

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

Pavλίna Coufalová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

CBD/CBG a účinky na tělo  
Bakalářská práce

2022

Pavλίna Coufalová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2021/2022

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Pavína Coufalová**  
Osobní číslo: **C19215**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **CBD/CBG a účinky na tělo**  
Téma práce anglicky: **The Effect Of CBD/CBG On Human Body**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na kanabidioly.
2. V úvodu práce charakterizujte kanabidioly, popište jejich strukturu a vlastnosti.
3. Dále se zaměřte na možnosti využití kanabidiolů.
4. Z publikovaných studií uveďte konkrétní příklady využití kanabidiolů a dosažené výsledky jednotlivých studií zhodnoťte.
5. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 ve znění dodatku č. 2 „Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací“.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Petra Motková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.**  
děkan

L.S.

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

**Prohlašuji:**

Práci s názvem CBD/CBG a účinky na tělo jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 6. 6. 2022

Pavína Coufalová

**Poděkování:**

Ráda bych poděkovala vedoucí své bakalářské práce Ing. Petře Mořkové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, připomínky a trpělivost, které mi pomohly tuto bakalářskou práci zpracovat. Dále bych ráda poděkovala své rodině a kamarádům, za jejich nesmírnou podporu během celého mého studia.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce je věnována CBD a CBG a jejich účinkům na lidské tělo. V úvodu je vysvětlen rozdíl mezi CBD a CBG a jejich struktura. Následně se práce zabývá především jejich účinky na nervovou, kožní, rozmnožovací a trávicí soustavu. Nejvíce se práce věnuje využití CBD a CBG pro doplňkovou a alternativní léčbu onemocnění, která doprovází bolesti, nevolnosti, depresivní a úzkostné stavy.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

kanabidiol, kanabigerol, doplňková a alternativní medicína, bolest, zánět, psychické stavy

## **TITLE**

The effect of CBD/CBG on human body

## **ANNOTATION**

The bachelor's thesis is dedicated to CBD and CBG and their effect on the human body. The difference between CBD and CBG and their structure is explained in the introduction. Subsequently, the thesis deals mainly with the effect of CBD/CBG on the nervous, skin, reproductive systems and gastrointestinal tract. Most of the thesis focuses on the use of CBD/CBG as complementary and alternative medicine for diseases that include pain, nausea, inflammation, depressive and anxiety states.

## **KEYWORDS**

cannabidiol, cannabigerol, complementary and alternative medicine, pain, inflammation, mental states

## OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK.....	11
ÚVOD .....	12
1. Kanabidiol a kanabigerol.....	13
1.1. Endokanabinoidní systém .....	14
1.2. Struktura CBD.....	14
1.3. Struktura CBG.....	15
2. Využití CBD při léčbě onemocnění nervového systému .....	16
2.1. CBD a léčba epilepsie .....	16
2.1.1. Epilepsie.....	16
2.1.2. Studium účinků CBD při léčbě epilepsie.....	17
2.2. CBD a léčba Alzheimerovy choroby .....	19
2.2.1. Alzheimerova choroba.....	19
2.2.2. Studium účinků CBD při léčbě Alzheimerovy choroby.....	20
2.3. CBD a léčba schizofrenie .....	22
2.3.1. Schizofrenie .....	22
2.3.2. Studium účinků CBD při léčbě schizofrenie .....	23
2.4. CBD a léčba insomnie.....	24
2.4.1. Insomnie.....	24
2.4.2. Studium účinků CBD při léčbě insomnie .....	25
3. Využití CBD při léčbě onemocnění kožní soustavy.....	27
3.1. CBD a hojení kožních ran .....	27
3.1.1. Kožní rány.....	27
3.1.2. Studium účinků CBD při léčbě kožních poranění .....	29
3.2. CBD a léčba <i>acne vulgaris</i> .....	30
3.2.1. <i>Acne vulgaris</i> .....	31
3.2.2. Studium účinků CBD na léčbu <i>acne vulgaris</i> .....	32
3.3. CBD a léčba psoriázy .....	34
3.3.1. Psoriáza .....	34
3.3.2. Studium účinků CBD na léčbu psoriázy.....	35
4. Využití CBD během těhotenství a při onemocnění rozmnožovací soustavy .....	38



4.1.	CBD a menstruace.....	38
4.1.1.	Menstruační cyklus .....	38
4.1.2.	Endometrióza .....	39
4.1.3.	Studium účinků CBD na mírnění menstruačních bolestí.....	39
4.1.4.	Studium účinků CBD na léčbu endometriózy a snížení bolestí během menstruace .....	40
4.2.	CBD a gravidita.....	43
4.2.1.	Gravidita .....	43
4.2.2.	Studium účinků CBD na plod a matku během těhotenství.....	44
5.	Využití CBG jako přírodní léčebné alternativy.....	46
5.1.	Využití CBG při léčbě zánětlivého onemocnění střev .....	46
5.1.1.	Zánětlivé onemocnění střev .....	46
5.1.2.	Studium účinků CBG při léčbě zánětlivého onemocnění střev .....	46
5.2.	Využití CBG při léčbě onemocnění nervové soustavy .....	48
5.2.1.	Neurozánětlivá onemocnění .....	48
5.2.2.	Huntingova choroba.....	48
5.2.3.	Studium účinků CBG při léčbě neurozánětlivých onemocnění.....	48
5.3.	Využití CBG při léčbě kožních onemocnění .....	49
	ZÁVĚR .....	50
	POUŽITÁ LITERATURA.....	51

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

### Obrázky

Obrázek 1: Rozdíl mezi optickými izomery CBD (Li *et al.*, 2020)

Obrázek 2: Struktura a biosyntetická cesta kanabidiolů (upraveno dle Aizpurua-Olaizola *et al.*, 2016)

Obrázek 3: Schéma kůže (upraveno dle Mathes *et al.*, 2014)

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

CBC	kanabichromen
CBCA	kyselina kanabichromenová
CBD	kanabidiol
CBD/Alg-Zn	alginát-zinek hydrogel obsahující kanabidiol
CBDA	kyselina kanabidiolová
CBG	kanabigerol
CBGA	kyselina kanabigerolová
DNBS	dinitrobenzensulfonová kyselina
EEG	elektroencefalografie
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
MDA	malondialdehyd
NMDA	aspartátový receptor
PUVA	ultrafialové záření A plus psoralen
THC	$\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol
THCA	kyselina tetrahydrokanabinolová
TNF- $\alpha$	tumor nekrotizující faktor- $\alpha$
TRE	farmakorezistentní epilepsie
TRPV	vaniloidní receptor
TRPV1	vaniloidní receptor 1
TRS	schizofrenie rezistentní na léčbu
UVA	ultrafialové záření A
UVB	ultrafialové záření B

## ÚVOD

Tématem této práce je *CBD/CBG a účinky na tělo*. Toto téma je zvoleno především z důvodu, že přípravky obsahující kanabinoidy jsou nyní velmi diskutované a uváděné na trh jako alternativní léčivo pro zmírnění bolestí, nespavosti a zánětlivých onemocnění.

Konopí seté je rostlina, jež mnoho lidí vnímá kontroverzně. Společnost velmi často považuje konopí především za drogu. Konopné výrobky však nemusí mít automaticky souvislost s marihuanou a vysokým obsahem  $\Delta^9$ - tetrahydrokanabinolu. Kanabidiol a kanabigerol jsou přírodní kanabinoidy, které lze z této rostliny izolovat. Jejich výhodou oproti známějšímu  $\Delta^9$ - tetrahydrokanabinolu je, že nejsou psychotropní, tj. nezpůsobují euforii, změny v náladě a vědomí. Velký potenciál těchto látek, v souvislosti s doplňkovou a alternativní medicínou, spočívá v jejich protizánětlivých, anxiolytických a antioxidačních účincích, kterých lze využít při léčbě onemocnění, jež tyto problémy zahrnují. CBD je využíváno zejména lidmi vyskytující se ve stresových situacích, pacienty postihující neuroinfekce, neurodegenerace nebo ženami, které trpí silnými menstruačními bolestmi. Spolu s CBG se momentálně hojně objevují v kosmetickém průmyslu v podobě krémů či masek na obličej. Prodejně také ve formách olejů, kapek, kapslí, čajů, mastiček i vaporizérů.

Tato bakalářská práce se věnuje využití kanabidiolu a kanabigerolu jako doplňkové i alternativní léčby vážných onemocnění, jejichž účinkem by mohlo dojít ke zmírnění bolestí, ústupu zánětu či vymizení stavů úzkosti a deprese. Práce vychází z vědeckých poznatků a hodnotí bezpečnost i účinnost týkající se užívání přípravků z kanabidiolů.

## 1. Kanabidiol a kanabigerol

Kanabidiol (CBD) a kanabigerol (CBG) patří mezi kanabinoidy. Kanabinoidy lze rozdělit do třech skupin: endogenní, syntetické a fytoKANABINOIDY. CBD a CBG patří mezi fytoKANABINOIDY vyskytující se v konopných rostlinách, přesněji v konopí setém (*Cannabis sativa*). Nacházejí se především ve výměšcích hlavových buněk trichomů rozmístěných po celém povrchu rostliny (Scuderi *et al.*, 2009). Z hlediska chemické struktury se jedná o polyfenoly, které jsme schopni izolovat z čerstvých rostlin v kyselé formě. Avšak dlouhodobým působením světla a tepla mohou ztratit svou nestabilní karboxylovou skupinu, dojde tedy k dekarboxylaci, následkem čehož se stanou neutrálními analogy a mohou být pak lépe skladovány a využívány k dalším účelům (Kozłowski and Mackiewicz-Talarczyk, 2020).

CBD je jeden z nejhojněji zastoupených kanabinoidů. Jedná se o nepsychotropní látku, která obsahuje méně než 0,3 % tetrahydrokanabinolu (THC), ovšem jeho koncentrace může být závislá i na způsobu pěstování rostliny (Urits *et. al.*, 2020). Předpokládá se, že působí jako antagonist receptorů CB1, které jsou exprimovány především v centrální a periferní nervové soustavě, a CB2, jež se vyskytují především v buňkách imunitního systému, játrech nebo krvetvorných buňkách. Má tedy schopnost stimulovat endokanabinoidní systém (Pacher and Mechoulam, 2011). Kanabidiol byl uznán jako léčivý přípravek a nevyžaduje se ani jeho lékařský předpis jako pro léčebnou marihuanu. Produkty obsahující CBD jsou uváděny na trh v mnohých formách, nejčastěji se můžeme setkat s oleji či spreji. Díky četným klinickým studiím byl prokázán jeho anxiolytický, antidepressivní a sedativní účinek, kterých lze využít pro léčení psychiatrických poruch a onemocnění. Právě proto lze kanabidioly použít jako alternativní léčbu pacientů s různými nemocemi, například se schizofrenií či dystonií. Mimo výše uvedené účinky působí také antioxidačně a protizánětlivě. Vzhledem k těmto vlastnostem se dá předpokládat, že se v budoucnosti stane součástí léčby při prevenci poškození způsobeného mozkovou a srdeční ischemií (Kozłowski and Mackiewicz-Talarczyk, 2020).

Mezi nepsychotropní kanabinoidy patří také CBG. Avšak oproti CBD je kanabigerol slabým parciálním antagonistou receptorů CB1 a CB2, což vede k aktivaci endokanabinoidního systému. Vzhledem k jeho nižší koncentraci v konopí přitahoval dlouhou dobu méně pozornosti, nicméně v současné době se těší stále větší oblibě a zájmu nejen z hlediska vědeckého, ale i komerčního. Díky zvyšující se popularitě vznikají i nové odrůdy konopí, ve kterých se kanabigerol a kyselina kanabigerolová (CBGA) vyskytují jako hlavní kanabinoidy ve vyšších koncentracích (Navarro *et al.*, 2018). Podobně jako u CBD byly prokázány antioxidační a protizánětlivé vlastnosti. Tyto nedávné důkazy umožňují uvažovat

o využití CBG pro léčbu nejen zánětlivých onemocnění střev, nýbrž i rakoviny tlustého střeva. Mimo jiné se také předpokládá, že snižuje nitrooční tlak, což umožňuje snadnější léčbu glaukomu (Gupta, 2016).

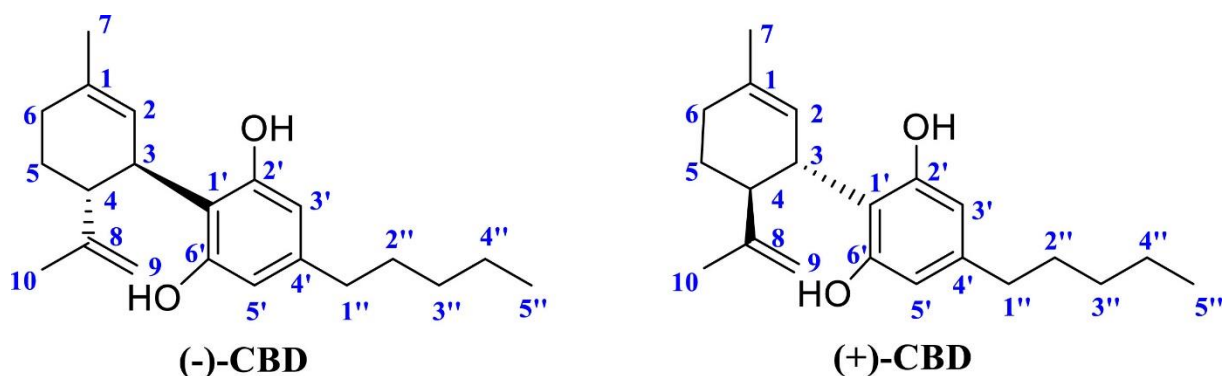
## 1.1. Endokanabinoidní systém

Endokanabinoidní systém (ECS) je neuromodulační komplex, který se skládá z široce distribuovaných receptorů CB1 a CB2, endogenních kanabinoidů a enzymů. Mezi jeho hlavní schopnosti patří vzájemné působení s kanabinoidy. Receptory jsou část ECS, která je schopna vyvolat účinek. Jelikož se receptory mohou vyskytovat například v centrální nervové soustavě, tukové tkáni, gastrointestinálním traktu či v imunitním systému, je předpokládáno, že ECS hraje důležitou roli pro celkovou tělesnou funkci a zdraví (Kaya, 2019). Endogenní kanabinoidy můžeme definovat jako ligandy, které jsou schopny interagovat s receptory, mezi nejvýznamnější patří arachidonylethanolamid neboli anandamid a 2-arachidonoylglycerol (Piscitelli, 2015). Další složkou ECS jsou enzymy, jejichž schopností je degradace endogenních kanabinoidů, které již nejsou potřeba. Mezi zástupce těchto enzymů patří například amidhydroláza mastných kyselin nebo monoacylglycerolová lipáza (Ramer *et. al.*, 2019).

ECS je schopen ovlivňovat vnímání bolesti, stresovou reakci, paměť, spánek, reprodukci, ale i energetický a imunitní systém. Dá se tedy uvažovat, že jeho nedostatečná aktivita pravděpodobně přispívá k různým onemocněním a poruchám, převážně neurologickým (Kaya, 2019).

## 1.2. Struktura CBD

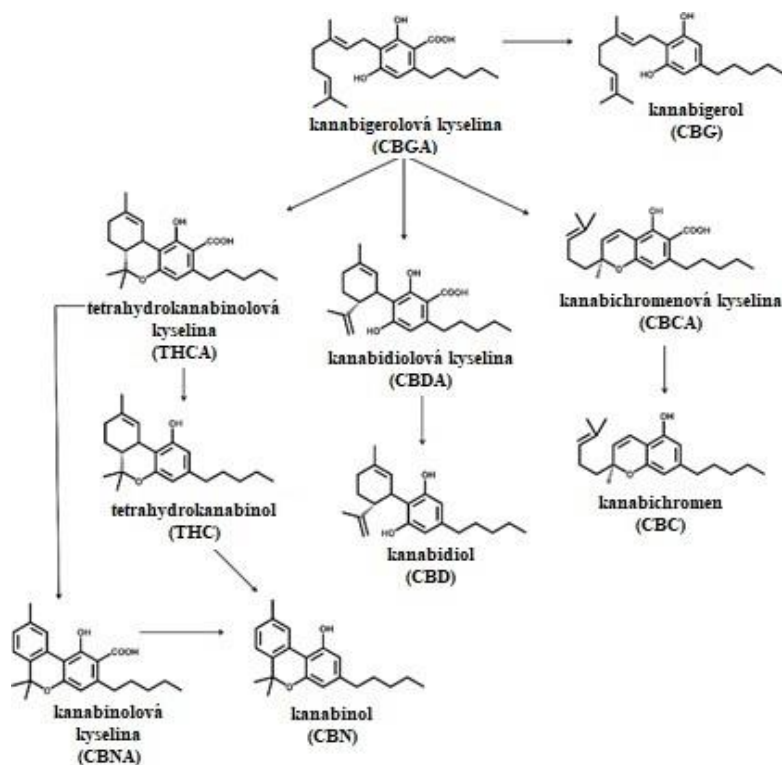
V roce 1940 bylo CBD izolováno z konopí skupinou vědců vedenou pod Rogerem Adamsem, nicméně jeho struktura byla popsána až o 23 let později Raphaellem Mechoulamem. Následně, v roce 1977, P. G. Jones a jeho výzkumná skupina popsali krystalovou strukturu CBD a zároveň identifikovali dva optické izomery: (-)-CBD a (+)-CBD. Tyto optické izomery a rozdíly mezi nimi můžeme vidět na obrázku 1. Jedním z hlavních rozdílů mezi nimi je stereochemie spojení mezi resorcinolovou částí a terpenovým jádrem. Syntetickým izomerem je (+)-CBD, naopak přirozeně se vyskytující izomer, který je možno izolovat z konopí, je (-)-CBD. Právě tento izomer má velmi slibné farmakologické účinky. Avšak vzhledem k jeho nestabilitě, jak metabolické, tak chemické, muselo dojít k jeho modifikaci a tím vzniku nových analogů, které se mohou lišit terpenovou částí, benzenovým kruhem či současnou změnou obou částí (Li *et al.*, 2020).



