

Leczenie z zastosowaniem DNAsz redukuje u nich objawy choroby oraz poprawia funkcjonowanie płuc.

Śmierć patogenów i co dalej?

W tej chwili już dość dużo wiemy na temat prozapalnej roli neutrofilów. Okazuje się jednak, że komórki te biorą również aktywny udział w wyciszeniu zapalenia, co jest związane z ich zdolnością do produkcji specjalnych mediatorów lipidowych, takich jak lipoksyny, resolwiny oraz protaktyny. Mediatorzy te m.in. hamują napływ kolejnych PMN do ogniska zapalenia, a także przyczyniają się do zwiększonej ekspresji receptorów wabików (ang. *decoy receptors*) przez neutrofile, co odgrywa rolę w blokowaniu, a tym samym hamowaniu aktywności różnych chemokin i cytokin. W ten sposób neutrofile kończą swój udział w zapaleniu i giną śmiercią apoptotyczną, która poprzedza usunięcie tych komórek z tkanek przez makrofagi. Apoptoza neutrofilów jest bardzo ważnym etapem procesu zapalnego, który prowadzi do jego wyciszenia, a także zabezpiecza zdrowe tkanki przed uszkodzeniem. Apoptotyczne neutrofile poprzez podwyższenie ekspresji cząsteczek sygnałowych

„eat-me” (zjedz mnie), takich jak np. fosfatydyloseryna, ułatwiają ich pochłanianie przez makrofagi. Pozbycie się apoptotycznych PMN na drodze fagocytozy jest kluczowe dla rozpoczęcia procesu naprawy uszkodzonych tkanek (gojenia się ran).

Podsumowanie

Neutrofile, czyli pierwsze leukocyty docierające do ogniska zapalenia odgrywają kluczową rolę w eliminacji patogenów podczas odczynu zapalnego. W tym celu fagocytują patogeny, a następnie zabijają je na drodze tlenowej i/lub beztlenowej. Komórki te są również zdolne do „wyłapywania” drobnoustrojów z wykorzystaniem tzw. neutrofilowych sieci zewnątrzkomórkowych. Jednakże rola neutrofilów nie jest, jak wcześniej sądzono wyłącznie prozapalna. Komórki te biorą również udział w prawidłowym wygaszeniu zapalenia. Ogromne znaczenie neutrofilów dla rozwoju reakcji odpornościowej potwierdzają obserwacje pacjentów z defektami w funkcjonowaniu tych komórek, np. osób z przewlekłą chorobą ziarniakową, czy syndromem Chediak-Higashi.

Mgr Łukasz Pijanowski jest doktorantem w Zakładzie Immunologii Ewolucyjnej Instytutu Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. E-mail: lukasz.pijanowski@uj.edu.pl

Dr hab. Magdalena Chadzińska jest kierownikiem Zakładu Immunologii Ewolucyjnej Instytutu Zoologii UJ. E-mail: magdalena.chadzińska@uj.edu.pl

POWRÓT MARIHUANY DO FARMAKOPEI?

Jerzy Vetulani (Kraków)

Wiadomość o tym, że preparat z konopi indyjskiej, nabiximols, znany pod handlową nazwą Sativex[®], ma zostać dopuszczony jako lek w Polsce obudził nadzieje około 40,000 chorych cierpiących w naszym kraju na stwardnienie rozsiane oraz obawy pewnych środowisk, zwłaszcza medialnych, że doprowadzi to do katastrofalnych skutków społecznych. Chociaż fachowcom wydaje się oczywistym, że obawy te są całkowicie nieuzasadnione, ich istnienie jest jednak realnym faktem i należy uczynić wszystko, aby obawy te rozproszyć. Nie jest to rzeczą niemożliwą – wiele fobii społecznych powoli, ale skutecznie udało się wyeliminować całkowicie. Nikt nie myśli w Polsce obecnie o karze śmierci, ani o jakiegokolwiek karze za czarowanie i rzucanie uroków (karę śmierci za czary, usankcjonowaną bullą *Summis desiderantes Innocentego VIII* w 1484 r., zniósł w Polsce Sejm w roku 1776), ale ilość ofiar maleficofobii szła co najmniej w tysiące. Zresztą ostatnie wyroki za czary

