



KONOPÍ PRO LÉČEBNÉ POUŽITÍ

Autorský kolektiv

Sekce přírodních léčiv ČFS ČLS JEP:

PharmDr. Jaroslav Peč, Ph.D.; PharmDr. Jan Martin, Ph.D.; PharmDr. Jana Karlíčková, Ph.D.; PharmDr. Stanislav Havlíček

Členové autorského týmu mimo Sekci přírodních léčiv:

Mgr. Monika Pecháčková (FNUSA); Mgr. Hana Šnajdrová (FTN); PharmDr. Jaroslav Matal, Ph.D. (FNOL); PharmDr. Markéta Petrželová (FNMotol); PharmDr. Lukáš Láznička (FNKV)

Recenzenti:

MUDr. Radovan Hřib (Centrum pro léčbu bolesti, ARK, FN u sv. Anny, Brno); doc. PharmDr. Karel Šmejkal, Ph.D. (Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno)

Obsah

1. Využití léčebného konopí v České republice
 2. Legislativní rámec upravující zacházení s léčebným konopím
 3. Obsahové látky a farmakologie endokanabinoidního systému, farmakokinetika
 4. Využití léčebného konopí na podkladě Evidence Based Medicine
 5. Dávkování léčebného konopí se specifiky pro Českou republiku – lékové formy
 6. Kontraindikace a speciální upozornění
 7. Nežádoucí účinky
 8. Lékové interakce
 9. Lékárenské činnosti, vzorový formát preskripce IPLP s léčebným konopím
 10. Praktické aspekty přípravy tvrdých želatinových tobolek s obsahem léčebného konopí v lékárnách
 11. Závěr
- Příloha 1: Botanická charakteristika konopí
Doporučené informační zdroje a seznam použité literatury

1. Využití léčebného konopí v České republice

Konopí pro léčebné použití (KLP) bylo do českého zdravotnictví implementováno novelizací zákona o návykových látkách č. 167/1998 Sb., která proběhla v roce 2013. Změna legislativy odstranila dřívější absolutní zákaz zacházení s konopím například i na úrovni výzkumných institucí a umožnila využití konopí pro léčebné použití a možnost licencovaného pěstování dle pravidel stanovených Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL). Ovšem až v roce 2015 vešla v platnost vyhláška č. 236/2015 Sb., která stanovila pravidla pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání léčivých přípravků s léčebným konopím a umožnila postupnou implementaci do klinické praxe.

KLP je v systematice léčiv v České republice (ČR) využíváno ve formě léčivé látky pro individuální přípravu v lékárnách, tedy v lékárně se jedná o individuálně připravovaný léčivý přípravek (IPLP).

V klinické praxi je využití KLP regulováno zejména vyhláškou č. 236/2015 Sb. v aktuálním znění (novelizace č. 307/2020 Sb.), která stanovuje například specializované způsobilosti lékařů, kterým je předepisování umožněno, a indikace, ke kterým je KLP možné používat (Tab. 1). Povolené indikace na území ČR v zásadě respektují vědeckou literaturu, která v rámci provedených metaanalýz uvádí míru prokázaných důkazů u jednotlivých diagnóz⁴. Nejčastěji předepsovanými indikacemi v období 2015–2020 je zejména chronická neztišitelná bolest (dle MKN R521), která ve statistikách uváděných Státní agenturou pro léčebné konopí (SAKL) dominuje v předepsaných množstvích ve všech sledovaných obdobích. Zejména od roku 2018 je patrný narůstající trend množství předepsaného KLP i rozrůstajícího se spektra využívaných diagnóz. V tomto ohledu se jedná především o neurologické indikace např. roztroušenou sklerózu (G35), poruchy CNS (G969), Parkinsonovu nemoc (G20). Třetí indikační oblastí, oproti předchozím v současné době výrazně méně využívanou, je využití KLP k mírnění nauzey a zvracení, nebo stimulace apetitu v souvislosti s léčbou onkologických onemocnění nebo AIDS. KLP zůstává dosud též bez výrazného využití u Gilles de la Touretteova syndromu v rámci psychiatrické specializace. Rovněž zůstává opomíjeno využití v oboru dermatologie pro ovlivnění dermatóz a špatně se hojících lézí, zejména z důvodu nedostupnosti standardizovaného extraktu (zatím nemá oporu v české legislativě, v zahraničí jsou standardizované extrakty obchodovány), nebo nestanoveného technologického postupu pro přípravu extraktu či topických lékových forem na úrovni lékáren.

V ČR jsou odrůdy KLP dostupné jak od lokálního licencovaného pěstitele tak importované ze zahraničí. Jednotlivým kvalitativním činitelem KLP je vyhláška č. 236/2015 Sb., která stanovuje kvalitativní parametry léčivé látky odkazem na lékopisné články. Od roku 2020 je hlavním rozlišujícím kritériem přesný obsah tetrahydrokanabinolu (THC, delta-9-tetrahydrokanabinol) a kanabidiolu (CBD) podle hodnot naměřených akreditovanou laboratoří a uvedených v certifikátu ověření jakosti léčivé látky. Reálný obsah THC a CBD je od roku 2020 podkladem pro předpis a úhradu KLP z veřejného zdravotního pojištění. Na IPLP s obsahem léčebného konopí se vztahuje cenová regulace maximální cenou, jejíž součástí je i taxa laborum za technologický cyklus dekarboxylace. V souvislosti s novelizací vyhláškou č. 307/2020 Sb. je umožněno analytické hodnocení KLP podle Evropského lékopisu, a lékárny budou smět používat KLP s českým certifikátem o ověření jakosti léčivé látky, nebo KLP s cizojazyčným ekvivalentem certifikátu vydaným akreditovanou laboratoří se sídlem v EU.

Cílem doporučeného postupu je edukovat o problematice KLP z důvodu neexistence oficiálního souhrnu údajů o přípravku a pokusit se standardizovat některé postupy na úrovni lékáren pro zajištění poskytování odborných zdravotních služeb pro pacienty či jiné zdravotníky.

Tabulka 1: Indikace a specializované způsobilosti lékařů oprávněných předepisovat KLP

Indikace	Specializovaná způsobilost lékaře
chronická neutišitelná bolest (zejména bolest v souvislosti s onkologickým onemocněním, bolest spojená s degenerativním onemocněním pohybového systému, systémovým onemocněním pojiva a imunopatologickými stavy, neuropatická bolest, bolest při glaukomu)	klinická onkologie, radiační onkologie, neurologie, paliativní medicína, léčba bolesti, revmatologie, ortopedie, infekční lékařství, vnitřní lékařství, oftalmologie, dermatovenerologie, geriatric
spasticita a s ní spojená bolest u roztroušené sklerózy nebo při poranění míchy, nebolestivá úporná spasticita zásadním způsobem omezující pohyb a mobilitu, nebo dýchání pacienta, mimovolné kinézy způsobené neurologickým onemocněním a další zdravotní komplikace, mající původ v neurologickém onemocnění, nebo úrazu páteře s poškozením míchy, či úrazu mozku, neurologický třes způsobený Parkinsonovou chorobou a další neurologické potíže dle zvážení ošetřujícího lékaře	neurologie, geriatric
nauzea, zvracení, stimulace apetitu v souvislosti s léčbou onkologického onemocnění nebo s léčbou onemocnění HIV	klinická onkologie, radiační onkologie, infekční lékařství, dermatovenerologie, geriatric
Gilles de la Tourette syndrom	psychiatrie
povrchová léčba dermatóz a slizničních lézí	dermatovenerologie, infekční lékařství, geriatric

2. Legislativní rámec upravující zacházení s léčebným konopím

Následující přehledová tabulka představuje seznam legislativních předpisů, vztahujících se k praktickému využití KLP na úrovni lékární:

Tabulka 2: Přehled platné legislativy

Předpis číslo	Vybraný obsah
Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech	<ul style="list-style-type: none"> • Zakotvení KLP v systému léčivých přípravků • Registr léčivých přípravků s omezením (RLPO) • Návaznost na prováděcí předpisy
Vyhláška č. 236/2015 Sb. o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití Novelizace: Vyhláška č. 307/2020 Sb.	<ul style="list-style-type: none"> • Indikace a specializované způsobilosti lékařů • Náležitosti lékařského předpisu • Limity pro předpis • Označování léčivých látek v distribuci • Kvalitativní kritéria KLP • Kódy KLP dle obsahu THC a CBD
Zákon č. 167/1998 Sb. o návykových látkách	<ul style="list-style-type: none"> • Možnost využití konopí s obsahem více než 0,3 % THC pro léčebné použití • Podmínky udělení licence pěstiteli
Nařízení vlády č. 463/2013 Sb. o seznamech návykových látek	<ul style="list-style-type: none"> • Léčebné konopí zařazeno do seznamu č. 1