Obrázek 1: Rozdíl mezi optickými izomery CBD (Li *et al.*, 2020)

### 1.3. Struktura CBG

CBG lze považovat na cyklohexenylový analog již zmíněného CBD (Morales *et al.*, 2017). Jeho přímým prekurzorem je CBGA, která je však zároveň i prekurzorem dalších kanabinoidů. CBGA je schopna měnit svou původní molekulovou strukturu a tím se postupně transformuje pomocí konkrétních syntáz na kyselinu tetrahydrokanabinolovou (THCA), kyselinu kanabichromenovou (CBCA) a kyselinu kanabidiolovou (CBDA). Tato transformace je znázorněna na obrázku 2. Následně v dalších biosyntetických drahách se již zmíněné kyseliny přeměňují na známý tetrahydrokanabidiol (THC), kanabichromen (CBC) a kanabidiol, jejich výsledné struktury můžeme vidět na obrázku 2 (Aizpurua-Olaizola *et al.*, 2016).



Obrázek 2: Struktura a biosyntetická cesta kanabidiolů (upraveno dle Aizpurua-Olaizola *et al.*, 2016)

## **2. Využití CBD při léčbě onemocnění nervového systému**

CBD je díky lipofilnímu charakteru, který umožňuje rychlou distribuci do orgánů, zvláště těch prokrvených, včetně mozku, v popředí zájmu několika výzkumných skupin při léčbě mnoha neurologických onemocnění. Bylo zjištěno, že má neuroprotektivní účinky u spousty onemocnění, jako například při léčbě epilepsie, Parkinsonovy choroby, Alzheimerovy choroby, schizofrenie či roztroušené sklerózy (Li *et al.*, 2020).

### **2.1. CBD a léčba epilepsie**

V posledních letech roste zájem o používání CBD a dalších kanabinoidů pro léčbu epilepsie. Jejich nejvýznamnější výhodou je, že působí antiepilepticky, tj. zajišťují kontrolu nad epileptickými záchvaty, čímž dochází i ke sníženému počtu těchto záchvatů. Další výhodou je, že dlouhodobé užívání CBD je dobře tolerováno, nedochází k narušení krátkodobé paměti a nevyvolává euforii, což je rozdíl oproti THC. Ten je současně i toxický v mnohem menší dávce než CBD (Gaston *et al.*, 2021).

#### **2.1.1. Epilepsie**

Epilepsie je definována jako chronické neurologické onemocnění, kterým trpí okolo 0,5 – 0,7 % populace, což odpovídá asi 50 – 70 milionů lidí na světě. Typickým projevem jsou nekontrolovatelné motorické záchvaty celého těla, nejčastěji se jedná o tonicko-motorické záchvaty, mezi které můžeme zařadit křeče horních a dolních končetin, jimž předchází ztuhnutí celého těla. Spolu se záchvaty se často může objevit ztráta vědomí či neschopnost ovládat močovou a řitní svěrače. Záchvat je vyprovokován abnormální elektrickou aktivitou z určité části mozku, odkud se dále šíří do těla. Nemusí se jednat ale jen o motorické záchvaty, toto onemocnění může doprovázet také narušení kognitivních funkcí, deprese či změny nálad. Patogeneze tohoto onemocnění je nesmírně komplikovaná a ani současné znalosti nestačí k jejímu úplnému pochopení. Předpokládá se, že příčina poškození mozku může nastat již v prenatálním období, jednalo by se v tomto případě o genetické poškození. Příčiny mohou být také infekční, imunitní, metabolické, často jsou spojeny i s dalšími nemocemi, například s nádorovými onemocněními. Je nutno uvést, že léčba spočívá především ve snaze kontrolovat záchvaty. Ačkoliv epilepsii zcela vyléčit nelze, při vhodném užívání léků je i šance na úplné vymizení záchvatů. Antiepileptika se často musí užívat po mnoho let, někdy i celý život (WHO, 2019).



### 2.1.2. Studium účinků CBD při léčbě epilepsie

Většina pacientů kontroluje své záchvaty prostřednictvím antiepileptik, až 70 % jedinců uvádí, že s nimi dosahují vynikající kontroly nad epileptickými záchvaty. Avšak zbylých 30 % pacientů nereaguje na léčbu antiepileptiky adekvátně, a i nadále se potýká s nekontrolovatelnými záchvaty. Existují i pacienti, především děti, jež onemocněli farmakorezistentní epilepsií (TRE), a hrozí jim neočekávané úmrtí při epilepsii. Jedná se především o formy epilepsie známé pod názvem syndrom Dravetové a Lennox-Gastaut syndrom. Díky těmto lidem vzrostl zájem o alternativní způsoby terapie, což byl další krok, který zvedl zájem o studium účinků CBD.

Přesný mechanismus, jak CBD působí proti křečím, není zcela jasný. Předpokládá se, že epilepsie může být vyvolána změnami v mozku, mezi ně můžeme zařadit neurozánět, dysfunkci hematoencefalické bariéry, změny v glutamatergním systému či oxidační stres a modifikace DNA. Infekce a zánět může narušit mozek a hematoencefalickou bariéru tak, že buňky imunitního systému a neuroglie se nekontrolovatelně začnou aktivovat, což může vést k onemocněním, jako je epilepsie. Nejen tyto buňky mohou způsobovat zánět a následné poškození, podílet se na něm může i zvýšená produkce reaktivních forem kyslíku, které aktivují mikroglie a astrocyty a ty následně produkují prozánětlivé cytokiny. Velkou pozornost dostávají vaniloidní receptory (TRPV), zejména vaniloidní kanál 1 (TRPV1), to především díky jejich vysoké afinitě k CBD, dále také adenosinové, opioidní a glycinové receptory (Boleti *et al.*, 2022).

TRPV1 jsou exprimovány v centrální nervové soustavě, astrocytech a mikroglích. Jsou podstatné zejména proto, že gliové buňky jsou zapojeny do vzniku záchvatů. Působí s řadou iontových transportních kanálů. Kanabidiol působí jako antagonist TRPV1, čímž způsobuje desenzibilizaci TRPV1 zodpovědného za migraci iontů, především vápníku, do nitra neuronů. Inhibice tohoto kanálu pak působí protikřečově (Franco *et al.*, 2021).

Mezi další faktory, které mohou způsobovat antiepileptický mechanismus CBD jsou adenosinové dráhy. Adenosin je nukleosid, který působí na své specifické receptory, jejichž aktivace vede ke snížení záchvatů. Má také schopnost ovlivňovat neurotransmitery a neutrofiny v nervovém systému, mezi které patří dopaminové, glutamátové a kanabinoidní receptory. Objevují se také studie, které naznačují, že působení CBD spolu s adenosinem vede k inhibici zpětného vychytávání adenosinu, čímž se zvyšuje jeho hladina v mozku a tím následně dochází ke kontrole záchvatů u syndromů Dravetové a Lennox-Gastaut. Celá úvaha je postavena na principu fungování synaptické štěrbin, která se nachází mezi nervovými spoji.

Díky TRPV1 na ní dochází k depolarizaci, způsobují tedy příliv vápenatých iontů. Nadměrná aktivace aspartátových receptorů (NMDA) pro glutamát vede ke zvýšenému přílivu vápenatých iontů do postsynaptického neuronu, čímž se zvyšuje i jejich hladina, aktivuje se TRPV1 a nastává neuronální smrt. Avšak při použití CBD může nastat jiná situace, zvláště díky jeho hydrofobnímu charakteru. Molekula kanabidiolu interaguje s receptory NMDA a TRPV1, sníží se tím nadměrný příliv vápníku, což zároveň vede k inhibici zpětného vychytávání adenosinu. Neméně významné faktory jsou opioidní receptory a glutamát. Glutamát je důležitý pro správné fungování centrální nervové soustavy. Jeho zvýšená hladina v extracelulárním prostředí v oblastech nervového systému může vést ke snížené pH extracelulárního prostředí. Opioidní receptory jsou na buněčné membráně spřažené s proteinem G, zde CBD působí jako antagonist a zapříčiňuje snížení uvolňování glutamátu. Díky těmto účinkům na receptory umožňuje CBD změny v nervovém systému, které následně přispívají k léčbě (Boleti *et al.*, 2022).

Dříve, než se začalo uvažovat o využití vlastností CBD, se pro léčbu epilepsie využívalo izolované THC z konopí. Na přelomu 70. a 80. let minulého století skupina devíti dospělých lidí s epilepsií souhlasila s pokusem, jehož cílem bylo využití CBD k léčbě tohoto onemocnění. Čtyři z nich perorálně denně požívali 200 mg kanabidiolu, zbytku skupiny bylo podáváno placebo. U jednoho z výše uvedených čtyř pacientů, který pravidelně užíval CBD, došlo k úplnému vymizení záchvatů. Zbývající tři pacienti pocítili alespoň částečné zlepšení. U skupiny, která užívala placebo, nedošlo k žádným kladným změnám. Po tomto experimentu došlo k další řadě studií a pokusů zabývajících se léčbou epilepsie pomocí CBD, nicméně i přes tyto výsledky v roce 2014 Americká akademie neurologie došla k závěru, že údaje nejsou dostatečné pro označení CBD jako vhodnou alternativu pro léčbu tohoto onemocnění.

Zájem o terapeutické použití CBD byl stále rostoucí, zejména díky výborným výsledkům Charlotte Figi, u které se objevil syndrom Dravetové. Jedná se o těžkou epilepsii, která se objevuje již v raném dětství, nejčastěji v prvním roce života. Je spojená se silnými záchvaty, kterými trpěla i Charlotte. Dívka nereagovala na typická antiepileptika, proto se její matka rozhodla o podávání oleje s vysokým obsahem CBD, po němž se její záchvaty zlepšily a dostaly se tak i pod kontrolu. Možná právě i díky Charlotte studia o pozitivním působení CBD při léčení epilepsie nepřestala, ba naopak. Po několika analýzách byla provedena největší průzkumná studie doktora Orrina Devinsky a jeho kolegů, kteří pozorovali účinek CBD oleje u 120 dětí a dospělých s Dravetovým syndromem a farmakorezistentní epilepsií. Prokázalo se významné snížení záchvatů. Zajímavým faktem také je, že 66 % pacientů užívalo spolu s CBD také antiepileptikum klobazam. Díky výsledkům, které tato studie přinesla, a dalším

výzkumům, došlo ke schválení roztoku CBD prodávající se pod komerčním názvem Epidiolex. Tento přípravek se prodává nejčastěji o koncentraci 100 mg CBD/ml a podává se per orálně, užívat jej mohou děti starší dvou let s Dravetové a Lennox-Gastaut syndromem. Tento lék schválil americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA).

Jako každý lék má i kanabidiol nežádoucí účinky. K jejich hlášení došlo nejčastěji po dvou týdnech od začátku užívání léku. Mezi vedlejší účinky pacienti často uváděli sníženou chuť k jídlu, zvýšenou únavu, vyčerpání a zažívací problémy, tyto problémy se vyskytly až u 93 % testovaných lidí. Také se vyskytovala ospalost, která se častěji objevovala u pacientů, kteří zároveň užívali klobazam. Nastaly i vážné nežádoucí účinky, a to zejména zvýšené hladiny jaterních enzymů, kvůli kterým i řada lidí odstoupila ze studie. Tato abnormalita se opět vyskytovala u lidí léčených zároveň CBD a antiepileptiky. Z tohoto důvodu se v budoucnu uvažuje i o studiu účinků CBD na játra a ledviny (Debopam, 2019).

Extrakty s vysokým obsahem kanabidiolu měly u části pacientů slibné výsledky, zejména při snížení frekvence záchvatů, snížení stavů zmatenosti a tím i zlepšení kvality života pacientů. Zlepšení bylo pozorováno alespoň u jedinců, kteří kombinovali CBD s klasickými antiepileptiky, například s valproátem sodným a klobazamem. Mezi další problém patří stále neúplné pochopení farmakokinetiky a primárních mechanismů protizáchvatové aktivity kanabidiolu. Zájem o CBD i přes to zůstává vysoký a v budoucnu se klíčovou vlastností pro uznání tohoto léku může stát například schopnost CBD snižovat degeneraci mozku spojenou se zánětem, který se často u epilepsie vyskytuje (Boleti *et al.*, 2022).

## **2.2. CBD a léčba Alzheimerovy choroby**

Neurodegenerativní choroby často doprovází psychické problémy jako jsou deprese, úzkost či neklid, s čímž souvisí i pokles kvality života. Léčba kanabinoidy momentálně nahrazuje klasické psychotropní léky, případně se užívají současně s klasickou terapií. Byl prokázán jejich pozitivní vliv na cerebrální oběh, působí především antidepresivně, protizánětlivě a současně mírní neklid (Forester *et al.*, 2022).

### **2.2.1. Alzheimerova choroba**

Alzheimerova choroba je jedna z nejnámějších forem demence spojená především se stárnutím. Dle Světové zdravotnické organizace tímto onemocněním trpí 60 – 70 % pacientů s diagnostikovanou demencí, což odpovídá přibližně 40 milionům lidí (WHO, 2018). Jedná se o nemoc, kterou doprovází poruchy paměti, agitovanost, která zahrnuje duševní neklid, podrážděnost, úzkosti, zmatenost. Objevuje se také ztráta komunikačních schopností, atrofie

mozku související s dalšími patologickými změnami, jako je degenerace proteinů a úbytek neuronů. Dále dochází ke změnám struktury a objemu mozku - například ztenčení mozkové kůry. Typickým jevem Alzheimerovy choroby je ukládání patologických bílkovin beta-amyloidu a tau-proteinu. Beta-amyloid způsobuje extracelulární amyloidní plak. Morfologický jev nazývaný se neurofibrilární klubíčko naopak zapřičiňuje tau-protein. Ten má schopnost akumulovat se uvnitř neuronů, umožňuje se vázat na mikrotubuly a skrz ně se spojit s cytoskeletálními komponenty, mitochondriemi a dalšími organelami. Hyperfosforylace je vlastnost tau-proteinu, kvůli které vzniká shluk a vytváří se tím neurofibrilární spleť, dochází k rozpadu mikrotubulů a zbytku cytoskeletu, což narušuje transport živin skrze axon a zhroutí se tím i neurální transportní systém, čímž dochází ke stárnutí nervové soustavy (Outen *et al.*, 2021).

### **2.2.2. Studium účinků CBD při léčbě Alzheimerovy choroby**

V současné době neexistují léky či jiný způsob léčby, kterým by se tato nemoc dala zcela vyléčit. Namísto toho se podávají léky, jež inhibují cholinesterázu nebo acetylcholinesterázu, tím se zvýší hladina acetylcholinu a pacientovi to dává v raných stádiích nemoci možnost oddálit negativní dopady Alzheimerovy choroby, mezi které spadá ztráta pozornosti, paměti, řeči a poznávacích funkcí. Mezi často užívané léky při tomto onemocnění patří donepezil, rivastigmin a galantamin. Pokročilá až pozdní stádia nemoci doprovází hyperaktivita glutamátu, lékaři proto předepisují léky regulující zvýšenou aktivitu této látky, které působí jako antagonisté glutamátových receptorů. Mezi ně můžeme zařadit opět donepezil, který je často užívaný spolu s memantinem.

Potenciál CBD spočívá především v tom, že působí na faktory vyvolávající úzkost a agitovanost, což by pro léčbu mohlo být klíčové, jelikož jedinci, kteří onemocněli Alzheimerovou chorobou velmi často doprovází pocit zmatenosti, podrážděnosti a úzkostné stavy. Dle několika studií působí CBD synergicky s inhibitory acetylcholinesterázy. Váže se na tento enzym, čímž zabraňuje tvorbě beta-amyloidu a zároveň zvyšuje hladinu acetylcholinu. Oproti typickým lékům kanabidiol navíc působí neuroprotektivně. Studie autorů Outen *et al.* (2021) předpokládá, že CBD moduluje své účinky pomocí serotonergního systému. Kanabidiol je tedy schopen zvýšit hladinu tryptofanu. Tryptofan je esenciální aminokyselina, která slouží jako prekurzor mnoha metabolitů, u této nemoci nás zajímá zejména tvorba neurotransmiteru serotoninu. Zvýšená degradace tryptofanu je mimo jiné spojena se zánětlivými onemocněními, mezi které patří i Alzheimerova choroba, čemuž je CBD schopen zabránit. Jestliže dojde ke zvýšené degradaci tryptofanu, sníží se i hladina serotoninu, následkem čehož mohou u pacientů

nastat poruchy chování spojené se značnými změnami nálad. Kromě toho, že CBD pomáhá nemocným s úzkostí, bolestí a nespavostí, navíc omezuje i produkci mikroglií a cytokinů, čímž zabrání rozšíření neurozánětu. Neuroprotektce kanabidiolů neméně souvisí i se snížením tumor nekrotizujícího faktoru- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), inhibicí glutamátu, inhibicí hyperfosforylace tau-proteinu a vychytáváním volných radikálů, s čímž se pojí i ochrana před oxidačním stresem (Outen *et al.*, 2021).

Anxiolytickým účinkem kanabidiolu se zabývá doktorka Staci Gruber. Věnuje se výzkumu o účincích konopí na psychiatrické poruchy od roku 2008. Pracuje v psychiatrické léčebně McLean Hospital, která sídlí ve státě Massachusetts, kde probíhala i její poslední studie zabývající se léčením úzkostí spojených s Alzheimerovou chorobou. Studie trvala 8 týdnů a pacientům byl podáván sublingvální přípravek z CBD dvakrát denně. Jejím cílem bylo sledovat pokles úzkostných stavů a výskyt nežádoucích vedlejších účinků. V současné době výzkum stále probíhá, ale průběžné výsledky naznačují, že již během prvních 4 týdnů užívání přípravku u dospělých pacientů dochází k výraznému zlepšení nálady a kvality života. Dává to tedy naději nejen pro rozšíření možností léčby úzkosti, ale i snadnější život pacientů a jejich pečovateli (McManus *et al.*, 2021).