w Europie zapadły w Wielkiej Brytanii w 1949 r. – Helen Duncan została skazana na 9 miesięcy więzienia, a 72 letnia Jane Rebecce Yorke – na 5 funtów grzywny. O ile w Wielkiej Brytanii rzucanie czarów przestało być przestępstwem w roku 1951, w USA nie jest tak dobrze, a ostatnia znana mi sprawa to natychmiastowe zawieszenie Brandi Blackbear, 15-letniej uczennicy 9 klasy publicznej szkoły średniej w Tulsa, w Oklahomie, w prawach uczennicy, za rzucenie czaru na nauczycielkę, w wyniku czego ta ostatnia dostała ostrego ataku wyrostka robaczkowego. Rodzice Brandi pozwali szkołę do sądu. Ale czarownice w USA mają się nieźle, w porównaniu z tym, co może je spotkać w krajach islamu. W roku 2010 oskarżony o czary 48-letni prezenter libańskiej telewizji Ali Husajn Sibat został w Arabii Saudyjskiej skazany na śmierć.

Łęk przed czarownicami, maleficofobia, to nie jedyna fobia społeczna skutkująca prześladowaniami

pewnych zachowań. Homoseksualizm uważany był za występki. Równie niebezpieczny był w opinii lekarzy onanizm, zwłaszcza uprawiany przez dzieci starsze: „Inaczej jednak rzecz się ma u dzieci starszych, ponieważ one onanizują się rozmyślnie i dlatego skrycie, tak że dopiero po dłuższym czasie z niektórych *oznak* powziąć można podejrzenie co do tego, nie będąc jednak w stanie zdobyć istotnej pewności. Dzieci często są apatyczne i ospałe, mają sine obwódki naokoło oczu, wykazują usposobienie nieśmiałe i lęklive i opadają rażąco pod względem wydajności zarówno umysłowej, jak i fizycznej. Usiłowanie mające na celu skłonienie ich do *przyznania się* chybi prawie bez wyjątku, również badanie lekarskie pozostaje dość często bez wyniku, gdyż zmian miejscowych przeważnie brak” (Jenny Springer: *Lekarz ratujący zdrowie*. Katowice 1929).

Narkofobia jest popularna na świecie i Polsce i przesadny lęk przed mniej znanymi substancjami psychotropowymi pociąga za sobą poważne skutki społeczne. W Polsce nikt nie protestuje przeciw silnie uzależniającemu i powodującemu katastrofalne skutki

zdrowotne i społeczne alkoholowi (około 14,000 zgonów rocznie związanych z nadużywaniem alkoholu), a zapewne jeszcze bardziej zabójcze i silniej uzależniające palenie tytoniu jest legalne, chociaż coraz mniej tolerowane.

Marihuana i inne preparaty z konopi indyjskich znajdują się wciąż na liście substancji zakazanych, chociaż ich szkodliwość wydaje się umiarkowana. Co gorzej, w odróżnieniu od znacznie niebezpieczniejszych w działaniu preparatów opium, nie zostały zaakceptowane jako leki, mimo ich niewątpliwych właściwości leczniczych w wielu schorzeniach, że wspomnę o jaskrze, astmie, anoreksji, a zwłaszcza stwardnieniu rozsianym.

Preparaty cannabis były uznanymi lekami do połowy lat 20. ubiegłego wieku. Sadzę, że warto się zapoznać z ich opisem w farmakopei Stanów Zjednoczonych, zwłaszcza że opis ten zawiera szereg interesujących informacji o metodach przygotowywania preparatów cannabis w różnych krajach na przełomie XIX i XX wieku.

KANNABIS PRZED 100 LATY.