Vyhláška č. 123/2006 Sb. o evidenci a dokumentaci návykových látek a přípravků	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentace v evidenční knize u návykových látek uvedených v přílohách č. 1, 3, 4 nebo 5
Vyhláška č. 84/2008 Sb. o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů zařízení vydávajících léčivé přípravky	<ul style="list-style-type: none"> • Označení léčivé látky – označena šikmým modrým pruhem z levého dolního do pravého horního rohu • Označení IPLP – není požadována opiátová signatura, použije se bílá signatura u perorálního nebo inhalačního podání, červená signatura při dermálním podání • Organoleptická zkouška při příjmu suroviny • Komunikace a záznamy v registru pro léčivé přípravky s omezením
Vyhláška č. 85/2008 Sb. o stanovení seznamu léčivých látek a pomocných látek, které lze použít pro přípravu léčivých přípravků	<ul style="list-style-type: none"> • Cannabis indicae flos / Květ konopí indického • Cannabis sativae flos / Květ konopí setého • Není zařazen standardizovaný extrakt, který je využíván v zahraničí
Zákon č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů	<ul style="list-style-type: none"> • Stanovení úhrady 90 % z ceny IPLP pro konečného spotřebitele • Standardně hrazené množství nejvýše 30 g KLP měsíčně
Cenový předpis Ministerstva zdravotnictví č. 4/2020/CAU	<ul style="list-style-type: none"> • Regulace cen KLP u typizovaných a netypizovaných přípravků • Stanovení maximální ceny za gram KLP • Stanovení taxy laborum pro dekarboxylaci • E-recept kódy použité pro předpis, dokumentaci a vykazování úhrady

Legislativní nároky na zacházení s KLP jsou v mnoha ohledech odlišné od standardní praxe zacházení s léčivými přípravky spadající do kategorie návykových látek, zejména v souvislosti s uváděním obsahu účinných látek z certifikátu o ověření jakosti konkrétní šarže. Rovněž vlastní předepsání a navazující příprava léčivého přípravku vyžaduje vyšší pozornost ve vztahu k používaným e-preskripčním kódům podle obsahu účinných látek aktuálně dostupného KLP.

Zákon o léčivech ustanovuje využití individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití (§ 79a) a navazuje jeho předpis na zřízený registr léčivých přípravků s omezením (§ 81a). Podrobné údaje pro zacházení s KLP jsou následně uvedeny v prováděcím právním předpisu, kterým je vyhláška č. 236/2015 Sb. Tento nepostradatelný dokument pro práci s léčebným konopím uvádí zejména: použitelné druhy konopí, možnost předepisování pouze na vybrané indikace specifikovanými odbornostmi lékařů, náležitosti receptu s uvedením cesty podání a dávkováním, nebo kvalitativní kritéria léčivé látky v návaznosti na lékopisné články. Z podstatných údajů vyhlášky lze dále vybrat např. možnost předpisu pouze osobám starším 18 let, souhrnné množství předpisu pro jednoho pacienta může činit maximálně 180 g za měsíc, avšak lze předepsat maximální množství pouze dle aktuálního dávkování na jeden měsíc. Novelizace vyhlášky z roku 2020 zavádí výrazné změny, zejména pak stanovuje kódy podle rozmezí obsahu THC a CBD, které jsou používány při předepsání KLP. Lékárník pak v rámci přípravy IPLP musí použít pouze takovou odrůdu, která svým skutečným obsahem THC a CBD respektuje kód předepsaného konopí. Vyhláška zachovává možnost lékaři specifikovat konkrétní odrůdu vyznačením procentuálním obsahem THC a CBD v poznámce e-receptu. Pokud takto lékař učiní a v poznámce uvede přesný procentuální obsah THC a CBD konkrétní

odrůdy, lékárna má povinnost tento požadavek respektovat. Pokud však lékařem specifikované hodnoty obsahu THC a CBD neodpovídají zvolenému preskripčnímu kódu, je nutné před vlastní přípravou IPLP předepisujícího lékaře kontaktovat a požádat o opravu e-receptu. Preskripční kódy jsou rovněž zakotveny v Cenovém předpisu MZČR (kódy e-recept) a spolu s kódy specifikujícími množství připravovaných lékových forem slouží k vykazování úhrady na pojišťovny (viz níže). Dále novela vyhlášky ukládá označení originálního obalu suroviny procentuálním obsahem THC a CBD dle certifikátu ověření jakosti a odpovídajícím kódem.

Zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách specifikuje konopí jako kvetoucí nebo plodonosný vrcholík rostliny z rodu *Cannabis*, nebo nadzemní část rostliny z rodu *Cannabis*, jejíž součástí je vrcholík. Podle § 15 odstavce e) a § 24 odstavec 1a) zákona je umožněno využití látek ze skupiny tetrahydrokanabinolů a pěstování konopí s obsahem více než 0,3% THC pro účely léčebného použití, přičemž podmínky pěstování na základě vydané licence jsou následně specifikovány v § 24a. Povolení k zacházení podle § 5 zákona není, jako u jiných léčivých látek a přípravků, požadováno pro provoz lékárny v případech “nabytí, pozbytí a skladování látek pro provoz lékárny” a “přípravy do lékových forem v lékárnách lékárníky nebo farmaceutickými asistenty pod dohledem lékárníka”. Je nutné upozornit, že KLP není možné předepisovat na papírový recept s modrým pruhem, ale pouze elektronicky prostřednictvím RLPO.

Nařízením vlády č. 463/2013 Sb. o seznamech návykových látek je KLP zařazeno do seznamu č. 1, a proto je u něj požadována evidence dle vyhlášky č. 123/2006 Sb. o evidenci a dokumentaci návykových látek a přípravků. Konopí je evidováno pomocí předepsaných e-recept kódů dle aktuálního obsahu THC a CBD. Roční hlášení osob provozujících lékárnu požadované § 27 zákona č. 167/1998 Sb., o návykových látkách je rovněž uskutečňováno prostřednictvím e-recept kódů.

Pravidla zacházení s KLP ve vztahu k zacházení s návykovými látkami v lékárně se dále neliší od standardní praxe. V evidenční knize jsou podle § 3 zákona č. 167/1998 Sb., o návykových látkách uváděny tyto evidenční záznamy: název návykové látky včetně jeho síly, lékové formy a velikosti balení; čísla sloupců; pořadové číslo dokladu; datum příjmu; datum výdeje; jméno lékaře a název a sídlo předepisujícího poskytovatele zdravotních služeb; jméno a bydliště pacienta při výdeji; název a sídlo dodavatele při příjmu; jednotka množství; množství přijaté a vydané (vzorový formát zápisu uveden v kapitole 9).

Na léčivou látku KLP a léčivé přípravky s obsahem KLP se aplikují ustanovení vyhlášky č. 84/2008 Sb. o správné lékárenské praxi. Označení obalů surovin, v nichž jsou uchovávány omamné a psychotropní léčivé látky se provede šikmým modrým pruhem z levého dolního do pravého horního rohu štítku. IPLP s obsahem KLP se označí bílou signaturou v případě perorálního nebo inhalačního podání, červenou signaturou v případě dermálního podání. U KLP musí být rovněž provedena organoleptická zkouška při příjmu a záznamy do dokumentace jako u ostatních léčivých látek. Vyhláška rovněž stanovuje podmínky provedení zápisu do RLPO, pokud jsou splněny podmínky pro uskutečnění přípravy. Jedná se o druh předepsaného konopí a jeho kódové označení e-recept kódem, cestu podání číselníkovou hodnotou, množství KLP v připraveném přípravku, datum zahájení přípravy a identifikaci lékárníka a lékárny. V praxi tento krok pouze lékárník potvrdí změnou statusu receptu z předepsaný na rozpracovaný (eventuelně připravovaný), čímž potvrdí správnost předepsaného receptu a zároveň zajistí, že nemůže dojít k paralelní přípravě ve více lékárnách. Při komunikaci s úložištěm e-receptů má lékárna automatický přístup do RLPO (předepisující lékař musí pro přístup požádat SÚKL).

Protože KLP není lékopisnou drogou, je jeho použití umožněno vyhláškou č. 85/2008 Sb., o stanovení seznamu léčivých látek a pomocných látek, které lze použít pro přípravu léčivých přípravků. Ve vyhlášce jsou uvedeny *Cannabis sativae flos* a *Cannabis indicae flos*, přičemž technologicky zpracované suroviny, jako například extrakt, ve vyhlášce uvedeny nejsou.

Od roku 2020 je KLP hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve výši 90 % ceny IPLP pro konečného spotřebitele. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění ustanovuje 90 % úhradu pro maximálně 30 g KLP měsíčně pro jednoho pacienta (§ 32b). V případě potřeby vyšší dávky může lékař využít limit do 180 g měsíčně na pacienta s úhradou do výše schválené revizním lékařem. Kvůli zákonem definovanému způsobu úhrady KLP podléhají IPLP s obsahem léčebného konopí cenové regulaci, která maximální cenou omezuje nejenom vstupní surovinu KLP, ale také připravený IPLP. Odlišně od jiných IPLP se v případě KLP vztahuje cenová regulace i na případy, kdy si pacient hradí přípravek sám. Cenový předpis MZ ČR (č. 4/2020/CAU) dále stanovuje maximální ceny typizovaných přípravků v návaznosti na předpokládané navážky KLP, avšak také umožňuje taxovat netypizované přípravky se stanovenou maximální cenou za gram KLP. Do uvedených maximálních cen typizovaných přípravků jsou již zahrnuty taxy laborum (včetně taxy za proces dekarboxylace) a rovněž je kalkulováno s průměrnými cenami obalového a spotřebního materiálu. Cenový předpis rovněž uvádí e-recept kódy sloužící k preskripci i vykazování úhrady na pojišťovnu. První čtyřčíslí tvoří kód X a specifikuje použité konopí dle obsahu THC a CBD. Úplný úhradový kód je následně sestaven z kódu X, kde je poslední trojčíslí (poslední 3 nuly) nahrazeno kódem Y, který odpovídá použitému množství KLP v typizované přípravě.