Během posledního desetiletí došlo k legalizaci užívání přípravků z kanabidiolu ve většině států Evropské unie, jako poslední se přidala v květnu roku 2021 Slovenská republika. V České republice i Polsku došlo k tomuto kroku již v listopadu 2017. Ačkoliv jsou produkty na bázi CBD v Polsku dovoleny již pár let, k významnějším průzkumům došlo až v červnu 2020. Tato online studie se zajímala především o pečovatele jedinců s Alzheimerovou chorobou. Ač pečovateli nejsou lékaři, velmi často podávají svým pacientům CBD i bez předešlé konzultace s doktorem.

Průzkumu se zúčastnilo 73 pečovateli, z nichž 96 % tvořily ženy převážně s vysokoškolským vzděláním. Dotazník obsahoval několik otázek týkajících se zejména postojů a přesvědčení pečovateli ohledně CBD oleje. Výsledky ukázaly, že většina pečovateli přípravkům z kanabidiolu věří, neboť je považují za kvalitní alternativu klasických léků, které mají často nepříznivé vedlejší účinky. 68 pečovateli uvedlo, že pozorují pozitivní účinky při zvládnání symptomů Alzheimerovy choroby, zbylých 5 velké rozdíly nezaznamenali. Problém vidí převážně v ceně CBD oleje, jelikož se jedná o doplněk stravy pojišťovna ho neproplácí. Také mnozí uvedli, že se jim mnohdy nedostalo pochopení ze strany lékařů (Leszko and Meenrajan, 2021). Doktor Haggai Sharon se svými kolegy uvedl, že lékaři, kteří nemají předešlé zkušenosti s předepisováním konopí, považují tuto látku za obávanou. Svými postoji k CBD se liší lékaři, kteří se již setkali s pozitivními účinky CBD, podporují přístup pečovateli

k této alternativní metodě a sami jej předepisují (Sharon *et al.*, 2018). Vzhledem k nízkému počtu respondentů jsou si výzkumníci vědomi, že získané informace nejsou dostatečné a v brzké době se chtějí zaměřit na rozšíření studie (Leszko and Meenrajan, 2021).

Vzhledem k tomu, že FDA v současné době neschválila žádnou léčbu behaviorálních symptomů spojených s Alzheimerovou chorobou, zdá se být podávání kanabidiolu jednou z možností účinné alternativy. Všudypřítomnost CBD v produktech přirozeně navádí k jeho zkoumání a snaze udržet krok se současným vývojem v jeho používání. Má slibnou budoucnost nejen v léčbě neuropsychologických komplikacích, ale i těch kognitivních. Kromě toho existují i důkazy, že reguluje různé neurotransmitery, mezi které patří například serotonin. Je však stále potřeba provést další studie, které by objasnily regulaci CBD vůči nervovým růstovým faktorům, neurotransmiterům a elektrofyziologické aktivitě (Li *et al.*, 2020).

### **2.3. CBD a léčba schizofrenie**

Bohužel se stále častěji setkáváme s vedlejšími účinky dostupné terapeutické strategie pro léčbu schizofrenie. Pacienti uvádí, že jim neposkytuje adekvátní úlevu a považují ji za neúčinnou, tento fenomén je označován jako schizofrenie rezistentní na léčbu. I proto se antipsychotický potenciál CBD stále více uplatňuje při léčbě tohoto onemocnění.

#### **2.3.1. Schizofrenie**

Schizofrenie je jednou z nejzávažnějších duševních poruch. Jedná se o neuropsychiatrickou poruchu, která postihuje přibližně 1 – 2 % světové populace (Renard *et al.*, 2017). Mezi příznaky schizofrenie můžeme zařadit halucinace a bludy, které nejvíce ovlivňují smysly, zejména sluch a zrak. Dalšími příznaky doprovázející nemocného jsou apatie, deprese, poruchy paměti a oslabení vůle. Příčiny vzniku tohoto onemocnění nejsou zcela objasněny, pravděpodobně jsou ale vyvolány větším množstvím podnětů, mezi které spadá genetická predispozice i psychosociální faktory. Nejnovější hypotézy přisuzují původ také poruchám v dopaminových signálních drahách, tj. nadměrnou aktivitou mezolimbického systému, na které se v současnosti zaměřuje i farmakoterapie (Gururajan and Malone, 2016). Kromě přenosu dopaminových drah může dojít také ke strukturálním abnormalitám v nucleus accumbens, který je součástí ganglií koncového mozku a prefrontální korové oblasti mozku. Tyto neurální části se podílejí na regulaci emocí a kognitivního chování, jejich narušením může dle studií dojít k patologickým stavům spojených se schizofrenií (Renard *et al.*, 2017).

### 2.3.2. Studium účinků CBD při léčbě schizofrenie

Možností léčby schizofrenie je mnoho. Vzhledem k nejasnému původu onemocnění dochází často ke kombinaci farmakoterapie spojené s psychoterapií. Antipsychotická farmakoterapie ovlivňuje dopaminové signální dráhy, čímž způsobuje i časté vedlejší účinky spojené s narůstající váhou a poruchou motoriky. Takto například funguje momentálně nejužívanější lék s názvem Amisulprid (Renard *et al.*, 2017). Na rozhraní 50. a 60. let minulého století byla vyvinuta spousta léků, jejichž výhodou byla především nízká cena. Nevýhodou těchto léků však byly velmi silné doprovodné nežádoucí účinky. Mezi tyto léky patří Tisercin, Plegomazin či Haloperidol. Na přelomu nového tisíciletí vědecké skupiny přišly s objevem nových léků, které napomáhaly nejen s apatií a nevolí, ale navíc neměly tak velké nežádoucí účinky. Pacienti je dokonce mohou užívat nejen ve formě tablet, ale i kapek či injekcí. Do této skupiny léku můžeme zařadit Olanzapin a Risperidon (Jarolímek, 2021).

Schizofrenie je často spojována s nedostatkem dopaminu. Tento neurotransmitter podmiňuje správnou funkci mezolimbické dráhy. Tyto dráhy transportují dopamin do nucleus accumbens a amygdaly. Četné průzkumy naznačují, že vzhledem k tomu, že obě tyto části mozku hrají roli v ovládání emocí, je pravděpodobné, že mezolimbický systém vytváří deprese a pocit závislosti (Blaess *et al.*, 2020). O účincích CBD na tyto dráhy se vedou neustálé diskuze, nejnovější studie však naznačují, že CBD může účinně působit na mezolimbický dopaminový přenos, přesněji na dopaminový receptor D2. Tento přenos souvisí se změnami chování, jelikož působí převážně v oblasti amygdaly a hipokampu. Bylo prokázáno, že účinky CBD jsou velmi podobné léku Haloperidol, CBD dokáže koordinovat zvýšenou lokomotoriku pacientů a narozdíl od tohoto antipsychotika se při podání nedostavily žádné vedlejší účinky. (Renard *et al.*, 2017).

Vzhledem k fenoménu známého jako schizofrenie rezistentní na léčbu (TRS) se skupiny vědců snaží četnými studiemi prokázat, že CBD by bylo vhodnou náhradou antipsychotik. Již v devadesátých letech minulého století se mladá dívka s TRS dobrovolně zúčastnila výzkumu spojeným s alternativním užíváním CBD. Čtyři týdny dívka užívala 1500 mg CBD denně, následně 4 dny nahradila CBD placebem a poté zakončila léčbu Haloperidolem. V průběhu těchto týdnů se u pacientky neobjevily vedlejší účinky, dokonce se její stav zlepšil. Bohužel následná studie, která probíhala obdobně, zúčastnili se jí 3 muži s TRS, neměla takový úspěch. Pouze u jednoho muže se dostavilo částečné zlepšení, ostatním se stav, pravděpodobně i z důvodu vysazení léků, zhoršil. Následné studie aktivně probíhaly až do roku 2013. Nejvýznamnější z nich byla klinická studie zabývající se účinkem CBD na kognitivní funkce

u schizofreniků. Tento výzkum trval 6 týdnů a vybráno do něj bylo 36 pacientů s rezistencí na typické léky. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin a užívali 600 mg CBD či placebo denně. Bohužel se opět nedostavilo očekávané zlepšení kognitivních vlastností, avšak za pozitivum alespoň můžeme považovat zmírnění stavů halucinací a bludů (Gurujan and Malone, 2016). Přes neúspěchy v předešlých studiích bylo provedeno srovnání léčby kanabidiolem a antipsychotikem Amisulpridem. Nicméně i tento výzkum nevedl k významnému objevu. Poukázal pouze na fakt, že je CBD stejně účinné jako zmíněné antipsychotikum, avšak nezpůsobuje nepříznivé vedlejší účinky spojené například s narůstající hmotností, jak je tomu u Amisulpridu.

Problémem studií je zejména malý počet účastníků, krátká doba trvání analýz a malý počet vzorků. Mimo jiné by bylo zapotřebí se zaměřit nejen na klinické výsledky, nýbrž i na farmakokinetiku s ohledem na strukturu mozku a signalizaci neurotransmiterů. K roku 2020 byly známy čtyři velké výzkumy týkající se účinnosti a bezpečnosti CBD, které stále probíhají (Kopelli *et al.*, 2020).

## **2.4. CBD a léčba insomnie**

Již dlouho se předpokládá, že konopí podporuje rychlejší nástup spánku. V dnešní době je marketingový trh přehlcen informacemi o pozitivních účincích CBD na klidný a nerušený spánek. Nicméně výzkum účinků konopí na cirkadiální rytmus se zdá poněkud omezený (Kesner and Lovinger, 2020). Jako celek však studie naznačují jistý potenciál CBD jako možné terapie insomnie, poruch dýchání ve spánku či syndromu neklidných nohou (Kaul *et al.*, 2021).

### **2.4.1. Insomnie**

Nejen délka, ale i kvalita a načasování spánku jsou pro lidský organismus velmi důležité. Zdravý a dostatečný spánek je základní fyziologickou funkcí, jenž podporuje správnou činnost metabolického, kardiovaskulárního, dýchacího či imunitního systému. Dále je také spojen s našimi emocemi, psychickým zdravím, výkonností i duševní pohodou. Nekvalitní spánek či jeho nedostatek může zapříčinit mnoho problémů v našem těle. Existují dvě fáze spánku, REM a non-REM, které se během cyklu střídají. Obě tyto části jsou regulovány neurony především v hypotalamu. Tato oblast je regulována neurotransmitery galaninem a kyselinou  $\gamma$ -aminomáselnou. Non-REM spánek je považován za ten pomalejší, nastává například při stavu usínání. REM fáze spánku, kterou také můžeme nazvat jako rychlý pohyb očí, je hlubší a dochází při ní ke snění (Chen *et al.*, 2018).



Insomnie neboli nespavost, je rozšířené onemocnění, které je příčinou mnoha zdravotních problémů. Může se objevit jako chronické onemocnění, častěji doprovází psychiatrické či jiné zdravotní stavy. O chronické insomnii se bavíme, dochází-li k potížím s usínáním nebo problémem s udržení spánku alespoň třikrát za noc v jednom týdnu po dobu minimálně tří měsíců. K přetrvávání tohoto onemocnění mají větší sklony ženy a lidé ve vyšším věku. Nejčastější příčinou je denní porucha společenského života, profese, spojené například se stresem či vícesměnným provozem, tyto příčiny samozřejmě léčit nelze. Pokud insomnie přetrvává delší dobu, hrozí pacientovi poruchy spojené s kardiovaskulárním systémem, nástup demence a především deprese.

#### **2.4.2. Studium účinků CBD při léčbě insomnie**

Náš cirkadiální systém dle některých studií ovlivňuje endokanabinoidní systém, resp. endokanabinoidy. Pro pochopení účinku CBD na spánek se využilo modelů hlodavců, kterým byl odebírán v určitý čas mozkomíšní mok ze specifické části mozku kmene. Zjistilo se, že mozkomíšní mok obsahuje endogenní kanabinoid anandamid, jehož hladina se neustále mění. Ke sníženým hodnotám anandamidu dochází při spánku, ke zvýšení při probouzení a bdění. K analýze byla využita vysokoúčinná kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie. Tato studie naznačuje, že předpoklad o vlivu endogenních kanabinoidů je správný. Vědci také přišli s objevem, že dva nejvýznamnější endokanabinoidy, anandamid a 2-arachidonoylglycerol, pravděpodobně působí protichůdně, anandamid podporuje spánek, zatímco 2-arachidonoylglycerol může podporovat bdění (Kesner and Lovinger, 2020).

Většina studií účinku CBD na insomnii vznikla na základě špatného snášení léků, přičemž lék na nespavost je poměrně jednoduchý, cílem je především vylepšit spánkovou hygienu. Pacientům často dopomáhají farmakoterapie i psychologické terapie, užívají se nejčastěji antidepresiva, popř. anxiolytikum benzodiazepin. Jejich používání doprovází řada vedlejších nežádoucích účinků spojené nejčastěji s kognitivními poruchami. Naopak je někdy jejich efekt až příliš velký a navozují pacientům pocit nedostatku spánku, resp. neustálé únavy, čímž zhoršují schopnost vykonávat denní činnosti (Suraev *et al.*, 2020).

Doposud se jen nízký počet výzkumů zabývá čistě účinkem CBD, zaznamenány byly především výzkumy hodnotící účinky kombinace THC a CBD, jelikož každý z nich má různý efekt. Samotné CBD nemá velký vliv na non-REM fázi, avšak pozitivně ovlivňuje poruchy v REM fázi. Samotné THC je schopno zkrátit dobu usínání, na druhou stranu dlouhodobě může působit protichůdně, a nakonec i snížit kvalitu celkového spánku. Proto kombinace CBD

užívaného s THC zatím vykazuje největší úspěch. Největší přínos je pozorován u přípravku Sativex. Jedná se o oromukosální sprej obsahující podíl THC a CBD v poměru 1:1, nejčastěji 2 mg každé složky. Lidé trpící insomnií zapříčiněnou především bolestí zaznamenali zlepšení spánku, po užívání Sativexu hlásí úlevu od bolesti a zmírnění dalších chronických příznaků (Kaul *et al.*, 2021). V komerčně prodávaných přípravcích, jako je například CBD olej, se vyskytuje spolu s kanabidiolem také určité množství THC, většinou se jedná okolo <0,3 % THC. Proto během další studie, při které se hodnotil efekt inhalování konopí s velkou převahou CBD, došlo k závěru, že způsobená ospalost je spíše zapříčiněna stopovým množstvím stále se vyskytujícího THC v přípravku. Toto množství činilo 3,7 mg, což odpovídá přibližně také koncentraci THC v komerčně prodávaných produktech. Není však známo, zda takto nízká dávka sama o sobě stačí k vyvolání ospalosti či je THC schopno s CBD působit synergicky (Kesner and Lovinger, 2020).

V srpnu roku 2019 výzkumný ústav Woolcock Institute of Medical Research v Sydney poprvé využil elektroencefalografii (EEG) k vyhodnocení spánku a mozku u 20 lidí ve věku 35-60 let trpící chronickou insomnií. Zároveň byl sledován efekt užívání perorálního přípravku ETC120 obsahujícího 10 mg THC a 200 mg CBD na délku spánku a pocit po probuzení. Tento poměr byl určen především z důvodu, aby THC nevyvolalo subjektivní účinky drogy nebo intoxikaci, které by mohly narušit navození spánku. Jedná se o zaslepenou studii, což znamená, že vybraní účastníci dostanou pouze placebo. Účastníci museli podstoupit vstupní screening, vyzkoušení čepice s EEG senzorem, vyplnit dotazník k určení příčiny nespavosti, vést si spánkový deník a nosit na zápěstí zařízení, které je schopno monitorovat spánek. Účastníci byli poučeni, že přípravek musí užívat hodinu před chystaným spánkem, který proběhne ve výzkumném ústavu v Sydney. Během něj budou pomocí EEG výzkumníci zaznamenávat kvalitu, a především fáze spánku REM a non-REM. Tato studie k dubnu 2022 stále probíhá a výsledky nejsou zatím veřejně známé (Suraev *et al.*, 2020).

Dle dosavadně získaných poznatků se dá usoudit, že endokanabinoidy, příjem CBD a dalších kanabinoidů výrazně ovlivňují spánkovou neurofyzilogii. Nespavost je častým problémem, se kterým se setkává stále více lidí. Vzhledem ke nepřetržitě se zvyšující poptávce po konopných přípravcích je pochopitelné, že budou nezbytné další klinické studie. Nejen pro pochopení a potvrzení účinku, nýbrž i k prohloubení znalostí o spánku a bdění. CBD je obrovským kandidátem pro léčbu této nemoci (Kesner and Lovinger, 2020).