OPIS KANNABIS W FARMAKOPEI AMERYKAŃSKIEJ Z ROKU 1918

Definicja brytyjska: „Wysuszone kwitnące wierzchołki żeńskich roślin *Cannabis sativa* Linne, lub *indica* Lamarck (Fam. *Moraceae*), oczyszczone z grubszych łodyg i większych liści, bez obecności lub z dodatkiem nie więcej niż 10% owoców i innej obcej materii. Cannabis w formie płynnego wyciągu w którym sto mililitrów odpowiada stu gramom leku, zaburza koordynację ruchową po podaniu psom w dawce nie wyższej niż 0,03 ml płynnego roztworu na kilogram wagi ciała”

Definicja amerykańska: „Konopie indyjskie to wysuszone kwitnące lub owocujące wierzchołki żeńskich roślin *Cannabis sativa* Linn., rosnących w Indiach; z których nie usunięto żywicy”.

Cannabis Indicae, Br. ; Hemp, Indian Hemp; Herba *Cannabis Indicae*; Chanvre, *Fr. Cal.* ; Chanvre de l'Inde, *Fr.* ; Indischer Hanf, G. ; Cañamo, Sp.

Przez wiele lat oficjalna nazwa cannabis była ograniczona do leku używanego od wieków w Indiach. Powodem tego było to, że indyjskie konopie były bardziej jednorodne pod względem aktywności. Ostatnio rząd Indii nałożył wysoki podatek na każdy funt wytworzonej konopi. W wyniku tego zaczęto szukać innych rynków i konopie zaczęto uprawiać

w innych częściach Azji, w Afryce i w Ameryce. Chociaż, oczywiście, większość tego produktu nie dorównuje otrzymanemu z Indii, fakt, że może on być otrzymywany, jak wykazano doświadczalnie, w Stanach Zjednoczonych, i to w bardzo wysokiej jakości, spowodował, że ramy Farmakopei USA pozwalają na użycie cannabis niezależnie od miejsca jej pochodzenia, pod warunkiem, że utrzymuje standardy biologiczne przewidziane w definicji. Aktywna biologicznie cannabis pochodzi obecnie nie tylko z Indii, ale również z Afryki, Turcji, Turkiestanu, Azji mniejszej, Włoch, Hiszpanii i USA.

Cannabis sativa czyli konopie indyjskie jest rośliną jednoroczną, wysokości czterech do ośmiu i więcej stóp, z prostą, rozgałęziającą się, kanciastą łodygą. Liście są naprzemienne lub przeciwległe, palcowate, z pięcioma do siedmiu lancetowatymi, zgrubsza ząbkowanymi odcinkami. Przylistki są sztydelkowate. Kwiaty rozwijają się z pędów bocznych; kwiaty męskie w długich, rozgałęzionych, opadających kiściach, kwiaty żeńskie w wyprostowanych pojedynczych kolcach. Pręcików jest pięć, z długimi, zwisającymi pylnikami; słupki są dwa z długimi, nitkowatymi, gruczołowatymi znamionami. Owoc jest

jajowaty, jednonasienny. Cała roślina pokryta jest delikatnym puszkciem, zaledwie widocznym gołym okiem, nieco lepkiem w dotyku. Konopie z Indii są uważane przez niektórych za osobny gatunek i nazywane *Cannabis indica*, ale większość skrupulatnych botaników, porównując je z roślinami uprawnymi, nie jest w stanie dostrzec żadnej różnicy gatunkowej. Jest ona więc obecnie uważana jedynie za odmianę, odróżnianą przez epitet **indica**. Pereira uważa, że w jej żeńskich okazach kwiaty są nieco bardziej stłoczone niż w normalnej konopi, ale okazy męskie obu odmian są pod każdym względem takie same.