V případě netypizovaného přípravku jsou na pozici posledního trojčíslí (dle nastavení konkrétního lékařského softwaru) ponechány nuly a je taxováno standardním způsobem se zaúčtováním použitých surovin, obalů, spotřebního materiálu a taxy laborum za všechny provedené operace při přípravě IPLP včetně taxy za dekarboxylaci. Při kalkulaci je nutné respektovat maximální cenu za gram KLP.

3. Obsahové látky a farmakologie endokanabinoidního systému, farmakokinetika

Konopí, jako většina rostlin, obsahuje řadu biologicky aktivních látek. Hlavními, ale ne jedinými, obsahovými látkami jsou u konopí kanabinoidy. Jejich biosyntetickým orgánem jsou žlaznaté trichomy, které se v nejvyšších množstvích nacházejí na samičích květenstvích (*cannabis flos*), v menších množstvích pak na dalších částech rostliny. Fytokanabinoidy, tedy přirozeně produkované kanabinoidy v konopí, jsou v rostlině syntetizovány ve formě odpovídajících karboxylových kyselin. Neutrální (dekarboxylovaná) podoba daných kanabinoidů je následně tvořena přirozenou dekarboxylací například v průběhu delšího skladování, nebo uměle aplikací zvýšené teploty. Dva nejvýznamnější a nejvíce prozkoumané kanabinoidy jsou psychoaktivní euforizující delta-9-tetrahydrokanabinol (THC, delta-9-THC) a psychoaktivní ale neeuforizující kanabidiol (CBD). Je však známo přes 140 kanabinoidních látek, izolovaných z konopí, které se dále dle chemické struktury dělí například na typ kanabigerolový, kanabichromenový, kanabinolový a další.

Pod pojem kanabinoidy se dále zahrnují syntetické deriváty, které již nemusí obsahovat typickou fytokanabinoidní chemickou strukturu, a také endokanabinoidy, kterou jsou přirozeně produkovány lidským tělem v takzvaném endokanabinoidním systému.

Dalšími významnými nekanabinoidními obsahovými látkami konopí jsou zejména terpeny a flavonoidy, které vykazují vlastní farmakologické účinky a zároveň mohou různými mechanismy ovlivňovat působení kanabinoidů. Terpeny jsou hlavní složkou konopné silice a jsou zodpovědné za výrazný pach rostliny i drogy. Z významnějších farmakologicky aktivních terpenů lze zmínit beta-karyofylen s analgetickým a protizánětlivým účinkem, antidepressivní, sedativní a anxiolytický linalool, nebo myrcen, který synergickým působením s THC způsobuje výraznou sedaci. Dalšími obecnými účinky terpenů jsou antimikrobiální a antifungální působení. Flavono-

idy obsažené v konopí, například kanflaviny, se pak vyznačují účinky antibakteriálními, protizánětlivými, neuroprotektivními či antioxidačními.

Pro společné působení výše zmiňovaných složek se u konopí používá pojem entourage efekt. Nicméně je nutné upozornit, že účinky samotných terpenů a flavonoidů, ani entourage efekt, nebyly klinicky doposud dostatečně prozkoumány.

Ačkoliv jsou účinky kanabinoidů na lidský organismus známy po staletí, receptorový mechanismus jejich účinku byl objeven teprve nedávno, konkrétně v roce 1992 byl popsán endogenní ligand kanabinoidních receptorů. Tímto ligandem je derivát arachidonové kyseliny s názvem anandamid (ze sanskrtského slova ananda – vnitřní štěstí). Úkolem endokanabinoidního systému je udržení homeostázy řady fyziologických funkcí, například adaptace na chronický stres, ovlivnění bolesti, chuti k jídlu, aj. Endokanabinoidní systém v lidském těle je tvořen již zmíněnými endokanabinoidy (bylo identifikováno několik sloučenin), nejméně dvěma typy receptorů CB1 a CB2 a enzymy zodpovědnými za syntézu a degradaci endokanabinoidů. Kromě endogenních kanabinoidů se na kanabinoidní receptory váží i kanabinoidy rostlinného a syntetického původu.

CB1 receptory byly nalezeny především v centrální nervové soustavě, v kortexu, bazálních gangliích, limbickém systému a mozečku. CB2 receptory se vyskytují hlavně v periferních tkáních, ve slezině a buňkách imunitního systému, ale také v CNS.

Mechanismem účinku kanabinoidů je vazba na receptor, který je spřažený s G-proteinem. Konkrétně v případě THC, který je parciální agonista CB1 a CB2 receptorů, dojde následně k aktivaci systému G proteinu, dochází k inhibici aktivity adenylcyklázy. Následně dojde ke snížení intracelulárního cAMP, inhibici napěťově řízených vápníkových kanálů a sekundárnímu snížení uvolňování neurotransmiterů. Kanabinoidní receptory jsou umístěny presynapticky a výsledkem jejich působení je retrogradní (zpětnovazebná) inhibice uvolnění neurotransmiterů GABA a glutamátu, ale také ovlivnění neurotransmise zprostředkované acetylcholinem, serotoninem, dopaminem či noradrenalinem. THC je zodpovědný za řadu farmakologických účinků včetně psychoaktivního (euforizující), má nejvíce doložených EBM zejména v ovlivnění bolesti, nauzey, spasticity či stimulace chuti k jídlu.

Druhý nejvýznamnější kanabinoid, kanabidiol (CBD) funguje jako antagonist kanabinoidních receptorů, nebo jako alosterický modulátor CB1. Navíc vykazuje účinek na řadu dalších farmakologických cílů, např. TRPV1 (neselektivní kationtový kanál, kapsaicinový receptor), serotonin, adenosin. CBD nezpůsobuje intoxikaci s euforií, vykazuje účinek analgetický, protizánětlivý, anxiolytický a antipsychotický. Současně dokáže redukovat řadu nežádoucích účinků KLP, spojených s vysokým obsahem THC. Jeho účinky na potlačení epileptických záchvatů vedly k registraci přípravku Epidiolex, který je indikován k léčbě závažných forem epilepsie u dětí.

Zásadní terapeutickou otázkou je poměr THC k CBD. Vhodnou koncentrací je možno optimalizovat účinky analgetické, myorelaxační, antiemetické a zároveň snížit či zcela eliminovat euforizující účinky způsobené obsahem THC.

Vzhledem k velkému množství ostatních (standardně nestanovovaných) kanabinoidů a dalších látek je klíčem k úspěšné léčbě vhodný výběr odrůdy konopí. V zemích, kde je konopí používáno v medicíně déle anebo není svázáno přílišnou regulací, je pacientům k dispozici řada odrůd, které umožňují vhodný výběr pro konkrétního pacienta. Konopí v současné době prochází obdobím rostoucího zájmu ve výzkumu i klinickém použití, proto se zřejmě v budoucnosti dočkáme i použití v dalších odvětvích medicíny. Na portálu www.clinicaltrials.gov je v současné době možno najít stovky studií s konopím.

Ačkoliv jsou nejlépe studované funkce endokanabinoidního systému výrazně svázány s oblastí centrálního nervového systému a s imunitními procesy, experimentální úsilí v posledních dvou

desetiletích potvrdilo, že endokanabinoidní signalizace je výrazně zapojena také do udržování homeostázy a bariérových funkcí kůže. Související dysregulace kožního endokanabinoidního systému je spojována s některými závažnými onemocněními pokožky, např. atopickou dermatitidou, psoriázou, sklerodermií, akné, poruchami růstu vlasů a pigmentací, keratinovými onemocněními, různými novotvary a svěděním. I díky těmto zjištěním má zařazení dermatologických lékových forem s obsahem KLP do portfolia léčiv významný potenciál a je v současné době v ČR legislativně umožněno.

Principy endokanabinoidní signalizace popsané výše v kapitole se nijak neliší i na úrovni kůže, kde dochází rovněž k ovlivnění CB1 a CB2 receptorů, dále ionotropních a nukleárních receptorů, a transportních či enzymatických procesů v rámci metabolismu vlastních endokanabinoidů. Endokanabinoidní systém byl lokalizován například v epidermálních keratinocytech, melanocytech, žírných buňkách, fibroblastech, v buňkách mazových a potních žláz, nebo ve vlasových folikulech.

Farmakokinetika

Parametry absorpce jsou shrnuty v tabulce 3. Biologická dostupnost po perorálním podání je snížena v důsledku rozsáhlého first-pass jaterního metabolismu.

Distribuce THC přednostně probíhá do tukových a vysoce prokrvených tkání s distribučním objemem 10 l/kg. Vazba na plazmatické proteiny se odhaduje na 97 %.