### **3. Využití CBD při léčbě onemocnění kožní soustavy**

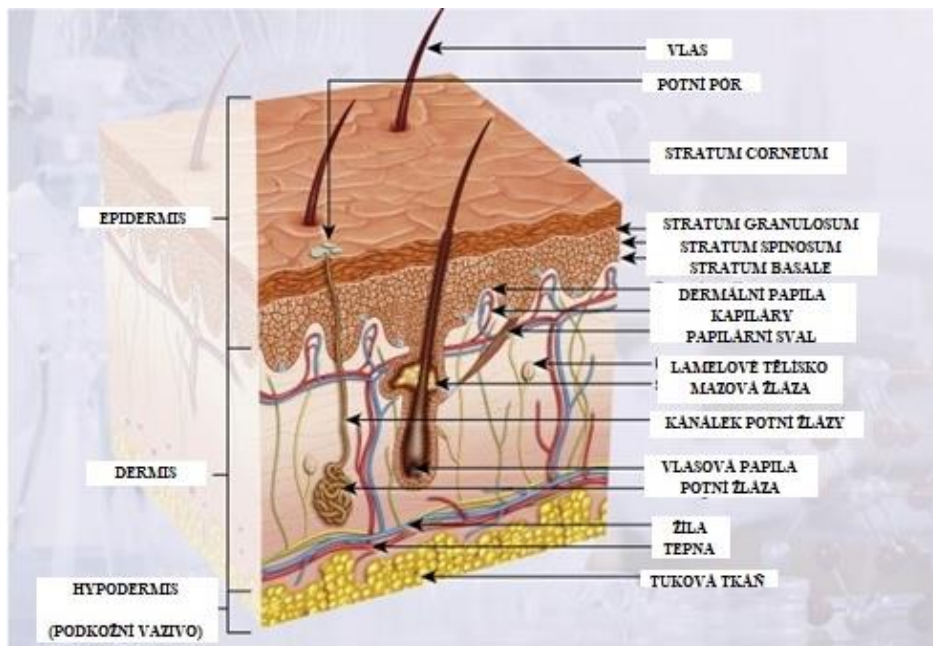
Kůže je největším orgánem našeho těla a zájem o využití CBD na léčbu kožních onemocnění je značný. Zejména díky účinnosti CBD při regulaci zánětu, neboť CBD má lipofilní charakter, který souvisí s rychlou distribucí do nebo skrz kůži, dále vykazuje antioxidační a antibakteriální účinky. Výhodou této alternativní léčby je i velké množství způsobů podávání, přípravky mohou být aplikovány orálně, parentálně či jako gel pro lokální aplikaci. CBD se využívá k léčení akné, psoriázy, známé pod českým názvem lupénka, či atopické dermatitidy (ekzému), uplatnění ale také nachází při léčbě hojení kožních ran (Vanti *et al.*, 2021).

#### **3.1. CBD a hojení kožních ran**

Řada studií se zaměřuje na nalezení nových možností pro rychlejší, kvalitnější, účinnější a především levnější léčbu ran. Nynější postupy se zabývají především reparací rány, nikoliv obnovením integrity tkáně. Pro většinu pacientů je také důležitá výsledná estetika zahojené rány, resp. vznik jizev, na což momentální léčba takřka nebere ohled. Cílem studií je přijít s takovou alternativou, která bude schopna skloubit vysokou účinnost léčby, obnovit poškozené buňky bez jizvení a snížit náklady na zdravotní péči. CBD se ohledem na jeho vlastnosti zdá být skvělou alternativou pro hojení a regeneraci kožních ran (Tottoli *et al.*, 2020).

##### **3.1.1. Kožní rány**

Kůže je jeden z nejdůležitějších orgánů v lidském těle, jelikož se jedná také o největší orgán, který tvoří asi 16 % tělesné hmotnosti, je zodpovědný za řadu fyziologických funkcí. Můžeme ji rozdělit na tři vrstvy, kdy nejzvnějšší je epidermis. Tato vrstva obsahuje keratinocyty, což jsou buňky produkující keratin, a také melanocyty, obsahující melanin. Další vrstvou je škára (dermis), kterou následuje podkožní vazivo (hypodermis), jež slouží jako hlavní zásobárna vody. Toto rozdělení můžeme vidět na obrázku 3, kde je znázorněno schéma průřezu kůži. Mimo buňky kůže obsahuje také přídavné orgány, a především četné smyslové receptory, díky kterým jsme schopni vnímat okolí. Hlavní funkcí kůže je ochrana vůči zevním škodlivým vlivům, např. proti mikroorganismům, záření atd. Přispívá k udržení tělesné teploty, především pomocí vlasů a chlupů, a je schopna výborně absorbovat lipofilní látky, které jsou hlavní částí terapeutických sloučenin (McKnight *et al.*, 2022).



Obrázek 3: Schéma kůže (upraveno dle Mathes et al., 2014)

K poškození kůže může dojít mnohými příčinami, mezi které můžeme zařadit úrazy, vnější faktory, např. popáleniny, řezné rány, souviset mohou také s dalšími onemocněními, jako je diabetes mellitus, cévní choroby a další patologické stavy. Dle průběhu hojení rány je lze rozdělit do dvou skupin, to na akutní nebo chronické rány. Akutní rány se hojí příznivě, poměrně i rychlým reparačním procesem. U akutních ran, na rozdíl od chronických, dochází k obnovení funkční orgánové integrity. Chronické rány velmi často doprovází přetrvávající zánět, hromadí se v nich mikroorganismy, zvyšuje se množství proteáz z důvodu aktivace cytokinové kaskády, což vede k rozšíření zánětu. Mnohdy se jedná o vředy, zejména cévní, diabetické a tlakové. V ideálním případě dochází u ran k návratu fyziologické funkce bez trvalých následků. Nicméně rány bychom měli posuzovat nejen dle způsobu hojení, ale také podle jejich příčiny, rozsahu, vzhledu spodiny, hloubky a celkového vlivu na stav pacienta.

Hojení ran patří k nejsložitějším procesům, které v lidském těle probíhají, zahrnují velké množství procesů a dělí se na několik fází. Cílem je obnova integrity a homeostázy tkáně. Do procesu hojení rány se zapojuje nejen koagulační kaskáda, ale také řada buněk, jako jsou fibroblasty, keratinocyty, endotelové buňky a buňky imunitního systému, nejvíce se uplatňují neutrofilů, lymfocytů a monocytů.

První fází hojení je zánětlivá, resp. čistící fáze. Ta nastává ihned po poranění aktivací koagulační kaskády, zánětlivé dráhy a buněk imunitního systému. Hlavním cílem je zabránění velké ztráty tělních tekutin, především krve, a vzniku infekce. K zástavě krvácení, tj. k hemostáze, dochází vznikem stabilního trombu, který je následně doplněn fibrinovou

matrix. Poté nastává druhá fáze, která se nazývá granulační. Aktivuje se komplementární systém, a to v důsledku degranulace trombocytů a uvolnění produktů bakteriálního rozkladu. Všechny tyto reakce koordinují makrofágy, které produkují růstový faktor pro fibroblasty a endoteliální buňky. Díky tomuto faktoru se vytváří kolagenní vlákna, která jsou základem k regeneraci poškozeného epitelu. Zároveň tuto fázi doprovází i následná část hojení nazývaná se epitelizace, kdy dochází k migraci keratinocytů v granulační tkáni, která se nachází mezi spodní a okrajovou částí rány. Tyto buňky směřují k bazální vrstvě, kde jsou ukotveny další keratinocyty, díky tomuto procesu nastává obnovení fyziologických vlastností tkáně. K obnově epiteliální tkáně dochází v rámci dvou až deseti dnů, remodelace začíná tři týdny po poranění a trvat může déle než rok (Tottoli *et al.*, 2020).

### **3.1.2. Studium účinků CBD při léčbě kožních poranění**

V současné době existuje řada možností, jak léčit rány a urychlit jejich hojení. Využívá se léčba kmenovými buňkami, růstové faktory, genová terapie, ale také biomateriály, které lze aplikovat přímo na ránu, což urychlí regeneraci, nebo nepřímo, kdy nastane změna prostředí rány a hojení. Mohou být syntetického i přírodního původu. Mezi syntetické můžeme zařadit polykaprolakton, kyseliny polyglykolovou nebo kyselinu polymléčnou, využívají se především k výrobě hojivých folií. Přírodní biomateriály, jako je kolagen, fibrin, fibroin, kyselina hyaluronová či želatina v poslední době nahrazují syntetické materiály. Jejich výhodou je, že se již vyskytují přirozeně v těle v extracelulární matrix a mají tak výborné mechanické vlastnosti. Nevýhoda však je v jejich rychlé degradaci kolagenázou, proteázami a dalšími enzymy (Tottoli *et al.*, 2020).

Byl vytvořen hydrogelový obvaz obsahující CBD, zinečnaté ionty a jako základ byl použit alginátový polymer. CBD je schopen působit na kanabinoidní receptory a TRPV, je zdatný ve snížení uvolňování prozánětlivých cytokinů, jako je interleukin-12, interleukin-6 a tumor nekrotizující faktor- $\alpha$ , zároveň má schopnost vylučovat volné radikály, čímž působí protizánětlivě. Zinek, jakožto stopový prvek v lidském organismu, působí jako kofaktor velkého množství reakcí probíhajících v těle, především v těch, které se účastní hojení ran. Má výborné antibakteriální vlastnosti, podporuje angiogenezi, díky čemuž je již v současné době součástí obvazových materiálů.

Alginát-Zn hydrogel obsahující CBD (CBD/Alg-Zn) byl hodnocen na základě chemické struktury, schopnosti absorpce tekutin a uvolnění zinečnatých iontů a CBD, tepelné stability, mechanických vlastností a bobtnacího poměru. Jeho vlastnosti se studovaly na endoteliálních buňkách pupečnickové žíly a myších embryonálních fibroblastových buňkách. Příprava

hydrogelu probíhala tak, že CBD se rozložilo v ethanolu a byly vytvořeny čtyři roztoky o různých koncentracích. Alginát sodný, který se smíchal s deionizovanou vodou, byl následně obohacen již připravenými roztoky CBD a síranem zinečnatým, čímž se kanabidiol začlenil do zesíťovaného hydrogelu alginátu a zinečnatých iontů. Následně byly vzorky lyofilizovány, aby je bylo možno využít pro následující testy. Nejvíce sledovanou vlastností byla antioxidační kapacita a antibakteriální aktivita. Ke stanovení antioxidační aktivity byl použit DPPH test. Všechny hydrogely působily antioxidačně, se zvyšující koncentrací CBD dokonce i vzrostla míra vychytávání volných radikálů. Tento fakt je velmi důležitý, vzhledem k tomu, že volné radikály mohou cílit a poškodit DNA a proteiny ve tkáni, tím i výrazně omezit regeneraci. Ke studiu antibakteriální aktivity byly využity vzorky hydrogelu, které byly obohaceny o bakteriální suspenze *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli*, následně byly inkubovány 24 hodin a pro kontrolu bakteriostatických vlastností bylo použito Luria-Bertani medium. Ve srovnání s kontrolní skupinou a hydrogely obohacené o zinek či směs zinku a CBD, došlo k tomu, že počet kolonií byl výrazně vyšší u kontrolní skupiny než ve skupině s CBD/Alg-Zn či v alginátu obsahující pouze zinek. Se zvýšenou dávkou CBD byla i míra bakteriostatické aktivity vyšší než ve zbývajících skupinách, proto je antibakteriální aktivita připisována hlavně zinečnatým iontům.

Hydrogely vykazovaly také skvělý bobtnací poměr, netoxicitu, tepelnou stabilitu i dobrou biokompatibilitu. Současně bylo zjištěno, že hydrogely podporují i ukládání kolagenu, tvorbu granulační tkáně a také přispívají k tvorbě či obnovení krevních cév. Tato studie poukázala na fakt, že kombinace CBD a zinku vykazuje jeden z nejlepších účinků na hojení ran a uplatnění tohoto hydrogelu je velmi pravděpodobné převážně u výroby multifukčních obvazů na rány (Zheng *et al.*, 2021).

### **3.2. CBD a léčba *acne vulgaris***

Pacienti s kožními onemocněními, mezi které patří i *acne vulgaris*, se velmi často obrazejí na přípravky rostlinného původu. Typická perorální antibiotika či hormonální terapie s sebou mohou nést doprovodné nežádoucí účinky, jako je rezistence na antibiotika, zvýšení tělesné hmotnosti a změny nálad. Současně je tato léčba finančně náročnější než léčba rostlinnými přípravky. Využití CBD by díky jeho antioxidačním, antibakteriálním a protizánětlivým vlastnostem mohlo vést k novým cíleným terapiím *acne vulgaris*.

### 3.2.1. *Acne vulgaris*

Mezi nejznámější a nejčastěji se vyskytující kožní onemocnění, kterému čelí nejen mladiství, nýbrž i dospělí lidé, řadíme *acne vulgaris*. U dospívajících se objevuje nejčastěji vlivem změn hormonálních hladin, u dospělých, především u žen, je převážně spojeno s menstruačním cyklem a těhotenstvím, které opět doprovází výkyvy hladin hormonů. Postihuje oblasti bohaté na folikuly mazových žláz, nejčastěji se objevuje na tvářích, zádech a v oblasti dekoltu. Rozvoj tohoto onemocnění souvisí se zvýšenou tvorbou mazu, zánětlivým mechanismem, nežádoucí proliferací sebocytů a také s přítomností bakterií. Mikrobiom kůže je bohatý na nejrůznější bakterie, za zmínku stojí *Cutibacterium acnes* (dříve *Propionibacterium acnes*) a rod *Staphylococcus* spolu s *Corynebacterium*, i když jsou součástí normální lidské flóry, jsou detekovány v lézích akné. Příčiny vzniku jsou také přisuzovány špatné stravě, vysoké tělesné hmotnosti, dědičnosti, endokrinním poruchám, stresu a psychické nepohodě (Masoud *et al.*, 2022).

Mechanismus tvorby akné není stále zcela objasněný, ale předpokládá se, že nejčastější kritický faktor je nadprodukce mazu. Kožní maz je nažloutlá tekutina, která se skládá z mnoha složek. Největší zastoupení mají triacylglyceridy (až 41 %), dále se v mazu vyskytují voskové estery, skvalen a mastné kyseliny, kdy jedinečnou pro lidský druh je kyselina sapienová. Kožní maz je produkován mazovými žlázami a uvolňuje se do vlasového folikulu. Maz zvyšuje svou produkci především v pubertálním období, kdy je regulován převážně testosteronem a dihydrotestosteronem, což jsou pohlavní hormony patřící mezi androgeny. Lidé s nízkými hladinami androgenů mají akné jen zřídka, naopak jedinci, kteří trpí onemocněními způsobující vysoký androgenní stav jsou ke vzniku akné náchylnější. Tvorba akné je zahájena vytvořením mikrokomedonů, což je zapříčiněno již zmíněnou zvýšenou produkcí kožního mazu. Mikrokomedony jsou prekurzorem komedonů neboli černých teček, papul a pustul, tj. vezikula či puchýřky s hnisavým obsahem.

Akné také může vzniknout hyperkeratinizací. Vysoká reprodukce, růst a akumulace kožních buněk ve vlasovém folikulu je důsledkem nadprodukce mazu. Toto zvýšené množství buněk i mazu je následně schopno se hromadit v mikrokomedonu, současně zamezuje odumřelým kožním buňkám opustit pór vlasového folikulu, čímž dojde k ucpání vlasového folikulu a vzniku viditelných komedonů.

Mikroorganismy svou přítomností napomáhají v zánětlivé fázi akné. *Cutibacterium acnes* je aerotolerantní anaerobní bakterie, která se vyskytuje pouze ve spojení s kožním mazem, resp. ke zvýšení jejího počtu dochází, jakmile dozrají mazové žlázy, tím se zintenzivní

i produkce mazu. Je schopna uvolňovat enzymy, lipázy a chemotaktické faktory, rovněž produkuje i prozánětlivé mediátory. Nepřímou cestou je tato bakterie schopna zesílit produkci interleukinů, čímž napomáhá ke vzniku zánětu a komedonů (Shannon, 2020).

### **3.2.2. Studium účinků CBD na léčbu *acne vulgaris***

Možností léčby je v současné době několik. Nejvíce se využívá lokální a systémová terapie, případně fyzikální léčba. Mezi nejúčinnější lokální prostředek řadíme benzoylperoxid, který je volně prodejný ve formě mýdel, krémů, gelů či pleťové vody, jenž mají různé koncentrace účinné látky. Další hojně užívané lokální prostředky jsou topické retinoidy, mezi které patří adapalen a tretinoin, jenž se prodává jako gel pod názvem Retin-A Micro. Jak benzoylperoxid, tak topické retinoidy léčí existující léze a jsou účinné pro léčbu. Nicméně jejich nežádoucí účinky jsou velké, může dojít k podráždění a vysušení kůže, jsou schopné vyvolat dermatitidu, která je spojena s pocitem pálení, suchostí a olupováním kůže, tretinoin je dokonce fotolabilní, což omezuje jeho užívání.

Systémová terapie, mezi kterou zahrnujeme antibiotika a hormonální léčbu, se zahajuje u středně těžkých až těžkých forem akné. Mezi nejčastěji užívaná antibiotika patří tetracyklin, doxycyklin a minocyklin. I když je jejich účinek vysoký, nesou s sebou řadu nežádoucích potíží, zejména podráždění gastrointestinálního traktu, vaginální kandidózu, minocyklin může způsobit i ukládání pigmentů v kůži, zubech a na sliznici, hrozí také vznik autoimunitní hepatitidy. Současně antibiotika nepůsobí pouze na *Cutibacterium acnes*, ale také na stafylokoky osídlující dutinu ústní a kůži, což může způsobovat časně infekce horních cest dýchacích. Nejčastěji předepisovanou hormonální léčbou je orální hormonální antikoncepce, která zabraňuje působení androgenů na mazovou žlázu, čímž dokáže snížit vznik komedonů, papul a pustul. Nicméně, stejně jako systémová antibiotika, tak i hormonální léčba má četné množství nežádoucích účinků, např. negativně působí na pohybový aparát, centrální nervový systém, sliznici anebo oči, avšak mnohdy tyto vedlejší účinky odezní po vysazení těchto léků (Rathi, 2011).