C. sativa jest rodzima dla Kaukazu, Persji i pagórkowatych regionów w północnych Indiach. Jest uprawiana w wielu częściach Europy i Azji, a także na wielką skalę w naszych stanach zachodnich. To wyłącznie z odmiany indyjskiej otrzymywano dawniej lekarstwo, gorącość klimatu w Hindustanie zapewne ułatwiała tworzenie jej aktywnych składników. Wiele lat temu H. C. Wood otrzymał przesyłkę męskich osobników *C. americana* (*C. sativa*) z Kentucky, przyrządził wyciąg alkoholowy z liści i wierzchołków i po systematycznym próbowaniu stwierdził, że jest aktywny w dawce poniżej jednego grana (około 65 miligramów), a przypadkowo zażywszy zbyt wielką dawkę doświadczył efektów, nie pozostawiających wątpliwości co do siły działania tego lekarstwa i identyczności jego działania z działaniem tegoż w roślinach indyjskich. (Proc. Am. Philos. Soc., vol. xi, p. 226.) Wyniki H. C. Wooda zostały potwierdzone przez wielu obserwatorów.

Owoce, czyli tak zwane nasiona, choć teraz nie jest to oficjalne, były używane w medycynie. Mają one trzy do pięciu milimetrów długości i około dwa milimetry szerokości, jajowato-okrągławe, nieco spłaszczone, lśniące, koloru szarego popiołu, o nie miłym, oleistym, słodkawym smaku. Wyczerpująca monografia morfologii owoców konopii oraz ich historii i składu chemicznego to Tschircha "Handbuch der Pharmakognosie," p. 55.5. Przez wyciskanie dają około 20% stałego oleju, który ma własności wysuszające i jest używany w sztukach pięknych. Zawierają także nie dające się skryzalizować cukier i białko, a kiedy są tarte z wodą tworzą emulsję, którą można z powodzeniem wykorzystać przy zapaleniach śluzówek, nie posiadającą jednakże własności narkotycznych. Nasiona są powszechnie używane jako karma dla ptaków, którą one bardzo lubią. Ogólnie uważa się, że nie są w żadnym stopniu trujące, ale Michaud przytacza przypadek dziecka, u którego wystąpiły poważne objawy zatrucia narkotycznego po spożyciu pewnej ich ilości. Jest prawdopodobne, że niektóre z nasion zjedzonych przez dziecko były niedojrzałe,

ponieważ w tym stanie jest bardziej prawdopodobne zachowanie szczególnych właściwości rośliny. (Ann. Ther., 1860.).

W Hindustanie, Persji i innych krajach Wschodu konopia była od dawna zwyczajowo wykorzystywana jako środek odurzający. Używano wierzchołki roślin i otrzymywany z nich żywcowaty produkt. **Bang** to wyselekcjonowane, suszone i sproszkowane liście. **Ganjah** lub ganjah to wierzchołki uprawianych żeńskich okazów, ściętych bezpośrednio po kwitnięciu, i uformowanych w okrągłe lub płaskie paczki na dwie do czterech stóp długie, o średnicy trzech cali. Stwierdzono, że w prowincji Bengal przykładą się wielkie starania do wyplenienia osobników męskich z pól przed zapyleniem osobników żeńskich, i że przez to wydajność i jakość żywicy znacznie wzrastają. W Bombaju sprawy te są powszechnie zaniechane, i stąd ganjah bengalski znacznie przewyższa ganjah bombajski. W Indiach jest powszechnie wiadomo, że ganjah szybko traci na wartości przy przechowywaniu i po roku materiał jest tylko w ćwierci tak skuteczny jak lek świeży, a dwuletni ganjah jest praktycznie nieczynny i rząd indyjski nakazuje go spalić w obecności urzędnika monopolowego. Jest, jednakże, możliwe, że wiele starego ganjah przedostaje się na rynki światowe. Cały import ganjah lub konopi z Indii powinien być dokonywany bezpośrednio po zebraniu nowego plonu w kwietniu lub maju, a ekstrakt powinien być sporządzony natychmiast i trzymany w hermetycznie zapieczętowanych słojach. Na powierzchni rośliny występuje żywcowaty wysięk, nadający jej lepkość. Według Hoopera (*P. J.*, 1909, lxxxii, 347) tylko niewiele charas jest uprawianego w Indiach, a większość tam konsumowanego pochodzi z importu. Metodą zbioru w Beludżystanie jest delikatne pocieranie wysuszonych roślin między dywanami. Powstały w ten sposób pył zawiera aktywne składniki i nazywany jest „rup”. Drugie wytrząsanie daje gorszy produkt, znany jako „tahgalim”, a produktem trzeciego wytrząsania jest „ganja”. W Nepalu roślina wyciskana jest w dłoniach, a żywica zeskrobywana z rąk. Takie kulki, a także masy uformowane z żywicy oddzielonej mechanicznie z rośliny nazywają się *charas* lub *churrus*. Jest to arabski **hashish** lub **hasheesh**.