THC je primárně metabolizován v játrech prostřednictvím izoenzymů cytochromu P450 (THC – 3A4, 2C9; CBD – 3A4, 2C19) na aktivní metabolit 11-hydroxy-delta-9-tetrahydrokanabinol a další neaktivní metabolity.

THC a jeho metabolity se vylučují stolicí (65 %) a močí (20 %). THC je detekovatelný až 12 hodin v plazmě a 1–2 dny v moči. THC a jeho metabolity jsou díky své lipofilitě detekovatelné v krvi, slinách, moči a stolicí i dlouho po ukončení léčby (i více než 5 týdnů).

4. Využití léčebného konopí na podkladě Evidence Based Medicine

KLP se stále potýká s nedostatkem klinických studií a dat, které by jednoznačně určily jeho přínos v konkrétních indikacích. Provedené studie se často potýkají s metodologickými nedostatky, ať už jde o nízký počet sledovaných subjektů, nestanovenou kontrolní skupinu, nebo nedostatečnou délku studie. Rovněž jsou v rámci klinických hodnocení často používány různé lékové formy obsahující přírodní kanabinoidy či syntetické deriváty, což následně zhoršuje interpretaci výsledků. Řada extrapolací je navíc prováděna ze sledování subjektů užívajících konopí rekreačně, což také nepřispívá upřesnění situace s léčebným dávkováním.

Byly provedeny rozsáhlé metaanalýzy, které rozčlenily míru důkazů u KLP do několika skupin. Podle jednotlivých autorů je zpravidla míra důkazů rozčleňována na přesvědčivé až podstatné důkazy účinnosti, středně silné důkazy účinnosti a omezené důkazy účinnosti.

Do skupiny s přesvědčivými a podstatnými důkazy účinnosti KLP spadají i indikace používané v ČR. Jedná se zejména o případy:

- Léčba chronické bolesti u dospělých osob, neuropatická bolest. V rámci doporučení Evropské federace pro léčbu bolesti a Evropské federace neurologických společností je KLP zařazeno jako 3. linie léčby neuropatické bolesti.
- Spasticita související s roztroušenou sklerózou (krátkodobý i dlouhodobý efekt) a související bolest včetně neuropatické (pacientem deklarované). Rovněž je v souvislosti s RS popisován pozitivní efekt na ztuhlost a inkontinenci.
- Chemoterapií indukovaná nauzea a zvracení.
- Pouze pro CBD (Epidiolex®) – léčba pediatrických závažných epileptických záchvatů –

Dravetové syndrom a Lennox-Gastautův syndrom.

Středně silné důkazy pro použití KLP jsou popisovány v případech:

- Zlepšení kvality spánku v souvislosti s léčbou bolesti, RS, fibromyalgie, nebo obstrukční spánkové apnoe.
- Snížení nitroočního tlaku u glaukomu.

Omezené důkazy účinnosti:

- Symptomy demence.
- Symptomy Parkinsonovy choroby.
- Pozitivní a negativní symptomy u schizofrenie – zejména v souvislosti s CBD.
- Symptomy posttraumatické stresové poruchy.
- Stimulace chuti k jídlu a mírnění kachektických stavů u HIV/AIDS, léčba nádorové bolesti.
- Klinicky měřené symptomy spasticity u RS.
- Poranění mozku/intrakraniální krvácení a související symptomy a mortalita.
- Příznaky úzkosti a sociální fobie především v souvislosti s CBD. Naopak THC může způsobit výskyt úzkosti.
- Symptomy Touretteova syndromu.

Mezi nedořešené otázky využití KLP spadají indikace jako zánětlivá střevní onemocnění, symptomy amyotrofické laterální sklerózy, Huntingtonovy choroby, využití konopí při odvykání návykových látkám, nebo využití obsahových látek konopí při léčbě rakoviny, konkrétně například u gliomů. Objasňování důkazů o účinnosti konopí a kanabinoidů bude souviset s dalším výzkumem endokanabinoidního systému a jeho významu u řady onemocnění.

Další významné využití v současné době KLP nalézá v oblasti snižování spotřeby opioidních léčiv u léčby bolesti, například v souvislosti s opioidní krizí v USA a tamním nadužíváním opioidních léčiv.

V rámci dermatologických aplikací doposud nelze čerpat z rozsáhlých metaanalýz a možné aplikace lze pouze dovozovat z farmakologických studií. Nicméně laická samovýroba konopných mastí s jejich dlouhodobým využíváním v populaci a rovněž například pohled do historie výzkumu konopí na území ČR, konkrétně dermatologických aplikací na Univerzitě Palackého v Olomouci, naznačují zajímavé klinické výsledky s výhodným bezpečnostním profilem léčiva.

Příznivé účinky KLP jsou u dermatologického využití popisovány při ovlivnění mazových žláz a souvisejících projevech akné a seborey. Dysfunkce sebocytů hraje rovněž významnou úlohu při vzniku atopické dermatitidy a u dalších negativních projevů související se suchostí pokožky, které mohou být pozitivně ovlivněny homeostatickými procesy endokanabinoidního systému. Další významnou oblastí je pozitivní ovlivnění růstového cyklu vlasových folikulů, kterého lze využít u různých forem alopecie, či naopak hirsutismu, kde významnou úlohu může sehrát obsah CBD. Dále jsou popisovány pozitivní účinky u projevů hyper i hypo pigmentace na úrovni melanocytů, nebo u patologických projevů na úrovni keratinocytů. Rovněž dochází k pozitivnímu ovlivnění obnovy bariérových funkcí pokožky, nebo k lepšímu hojení ran. Významnou roli může sehrávat ovlivnění imunitních a zánětlivých procesů prostřednictvím endokanabinoidního systému (např. ovlivnění psoriázy, atopické dermatitidy, systémové sklerodermie).

5. Dávkování léčebného konopí se specifiky pro ČR, lékové formy

Pro KLP jsou typická individuální dávkovací schémata a individualizované jednotlivé dávky, které jsou titrovány pro odpovídající účinek u konkrétního pacienta. V této souvislosti nabývá na důležitosti edukace pacienta při dispenzační a konzultační činnosti v lékárnách. Zejména je nutné dostatečné pochopení farmakokinetických parametrů u jednotlivých lékových forem

ve spojení s žádaným farmakologickým účinkem, objasnění práce s vaporizérem, či upozornění na možné nežádoucí účinky zejména v titrační fázi léčby.

Farmakokinetika jednotlivých způsobů podání, spolu s výhodami a nevýhodami různých lékových forem je shrnuta v tabulce 3. Obecně lze konstatovat, že více než 90 % aktuálně předepsaného KLP v ČR je v lékové formě pro perorální použití.

Tabulka 3: Farmakokinetické parametry

Léková forma	Inhalační	Perorální
Nástup účinku	5–10 minut	1–3 hodiny
Trvání účinku	2–4 hodiny	6–8 hodin
Výhody/nevýhody	Rychlý nástup účinku; Rychlost titrace dávky; Náročnější na aplikaci; Finanční náročnost pořízení přístroje (možno zapůjčit);	Pomalý nástup účinku; Nutnost delšího časového intervalu na výběr odrůdy a titraci dávky; Přesnost dávkování; Konvenční metoda aplikace; Diskrétnější než vaporizace;
Biologická dostupnost	15–50 %	6–20 %

Z pohledu pacienta zajišťuje perorální léková forma komfortní a jednoduché podání odpovídající současným standardům. Z hlediska farmakokinetiky je nutné počítat s oddáleným nástupem účinku v řádu 1 až 3 hodin. Trvání účinku je pak zajištěno po dobu 6 až 8 hodin, což v případě potřeby celodenního účinku umožňuje dávkovací schéma 3x denně. Oddálený nástup účinku ale s sebou nese riziko možného překročení dávky a souvisejících projevů nežádoucích účinků (stavy euforie až obluzenosti), kdy pacient nevyčká do nástupu účinku první dávky a použije další dávku v krátkém časovém intervalu. V této souvislosti je pacienta vhodné dostatečně edukovat a v případě potřeby překlenutí akutních potíží doporučit inhalační podání, po dohodě s lékařem. V zahraničí dostupné standardizované extrakty pro perorální použití nejsou v ČR registrovány a byly úspěšně nahrazeny IPLP s obsahem sušené konopné drogy v tvrdých želatinových tobolkách. Díky této lékové formě má lékař možnost předepsat přesné množství sušiny (možnost přepočítat na obsah čistého THC a CBD) v jedné dávce konkrétnímu pacientovi a díky postupné titraci dávky kontrolovat klinický efekt. Z dlouhodobého hlediska jsou připravované tobolky vhodným řešením pro udržení konstantní dávky a zajištění stabilního účinku.

Obecně je u perorálních forem doporučeno zahájení dávkování s nízkým obsahem THC (zpravidla na úrovni 2,5–15 mg čistého THC – nutno přepočítat na množství sušiny u použité odrůdy) s postupnou titrací a navyšování dávky zajišťující úlevu od symptomů onemocnění, bez nežádoucích projevů euforie. Interval pro postupné navyšování dávky se pohybuje v řádu jednotek dnů až týdnů, podle klinických zkušeností lékaře a vnímavosti pacienta. V případě překročení optimální dávky má dojít ke korekci okamžitým snížením dávky. Postupný proces titrace, nazývaný „start low, go slow“ zajišťuje minimalizaci výskytu případných přechodných nežádoucích účinků (únava, tachykardie, závrať). V titrační fázi je zpravidla dávkováno KLP 1x večer, a po stanovení optimální dávky a trvání účinku může být medikace rozšiřována až na 3x denně. Dávkovací schémata jsou v závislosti na vnímavosti pacienta výrazně individuální.