Vzhledem k obrovskému množství vedlejších účinků, které doprovází klasická léčba, se pacienti často přiklání k přírodním alternativám. Současně se vědecké skupiny snaží více cílit na příčiny způsobující akné, především se snaží zabránit nadprodukcí mazu a nežádoucí proliferaci sebocytů. Prokázané protizánětlivé účinky, podpora růstu a diferenciací kožních buněk byla u CBD prokázána již dříve. Jednoznačně se potvrdilo i zjištění, že lidské sebocyty mají funkčně aktivní endokanabinoidní systém, resp. četnou expresi CB1 a CB2 receptorů, jež hrají klíčovou roli v regulaci produkce mazu. V mazových žlázách jsou produkovány



endokanabinoidy anandamid a 2-arachidonoylglycerol, které indukují diferenciaci sebocytů. Kanabinoidy aktivací receptoru CB2 ovlivňují sebocyty, ty jsou pak schopné inhibovat lipogenní působení kyseliny arachidonové a testosteronu, čímž zabrání zvýšené sekreci mazu. Skupina autorů Oláh *et al.* (2014) se rozhodla o hlubší prozkoumání účinků CBD, kterých by se dalo využít k léčbě akné. Zabývali se především působením CBD na lidskou mazovou žlázu. K výzkumu využili izomer (-)-CBD, který je izolovaný přímo z konopí setého, jako vzorky použili lidské usmrcené sebocyty a využili techniku kultivace lidských kožních orgánů v celé tloušťce.

Nejprve byly účinky CBD zkoumány na lipidech vyskytujících se v sebocytech, kdy se prokázalo pozastavení patologické lipogeneze, čímž se zamezí abnormální produkci lipidů. Dále byla sledována proliferace sebocytů v přítomnosti CBD. Ukázalo se, že proliferace byla výrazně snížena, zároveň byla zjištěna taková koncentrace CBD, aby u buněk nebyla spuštěna apoptóza či nekróza. Optimální koncentrace CBD se vyskytuje v rozmezí 1-10  $\mu\text{M}$ , kdy šestidenní ošetření buněk pomocí 10 $\mu\text{M}$  CBD vedlo ke snížení počtu buněk a lipogeneze, což značí, že prodloužená aplikace by neměla mít negativní vedlejší účinky. Jelikož je akné spojeno také se záněty, na kterých se podílejí i bakterie, byl sledován i antibakteriální účinek CBD. To, že působí protizánětlivě bylo prokázáno již předtím, avšak Oláh se svou výzkumnou skupinou zjistili, že CBD zabraňuje zvýšení exprese tumor nekrotizujícímu faktoru- $\alpha$ , což je cytokin, který hraje velkou roli ve vzniku *acne vulgaris*. Skupina se rozhodla vystavit modely buněk bakteriím, které následně způsobily v buňkách infekce. Avšak přítomnost kanabidiolu zabránila expresi prozánětlivých interleukinů, což je velmi žádoucí účinek pro klinickou léčbu tohoto onemocnění.

Klíčovým testem se však stal účinek CBD na mazové žlázy. Byla využita technika kultivace lidských kožních orgánů, které napodobují funkci lidských mazových žláz *in vivo*. Opět se prokázalo, že kanabidiol zabránil působení anandamidu na lipidy, čímž zamezil jejich nadměrné produkci. Z toho vyplývá, že CBD je schopen aktivovat iontové kanály TRPV, zejména TRPV-4, což má za následek jeho sebestatické, tj. lipostatické a antiproliferativní působení na buňky. Tato myšlenka byla ověřena pomocí metody Western blot a Q-PCR, kdy vyřadili TRPV pomocí RNA interference. Ukázalo se, že lipostatický a antiproliferační účinek CBD je významně závislý na TRPV4, jelikož jeho blokadou nebyl kanabidiol schopen takto působit. Naopak blokadou TRPV1 a TRPV2 neměla významný vliv na lipostatický účinek. Avšak překvapivé zjištění bylo, že omezení funkce TRPV4 neovlivnilo protizánětlivý charakter CBD, což poukazuje na fakt, že oproti dříve zmíněným účinkům, je tato vlastnost CBD nezávislá na TRPV4 (Oláh *et al.*, 2014).

Vzhledem ke prokázanému lipofilnímu charakteru CBD je vysoká pravděpodobnost absorpce do kůže pomocí transfolikulární cesty, kdy se CBD bude následně hromadit v mazových žlázách. V této studii byly využity takové koncentrace CBD, které se běžně v plasmě pacientů užívající CBD nevyskytují, nicméně je možné jich dosáhnout právě lokální aplikací s použitím vhodných vehikulů, testované dávky jsou tedy zcela relevantní. Za zmínku také stojí, že kožní nežádoucí účinky kanabidiolu se neobjevují nebo jen velmi zřídka. Může se projevit alergie doprovázena kopřivkou, dále může způsobit vypadávání vlasů či kandidózu. Jsou důležité další klinické průzkumy, avšak již nyní se dá o CBD uvažovat jako o nové účinné látce působící proti *acne vulgaris* (Shao *et al.*, 2021; Oláh *et al.*, 2014).

### **3.3. CBD a léčba psoriázy**

Vzhledem k tomu, že klasická fototerapie užívaná pro léčbu psoriázy (lupénky) odstraňuje nejen metabolicky změněné buňky, ale i zdravé keratinocyty, snaží se vědecké skupiny přijít s novou alternativou terapie. Psoriázu doprovází zánět, oxidační stres a změna epidermálních funkcí buněk. Výzkumníci se vzhledem k prokázaným protizánětlivým a antioxidačním účinkům CBD domnívají, že by kanabidiol mohl být novým druhem terapie lupénky (Wójcik *et al.*, 2021).

#### **3.3.1. Psoriáza**

Psoriázu neboli lupénku řadíme mezi nejčastější autoimunitní onemocnění vyskytující se u lidí. Jedná se o chronické zánětlivé kožní onemocnění, kterým trpí až 5 % světové populace, avšak není infekční. Etiologie onemocnění zůstává neobjasněna, pravděpodobně se však jedná kombinaci genetické predispozice, imunitní dysfunkce, prostředí a narušení kožní bariéry. Psoriáza je multifaktoriální onemocnění, postihuje nejen kůži, ale i nehty a klouby. Typickým projevem jsou kožní léze. Kožní léze jsou ostře ohraničené, červené, pokryté bílými šupinami, způsobují bolest, svědění a pálení. Vznikají v důsledku hyperproliferace, diferenciací a deskvamace keratinocytů vyskytující se v epidermis, současně dochází i k nahromadění zánětlivých buněk v této části kůže. Životní cyklus zdravé kůže je asi 30 dní, u psoriázy cyklus trvá 1,5 – 3 dny. U zdravých jedinců dochází ke zrání keratinocytů každých 35 – 40 dní, kdy následně odpadají, naopak u psoriatických pacientů dojde k přesunu buněk z bazální vrstvy na povrch kůže již během týdne, což vede ke vzniku charakteristických lézí. Tato nemoc způsobuje i další doprovodná onemocnění, mezi které patří deformace kloubů, resp. zánětlivá artritida, předcházející invaliditě, změny na nehtech a kardiovaskulární klinické stavy. Zánět, který doprovází toto onemocnění, vzniká zejména v důsledku iniciace pomocných

T-buněk v dermis, které produkují interleukin-17. Je zvýšena také hladina dalších cytokinů v dermis, např. tumor nekrotizující faktor- $\alpha$ , interferony a další interleukiny, jež působí též prozánětlivě (Raychaudhuri *et al.*, 2014; WHO, 2016; Boniface *et al.*, 2008).

### 3.3.2. Studium účinků CBD na léčbu psoriázy

Standardní terapií je lokální, systémová terapie a fototerapie. Díky lokální terapii dochází ke snížení proliferace keratinocytů, též zabraňuje vzniku zánětů v kůži. Léky se podávají formou krémů, masti, pěny, sprejů či olejů. Nejčastěji se jedná o kortikosteroidní masti obsahující látky clobetasol, betamethason či mometason. Vzhledem k jejich schopnosti silně potlačit expresi zánětlivých mediátorů se považují za dosti účinné, avšak nejsou vhodné k dlouhodobému používání, jelikož je doprovází řada nežádoucích účinků, mezi které patří možný vznik atrofie kůže, sekundárních infekcí, riziko rozvoje diabetu či osteoporózy. Ve velmi těžkých případech se zahajuje systémová léčba, podává se lék s názvem Methotrexát, jenž zpomaluje růst kožních buněk. Nevýhodou užívání tohoto léku je, že je považován téměř za toxický a způsobuje těžké poškození jater. Jedinci užívající tento lék musí pravidelně podstupovat krevní testy pro ověření správné funkce jater. V neposlední řadě hojně užívanou terapií je fototerapie. Fototerapie využívající ultrafialové záření (UV) je nejčastěji používanou terapií. Existují čtyři hlavní typy fototerapie, ultrafialová A (UVA), ultrafialová B (UVB), ultrafialová A plus psoralen (PUVA) a excimerové lasery, které jsou v České republice hrazeny i pojišťovnou. Při dlouhodobém vystavení PUVA bylo zjištěno, že rozsáhlé používání tohoto záření způsobuje rakovinu kůže, proto se již neužívá. Primární fototerapií je tedy UVB, případně UVA, dodávaná v rozsahu 311 nm. UVA proniká hlouběji do kůže, až do dermis, zatímco UVB působí především v epidermis (Jyothi *et al.*, 2021).

Jelikož fototerapie odstraňuje nejen poškozené keratinocyty, ale i metabolicky nezměněné buňky, tak se Szachowicz-Petelska *et al.* (2021) rozhodli zjistit, jak zabránit odstraňování zdravých buněk během fototerapie. Existují četné studie zabývající se vlivem CBD na zdravé a psoriatické keratinocyty a fibroblasty vystavené UVA a UVB. Oba typy záření způsobují různé biologické účinky. Mohou zintenzivnit tvorbu reaktivních forem kyslíku, zejména singletový kyslík, což může zapříčinit modifikaci proteinů, DNA a lipidů, UVA i UVB záření tedy zesilují oxidační stres. V tomto důsledku rovněž zesilují antiproliferativní a proapoptické dráhy. CBD nejenže chrání lipidy a proteiny před oxidačním stresem, ale zabraňuje i změnám v buněčné signalizaci. Je schopen snížit peroxidaci lipidů a zabraňuje modifikaci transportních proteinů v kůži. Cílem studií není tedy přímá léčba

psoriázy pomocí CBD, ale především snaha zabránit funkčním změnám zdravých kožních buněk fototerapie.

Pro tuto studii výzkumná skupina použila kožní tkáň odebrané třem mužům a třem ženám ve věku 26 – 53 let, kteří jsou neléčenými pacienty s *psoriasis vulgaris*. Izolované keratinocyty a fibroblasty byly ozařovány UVA a UVB ve fosfátovém pufru při 4 °C, užití dávky zajistilo 70% životaschopnost buněk. Po dokončení ozáření se buňky přenesly do 4μM CBD média, tato koncentrace měla zajistit, že se morfolgie ani životaschopnost kožních buněk nezmění. Následně se buňky rozdělily do dvou skupin dle původu, resp. skupina s buňkami získaných od zdravých lidí a skupina s buňkami od pacientů trpících psoriázou. Poté se vzorky buněk zdravých jedinců rozdělily do dalších šesti podskupin: kontrolní skupina keratinocytů a fibroblastů kultivované ve standardním mediu, skupina kultivovaná v 4μM CBD mediu, skupina vystavena UVA záření, skupina vystavena UVB záření, skupina vystavena UVA záření následně kultivovaná ve 4μM CBD mediu a poslední skupina byla vystavena UVB záření a následně byla kultivovaná ve 4μM CBD mediu. Obdobným způsobem byly rozděleny kožní buňky psoriatických pacientů.

V první části experimentu došlo k extrakci celkových fosfolipidů z buněčných membrán keratinocytů a fibroblastů. Jejich separace byla poté provedena pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie. Následně se stanovila hladina kyseliny sialové v membránách buněk pomocí spektrofotometru. Malondialdehyd (MDA) je produktem peroxidace lipidů, a proto měření jeho hladiny využilo ke zjištění účinnosti antioxidačních vlastností, k analýze byl použit hmotností spektrofotometr.

Díky těmto testům bylo u psoriatických vzorků keratinocytů a fibroblastů zjištěno, že rozvoj tohoto onemocnění vede ke snížení hladiny fosfatidylcholinu, fosfatidyletanolaminu, fosfatidylserinu a fosfatidylinositolu, které řadíme mezi fosfolipidy, nicméně současně také dochází ke zvýšení hladiny kyseliny sialové a peroxidaci lipidů MDA v těchto buňkách. Samotné CBD nemělo na ochranu buněk zdravých i nemocných jedinců velký účinek, testy odhalily, že se hladiny fosfolipidů v jednotlivých skupinách lehce snížily. Naproti tomu UVA i UVB mělo opačný efekt, zde se jejich koncentrace zvýšila. Avšak po ozáření a následné aplikaci CBD došlo k zabránění výrazných změn u zdravých buněk, které UVA a UVB jinak normálně způsobují. Poukazuje to na fakt, že CBD jako součást fototerapie má příznivý vliv na ochranu zdravé kůže.

Při měření hladiny kyseliny sialové ve vzorcích bylo zjištěno, že CBD má výborný účinek pro ochranu buněk. V keratinocytech a fibroblastech jedinců trpících psoriázou, i u metabolicky nezměněných buněk, došlo k výraznému snížení hladiny kyseliny sialové po

podání CBD, kterému předcházelo ozáření UVA/B. Bez léčby CBD došlo u ozářených buněk ke zvýšení hladiny této kyseliny, zejména u buněk od zdravých lidí, opačně tomu bylo u vzorků od psoriatických pacientů.

Psoriázu doprovází také redoxní nerovnováha, která způsobuje peroxidaci lipidů MDA. Po fototerapii oběma typy záření došlo ke zvýšení výskytu této látky jak v keratinocytech, tak ve fibroblastech psoriatických pacientů. Změny pozorované po podání CBD byly výrazné, došlo k aktivaci antioxidačních vlastností kanabidiolu a tím došlo k omezení peroxidaci lipidů vyskytujících se převážně v membránách buněk.

Zjištěné efekty, kterými působí CBD jsou velmi slibné. Tento příznivý účinek CBD jako součást fototerapie by mohl být klíčovým pro ochranu zdravé kůže při léčbě psoriázy. V budoucnu je nutno provést další výzkumy zabývající se těmito vlastnostmi CBD, jelikož byl pro tuto studii použit poměrně malý počet vzorků. Případně by bylo dobré zjistit další potencionální kandidáty z řad kanabinoidů použitelné pro terapii *psoriasis vulgaris* (Szachowicz-Petelska *et al.*, 2021).

## **4. Využití CBD během těhotenství a při onemocnění rozmnožovací soustavy**

V častých případech ženy doprovází během těhotenství nevolnosti, bolesti hlavy, úzkost či nespavost. Současně mnoho žen trpí v průběhu menstruace křečemi v podbřišku a v křížové oblasti zad. Je pravděpodobné, že CBD je schopné působit na nervová zakončení dělohy, děložního čípku a vaječnicků, také je schopný uvolnit svaly, díky čemuž napomáhá se zmírněním stavů bolesti. Zároveň již víme, že kanabidiol ovlivňuje i nervovou soustavu, vzhledem k těmto vlastnostem se dá uvažovat, že by těhotným ženám pomohl s usínáním. Velká část žen z těchto důvodů užívá CBD olej, který je volně prodejný nejen na menstruační bolesti, ale i na onemocnění endometriózu, které doprovází především pánevní bolesti. (Sarrafpour *et al.*, 2020).

### **4.1. CBD a menstruace**

Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí uvádí, že přibližně 36 milionů žen se potýká s problémy, které jim ztěžují každodenní život. Ženy užívají CBD především na zlepšení nálady, vyrovnaní hladiny hormonů, vyvážení střevní mikroflóry, posílení sexuálního života a především na snížení bolesti během menstruace, kterou často doprovází křeče, nadýmání a další obtíže (Headley, 2022).

#### **4.1.1. Menstruační cyklus**

Hlavním účelem cyklických změn v reprodukčním systému ženy je příprava na oplození a těhotenství. Tyto cykly jsou regulovány hormony, resp. osou vaječnick – hypofýza – hypothalamus. Hypothalamus uvolňuje gonadotropin, jenž stimuluje luteinizační hormon a folikuly stimulující hormon. Tyto hormony pak ovlivňují syntézu ovariálních hormonů, mezi které řadíme např. progesteron a estradiol. Progesteron je produkovaný žlutým tělískem po ovulaci, v těhotenství je pak produkovaný placentou. Mezi jeho schopnosti patří například navození sekreční fáze menstruačního cyklu a po otěhotnění tento cyklus pozastavuje. Estradiol patří mezi nejúčinnější estrogen, je produkován vaječником, působí na dělohu a podporuje růst endometria.

Menstruační cyklus má rozsah přibližně 25 až 30 dní, ideální cyklus trvá 28 dní, kdy celý proces můžeme rozdělit na čtyři fáze. První fází, která začíná první den cyklu, je menstruace, při které dochází k odlupování endometria, což je spojeno s krvácením. Další fáze nastává přibližně pátý den cyklu, nazýváme ji proliferační. Probíhá ovulace vlivem

luteinizačního hormonu, produkuje se též progesteron, současně dochází k proliferaci endometria. Patnáctý den následuje sekreční fáze, kdy se tělo připravuje na nidaci oplodněného vajíčka. Pokud nedojde k oplození, nastává čtvrtá, poslední fáze – ischemická, kdy dochází k poklesu cévního zásobení endometria. Po dvou dnech přichází opět menstruační fáze (Low, 2016; Gosden, 2007).

#### **4.1.2. Endometrióza**

Endometrium je část dělohy, resp. její sliznice, která prodělává během menstruačního cyklu charakteristické změny. Endometrióza je zánětlivé a chronické onemocnění, jež postihuje přibližně 5-10 % žen na celém světě a vyskytuje se převážně u žen reprodukčního věku. Vyznačuje se především mimoděložním hromaděním tkáně podobné endometriu, projevuje se ve formě ovariální cysty či srůstů. Jedná se o nezhoubné onemocnění, vznik endometriózy je kombinací imunologických, genetických a hormonálních faktorů. Toto onemocnění se vyznačuje chronickou pánevní bolestí, menstruační bolestí, bolestí při pohlavním styku a únavou, která vzniká v důsledku neschopnosti spát kvůli silným bolestem. Často tuto nemoc také doprovází gastrointestinální příznaky, například bolesti při vyprazdňování a syndrom dráždivého tračníku. Ženy trpící endometriózou se obvykle potýkají s depresí, úzkostí a ztrátou produktivity. Až u 40 % nemocných žen se objevuje i neplodnost (Headley, 2022; Audebert, 2019).