Hashish jest także produkowany w znacznych ilościach w Persji przez rolowanie i tarcie kwiatów, łodyg i liści konopi na chropowatych wełnianych dywanach, a następnie zeskrobywaniu nożem i formowanie kulek lub lasek z przyczepnej żywcowatej substancji. Dywany są następnie myte wodą, a ekstrakt otrzymany przez wysuszenie jest sprzedawany po niskiej cenie. Ocenia się, że dawka do palenia

najlepszego haszyszu wynosi od jednej czwartej do jednego grana (0,016–0,065 g). Jest potwierdzone, że fanatycy są z reguły wielbicielami haszyszu.

Obrót haszyszem w Indiach jest monopolem państwowym i bardzo wymagające licencje są konieczne nawet do zakupu większych jego ilości. Import haszyszu do Egiptu jest tak surowo zakazany, że nawet posiadanie go jest przestępstwem. Jednakże, jak stwierdził H. C. Wood, łatwo go można nabyć. Mówi się, że jest on przywożony do kraju przez parowce indoeuropejskie w pęcherzach świńskich, jest on wyrzucany nocą w czasie przepływania przez Kanał Sueski, skąd jest wyławiany przez łodzie wspólników. Pomimo zakazu rządowego jest on szeroko palony w Egipcie jako środek odurzający. Stwierdzenie W. E. Dixona (*B. M. J.*, *Nov.*, *1899*), że wdychanie dymu konopi powoduje wielkie rozweselenie i powoduje zniknięcie zmęczenia mięśniowego przez pewien czas było niewątpliwie prawdziwe, ale jego dalsze przekonanie, że nałóg nie ma szans rozwinąć się u wielbicieli konopi jest bardziej wątpliwe.

Momea lub **mimea** jest preparatem z konopi, o którym się mówi że jest przyrządzany w Tybecie z ludzkiego tłuszczu. Z ganjah Panowie Smith z Edynburga otrzymali czystsza żywicę w następujący sposób: ześrutowany ganjah jest wytrawiany, najpierw kolejnymi porcjami ciepłej wody, dopóki otrzymywany płyn stanie się bezbarwny, a następnie przez dwa dni w umiarkowanym gorącu roztworem węglanu sodowego, zawierającego jedną część soli na dwie części wysuszonego ziela. Następnie zostaje wyciśnięty, przemyty, suszony i ekstrahowany przez perkolację z alkoholem. Powstała tinktura po wytrząśnięciu z mlekiem wapiennym zawierającym jedną część minerału na dwanaście użytego ganjah jest odsączona; wapień jest strącany kwasem siarkowym; płyn filtracyjny jest wytrząsany z węglem zwierzęcym i znów filtrowany, większość alkoholu jest oddestylowana, a do pozostałości dodaje się podwójną masę wody; następnie pozwala się płynowi powoli odparować, a na koniec żywica jest przemywana świeżą wodą, dopóki nie przestanie nadawać płynowi kwaśnego lub gorzkiego smaku. Wówczas jest suszona w cienkich warstwach. Tak przyrządzony produkt, otrzymany z wydajnością 6 do 7 procent, zachowuje zapach i smak ganjah.