Inhalační podání s využitím vaporizéru je výhodné díky rychlému nástupu účinku v řádu 10 minut, ze kterého mohou profitovat pacienti při nastavování léčby a titraci dávky, nebo ke zvládnutí akutních symptomů onemocnění. Na druhou stranu se jedná o náročnější lékovou formu z pohledu dostatečného zvládnutí inhalační techniky (hloubka a síla nádechu, zadržení dechu), přípravy jednotlivých dávek do zahřívací komory vaporizéru či cenové náročnosti poří-

zení přístroje (v současné době nejsou vaporizéry hrazeny z veřejného zdravotního pojištění). Zejména příprava jednotlivých dávek a jejich umístění do odpařovací komory vaporizéru, může být pro pacienty například s onemocněním RS či jinak imobilizujícím onemocněním nevladatelným úkolem, bez podpory rodinných příslušníků nebo zdravotnického personálu. K tomuto účelu pak lze použít vhodného příslušenství výrobců vaporizérů, které umožní pečujícím osobám jednorázově připravit více dávek do rezervoáru, který pacient může po spotřebování předchozího vyměnit v jednom kroku. V ČR jsou jako zdravotnické prostředky v současné době registrovány dva vaporizéry (Mighty Medic a Volcano Medic výrobce Storz & Bickel). Na trhu neregistrovaných zdravotnických prostředků existuje velká škála různých typů vaporizérů od různých výrobců. Zásadně se nedoporučuje využívat jako aplikační metody kouření, kde dochází k přímému spalování materiálu a vzniku karcinogenních látek.

Nalezení optimální dávky u vaporizace probíhá rychleji než u perorální lékové formy. Stanovuje se počet vdechů potřebných k navození klinického účinku, nikoli aplikovaná dávka THC či CBD. Tento fakt vyžaduje vyšší míru adherence pacienta k léčbě, porozumění aplikaci a účinku, což vyžaduje dostatek prostoru pro konzultace s ošetřujícím lékařem a zainteresovanými zdravotníky, včetně farmaceuta. Díky vhodným farmakokinetickým parametrům je inhalační podání zejména vhodné pro výběr vyhovující odrůdy, řešení akutních potíží, i když díky přetrvávání účinku 2 až 4 hodiny může být vaporizace k léčbě použita samostatně bez doplnění perorálního podání.

Titrace a první aplikace dávky probíhá ideálně pod dohledem zdravotníka, například ve vaporizační místnosti zdravotnického zařízení. V prvotních fázích je vhodné použít přístroj typu Volcano Medic s aplikačním rezervoárem, kde začátečníci nemusejí vynakládat zvýšenou sílu při nádechu. Po aplikaci první inhalace pacient vyčká 15 minut, v případě, že se nedostavil žádaný farmakologický účinek, aplikuje další inhalační nádech a tímto mechanismem stanoví celkový počet inhalací potřebných k navození klinického účinku bez euforizace. Po nalezení vhodné dávky (počet inhalací) a délky trvání účinku může pacient dávkovat pravidelně, nejčastěji je potřeba inhalovat po 4 hodinách pro udržení kontinuálního účinku.

Vaporizace je metoda extrakce účinných látek z rostlinného materiálu, kdy řízeným zahříváním nedochází ke spalování, ale pouze k extrakci těkavých látek, které jsou strhávány procházejícím proudem vzduchu za vzniku aerosolu. Z pohledu konstrukce přístroje existují vaporizéry s ventilátorem, který zajistí proudění vzduchu a extrakci do zásobníku (Volcano Medic s využitím balónu), nebo přístroje, které pro extrakci a průchod vzduchu odpařovací komorou využívají sílu nádechu (Mighty Medic, Volcano Medic s využitím inhalační hadice). Teplota odpařování se řídí výrobcem vaporizéru. V případě KLP se nejčastěji nastavuje na 180 až 185 °C s maximem 210 °C. Je nutné dbát na dostatečnou hygienu používání přístroje, kdy se k čištění přístroje nejčastěji používá ethanol nebo isopropanol v pravidelných intervalech. V neposlední řadě je také důležité rozdělit vaporizéry vzhledem k jejich přenosnosti. V případě aktivních pacientů, kteří předpokládají aplikaci i mimo domov, je vhodnější přenosný bateriový přístroj (Mighty Medic), který nebude nutné nahrazovat využitím kouření.

Z obecných pravidel používání KLP lze doporučit začínat léčbu odrůdami s nižším obsahem THC a ve vyrovnaném poměru s CBD, nebo s převažujícím obsahem CBD. Dále využívat metodu titrace dávky „start low, go slow“. V průběhu léčby není doporučeno měnit ostatní medikace. Je možné kombinovat různé odrůdy i lékové formy během dne, s přihlédnutím k porozumění léčebného režimu pacientem. Pro dosažení farmakologického účinku není nutné, aby pacient pociťoval stavy euforie.

Neexistují doporučení pro výběr odrůdy na konkrétní indikaci a pro konkrétního pacienta. Vzhledem k individuální vnímavosti každého jedince jsou možné značné interindividuální rozdíly. Obecně lze pouze konstatovat, že odrůdy s převažujícím obsahem THC jsou vhodnější

k řešení bolesti bez neuropatického podkladu, s převažujícím obsahem CBD pak k ovlivnění neuropatické bolesti, zánětu a pro neurologické indikace. V průběhu léčby zpravidla nedochází k nutnosti navýšování dávky z důvodu tolerance.

Při projevech předávkování a výskytu nežádoucích účinků lze doporučit odpočinek, hydrataci, podání malého jídla a vyčkání 2 až 3 hodin do odeznění příznaků. Případná léčba je podpůrná a symptomatická s kontrolou vitálních funkcí. Nejčastěji popisované nežádoucí účinky v souvislosti s předávkováním jsou krátkodobé zhoršení paměti, nezřetelná řeč, zpomalená reakční doba, ataxie, necitlivost končetin, letargie, slzení a špatná koncentrace. Psychiatrické nežádoucí účinky zahrnují bizarní chování, paranoiu, halucinace a psychózu. Kardiovaskulární účinky zahrnují tachykardii, tíseň na hrudi a ortostatickou hypotenzi. U pacientů se záchvaty v anamnéze byly hlášeny křeče.

Tipy k dispenzací

- Uchování na bezpečném místě v domácnosti, ideálně na uzamčeném místě.
- Chráněno před přímým slunečním zářením, vlhkem.
- Uchovávání při pokojové teplotě 15–25 °C (možnost uchování v lednici).
- Užívat pravidelně ve stejnou denní dobu.
- Užít nejlépe spolu s tučnějším jídlem.
- Nespotřebované léčivo vrátit v původním obalu do lékárny k likvidaci a zamezení zneužití.

Zkušenosti z praxe

U velkého množství pacientů jsou prvotními příznaky zlepšení stavu v počátcích užívání KLP zlepšení spánku, zvýšení chuti k jídlu, poté následuje až zmírnění stavu bolesti.

K “high” stavům (euforie) u většiny pacientů indikovaných pro léčbu KLP většinou nedochází. Pokud je konopí správně dávkováno, je jeho účinek u takto nemocného cíleně “spotřebován” ke zlepšení stavu (bolesti) a posun blíže k rovnovážnému stavu organismu.

PharmDr. Markéta Petřelová, FN Motol.

6. Kontraindikace a speciální upozornění

U pacientů se známou přecitlivělostí na konopí, konopné extrakty, THC, CBD nebo jiné kanabinoidy (včetně syntetických, např. nabilon) je užívání KLP absolutně kontraindikováno.

Užívání konopí během těhotenství je spojeno s nepříznivými účinky na vývoj plodu, navíc se kanabinoidy vylučují do mateřského mléka. Absolutní kontraindikace KLP platí nejen pro těhotné ženy a kojící matky, ale i pro děti do 3 let věku.

Užívání KLP dětmi, adolescenty a mladými dospělými (do 25 let věku) je stále předmětem diskuze. Konopí s vysokým obsahem THC má velmi pravděpodobně vliv na vývoj mozku a nervové soustavy a jeho užívání je spojeno s negativními vlivy na kognitivní funkce, proces učení a psychomotorické funkce. Je na zvážení lékaře, zda pozitivní účinky KLP převáží nad zmíněnými riziky, a i v tom případě je vhodnější použít CBD dominantní typ konopí. Nicméně, konopí se pro pacienty mladší 25 let věku nedoporučuje a dle české legislativy je možné KLP předepsat pouze pacientům starším osmnácti let.