Mechanismus vzniku endometriózy není stále zcela objasněn. Předpokládá se, že zvýšená produkce estrogenů, cytokinů, prostaglandinů spolu se zvýšenou angiogenezí a imunitní dysfunkcí napomáhají přežití a proliferaci endometriální tkáně. Nejnovější výzkumy naznačují, že CBD minimalizuje migraci buněk, a tím zmírňuje bolest (Maulitz *et al.*, 2022).

#### **4.1.3. Studium účinků CBD na mírnění menstruačních bolestí**

Až 80 % žen uvádí, že během menstruace trpí různým druhem bolesti. Menstruační bolesti mohou způsobovat prostaglandiny, které spolupracují s hormony a vyvolávají děložní kontrakce, což se projeví jako křeč. Dalším faktorem vyvolávající bolest je endometrióza, polypy, anatomický problém či porucha, která zahrnuje odchod velkého množství krve. Nynějšími tradičními postupy pro mírnění bolesti je hormonální léčba, užívání nesteroidních protizánětlivých léků, např. ibuprofen. U malého počtu žen se dokonce provádí i chirurgický zákrok.

Zjištění doktora Johna Thiela, který pracuje na Saskatchewanské univerzitě v Regina, napomohlo k uvažování o využití CBD produktů pro mírnění menstruačních bolestí. Dr. John

Thiel tvrdí, že se v ženském reprodukčním systému nachází kanabinoidní receptory, díky čemuž by mohl být jakýkoliv kanabinoid účinný pro léčbu tohoto problému. Již delší dobu je prodejný schválený lék Nabilone, což je tableta obsahující syntetické THC, které napomáhá mírnit menstruační bolest. Nicméně s legalizací konopí v Kanadě se zvýšila poptávka o další konopné přípravky, čímž vznikly CBD oleje a další perorální přípravky, vaginální čípky a různé inhalační formy, které ženy začaly užívat pro mírnění bolestí. Studie doktora Thiela, které se zúčastnilo 134 pacientek, naznačuje velký pozitivní účinek. Až 60 % žen uvedlo, že při užívání přípravků z kanabidiolu se zmírnily jejich bolesti, některé ženy dokonce vysadily analgetika (Vardanis, 2018).

Odborná skupina v Bangladéši vyvinula nový lék Foria Relief, který obsahuje 60 mg THC a 10 mg CBD. Jedná se o vaginální čípek, jenž napomáhá zmírnit menstruační bolesti, jelikož CBD i THC jsou schopny uvolňovat děložní svalstvo, působí na nervová zakončení dělohy, děložního čípku a vaječnicků. Avšak problém toho léku je, že není zcela jasné, jak rychle se lék vaginální cestou vstřebává do krevního oběhu, chybí i zmínka o optimální dávkování. Proto FDA tento výrobek neschválila, dle ní neexistuje dostatečné množství vědeckých výzkumů o účincích Foria Relief. Přesto je výrobek dostupný např. v Coloradu či Kalifornii, kde je rekreační užívání konopí legální, doporučuje se však konzultace se svým lékařem, zejména při užívání s jinými léky. Současně se tento lék nedoporučuje těhotným ženám či ženám, které se o těhotenství snaží (Rettner, 2016).

I když je přírodní léčba v gynekologii nedostatečně prozkoumaná, přesto mnoho pacientek udává zmírnění bolestí, zlepšení celkového stavu při menstruaci a většina z nich i nahradila léky proti bolesti kanabidiolem. Stále se musí brát zřetel na to, že některé oleje a vaginální čípky jsou nedostatečně testované, látky budou však nadále studovány, lékařské asociace se stále chtějí zabývat výzkumem léčiv pro zmírnění menstruačních bolestí. Již nyní se dá ale uvažovat o CBD a dalších kanabinoidech jako o dobré přírodní alternativě, která by v budoucnu nahradila hormonální léčbu, opioidy či benzodiazepiny (Rettner, 2016; Vardanis, 2018; Whitmore, 2021).

#### **4.1.4. Studium účinků CBD na léčbu endometriózy a snížení bolestí během menstruace**

Typickou lékařskou terapií pro léčbu endometriózy je léčba bolesti, resp. empirická terapie, při které se podává perorální antikoncepční pilulka po dobu tří až šesti měsíců. Dále je možno užívat danazol, progestiny a antagonisty či agonisty hormonu uvolňující gonadotropin. Problémem této léčby jsou nežádoucí vedlejší příznaky, danazol je spojován se vznikem akné



a nadměrného růstu vlasů a chlupů. Progestiny mohou způsobit nepravidelný cyklus, zvýšení tělesné hmotnosti a pomalý návrat k plodnosti po vysazení, agonisté zahrnují symptomy podobné menopauze. Tato hormonální léčba se zahajuje především u žen, které by chtěly mít v budoucnu děti. Nejúčinnější léčba je však kombinace laparoskopického odstranění endometriózy s následnou tří až šestiměsíční hormonální terapií. Nevýhodou tohoto zákroku je, že až u 50 % žen dojde do pěti let k recidivě onemocnění (Maulitz *et al.*, 2022; Kellerman, 2021).

Existuje jen malé množství studií zabývajících se tímto onemocněním ve spojení s užíváním CBD přípravků. Ve většině případech se jedná pouze o průzkumy, současně se bere zřetel na zákony jednotlivých států, které nařizují předepisování konopí pouze u omezeného počtu onemocnění, jedná se zejména o ty nemoci, u kterých v minulosti byl prokázán pozitivní přínos a neexistuje jiná možnost léčby (Mistry *et al.*, 2022). Z toho důvodu se Justin Sinclair spolu se svou výzkumnou skupinou rozhodl zabývat alternativní léčbou tohoto onemocnění pomocí CBD. Využili již dříve zjištěného poznatku, že u pacientek s endometriózou je přítomna dysfunkce endokanabinoidního systému. Zkoumali schopnost modulace endokanabinoidního systému, čímž by cílili na aspekty bolesti, resp. na pánevní bolesti spojené s endometriózou a dalšími symptomy. Podstatnou částí studie bylo především zjistit efekt, dávkování a ideální poměr kanabinoidů v produktech, které by se pacientům podávaly. Tento výzkum probíhal především v Kanadě od dubna 2017 do února 2020. Zúčastnilo se jej 252 účastnic trpících endometriózou s průměrným věkem 35 let. Tyto ženy byly následně rozděleny do třech skupin na základně projevů onemocnění u dané skupiny. V gastrointestinální skupině se vyskytovaly ženy, které trpěly gastrointestinálními bolestmi a nevolností, do skupiny s názvem „Nálada“ byly zařazeny ženy, které měly deprese a nízké libido, do skupiny „Bolest“ patřily ženy, jež doprovázely silné křeče a pánevní bolesti. Následně vznikly podskupiny dle charakterizace lékové formy užívané pacientkami. Jednalo se o perorální formy, zahrnující oleje, kapsle, spreje, dále šlo o lokální formy, které do těla byly aplikovány transdermálně, a inhalační, tj. kouřové a vaporizované formy. Celý výzkum probíhal formou pozorování žen prostřednictvím aplikace pro chytré telefony Strainprint TM, do které pacientky zadávaly název používaného konopného produktu, přesněji druh konopí, dávkování a příznaky během léčby. Každá pacientka se zúčastnila studie přibližně po dobu 5,5 měsíce.

Účastnice před prvním užitím konopného přípravku uvedly v aplikaci symptomy, kterými obvykle trpí, jejich závažnost, věk a pohlaví. Následně zapsaly své aktuální problémy, vybraly produkt, jeho formu a množství, které jim pro zmírnění bolestí bylo doporučeno. Databáze aplikace Strainprint TM obsahuje seznam více než 6500 produktů nabízených

licencovanými dodavateli, včetně záznamů o koncentracích a poměrech THC a CBD. Obrovskou výhodou této aplikace je to, že sama po uplynutí stanovené doby, dle vybraného konopného produktu, vyzve pacienta ke zhodnocení, zapsání svých problémů a závažnosti příznaků po užití CBD přípravku.

Výsledky studie byly hodnoceny na základně symptomů před a po užití CBD. Dle aplikace bylo zjištěno, že pacientky volily nejčastěji inhalovanou formu, jednalo se až o 67,4 %, kdy nejvíce byla zastoupena vaporizace. Následně hojně užívanou formou byly perorální formy, minimální užívání bylo hlášeno u transdermálních lékových forem. Před užitím CBD přípravku ženy s endometriózou nejvíce udávaly, že je trápí pánevní bolesti, tento příznak uvedlo 42,4 % žen. S četností následovaly zažívací potíže, nevolnost a deprese. Dávkování se lišilo především podle způsobu zvolené formy CBD, při inhalování se podávalo 9 mg/ml, pacientky, jež si zvolily perorální formy, užívaly kapsle s koncentrací 1 mg/ml. Při lokální aplikaci se jednalo o dávky s koncentrací 2 mg/ml. Předpokládalo se, že poměr THC/CBD bude rozhodující v účinnosti. Při inhalovaných přípravcích bylo více zastoupeno THC, opačný případ byl zjištěn u perorálního užívání.

Konečné výsledky této studie naznačují, že konopí obsahující CBD má pozitivní účinek na ženy trpící endometriózou. Největší úlevu od bolesti popisovaly ženy s gastrointestinálními symptomy a pánevními bolestmi. Bylo zjištěno, že z hlediska zmírnění příznaků mají inhalační i perorální lékové formy podobnou účinnost, zejména v případě pánevní bolesti. Nicméně, dle dosažených výsledků lze usoudit, že perorální formy působí více na zlepšení nálady a potlačení depresivních stavů. I přes malé procento pacientek, které zvolilo lokální podání můžeme říct, že tato léková forma se zdá být nejúčinnější v celém rozsahu působení. U inhalačních forem byl pozorován nejrychlejší nástup účinku a tím i rychlejší zmírnění bolestivých stavů. Zajímavostí je, že se zvyšujícím se věkem pacientek byla pozorována lepší účinnost CBD. Pravděpodobně to je způsobeno zvýšenou citlivostí orgánů na drogy a léky, měnící se hladinou hormonů či poklesem fungování endokanabinoidního systému. Vliv poměru THC/CBD neprokázal rozdíl v účinnosti mezi lokální a inhalační léčbou, jen u perorální formy, kdy došlo ke snížení účinnosti při zvýšení THC oproti CBD. Z tohoto důvodu vědecká skupina usoudila, že při perorální formě by se mělo upřednostnit používání co nejčistšího CBD, např. CBD olej s nízkým obsahem THC (Sinclair *et al.*, 2021).

Ve srovnání s klasickou léčbou, která v mnohých případech ovlivňuje plodnost a nese s sebou doprovodné nežádoucí účinky, se kanabidiol zdá být dobrou alternativní léčbou endometriózy (Mistry *et al.*, 2022). Kanabidiol je schopen modulovat serotoninové receptory, čímž zajišťuje ženám onemocnělým endometriózou antidepresivní a anxiolytický účinek.

Současně byla potvrzena i antiemetická vlastnost CBD, což mohou pacientky využít pro potlačení zažívacích potíží a nevolností. Zároveň je kanabidiol schopen inhibovat amidhydrolázy mastných kyselin, což napovídá o jeho protizánětlivém účinku v gastrointestinálním traktu. Nevýhodou této studie je fakt, že údaje popisují pravidelné užívání (Sinclair *et al.*, 2021). Ačkoliv CBD produkty prokázaly velmi dobré účinky, je stále potřeba většího počtu výzkumů a studií, to zejména kvůli možnému vzniku intolerance na konopí či výkyvům nálad (Mistry *et al.*, 2022).

## **4.2. CBD a gravidita**

Nejen těhotné ženy, ale i řada dalších lidí, užívá CBD jako antiemetikum, na mírnění chronických bolestí a pro léčbu nepřeborného množství dalších onemocnění, kdy se využívají jeho antialergické, protizánětlivé a analgetické vlastnosti. Avšak Úřad pro kontrolu potravin a léčiv varuje těhotné a kojící ženy před pravidelným užíváním CBD, není zatím zcela znám přesný účinek, současně se FDA domnívá, že kanabidiol může i přímo ohrozit plod či novorozeně (Knopf, 2020; Sarrafpour *et al.*, 2020).

### **4.2.1. Gravidita**

Gravidita neboli těhotenství je proces, při kterém matka odnosi své potomky, začíná početím a končí porodem. Gravidita u lidského druhu trvá 10 lunárních měsíců, typicky se dělí na tři trimestry. První až třetí týden se označuje jako stádium blastogeneze, od čtvrtého do osmého týdne mluvíme o embryonálním stádiu, devátý týden nastává fetální období, které trvá až do porodu. Blastogeneze začíná přibližně po 30 hodinách od oplodnění, kdy dochází k přesunu zygoty vejcovodem, poté následuje rýhování, resp. řada mitotických dělení, čímž začíná vývoj moruly. Během pátého až šestého dne dojde k přichycení blastocysty k endometriálnímu epitelu v děloze a nastane nidace, tj. uhníždění. V druhém týdnu se postupně utváří uteroplacentární oběh, následující týden je charakteristický pro vznik primitivní páteře. Čtvrtý týden, který již řadíme do stádia embryogeneze, postupně dochází k vývoji řady orgánů, kostí, chrupavek, nervového systému a pokožky. Na konci embryogeneze jsou vytvořeny již základy hlavních orgánů. Ve fetálním období dozrávají tkáně, orgány, diferencuje se nervový a dýchací systém, současně plod roste, u matky začíná být viditelné těhotenství na zvětšujícím se břišku, především během třetího až pátého měsíce. V posledním měsíci těhotenství plod nabírá největší hmotnost a připravuje se na porod (Wypych, 2019).

#### 4.2.2. Studium účinků CBD na plod a matku během těhotenství

Během těhotenství 2 až 5 % žen užívá konopí, což může mít velký vliv na vyvíjející se plod. Je prokázáno, že kanabinoidy jsou schopné procházet hematoencefalickou bariérou a placentou, dokonce u většiny matek, které je užívají, byly detekovány v mateřském mléce. Ženy užívají konopí především z důvodu zmírnění nevolností, které je doprovází zejména v prvním trimestru těhotenství (Sarrafpour *et al.*, 2020). Avšak právě tyto první tři měsíce těhotenství jsou nejrizikovější vzhledem ke kontaktu s teratogeny, resp. látkami, které jsou schopné narušit vývoj plodu. Během prvních třech týdnů může dojít k poškození buněk či chromozomálním abnormalitám, které následně vedou k různým onemocněním až potratům. K nejsnazšímu narušení dojde během třetího až devátého týdne, jelikož v tomto období nastává organogeneze. Teratogeny, v tomto případě kanabinoidy, mohou způsobit malformace, poruchy orgánových systémů, zejména mozku, a při vysoké expozici mohou být pro plod až smrtelné. Při stálém užívání je plod ohrožen zejména nízkou porodní váhou, předčasným porodem a retardací, nicméně je těžké předpovídat, k jakým poruchám může dojít (Wypych, 2019).

I přes tato rizika ženy s příznaky, jako je nevolnost a úzkost, užívají přípravky obsahující CBD. Zatím není přesně známo, jak samotné CBD může ovlivnit těhotenství a plod, bylo však prokázáno, že dokáže projít před placentární bariérou, což by mohlo ovlivnit hladiny cytokinů, v konečném důsledku by to vedlo ke snížení imunity a vystavení infekcím v pozdějším věku. Zajímavým poznatkem je, že CBD ovlivňuje morfologii proteinu rezistence vůči rakovině prsu v placentární tkáni. Ten hraje významnou roli v placentární bariéře, při jeho inhibici by došlo ke zvýšení propustnosti a zranitelnosti placenty. Důležité je však zmínit, že při nízkých dávkách k tomuto úkazu nedochází. Velmi podobně působí CBD na další protein, který se podílí na permeabilitě placenty, P-glykoprotein. Opět nastává změna funkce tohoto proteinu, mění se morfologická struktura a povaha, což vede k nadměrnému a nežádoucímu přenosu látek přes placentu. Tyto proteiny při fyziologickém stavu zajišťují přenos léčiv a hormonálních prekurzorů k plodu přes placentární bariéru. Jejich narušení vede k zánětu a tím i ke snížení obranného mechanismu placenty.

Dosud bylo provedeno jen malé množství studií, které by přímo zkoumalo vliv CBD na vyvíjející se plod. Postupně se získávají poznatky týkající se zejména placentárních změn, změn myometria a kanabinoidní signalizace v děloze při užívání CBD během těhotenství (Sarrafpour *et al.*, 2020). Nadále však přetrvávají obavy. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv nedoporučuje těhotným a kojícím ženám užívat CBD. Dle FDA totiž výrobky dostupné na trhu

často obsahují pochybné látky i koncentrace a nikdo přesně neví, co se ve výrobcích přesně nachází. Užívání by mohlo ohrozit nejen dítě, které by se předčasně narodilo, příp. narodilo mrtvé, ale mohlo by ohrozit i matku, jelikož bylo prokázáno, že ženy, které užívají CBD přípravky během těhotenství, trpí anémií (Knopf, 2020).

## **5. Využití CBG jako přírodní léčebné alternativy**

Kanabigerol je oblíbený zejména pro léčbu onemocnění, která doprovází zánět. Tento fytoKANABINOID inhibuje prostaglandiny, díky čemuž má tak skvělé protizánětlivé a analgetické účinky. Využívá se také pro léčbu kožních onemocnění, glaukomu, poruch regulace pohlavních hormonů a vzhledem k jeho antiproliferativním účinkům je navržen i jako alternativa pro léčbu rakoviny (Deiana, 2017).