Właściwości – Świeże konopie mają szczególnie narkotyczny zapach, o którym mówi się, że może wywołać zawrót głowy, ból głowy i rodzaj oszołomienia. Jest on znacznie słabszy w wysuszonych wierzchołkach, które mają słaby gorzkawy smak. Według Royle *churrus*, jeżeli czysty, ma kolor czarno-szary, czarno-zielony lub brudno oliwkowy, aromatyczny

narkotyczny zapach, i lekko ciepły, gorzkawy i cierpki smak. Cannabis jest oficjalnie opisana jako „w kolorze ciemno-zielonym lub zielonkawo-brązowym, mniej lub bardziej zlepione fragmenty, składające się z krótkich łodyg, z ich liściowatymi przylistkami i kwiatami słupkowymi, niektóre z tych ostatnich zastąpione mniej lub bardziej rozwiniętymi owocami; łodygi walcowate o różnej długości, o średnicy nie większej niż 3 mm, podłużnie rowkowane, jasnozielone po lekko brązowe, ze szpeciniastym meszkiem; liście palcowate; listki, po namoczeniu w wodzie i rozciągnięte, liniowo lancetowate, prawie bezszypułkowe, krawędzie głęboko ząbkowane, przylistki jajowate, pokryte meszkiem, każdy otaczający jeden lub dwa kwiaty żeńskie, lub mniej lub bardziej rozwinięte owoce, kielich ciemnozielony, omszony i nieco zawinięty koło zalążni lub owocu; słupki dwa, nitkowate i omszone, zalążnia z pojedynczym, kampylotropowym zalążkiem; owoc jasnozielony do jasnobrązowego, szeroko elipsoidalny, około 3.5 mm długości, delikatnie pomarszczony i lekko siatkowaty; zapach przyjemnie aromatyczny, smak charakterystyczny. Pyłek jest ciemnozielony, powodujący silne pienienie się po dodaniu rozcieńczonego kwasu solnego, liczne ostro zakończone fragmenty górnych części niegruczołowych włosków i fragmenty przylistków i liści z widocznymi żółtobrązowymi, zawierającymi lateks, naczyniami, agregatami rozetek szczawianu wapnia o średnicy 0,005 do 0,025 mm; niegruczołowe włoski jednokomórkowe, z bardzo wąsko zakończonymi szczytami i znacznie poszerzoną podstawą zawierającą, zazwyczaj w świetle, nieco węglanu wapnia; włoski gruczołowe dwóch rodzajów, jedno z krótką, jednokomórkową nóżką i drugie z wielokomórkową łodyżką w kształcie jęczyczka, część gruczołowa kulista, składająca się z ośmiu do szesnastu komórek. Fragmenty owoców, z palisadowymi niezdrewniałymi sklerenchymatycznymi komórkami, ściany żółtawobrązowe, delikatnie porowate, światła zazwyczaj wypełnione powietrzem, komórki embrionalne i endosperma z licznymi kulkami i aleuronowymi ziarenkami, te ostatnie 0,005 do 0,01 mm średnicy, składające się z dużych krystaloidów i globoidów. Wydajność ekstraktu alkoholowego nie mniejsza niż 8%, a roztwór alkoholowy ma kolor jasnozielony. Cannabis nie zawiera więcej niż 15% popiołu”.

Brytyjska Farmakopea opisuje konopie indyjskie następująco:

„W sprasowanej, oliwkowo-zielonej masie, składającej się z rozgałęzionej górnej części łodygi, posiadającej liście i kwiaty słupkowe lub owoce, zlepione przez żywiczną wydzielinę. Górne liście proste, przemienne, 1–3 dzielne, niższe liście przeciwstawne

i palcowate, składające się z pięciu do siedmiu linio-wo-lancetowatych listków z wyraźnie ząbkowanymi brzegami. Owoc jednonasienny oparty na jajowato-lancetowatym przylistku. Zarówno liście jak przylistki posiadają zewnętrzne gruczoły oleisto-żywiczne i jednokomórkowe zakrzywione włoski, których podstawy są powiększone i zawierają cystolity. Silny, charakterystyczny zapach; smak słaby. Gdy mieszanina dziesięciu gramów drobno zmielonych konopi indyjskich ze stu mililitrami alkoholu (90 procentowego) jest od czasu do czasu wstrząsana w ciągu dwudziestu czterech godzin, a następnie przefiltrowana, dwadzieścia mililitrów filtratu, odparowane w płaskodennym naczyniu, dają osad ważący po wysuszeniu przy 100 °C (212 °F) nie mniej niż 0,250 gram. Pyłu nie więcej niż 15%.