Závažné speciální upozornění existuje u pacientů s psychózou a schizofrenií v osobní anamnéze, kdy užívání konopí může vést k relapsu těchto onemocnění. Mezi nejčastější symptomy, které se objevují, patří zmatenost, bludy, paranoia, velikášství, zkreslené smyslové vnímání a zpomalené vnímání času. A stejně jako v předchozím případě platí, že konopí s vysokým obsahem THC je více rizikové. KLP by se mělo používat s opatrností u pacientů s psychózou nebo schizofrenií v rodinné anamnéze. Extrémní opatrnost je třeba i u pacientů s jinými

psychiatrickými diagnózami, depresí, bipolární poruchou, afektivními poruchami, aj. Ideální a doporučené je u těchto pacientů nasazovat KLP po konzultaci s ošetřujícím psychiatrem.

Užívání KLP může výrazně ovlivnit pozornost a soustředění a nemělo by se proto užívat před činnostmi jako jsou řízení motorového vozidla a obsluhování přesných strojů. Snížená schopnost řídit vozidlo trvá po dobu minimálně 4 hodin v případě inhalačního podání a 6 hodin od perorální aplikace. V případě, že pacient po podání KLP pociťuje euforii, doporučuje se vyčkat minimálně 8 hodin od aplikace. Tato doba je rovněž silně závislá na individuálním metabolismu konkrétního pacienta a v některých případech může být prodloužena až na 24 hodin. Konopné metabolity mohou být v krvi detekovány i výrazně delší dobu.

Ostatní možné kontraindikace a upozornění vyplývají z vedlejších účinků KLP (viz nežádoucí účinky). Nejmarkantnějším příkladem je vliv na kardiovaskulární systém. THC a jeho deriváty mohou způsobit hypertenzi, tachykardii, vazodilataci, případně posturální hypotenzi. Z toho důvodu je třeba opatrnosti u pacientů s některými kardiovaskulárními onemocněními. Zejména u pacientů majících v anamnéze anginu pectoris, infarkt myokardu, arytmie, mozkovou mrtvici a onemocnění periferního cévního systému může dojít ke zhoršení příznaků. Rizika jsou nejvyšší cca do 1 hodiny od podání (v případě inhalace).

KLP se nedoporučuje osobám se současnou nebo minulou závislostí na návykových látkách (např. alkohol, kokain, benzodiazepiny, opiáty, tabák). Dlouhodobé užívání může vést k toleranci až závislosti s možností výskytu abstinčních příznaků při náhlém vysazení léčby, což je však zřídka problematické v případě léčebného využití konopí. KLP má nižší potenciál vzniku závislosti než nikotin nebo alkohol, srovnatelný s anxiolytiky. Syndrom z vysazení se případně může projevovat poruchami spánku, nadměrným sněním, podrážděností, změnami chuti k jídlu, bolestmi hlavy či agresivitou, které mohou přetrvávat 1 až 2 týdny.

Z dalších speciálních upozornění lze zmínit konopný hyperemetický syndrom, který se vyskytl u chronických pacientů. Mezi jeho příznaky patří epizody těžké bolesti břicha, nevolnosti a zvracení. Pacienti s chronickou hepatitidou C by se měli zdržet každodenního užívání KLP kvůli riziku možného vývoje fibrózy a steatózy. Účinek kanabinoidů na imunitní systém je komplexní, může docházet k pro- i protizánětlivým účinkům. Využití vaporizace je nutné uvážit u pacientů s plicním onemocněním jako je astma nebo CHOPN. Užívání konopí je spojeno se snížením libida, hladin prolaktinu, počtu spermií a jejich motility.

7. Nežádoucí účinky

Konopí má vynikající bezpečnostní profil ve srovnání s mnoha jinými léky. V souvislosti s užíváním konopí nebyla zaznamenána úmrtí v důsledku předávkování, zejména z důvodu nepřítomnosti CB1 receptorů v kardiorespiračním centru mozku kmene, čímž nedochází k jeho útlumu jako například při léčbě opioidy.

Tabulka 4 uvádí úplný výčet možných literárně popsaných nežádoucích účinků.

Rozvoj nežádoucích účinků souvisí zejména s obsahem THC a jejich výskytu se dá předejít vhodným dávkovacím režimem s postupnou titrací dávky („start low, go slow“) a využitím odrůd s převažujícím nebo vyrovnaným obsahem CBD. Vyšší výskyt nežádoucích účinků lze očekávat při využití koncentrovaných lékových forem, například extraktů, nebo syntetických kanabinoidů. Nejčastěji se v klinické praxi vyskytují únava, dysforie či bolest hlavy, které jsou přechodné a po titrační fázi dávkování mizí. Požadovaný terapeutický účinek může být u některých jedinců považován také za nežádoucí účinek.

Akutní projevy po podání nadměrné dávky KLP zahrnují „high“ stav (euforii, relaxaci, poruchy vnímání), zvýšenou chuť k jídlu, činnost činnosti či případně uklidnění.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (≥ 1 %)		
Orgánová soustava	Účinek	Poznámky
Oběhová (KVS)	Tachykardie, ortostatická hypotenze	Tolerance k tachykardii se může vyvíjet rychle (8–10 dnů) a vede k bradykardii
Centrální nervová (CNS)	Somnolence (7 %), závratě (3–10 %), zmatenost, „high“ stav (euforie, relaxace, zkreslené vnímání), bolest hlavy, zpomalení reakcí, psychomotorická porucha, duševní poruchy – amnézie, úzkost, nervozita, nedůvěra, strach, panika, paranoia	Vyvarujte se řízení vozidla nebo obsluhy strojů pod vlivem léčebného konopí Kombinace s alkoholem zvyšuje riziko nežádoucích účinků
Trávicí (GIT)	Sucho v ústech a zácpa (anticholinergní účinky), zvýšená chuť k jídlu (vedoucí k přibírání na váze)	
Dýchací	Kašel	Jen při kouření KLP
Smyslová (oční)	Suché oko, červené oko, rozmazané vidění	
Méně časté nežádoucí účinky (< 1 %)		
Oběhová (KVS)	Akutní zhoršení příznaků (exacerbace) anginy pectoris, hypertenze, infarkt myokardu (zejména 1 hodinu po požití) a periferní cévní onemocnění. Případové zprávy o arteritidě (chroničtí pacienti), intrakraniální stenóze a cévní mozkové příhodě.	
Centrální nervová (CNS)	Krátkodobé negativní ovlivnění: paměť, soustředění a úsudek. Možné dlouhodobé účinky: zhoršení kognitivních funkcí, posttraumatická stresová porucha (PTSP), bipolární porucha	
Trávicí (GIT) Pankreas	Kanabinoidní hyperemetický syndrom (CHS) u chronických pacientů užívajících KLP mnoho let, nauzea, zvracení. Pankreatitida u chronických pacientů	Zvýšené riziko fibrózy u pacientů s hepatitidou C
Dýchací	Bronchitida, zvýšená tvorba hlenu, sípání, exacerbace astmatu a CHOPN, invazivní aspergilóza a rakovina plic.	Jen při kouření KLP
Rozmnožovací	Amenorea, snížená hladina testosteronu, snížená spermatogeneze a snížené libido, možná souvislost s rakovinou varlat	

8. Lékové interakce

Farmakokinetické i farmakodynamické interakce popisované u KLP, nebo u izolovaných kanabinoidů, zejména THC, jsou shrnuty v tabulce 5. Výčet potenciálních interakcí vychází často z teoretického podkladu, nebo z případových studií, často u rekreačního využití konopí.

Jedná se zejména o interakce na metabolickém aparátu cytochromu P450, jehož izoenzymy se podílí na metabolismu kanabinoidů. Především jde o interakci se známými induktory nebo inhibitory izoenzymů 3A4, 2C9 a 2C19. Z klinicky významných lékových interakcí je u KLP popisována především interakce s antiepileptikem klobazamem, jehož metabolismus na 2C19 je inhibován vysokými dávkami CBD, následovaný zvýšením hladiny klobazamu a jeho metabolitů s nutností snížení dávky. Z farmakodynamických interakcí lze zmínit potenciaci analgetického účinku opioidů, kterého se v současné době využívá ke snižování dávek opioidních analgetik. Potenciace účinku u hypnotik, benzodiazepinů, alkoholu nebo myorelaxancií je důležitá z pohledu rizika pádu pacienta a je jistě namístě tuto informaci, v případě potřeby, zařadit k dispenzačním informacím. Obecně lze konstatovat, že s přihlédnutím k uvedeným informacím je KLP možné bezpečně kombinovat s ostatními léky, bez klinicky závažných lékových interakcí.

Tabulka 5: Lékové interakce (převzato z¹)

Interagující léčivo	Účinek	Klinická poznámka / management
Anticholinergika, například amitriptylin, atropin, benztropin, chlorpromazin, klozapin, dimenhydrinát, difenhydramin, doxepin, glykopyrolát, hydroxyzin, imipramin, nortriptylin, olanzapin, oxybutynin, prochlorperazin, quetiapin, risperidon, skopolamin, solifenacin, tolterodin, trimipramin	Aditivní tachykardie a/nebo hypertenze	Monitorovat terapii
Látky tlumící CNS, např. alkohol, barbituráty, benzodiazepiny, hypnotika, opioidy	Aditivní efekt (včetně účinků na kognitivní funkce).	Pokud je to možné, vyhnout se. Pokud je současné použití požadované, zvážit snížení dávek benzodiazepinů nebo opioidů a/nebo monitorovat nežádoucí účinky.
Kokain	Zvýšené riziko tachykardie	Vyhnut se kombinaci
Substráty CYP1A2, např. acetaminofen, amitriptylin, kofein, klozapin, duloxetin, estrogeny, fluvoxamin, imipramin, melatonin, mirtazapin, olanzapin, theofylin	KLP je inhibitor CYP1A2; může tak zvýšit sérové koncentrace těchto substrátů. Kouření konopí může indukovat CYP1A2, což vede ke snížení sérové koncentrace substrátů.	Monitorovat terapii pro zvýšené nebo snížené klinické účinky CYP1A2 substrátů.