### **5.1. Využití CBG při léčbě zánětlivého onemocnění střev**

Mnohé studie naznačují, že kanabigerol má pozitivní dopad na lidi, kteří trpí zánětlivým onemocněním střev. CBG má prokázané antiproliferativní, antibakteriální účinky a působí proti nevolnosti. Současně působí na TRPV, cyklooxygenázy a na  $\alpha_2$  adrenergní receptor. Tyto vlastnosti poukazují na fakt, že by CBG mohl být dobrou alternativní přírodní léčbou tohoto onemocnění (Borrelli *et al.*, 2013).

#### **5.1.1. Zánětlivé onemocnění střev**

Zánětlivé onemocnění střev je charakterizováno jako chronické, recidivující onemocnění tenkého a tlustého střeva doprovázené zánětlivým stavem, které postihuje okolo 8 milionu lidí na celém světě. Zahrnuje zejména dva chorobné stavy, a to ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu, kdy rozdíl je, že ulcerózní kolitida nepostihuje tenké střevo. Původ tohoto onemocnění není zcela znám, ale předpokládá se, že způsobit jej mohou genetické i enviromentální faktory, mezi které můžeme zařadit mikrobiální antigeny, užívání antibiotik v raném dětství, nesteroidní protizánětlivé léky, kouření či stres. Pacienti s tímto onemocněním často pociťují bolesti břicha, nevolnost, objevuje se průjem, i s příměsí krve, případně vředy. Vzhled pacienta se mění se stavem remise a recidivami. Toto onemocnění nelze zcela vyléčit (Peña, 2008; Singh *et. al.*, 2022).

#### **5.1.2. Studium účinků CBG při léčbě zánětlivého onemocnění střev**

Klasickou terapií tohoto onemocnění je podávání léků, které minimalizují symptomy a kontrolují zánět. Podávají se glukokortikoidy, thiopuriny, metotrexát, alupurinol, cyklosporiny či anti-TNF, příp. je zvolena biologická léčba nebo operace střev. Problém některých těchto léků nastává především u žen, které chtějí otěhotnět či již těhotné jsou, z důvodu potenciální teratogenity (Kellerman, 2021).

Borrelli *et al.* (2013) ke studii účinků CBG využili myši kolitidu a poté hodnotili účinek v peritoneálních makrofázích a střevním epitelu. CBG o koncentraci 1 až 30 mg/kg bylo podáváno jednou denně po dobu šesti dní. Poté byla myším samcům podána dinitrobenzensulfonová kyselina (DNBS), což vyvolalo kolitidu, po třech dnech byly myši usmrceny a bylo jim odebráno střevo pro biochemickou analýzu a histologické vyšetření. Vzorky tlustého střeva byly následně zkráceny na 1 cm, obarveny hematoxylinem-eosinem, vystaveny působení králičích monoklonálních protilátek, inkubovány a pozorovány pod mikroskopem. Vědecká skupina zkoumala především střevní propustnost, aktivitu myeloperoxidázy, superoxiddismutázy, hladiny interleukinů, dusitanů a cytotoxicitu.

Po podání DNBS se tlusté střevo zdelšílo a zvýšilo svou hmotnost, což je marker střevního zánětu a poškození. Kanabigerol dle očekávání prokazatelně snížil účinky DNBS, této ochrany bylo dosaženo již při dávce 1 mg/kg. Pro průkaz protizánětlivého účinku CBG se vědecká skupina rozhodla ještě před usmrcením myši podat dávku 30 až 60 mg/kg, která sloužila k dalším analýzám a ověření.

Při histologické analýze došlo ke zjištění, že sliznice tlustého střeva vystavěna DNBS měla poškozenou tkáň, což bylo charakterizováno především nekrózou, edémem submukózy a přítomností granulocytů. Oproti tomu sliznice tlustého střeva vystavěna DNBS i CBG, s koncentrací 30 mg/kg, zároveň vykazovala regenerované žlázy a snížený edém v submukóze. Při zkoumání účinnosti CBG na střevní propustnost bylo zjištěno, že kanabigerol dokázal zcela inhibovat zvýšenou intestinální permeabilitu vyvolanou DNBS. Při pozorování aktivity myeloperoxidázy, která je považována za index infiltrace neutrofilů a slouží ke kvantifikaci střevního zánětu, bylo zjištěno, že CBG způsobil snížení aktivity tohoto enzymu. Velmi podobné výsledky vyšly i u sledování aktivity superoxiddismutázy, což je další průkaz, že tento kanabinoid působí protizánětlivě. Při měření hladin interleukinů, zejména interleukinu-1 $\beta$ , interleukinu-10 a interferonu- $\gamma$  bylo zjištěno, že při vystavění střeva DNBS se koncentrace interleukinu-1 $\beta$  a interferonu- $\gamma$  zvýšila, naopak u interleukinu-10 se snížila. Po léčbě CBG došlo k návratu hladin interleukinů do fyziologického rozmezí. Dále byla prokázána schopnost kanabigerolu inhibovat produkci oxidu dusnatého v makrofázích a schopnost snížit produkci reaktivních forem kyslíku, čímž se potvrdilo, že působí antioxidačně a chrání tím střevní sliznici před oxidačním stresem.

Tyto výsledky by mohly poskytnout farmakologický základ příznivých účinků CBG u pacientů se zánětlivým onemocněním střev. Stále je potřeba provést více studií, zejména na pacientech s tímto onemocněním, nejen na zvířatech. Do budoucna to však může představovat novou terapeutickou příležitost (Pagano *et al.*, 2021; Borrelli *et al.*, 2013).

## **5.2. Využití CBG při léčbě onemocnění nervové soustavy**

Neurozánětlivá onemocnění, mezi které patří například roztroušená skleróza, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, doprovází zánět. CBG vykazuje slibné neuroprotektivní i protizánětlivé vlastnosti a má velký potenciál pro usnadnění léčby těchto onemocnění. Díky snadné izolaci, syntéze a účinnosti se dá uvažovat o CBG jako o alternativě pro léčbu dalších např. neurodegenerativních onemocnění, jako je Huntingova choroba, či nádorových onemocnění nervové soustavy (Stone *et al.*, 2020).

### **5.2.1. Neurozánětlivá onemocnění**

Neurozánět je doprovodným faktorem několika druhů onemocnění. Velmi často vzniká v důsledku reakce na traumatické poškození mozku, infekce, stárnutí, poruchy autoimunity či toxických metabolitů. Neurozánět můžeme rozdělit na akutní a chronický. Při akutním neurozánětu dochází k velmi rychlé aktivaci mikroglíí, tento druh neurozánětu nedoprovází periferní imunoreakce. Chronický zánět je charakteristický tím, že mikroglie indukují trvalou produkci zánětlivých modulátorů, které mohou změnit integritu buněk a aktivovat periferní imunitní systém, čímž vznikají neurodegenerace a neurální dysfunkce (Deiana, 2017).

### **5.2.2. Huntingova choroba**

Huntingova choroba je neurodegenerativní, život ohrožující onemocnění, které je dědičné a poměrně vzácné. Je způsobeno expanzí cytosin-adenin-guaninových repetitivních sekvencí, jež zapříčiňují tvorbu huntingtinu, což je protein zodpovědný za neuronální smrt způsobenou zejména oxidativním poškozením buněk, tj. nadprodukcí volných radikálů. Nejvíce postižené části mozku jsou především mozková kůra, hippocampus, hypotalamu a mozkový kmen. Tato nemoc se u pacientů projevuje špatnou motorikou, změnou kognitivních funkcí, emočními poruchami a snížením tělesné hmotnosti. V dnešní době neexistuje žádný lék, který by zcela tuto nemoc vyléčil, avšak jsou k dispozici léky, jež slouží ke snížení problémů, které tuto nemoc doprovází, zejména antidepresiva, léky na zmírnění změn nálad nebo podrážděnosti. Bohužel tyto léky mají četné vedlejší účinky (Singh *et al.*, 2022).

### **5.2.3. Studium účinků CBG při léčbě neurozánětlivých onemocnění**

Výzkum probíhal na myších s roztroušenou sklerózou, které se dosáhlo pomocí viru Theilerovy myší encefalomyelitidy. Po podání CBG a jeho chinonových derivátů bylo zjištěno, že působil neuroprotektivně a zabránil vzniku neurozánětu. Zlepšily se lokomotorické i motorické schopnosti, došlo k inhibici cytokinů a snížila se reaktivita mikroglíí v míše. Po



rozšíření výzkumu, který se nadále zabýval pouze účinkem chinonového derivátu CBG, výzkumná skupina uvedla, že u autoimunitního typu roztroušené sklerózy se snížila hladina T-lymfocytů a zároveň i aktivace mikroglíí, což napomohlo k ochraně axonů (Deiana, 2017).

V rámci další studie zabývající se neuroprotektivním charakterem CBG bylo zjištěno, že při vyvolání Huntingovy choroby u myši s použitím kyseliny 3-nitropropionové, a následnou léčbou CBG a jeho derivátů o koncentracích 10 mg/kg, došlo k zabránění agregace mutantního huntingtinu, zeslabení up-regulace cyklooxygenázy, interleukinu-1 a tumor nekrotizujícího faktoru- $\alpha$ . Zlepšila se také lokomotorická funkce. Další čtyři studie uvedly, že chinonové deriváty CBG, s koncentrací 5 – 10 mg/kg, zabránily ztrátě neuronů a snížilo se veškeré uvolňování prozánětlivých mediátorů.

Kanabigerol a jeho deriváty měly obdobné chování také u nemocí, jako je Parkinsonova nemoc, Alzheimerova choroba či amyotrofická laterální skleróza. Souhrnně nám tyto údaje poukazují na fakt, že CBG má velký potenciál pro terapeutické použití zánětlivých a autoimunitních nemocí (Stone *et al.*, 2020).

### **5.3. Využití CBG při léčbě kožních onemocnění**

Stejně jako u CBD, i u CBG byly zkoumány účinky na léčbu kožních onemocnění. Díky studiím, které proběhly *in vitro*, využívající lidské epidermální keratinocyty a dermální fibroblasty bylo zjištěno, že působí protizánětlivě, to zejména inhibicí cytokinů vyvolané ultrafialovým zářením a interleukinu-6 spolu s interleukinem-8, jejichž aktivitu zvyšuje např. *Staphylococcus aureus* a *Cutibacterium acnes*. Avšak u CBG byla pozorována mimo jiné i antimikrobiální vlastnost vůči těmto bakteriím, což by pomohlo v léčbě kožních onemocnění, které tyto mikroorganismy vyvolávají, např. akné a atopická dermatitida (Schuetz *et. al*, 2021).

U psoriázy, tj. lupénky, které je charakteristické hyperproliferačí epidermálních keratinocytů a doprovázeno zvýšenou hladinou prozánětlivých mediátorů, byly účinky CBG zkoumány nejvíce. Kanabigerol, dokonce s větší účinností než THC, inhiboval nezávisle na CB receptorech proliferaci kožních buněk, současně působil jako transkripční represor na keratin-10 gen, což zapříčinilo zvýšený růst a zmnožení keratinocytů (Deiana, 2017).

Celkové údaje o CBG prokazují bezpečnostní profil, dle studií jej nedoprovází žádné vedlejší účinky, nevykazuje podráždění pokožky, pocity pálení v oblasti očí nebo fototoxicitu. Vzhledem k těmto uvedeným faktorům se zdá být CBG vhodné pro použití v péči o pleť i pokožku těla, nicméně je zřejmé, že je zapotřebí rozsáhlý výzkum, než bude klinický přínos této látky konstatován (Schuetz *et al.*, 2021; Deiana, 2017).

## ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo zpracovat literární rešerši zaměřenou na účinky kanabidiolu a kanabigerolu na lidský organismus a jejich využití v alternativní medicíně.

I přes kontroverzní názory na konopné přípravky jsou velkým počtem pacientů využívány, někdy i doporučovány lékaři. Spolu se zájmem o užívání těchto přípravků roste i počet výzkumných studií, které se zabývají nejen působením CBD a CBG na tělo, nýbrž i jejich bezpečností a účinností. Zejména z těchto studií a výzkumů byla vypracována tato práce.

Existuje řada možností, kdy je možné využít přípravků z CBD a CBG. Uchylují se k ní pacienti trpící nemocemi, které doprovází zánět, bolesti nebo špatný psychický stav, jako jsou deprese a úzkost. Bylo prokázáno, že CBD/CBG působí neuroprotektivně, dokáže regulovat receptory pro neurotransmitery, jako je serotonin a dopamin, a ovlivnit kognitivní funkce, v kůži mohou také zabránit expresi prozánětlivých cytokinů. Díky těmto protizánětlivým, antioxidačním a anxiolytickým vlastnostem jsou vhodné pro léčbu neurologických onemocnění (epilepsie, Alzheimerova choroba), akné, lupénky, endometriózy, hojení ran či zánětlivých onemocnění střev. Výhodou také je, že je nedoprovází žádné vedlejší účinky, objevují se jen ve velmi výjimečných případech. I tento fakt přispívá ke zvýšení povědomí a zájmu lékařů, zdravotníků, výzkumných skupin i široké veřejnosti.

V určitých oblastech byl četnými výzkumy prokázán velmi pozitivní vliv, zejména u farmakorezistentních epilepsií, mezi které patří syndrom Dravetové a Lennox-Gastaut syndrom. Pro tyto pacienty existuje speciální lék Epidiolex obsahující CBD, je oficiálně schválený FDA. Velký přínos hlásí také Sativex, který rovněž obsahuje CBD a napomáhá mírnit bolestivé stavy. Těmto nemocným lidem může CBD spolu s CBG alespoň částečně zlepšit kvalitu života. Četné množství lidí účinkům CBD/CBG věří a užívají volně prodejné oleje, kapky či čaje převážně pro kvalitnější spánek, útlum menstruačních bolestí či pro zklidnění ve stresových situacích. Setkat se však můžeme i s negativním dopadem užívání CBD a CBG, zejména u těhotných žen. Kanabidiol je schopen projít skrz placentární stěnu, čímž je schopen ohrozit plod. Další nevýhodou CBD a CBG přípravků je jejich vysoká cena, jelikož na léčbu těmito přípravky zdravotní pojišťovny finančně nepřispívají.

Vzhledem ke zvyšující se poptávce po konopných přípravcích je pochopitelné, že jsou v budoucnu nezbytné další klinické studie, obzvláště pro pochopení a potvrzení účinku a bezpečnosti. Důležité je také pochopení farmakokinetiky a mechanismů probíhajících v těle při užívání CBD a CBG. Již nyní se však tyto látky dají považovat za vhodný doplněk ke stávající péči.

## POUŽITÁ LITERATURA

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. *Journal of Natural Products* [online]. 2016, 79(2), 324-331 [cit. 2022-02-20]. ISSN 0163-3864. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jnatprod.5b00949

Audebert, A. Endometriosis. *Encyclopedia of Endocrine Diseases* [online]. Elsevier, 2019, 2019, s. 498-505 [cit. 2022-05-10]. ISBN 9780128122006. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.95837-9

Blaess, S., Stott, S. R. W. a Ang, S.-L. The generation of midbrain dopaminergic neurons. *Patterning and cell type specification in the developing CNS and PNS* [online]. 2020, s. 369-398 [cit. 2022-04-02]. ISBN 9780128144053. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-814405-3.00017-5

Boleti, A. P. de A., Frihling, B. E. F., Silva Patricia Souza E. Biochemical aspects and therapeutic mechanisms of cannabidiol in epilepsy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. 2022, 132, 1214-1228 [cit. 2022-03-27]. ISSN 01497634. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2020.09.027

Boniface, K., Blom, B., Liu, Y.-J., De Waal Malefyt, R. From interleukin-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited. *Immunological Reviews* [online]. 2008, 226(1), 132-146 [cit. 2022-04-18]. ISSN 01052896. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00714.x

Borrelli, F., Fasolino, I., Romano, B. Beneficial effect of the non-psychoactive plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2013, 85(9), 1306-1316 [cit. 2022-05-15]. ISSN 00062952. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2013.01.017

Debopam, S. Cannabidiol: A review of clinical efficacy and safety in epilepsy. *Pediatric Neurology* [online]. 2019, 96, 24-29 [cit. 2022-03-13]. ISSN 08878994. Dostupné z: doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.014

- Deiana, S. Potential Medical Uses of Cannabigerol: A Brief Overview. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies* [online]. 2017, s. 958-967 [cit. 2022-05-16]. ISBN 9780128007563. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-800756-3.00115-0
- Franco, V., Bialer, M., Perucca E. Cannabidiol in the treatment of epilepsy: Current evidence and perspectives for further research. *Neuropharmacology* [online]. 2021, 185 [cit. 2022-03-28]. ISSN 00283908. Dostupné z: doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108442
- Forester, B., Lanctôt, K., Mintzer, J., Rosenberg, P. Cannabinoids and psychedelics for neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's: Addressing disparities through clinical trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [online]. 2022, 30(4) [cit. 2022-03-29]. ISSN 10647481. Dostupné z: doi:10.1016/j.jagp.2022.01.261
- Gaston, T. E., Martin, R. C., Szaflarski, J. P. Cannabidiol (CBD) and cognition in epilepsy. *Epilepsy & Behavior* [online]. 2021, 124 [cit. 2022-03-14]. ISSN 15255050. Dostupné z: doi:10.1016/j.yebeh.2021.108316
- Gosden, R. G. Menopause. *Encyclopedia of Gerontology* [online]. Elsevier, 2007, 2007, s. 151-159 [cit. 2022-05-10]. ISBN 9780123708700. Dostupné z: doi:10.1016/B0-12-370870-2/00123-2
- Gupta, R. C. Nutraceuticals - Efficacy, safety and toxicity. *Elsevier* [online]. 2016 [cit. 2022-02-16]. ISBN 9780128021477. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kpNEST0002/nutraceuticals-efficacy/nutraceuticals-efficacy>
- Gururajan, A., Malone D. T. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia?. *Schizophrenia Research* [online]. 2016, 176(2-3), 281-290 [cit. 2022-04-01]. ISSN 09209964. Dostupné z: doi:10.1016/j.schres.2016.06.022
- Headley, S. Five healthy CBD benefits for women. *Florida Today* [online]. 2022, 6 [cit. 2022-05-10]. ISSN 10518304. Dostupné z: <https://www.proquest.com/newspapers/five-healthy-cbd-benefits-women/docview/2621131787/se-2?accountid=172>
- Chen, K.-S., Xu, M., Zhang, Z., Chang, W.-C., Gaj, T., Schaffer, D. V., Yang D. A hypothalamic switch for REM and non-REM sleep. *Neuron* [online]. 2018, 97(5), 1168-1176.e4 [cit. 2022-04-04]. ISSN 08966273. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuron.2018.02.005

Jarolímek, M. O nemoci, která se nazývá schizofrenie: příručka pro pacienty, jejich blízké a jejich terapeuty. [cit. 2022-04-01]. Vyšehrad, 2021. ISBN 978-80-7601-428-2.

