K. – Frey, B. N. – Rush, B. – Costello, M. J. – et al.*: Cannabidiol as a Novel Candidate Alcohol Use Disorder Pharmacotherapy: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res*, 43, 2019, 4: s. 550 – 563
- Uhl, G. R. – Koob, G. F. – Cable, J.*: The neurobiology of addiction. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1451, 1: s. 5 – 28
- Wang, Y. – Mukhopadhyay, P. – Cao, Z. – Wang, H. – Feng, D. – Haskó G. – et al.*: Cannabidiol attenuates alcohol-induced liver steatosis, metabolic dysregulation, inflammation and neutrophil-mediated injury [online]. *Sci Rep*, 7, 2017. [cit. 2020-02-17]. Dostupné na internete: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-10924-8.pdf>

A. ŠULCOVÁ / KANABIDIOL PRO ALTERNATIVNÍ LÉČBU ZÁVISLOSTÍ

Yang, L. – Rozenfeld, R. – Wu, D. – Devi, L. A. – Zhang, Z.: Cannabidiol protects liver from binge alcohol-induced steatosis by mechanisms including inhibition of oxidative stress and increase in autophagy. Free Radic Biol Med, 68, 2014: s. 260 – 267

Doručené do redakcie: 17. 2. 2020

Prijaté na publikovanie: 21. 2. 2020

Adresa autora: Prof. MUDr. Alexandra Šulcová, CSc.

FCMA, FECNP, FCINP

FCMA = Fellow Czech Medical Academy

FECNP = Fellow European College of Neuropsychopharmacology

FCINP = Fellow International College of Neuropsychopharmacology

Názov pracoviska:

ICCI (International Cannabis and Cannabinoids Institute)

Jáchymova 26/2, CZ 110 00 Praha 1

Česká republika

sulcova@med.muni.cz