Inhibitory CYP2C9, např. amiodaron, flukonazol, fluoxetin, miconazol	Mohou zvýšit sérové koncentrace účinných látek KLP.	
Induktory CYP3A4, např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampin, třezalka	Mohou snížit sérové koncentrace účinných látek KLP, jako CYP3A4 substrátu.	Monitorovat snížené klinické účinky KLP.
Inhibitory CYP3A4, např. azolová antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol), grapefruitový džus, makrolidy (např. erythromycin, klarithromycin), mifepriston, inhibitory proteázy (např. atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir)	Mohou zvýšit sérové koncentrace účinných látek KLP.	Monitorovat pro zvýšené klinické účinky KLP a výskyt nežádoucích účinků KLP.
Disulfiram	Může zlepšit profil nežádoucích účinků KLP.	Popisují se dvě případové studie hypomanické epizody u pacientů současně užívajících disulfiram a konopí. Monitorovat terapii.
Nikotin (transdermální)	Aditivní tachykardie a stimulační účinky.	Monitorovat terapii.
Stimulanty (amfetaminy, extáze/MDMA)	Aditivní tachykardie; prodloužení hypertermického účinku; dlouhodobé použití může zvyšovat riziko poškození CNS.	Vyhnout se kombinaci.

Absorpce KLP je ovlivněna přítomností potravy a pH žaludku, proto by mělo být doporučeno konzistentní užívání ve vztahu k podávání jídla. Lipofilní strava podporuje vstřebání kanabinoidů. THC oddaluje vyprazdňování žaludku, čímž prodlužuje nástup účinku.

9. Lékárenské činnosti, vzorový formát preskripce IPLP s léčebným konopím

Řada úkonů souvisejících se zacházením s KLP na úrovni lékárny byla popsána v předešlých kapitolách. Jedná se zejména o náležitosti e-receptů, jejich výdej a taxace, dále odpovídající evidence omamných a psychotropních látek a související legislativní požadavky. Vzorový formát zápisu do opiatové knihy je uveden níže.

		jméno a adresa dodavatele			
		jméno a adresa předepisujícího	jméno a adresa nemocného		
pořadové číslo dokladu	datum výdeje nebo příjmu			Cannabis sativae flos (1g) 9121.000	Cannabis sativae flos (1g) 9131.000
1/20	03.01.2020	Phoenix lékárenský velkoobchod K Pěrovně 945/7, 102 00 Praha		15	
2/20	03.01.2020	Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha			15
3/20	06.01.2020	MUDr. XXX.XXX, Neurologická ambulance, Komenského 1, 100 00 Praha	Sixtus Novák, Horní nám 583, 779 00 Olomouc	3	
4/20	07.01.2020	MUDr. XXX.XXX, Ambulance léčby bolesti, Novákova 1, 100 00 Praha	Lothar Vomáčka, Staroměstské nám. 1, 110 00 Praha		10

Příjem suroviny na úrovni lékárny může být odlišný dle typu distribuce léčivé látky. V případě smluvního vztahu s dodavatelem SÚKL (v ČR vypěstované konopí na základě výběrového řízení SÚKL) je vyžadováno převzetí KLP od distributora odpovědným lékárníkem. Vlastní evidence skladových zásob léčivé látky formou elektronické nebo papírové evidence probíhá standardním způsobem se zápisem zejména čísla šarže, expirace, provedení organoleptické zkoušky a evidence e-recept kódu dle obsahu THC a CBD. V rámci dokumentace je nezbytné uchovávat certifikát o ověření jakosti konkrétní šarže, kde jsou uvedeny laboratorně naměřené hodnoty procentuálního obsahu THC a CBD nutné pro přiřazení k e-recept kódu.

Uchovávání v lékárně se řídí pokyny výrobce léčivé látky. V případě KLP je nicméně doporučeno uchovávání za snížené teploty (2–8 °C) v lednici nebo v chladicím boxu s odpovídajícím zabezpečením pro uchovávání omamných a psychotropních látek (kovová nepřenosná schránka umístěná v uzamčené lednici). Důvodem je snížení těkavosti terpenů obsažených v silici KLP a tím omezení šíření konopného pachu ve zdravotnickém zařízení. KLP je uchováváno v uzavřeném obalu v suchu (do 60 % vlhkosti).

Vlastní přípravu IPLP je doporučeno provádět v digestoři, pokud je technicky lékárna vybavena. Jedná se o preventivní opatření, zejména v zařízeních, která zpracovávají velká množství KLP. Při práci v digestoři dochází k odsávání těkavých složek silice a k omezení expozice zaměstnanců pachu konopí. Charakteristický zápach konopí je způsoben nepsychoaktivními terpeny, nikoliv THC. Z ochranných pomůcek je doporučeno používat jednorázové rukavice pro zamezení kontaminace rostlinného materiálu a k zabránění případnému vstřebávání kanabinoidů a dalších lipofilních účinných látek léčiva při kontaktu s pokožkou.

Z praktických zkušeností z klinické praxe se lze setkat s pacienty, kteří mohou obvinít lékárníka z odebrání léčivé látky z původního obalu léčivé látky v případě, kdy se jedná o výdej celého originálního balení pro vaporizaci (pacient zváží doma nižší množství, než je deklarované na obalu). Vzhledem k tomu, že je lékárna povinna provést organoleptickou zkoušku, je u těchto pacientů doporučeno otevřít bezpečnostní prvek originálního balení před konkrétním pacientem u tary.

Rovněž je možné se setkat s pacienty vyžadujícími předepsání léčebného konopí bez odpovídající indikace. Tato situace bude zejména na bedrech předepisujícího ošetřujícího lékaře, ovšem nezbyvá než důsledně edukovat pacienty o legislativních možnostech platných v ČR.

Likvidace exspirovaných zásob léčivých látek KLP probíhá protokolárně odpovídajícím způsobem pro omamné a psychotropní látky. Pacienty vrácená léčiva s obsahem KLP jsou likvidována s ostatními vrácenými léčivy.

Níže je uveden příklad formátu preskripce IPLP pro perorální a inhalační použití. Je nutné upozornit, že každý lékařský software může generovat různé typy průvodek, ovšem vždy je nutné postupovat dle údajů uvedených v centrálním úložišti e-receptů.

Rp. Cannabis sativae flos (e-rp. kód 9121000) 0,05

Tepelně dekarboxylovat!

D. t. d. No. XXX (triginta)

D. ad cps. gelat.

D. S. 0-0-1

Poznámka: charakteristika konkrétní dostupné odrůdy (% THC a CBD dle certifikátu)

Rp. Cannabis sativae flos (e-rp. kód 9121000) 5,0
 D. S. Inhalační použití ve vaporizéru 4x denně 0,1 g (1/2 čajové lžičky) "x" vdechů
Poznámka: charakteristika konkrétní dostupné odrůdy (% THC a CBD dle certifikátu)

Taxace a vykazování na pojišťovnu probíhá na podkladě e-recept kódu (kód X) a jeho doplněním na pozici posledního trojčíslí dle použitého množství KLP v přípravě (kód Y). Měsíční povolené limity pro výdej KLP 180 g/měsíc pacientovi a limit pro úhradu 30 g/měsíc jsou kontrolovány na úrovni systému e-receptu s blokační chybou v případě překročení. Pro aktuální informace je doporučeno navštívit web Státní agentury pro konopí pro léčebné použití (www.sakl.cz).

Z praktických aspektů vyplývajících ze současné legislativy (novelizace 2020) a dopadajících prakticky na lékárenské činnosti, je nutné upozornit na možnost, že stejné odrůdě konkrétního výrobce mohou být přiřazeny různé e-recept kódy v závislosti na konkrétním % obsahu THC a CBD různých šarží. Tato skutečnost bude v řadě případů klást zvýšenou nutnost komunikace lékárníka a lékaře, který e-recept kód může aktuálně lékař předepisovat a který má lékárna skladem.

Rovněž je nutné upozornit, že z odborného hlediska není vhodné kombinovat odrůdy různých výrobců do jednoho léčivého přípravku, i když mají stejný e-recept kód. Důvodem je různý profil doprovodných obsahových látek jednotlivých odrůd, které mohou zapříčinit farmakologický účinek, se kterým se pacient v průběhu titrační fáze a další léčby nesetkal. Z tohoto pohledu je také nejvhodnější používat pro dlouhodobou léčbu s konstantním účinkem vybranou odrůdu konkrétního výrobce, se kterou má pacient nejvhodnější zkušenosti. V tomto ohledu se dá konstatovat, že i když mají různé odrůdy podobný obsah THC a CBD, jejich farmakologický účinek nemusí být ekvipotentní.