Jyothi, S.L., Krishna, K. L., Sankar, R., Pramod, K., Gangadharappaa, H. V. Drug delivery systems for the treatment of psoriasis: Current status and prospects. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [online]. 2021, 62 [cit. 2022-04-20]. ISSN 17732247. Dostupné z: doi:10.1016/j.jddst.2021.102364

Kaul, M., Zee, P. C., Sahni, A. S. Effects of cannabinoids on sleep and their therapeutic potential for sleep disorders. *Neurotherapeutics* [online]. 2021, 18(1), 217-227 [cit. 2022-04-04]. ISSN 1933-7213. Dostupné z: doi:10.1007/s13311-021-01013-w

Kaya, M. C. Endocannabinoid system and psychiatry, endocannabinoid system elements and functions. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* [online]. 2019, vol. 29, s. 387 [cit. 2022-02-16]. ISSN 24750573. Dostupné z: <https://www.proquest.com/docview/2584044539/fulltextPDF/8F6598CB0D4C4A13PQ/2?accountid=17239>

Kesner, A. J., Lovinger, D. M. Cannabinoids, endocannabinoids and sleep. *Frontiers in Molecular Neuroscience* [online]. 2020, 13 [cit. 2022-04-04]. ISSN 1662-5099. Dostupné z: doi:10.3389/fnmol.2020.00125

Kellerman, R. D. Conn's Current Therapy 2021 [online]. 2021, 230-237, 1203 [cit. 2022-05-10]. ISBN 9780323790710.

Knopf, A. FDA on CBD in pregnancy and breastfeeding. *The Brown University Child and Adolescent Behavior Letter* [online]. 2020, 36(4), 9-10 [cit. 2022-05-10]. ISSN 1058-1073. Dostupné z: doi:10.1002/cbl.30458

Kopelli, E., Samara, M., Siargkas, A., Goulas, A., Papazisis, G., Chourdakis M. The role of cannabidiol oil in schizophrenia treatment. a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research* [online]. 2020, 291 [cit. 2022-04-04]. ISSN 01651781. Dostupné z: doi:10.1016/j.psychres.2020.113246

Kozłowski, R. M., Mackiewicz-Talarczyk, M. (2020). Handbook of natural fibres, volume 2 - Processing and applications (2nd Edition) - 12.2.3.2 CBD; 17.4.4 Cannabidiol. *Elsevier*, [cit. 2022-02-16]. ISBN 9780128190708. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt012M5V35/handbook-natural-fibres/cbd-cannabidiol>

- Leszko, M., Meenrajan, S. Attitudes, beliefs, and changing trends of cannabidiol (CBD) oil use among caregivers of individuals with Alzheimer's disease. *Complementary Therapies in Medicine* [online]. 2021, 57 [cit. 2022-04-01]. ISSN 09652299. Dostupné z: doi:10.1016/j.ctim.2021.102660
- Li, H., Liu, Y., Tian D., Lei, Ju, X., Qi, L., Wang Y., Liang, Ch. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2020, 192 [cit. 2022-02-17]. ISSN 02235234. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmech.2020.112163
- Low, M. J. Neuroendocrinology. *Williams Textbook of Endocrinology* [online]. Elsevier, 2016, 2016, s. 109-175 [cit. 2022-05-10]. ISBN 9780323297387. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-29738-7.00007-1
- Masoud, F., Badali, P., Isa, M. A., Alamdari, H. A., Asnaashari, S., Shokri, J., Javadzadeh, Y. The novel topical herbal gel might be an alternative treatment in patients with *acne vulgaris*: A randomized, double-blind controlled study. *Phytomedicine Plus* [online]. 2022, 2(2) [cit. 2022-04-16]. ISSN 26670313. Dostupné z: doi:10.1016/j.phyplu.2022.100232
- Mathes, S. H., Ruffner, H., Graf-Hausner, U. The use of skin models in drug development. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2014, 69-70, 81-102 [cit. 2022-04-16]. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2013.12.006
- Maulitz, L., Stickeler, E., Stickel, S., Habel, U., Tchaikovskiad, S. N., Chechko, N. Endometriosis, psychiatric comorbidities and neuroimaging: Estimating the odds of an endometriosis brain. *Frontiers in Neuroendocrinology* [online]. 2022, 65 [cit. 2022-05-10]. ISSN 00913022. Dostupné z: doi:10.1016/j.yfrne.2022.100988
- McKnight, G., Shah, J., Hargest R. Physiology of the skin. *Surgery (Oxford)* [online]. 2022, 40(1), 8-12 [cit. 2022-04-13]. ISSN 02639319. Dostupné z: doi:10.1016/j.mpsur.2021.11.005
- McManus, K., Ash, E., Harper, D., Smith, R., Gruber, S., Forester, B. Caring for behavioral symptoms of dementia (CBD): A new investigation into cannabidiol for the treatment of anxiety and agitation in Alzheimer's dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [online]. 2021, 29(4), S110-S111 [cit. 2022-04-01]. ISSN 10647481. Dostupné z: doi:10.1016/j.jagp.2021.01.107

Mistry, M., Simpson, P., Morris, E., Fritz, A.-K., Karavadra, B., Lennox, C., Prosser-Snelling E. Cannabidiol for the Management of Endometriosis and Chronic Pelvic Pain. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* [online]. 2022, 29(2), 169-176 [cit. 2022-05-13]. ISSN 15534650. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmig.2021.11.017

Morales, P., Reggio, P.H., Jagerovic, N. An overview on medicinal chemistry of synthetic and natural derivatives of cannabidiol. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2017, 8 [cit. 2022-02-20]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2017.00422

Navarro, G., Varani K., Reyes-Resina I., Sánchez de Medina, V., Rivas-Santisteban, R., Callado, C., Vincenzi, F., Casano, S., Ferreiro-Vera, C., Canela, E.I., Borea, P.A., Nadal, X., Franco, R. Cannabigerol action at cannabinoid CB1 and CB2 receptors and at CB1–CB2 heteroreceptor complexes. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2018, 9 [cit. 2022-02-16]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2018.00632

Oláh, A., Tóth, B. I., Borbíró, I., Sugarawa, K. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *Journal of clinical investigation* [online]. 2014, 124(9), 3713-24 [cit. 2022-04-16]. Dostupné z <https://www.proquest.com/scholarly-journals/cannabidiol-exerts-sebostatic-antiinflammatory/docview/1561141644/se-2>

Outen, J. D., Burhanullah, M. H., Vandrey, R., Amjad, H., Harper, D.G., Patrick, R.E., May, R. L., Argonin, M. E., Forester, B. P., Rosenberg, P. B. Cannabinoids for Agitation in Alzheimer's disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [online]. 2021, 29(12), 1253-1263 [cit. 2022-03-30]. ISSN 10647481. Dostupné z: doi:10.1016/j.jagp.2021.01.015

Pagano, E., Iannotti, F. A., Piscitelli, F., Romano, B., Lucariello, G., Venneri, T., Di Marzo, V., Izzo, A. A., Borreli, F. Efficacy of combined therapy with fish oil and phytocannabinoids in murine intestinal inflammation. *Phytotherapy Research* [online]. 2021, 35(1), 517-529 [cit. 2022-05-16]. ISSN 0951-418X. Dostupné z: doi:10.1002/ptr.6831

Pacher, P., Mechoulam, R. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Progress in Lipid Research* [online]. 2011, 50(2), 193-211 [cit. 2022-02-16]. ISSN 01637827. Dostupné z: doi:10.1016/j.plipres.2011.01.001

Peña, B. M. G. Inflammatory Bowel Disease. *Pediatric Emergency Medicine* [online]. 2008, s. 625-629 [cit. 2022-05-15]. ISBN 9781416000877. Dostupné z: doi:10.1016/B978-141600087-7.50085-4

- Piscitelli, F. Endocannabinoidomics: “Omics” approaches applied to endocannabinoids and endocannabinoid-like mediators. *The Endocannabinoidome* [online]. Elsevier, 2015, 2015, s. 137-152 [cit. 2022-02-20]. ISBN 9780124201262. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-420126-2.00009-2
- Ramer, R., Schwarz, R., Hinz, B. Modulation of the endocannabinoid system as a potential anticancer strategy. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2019, 10 [cit. 2022-02-20]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2019.00430
- Rathi, S. K. *Acne vulgaris* treatment: The current scenario. *Indian Journal of Dermatology* [online]. 2011, 56(1) [cit. 2022-04-16]. ISSN 0019-5154. Dostupné z: doi:10.4103/0019-5154.77543
- Raychaudhuri, S. K., Maverakis, E., Raychaudhuri, S. P. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity Reviews* [online]. 2014, 13(4-5), 490-495 [cit. 2022-04-18]. ISSN 15689972. Dostupné z: doi:10.1016/j.autrev.2014.01.008
- Renard, J., Norris, Ch., Rushlow, W., Laviolette, S.R. Neuronal and molecular effects of cannabidiol on the mesolimbic dopamine system: Implications for novel schizophrenia treatments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. 2017, 75, 157-165 [cit. 2022-04-01]. ISSN 01497634. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2017.02.006
- Rettner, R. Marijuana for menstrual cramps? New product causes concern. *The Financial Express* [online]. 2016 [cit. 2022-05-13]. Dostupné z: <https://www.proquest.com/newspapers/marijuana-menstrual-cramps-new-product-causes/docview/1764901118/se-2?accountid=17239>
- Sarrafpour, S., Urits, I., Powell, J., Nguyen, D., Callan, J., Orhurhu, V., Simopoulos, T., Viswanath, O., Kaye A.D., Kaye, R. J., Cornett, E. M., Yazdi, C. Considerations and Implications of Cannabidiol Use During Pregnancy. *Current Pain and Headache Reports* [online]. 2020, 24(7) [cit. 2022-05-10]. ISSN 1531-3433. Dostupné z: doi:10.1007/s11916-020-00872-w
- Scuderi, C., De Filippis, D., Iuvone, T., Blasio, A., Steardo, A., Esposito, G. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytotherapy Research* [online]. 2009, 23(5), 597-602 [cit. 2022-02-17]. ISSN 0951418X. Dostupné z: doi:10.1002/ptr.2625



- Shannon, J. F. Why do humans get acne? A hypothesis. *Medical Hypotheses* [online]. 2020, 134 [cit. 2022-04-16]. ISSN 03069877. Dostupné z: doi:10.1016/j.mehy.2019.109412
- Shao, K., Stewart, C., Grant-Kels J.M. Cannabis and the skin. *Clinics in Dermatology* [online]. 2021, 39(5), 784-795 [cit. 2022-04-17]. ISSN 0738081X. Dostupné z: doi:10.1016/j.clindermatol.2021.05.006
- Sharon, H., Goldway, N., Goor-Aryeh, I., Eisenberg, E., Brill, S. Personal experience and attitudes of pain medicine specialists in Israel regarding the medical use of cannabis for chronic pain. *Journal of Pain Research* [online]. 2018, 11, 1411-1419 [cit. 2022-04-01]. ISSN 1178-7090. Dostupné z: doi:10.2147/JPR.S159852
- Schuetz, M., Savile, Ch., Webb, C., Rouzard, K., Tamura, M., Savile, Ch. 480 Cannabigerol: The mother of cannabinoids demonstrates a broad spectrum of anti-inflammatory and anti-microbial properties important for skin. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2021, 141(5) [cit. 2022-05-16]. ISSN 0022202X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jid.2021.02.504
- Sinclair, J., Collett, L., Abbott, J., Pate, D. W., Sarris, J., Armour, M., Raimondo, D. Effects of cannabis ingestion on endometriosis-associated pelvic pain and related symptoms. *PLOS ONE* [online]. 2021, 16(10) [cit. 2022-05-11]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0258940
- Singh, P., Mishra, G., Molla, M., Shumet, Y. Y., Sisay, W.A., Yared, Ewunetie, A. Dietary and nutraceutical-based therapeutic approaches to combat the pathogenesis of Huntington's disease. *Journal of Functional Foods* [online]. 2022, 92 [cit. 2022-05-16]. ISSN 17564646. Dostupné z: doi:10.1016/j.jff.2022.105047
- Singh, R., Rai, R., Mroueh, N., Kambadakone, A. Role of Dual Energy Computed Tomography in Inflammatory Bowel Disease. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* [online]. 2022, 1-2 [cit. 2022-05-15]. ISSN 08872171. Dostupné z: doi:10.1053/j.sult.2022.03.008 ENGLAND
- Stone, N. L., Murphy, A. J., Timothy, J., O'Sullivan S. E. A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. *British Journal of Pharmacology* [online]. 2020, 1-13 [cit. 2022-05-16]. ISSN 0007-1188. Dostupné z: doi:10.1111/bph.15185
- Suraev, A., Grunstein, R. R., Marshall, N. S., D'Rozario, A. L., Gordon, Ch. J., Bartlett, D. J., Wong, K., Yee, B. J., Vandrey, R., Irwin, Ch., Arnold J. C., McGregor, I. S. Cannabidiol (CBD) and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) for chronic insomnia disorder ('CANSLEEP' trial):

protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded, proof-of-concept trial. *BMJ Open* [online]. 2020, 10(5) [cit. 2022-04-04]. ISSN 2044-6055. Dostupné z: doi:10.1136/bmjopen-2019-034421

Szachowicz-Petelska, B., Łuczaj, W., Wroński, A., Jastrząb A., Dobrzyńska, I. The differential effect of cannabidiol on the composition and physicochemical properties of keratinocyte and fibroblast membranes from psoriatic patients and healthy people. *Membranes* [online]. 2021, 11(2) [cit. 2022-04-20]. ISSN 2077-0375. Dostupné z: doi:10.3390/membranes11020111

Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., Conti, B.. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics* [online]. 2020, 12(8) [cit. 2022-04-13]. ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics12080735

Urits, I., Gress, K., Charipova, K., Habib, K., Lee, D., Lee, Ch., Jung, J.W., Kassem, H., Cornett, E., Paladini, A., Varrassi, G., Kaye, A.D., Viswanath, O. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [online]. 2020, 34(3), 463-477 [cit. 2022-02-16]. ISSN 15216896. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpa.2020.06.004

Vanti, G., Grifoni, L., Bergonzi, M. C., Antiga, E., Montefusco, F., Caproni, M., Bilia, A. R. Development and optimisation of biopharmaceutical properties of a new microemulgel of cannabidiol for locally-acting dermatological delivery. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2021, 607 [cit. 2022-04-13]. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2021.121036

Vardanis, Ch. Can cannabis help cure my cramps? *St. Joseph Communication* [online]. 2018 [cit. 2022-05-13]. Dostupné z: <https://www.proquest.com/magazines/can-cannabis-help-cure-my-cramps/docview/2158239639/se-2?accountid=17239>

Whitmore, G. T., Till, S. R., As-Sanie, S., Schrepf, A. Cannabidiol Use, Substitution for Medications, and Perceptions of Effectiveness in Women with Chronic Pelvic Pain. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* [online]. 2021, 28(11) [cit. 2022-05-13]. ISSN 15534650. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmig.2021.09.475

Wójcik, P., Gęgotek, A., Źarković N., Skrzydlewska E. Cannabidiol as a modulator of apoptosis of psoriatic and healthy keratinocytes. *Free Radical Biology and Medicine* [online]. 2021, 177,

S126-S127 [cit. 2022-04-18]. ISSN 08915849. Dostupné z: doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.209

World Health Organization; Epilepsy: a public health imperative. Summary. 2019 (WHO/MSD/MER/19.2) [cit. 2022-03-13] ISBN 978-92-4-151593-1. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy-a-public-health-imperative>

World Health Organization; Global report on psoriasis [online]. Geneva: 2016 [cit. 2022-04-18]. ISBN 978-92-4-156518-9. Dostupné z: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189\\_eng.pdf;jsessionid=229AD232266BA2F598DFBAC5987C4DCE?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;jsessionid=229AD232266BA2F598DFBAC5987C4DCE?sequence=1)

World Health Organization; Towards a dementia plan: a WHO guide. 2018, [cit. 2022-03-29] ISBN 978-92-4-151413-2. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514132>

Wypych, G. Handbook of Solvents, Volume 2 – Use, Health and Environment (3rd Edition [online]. 2019, 1359-1361 [cit. 2022-05-15]. ISBN 9781927885420. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt011XBGU3/handbook-solvents-volume/polymorphisms-xenobiotic>

Zheng, Z., Qi, J., Hu, L., Ouyang, D., Wang, H., Sun, Q., Lin, L., You, L., Tang, B. A cannabidiol-containing alginate based hydrogel as novel multifunctional wound dressing for promoting wound healing. *Materials Science and Engineering: C* [online]. 2021 [cit. 2022-04-14]. ISSN 09284931. Dostupné z: doi:10.1016/j.msec.2021.112560