Opis histologiczny liścia zobacz w A. R. L. Dohme, *Proc. A. Ph. A.*, 1897, 569. W sprzedaży konopie mogą składać się z owocujących wierzchołków i łodyg, czasami domieszane są wierzchołki męskie (pręcikowe).

Hooper (*P. J.*, lxxxii, s. 80) opisuje metodę chemicznej standaryzacji *Cannabis indica* na podstawie liczby jodowej. Zauważa, że ekstrakt alkoholowy starych próbek posiada niższą liczbę jodową niż ta z niedawnych okazów, i że istnieje mniej więcej stały związek pomiędzy wiekiem i liczbą jodową.

Churrus indyjski czyli haszysz stanowi twardą żywiczną masę koloru zielonkawo-szarego, zawierającą dużo piaszczystej ziemi, i, w postaci występującej w Egipcie, ma słaby konopny zapach i smak. Schlesinger znalazł w liściach gorzką substancję, chlorofil, zielony żywiczny ekstrakt, substancję barwiącą, ekstrakt, białko, ligninę i sole. Roślina zawiera również lotny olejek w bardzo niewielkiej proporcji, który prawdopodobnie ma właściwości narkotyczne. Żywica uzyskana przez T. & H. Smithów z Edynburga w 1846 została uznana za aktywny czynnik i otrzymała nazwę *cannabina*. Przez powtarzaną destylację tej samej porcji wody ze stosunkowo dużej ilości konopi uzupełnianych przy każdej destylacji M. J. Personne otrzymał lotny olejek o odurzającym zapachu oraz takim działaniu na organizm, że skłoniło go to do uznania go za aktywny czynnik rośliny. Ponieważ wydestylowana woda była silnie zasadowa, przypuszczał że jego lotny czynnik może być alkaloidem, jednakowoż reakcja zasadowa okazała się być zależna od amoniaku; otrzymany płyn okazał się być lotnym olejkiem, lżejszym od wody, koloru głęboko bursztynowego, o silnym zapachu konopi, składającym się z dwóch różnych olejków, jednego bezbarwnego, o wzorze $C_{18}H_{22}$, drugiego będącego wodzianem pierwszego, $C_{18}H_{22}$, który był stały i oddzielał się od