10. Praktické aspekty přípravy tvrdých želatinových tobolek s obsahem léčebného konopí v lékárnách

Příprava léčivého přípravku pro inhalační podání

- je dispenzováno požadované množství KLP ve vhodném obalu
- možnost navážky jednotlivých dávek dle dohody s pacientem do vhodných jednorázových obalů (jednorázové uzavíratelné sáčky, kelímky)
- neprovádět dekarboxylaci

Příprava léčivého přípravku pro perorální podání – léková forma tvrdé želatinové tobolky

- pro účinnost této lékové formy je potřeba provést dekarboxylaci
- Technologický postup:
 - 1) Požadované množství konopí navážíme do vhodné skleněné nádoby (např.: láhev širokohrdlá se zábrusem, NTS láhev autoklávatelná, zavařovací sklenice).
 - 2) Provedeme dekarboxylaci za podmínek 120 °C po dobu 30 minut¹⁴, přičemž odpočet časového intervalu je zahájen až po dosažení odpovídající teploty. Tento proces lze v lékárně dosáhnout za použití horkovzdušného nebo parního sterilizátoru nebo sušárny. V průběhu procesu zahřívání dojde ke změně barvy konopí ze zelené na hnědou a zároveň dochází i ke ztrátě sušením, kdy dochází k částečnému odpaření povoleného 10 % obsahu zbytkové vlhkosti v sušené droze.

3) Po vychladnutí dále zpracujeme do želatinových tobolek v následujících krocích:

- rozdrobnění (třecí miska drsná, elektrický mlýnek)
- přidání pomocných látek pro doplnění do požadovaného objemu (plnivo dle preference lékárny například dle ČSL 4 s přídavkem silica colloidalis anhydrica jako technické pomocné látky vylepšující zpracování pryskyřice). Možnost používat plnivo na bázi laktózy i škrobu.
- Homogenní směs plníme pomocí strojů pro plnění želatinových tobolek.
- Použití tvrdých želatinových tobolek vhodné velikosti, alternativně enterosolventní tvrdé hypromelózové tobolky.
- Přeplnění do expedičního obalu (PP kelímek, lékovka širokohrdlá).
- Hotové tobolky uchovávat v temnu a suchu při teplotě 15–25 °C.
- Doba použitelnosti 3 měsíce.

11. Závěr

Konopí pro léčebné použití je i v současné době EBM svým charakterem, lékovými formami a využitím zajímavým přírodním léčivem, u kterého se od roku 2015 postupně navyšuje preskripce českým pacientům. Léčivé přípravky z KLP jsou nové jak pro lékaře, tak pro lékárníky, a zejména v přípravě IPLP je vyžadována souhra obou zdravotnických profesí. Předložený doporučený postup využívá aktuálně dostupnou literaturu a v podmínkách ČR představuje ojedinělý souhrn údajů o přípravku, který má pomoci lékárníkům, ale i lékařům, případně dalším zdravotnickým pracovníkům získat relevantní informace v jejich dispenzační a klinické praxi.

Doporučené informační zdroje a seznam použité literatury

- 1) Cannabis, CPhA Monograph, 2018 (www.myrx.ca, 10. 6. 2020).
- 2) Information for Health Care Professionals, Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids, Health Canada, 2018 (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html>, 10. 6. 2020).
- 3) MacCallum C.A., Russo E.B.: Practical considerations in medical cannabis administration and dosing; *Eur. J. Intern. Med.* (2018), 49: 12-19.
- 4) The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, The National Academies Press, 2017. doi: 10.17226/24625.
- 5) Konopí a konopné drogy: Adiktologické kompendium. Miovský M. a kol., Grada Publishing, 2008.
- 6) Záborský T, Hanuš L, Rokyta R.: Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv – 1. Část; *Bulletin sdružení praktických lékařů ČR* (2016); 26(6): 10-26.
- 7) Záborský T, Hanuš L, Rokyta R. Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv - 2. Část; *Bulletin sdružení praktických lékařů ČR* (2017); 27(1): 12-30.
- 8) Nuutinen T.: Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*; *Eur. J. Med. Chem.* (2018), 157: 198-228.
- 9) Paliativní péče v onkologii. Sochor M., Zavadová I., Sláma O. (eds.), Mladá fronta, 2019. Kapitola: Konopí pro léčebné použití v managementu symptomů nádorové nemoci (s. 272–281).
- 10) Handbook of Cannabis. Pertwee R.G. (eds.), Oxford University Press, 2016.
- 11) Lehmann T., Brenneisen R.: High performance liquid chromatographic profilig of cannabis products; *J. Liq. Chromatogr.* (1995), 18(4): 689–700.
- 12) Volcano Medic – návod k obsluze (www.vapormed.com/en/support/volcano, 10. 6. 2020).
- 13) Mighty Medic – návod k obsluze (www.vapormed.com/en/support/mighty, 10. 6. 2020).
- 14) Wang M., Wang Y., Avula B., et al.: Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry; *Cannabis Cannabinoid Res.* (2016), 1(1): 262–271.
- 15) Tóth K.F., Ádám D., Bíró T., et al.: Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the “C(ut)annabinoid” System; *Molecules* (2019), 24(918): 1-56.
- 16) Helcman M. Izolace a identifikace obsahových látek z *Cannabis indica* pomocí chromatografických metod. Rigorozní práce, VFU Brno (2020) (https://stagweb.vfu.cz/portal/studium/prohlizeni.html?pc_pagenavigationalstate=AAAAAQAEODQ0MBMBAAAAQAic3RhZGVZLZXkAAAAABABQtOTlyMzM3MjAzNjg1NDc3NDQ0MwAAAAA*#prohlizeniSearchResult, 2. 9. 2020).
- 17) Aktualizované znění zákonů a vyhlášek je dostupné na stránkách Ministerstva vnitra České republiky (<https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/>) nebo například na www.zakonyprolidi.cz

Příloha č. 1

Botanická charakteristika

Konopí patří mezi jednu z nejstarších kulturních rostlin pěstovanou už 4 000 let př. n. l. Je původem ze Střední Asie, zplaněním a pěstováním se rozšířilo téměř po celém světě. Na našem území bylo nejvíce pěstováno v 18. století.

Patří do čeledi konopovitých (Cannabaceae, syn. Cannabidaceae) a řádu růžotvarých (Rosales).

Konopí je jednoletá dvoudomá bylina, 80–200 cm vysoká, s přímou, tuhou, hranatou, drsnou (žlaznatě chlupatou v horní polovině) lodyhou. Samičí rostliny jsou zpravidla vyššího vzrůstu (hustěji olistěné, s listy tmavší barvy). Listy jsou řapíkaté, v dolní části vstřícné, v horní části střídavé, dlanitě pěti až sedmičetné, s lístky podlouhlými až kopinatými, s pilovitým okrajem, drsné. Kvete v červnu až srpnu. Samčí květenství je latnaté. Okvětní lístky prašníkových květů jsou pětičetné, na svrchní straně krátce chlupaté, na vnitřní straně lysé. Samičí květenství je úžlabní. Pestíkové květy jsou s nepatrným zelenavým okvětím. Plodem jsou široce vejcovité nažky, které dozrávají v září až říjnu. Semena obsahují 25–33 % vysychavého oleje a další významné látky.

Pryskyřné látky jsou vytvářeny pryskyřičnými žlázkami na žlaznatých listenech a samičích (pestíkových) květech. Množství účinných látek se mění v závislosti na růstu rostliny a jejím stáří. Droga chutná kořeně a má charakteristickou aromatickou vůni.

Druh, poddruhy, kultivary a chemotypy konopí

Klasifikace je nejednotná, protože systematičtí botanici nejsou v taxonomické klasifikaci zcela jednotní (někdy autoři rozlišují 3 druhy konopí).

druh: *Cannabis sativa* L. – konopí seté

poddruhy:

- *Cannabis sativa*, subsp. *sativa* L. (syn. *C. sativa*, var. *sativa* L.) – konopí seté pravé
- *Cannabis sativa*, subsp. *indica* (Lam.) Small&Cronq. (syn. *C. sativa*, var. *indica* (Lam.) Wehmer, *C. indica* Lam.) – konopí indické
- *Cannabis sativa*, var. *ruderalis* (Janisch.) S. Z. Liou (syn. *C. ruderalis* Janisch.) – konopí seté rumištní

Existuje kříženec *C. ruderalis* x *sativa* *Cannabis* x *intersita* Soják.

Nově jsou šlechtěny hybridy (kultivary, syn. odrůdy) těchto poddruhů s cílem ovlivnit množství obsahových látek (THC, CBD). Česká legislativa rozlišuje konopí na úrovni druhu, tedy *Cannabis sativa* L. a *Cannabis indica* L., proto je toto druhové rozlišení použito pro větší přehlednost i v celém doporučeném postupu.

Oblasti výskytu se liší. Konopí seté pravé a konopí seté rumištní rostou v teplých oblastech mírného pásu, zatímco konopí indické má výskyt v sušších hornatých oblastech (vybrané oblasti Indie, Afghánistán, Írán apod.).

Dělit konopí lze také podle využití (léčivé, technické), místa pěstování z hlediska geografického výskytu, nebo chemotypů.