alkoholu w płytkowatych kryształach. Dla pierwszego Personne proponuje nazwę *cannabene*. Jest potwierdzone, że przy wdychaniu lub podaniu do żołądka, w całym organizmie jest odczuwane wyjątkowe podniecenie, następnie depresja, czasami prowadząca do omdlenia z halucynacjami, które są przeważnie niemiłe, jednak działanie całościowe jest słabsze i bardziej ulotne niż to wywołane żywicą. Różne substancje natury alkaloidalnej, które zostały opisane przez różnych badaczy jako występujące w konopiach, są teraz uznawane za produkty rozkładu choline, której obecność została zidentyfikowana przez Jahnsa (*P.J.*, 1887, xvii, 1049). Cannabindon, $C_{18}H_{12}O$, jest ciemnoczerwoną syropowatą cieczą uzyskaną przez Koberta (*Chem. Ztg.*, 1894, 741) z *Cannabis indica*; jest ona rozpuszczalna w alkoholu, eterze i olejach; potwierdzono, że jest narkotykiem w dawkach od pół grana do dwóch granów (0,032-0,13 Gm.). W wyniku ponownego zbadania *charras* (churrus) z konopi indyjskich Wood, Spivey, i Easterfield (*J. Chem. S.*, vol. lxxix, 539) znaleźli następujące składniki: (1) *terpen*, wrzący pomiędzy 150° and 180° C. (302° – 356° F.); (2) *sesquiterpen*, wrzący przy 258° do 259° C. (496,4°–498,2° F.); (3) krystaliczną parafinę o prawdopodobnym wzorze $C_{24}H_{48}$, topiąca się przy 63,5° C. (146,3° F.); oraz (4) czerwony olej, wrzący przy 265° do 270° C. (509°–518° F.) pod ciśnieniem 20 mm., któremu nadali imię *cannabinol* i wzór $C_{18}H_{24}O_2$. Ten ostatni składnik uważali oni za jedyne aktywną ingrediencję. Jest to prawdopodobnie ta sama substancja co ciemnoczerwony syrop Kolberta wspomniany wyżej pod nazwą *cannabindon*. Autorzy odkryli, że *cannabinol* chętnie przechodził powierzchowne utlenienie tracąc przy tym swoją toksyczną aktywność. Famulener i Lyons (*A. Pharm.*, 1904) uważają, że jedyne niezawodną postacią *cannabis* jest płynny ekstrakt zrobiony ze *świeżego* leku. I. Ronx (*A. Pharm.*, 1887) eksperymentował z ekstraktami otrzymanymi przez traktowanie oczyszczonego wyciągu lekką benzyną i eterem. Ekstrakt eterowy dawał nieznaczające wyniki. Ekstrakt benzynowy był ekscytantem i konwulsantem. Ekstrakt alkoholowy był słabo narkotyczny. Żywica „*cannabin*”, której głównym składnikiem jest *cannabinol*, wydaje się być aktywna. Frankel (*A.E.P.P.*, 1903, s. 166) twierdzi, że wyizolował aktywny składnik haszyszu jako czystą i jasno określoną chemicznie substancję. Ma wzór $C_{21}H_{30}O_2$ i jest fenylaldehydem. Jest koloru bladeżółtego o gęstej konsystencji. Przy podgrzaniu staje się całkiem płynna i destyluje przy 0,5 mm. W powietrzu się utlenia nabierając brązowego zabarwienia. Reaguje na reakcję Millona i może być acetylowana, objawiając w ten sposób swój charakter fenolowy. Frankel

proponuje by nazwać ją *cannabinol*, a by nazwę *pseudocannabinol* nadać nieaktywnej substancji Woda, Spiveya i Easterfielda.

Ocena – „Przygotuj ciekły ekstrakt i postępuj zgodnie ze wskazówkami poniżej”.

Dokonywano prób zastosowania testów fizjologicznych do standaryzowania *Cannabis indica*. Po dziś dzień nie zaproponowano żadnych metod na określenie względnej potencji różnych jej próbek, testy fizjologiczne jedynie demonstrowały, że lek posiada pewną nieokreśloną ilość [sic!] działania fizjologicznego. Ten test przeprowadzany jest na psach w następujący sposób. Zaleca się przeprowadzanie testu na tym samym zwierzęciu przy powtarzanych testach, ponieważ indywidualna podatność psów jest tak bardzo zróżnicowana, a eksperymentator z czasem uczy się stopnia reakcji, jakiej można się spodziewać po konkretnym psie. Tynktura próbki, która ma zostać zbadana, jest albo odparowywana na miękki ekstrakt i podana w postaci pigułki, bądź zmieszana z obojętnym proszkiem absorbującym i umieszczona w kapsułce; nie może być podawana podskórnie. Objawy wywołane przez *Cannabis indica* u psa przypominają objawy alkoholizmu u istoty ludzkiej. Na początku następuje niewielka utrata kontroli w tylnych kończynach tak, że zwierze zatacza się podczas chodzenia, później ataksja staje się tak znaczna, że pies nie jest w stanie ustać bez opierania się o jakiś przedmiot i około tego czasu zaczyna okazywać wyraźną senność i może w końcu zapaść w głęboki sen.

Szczegóły oceny określone dla Stanów Zjednoczonych są następujące: „Ocena konopi i ich preparatów stała się wymogiem i opiera się na fakcie, że lek ten powoduje pewne objawy braku koordynacji mięśniowej. Metoda polega na określaniu dawki preparatu mającego zostać przetestowanym, która spowoduje te objawy nieskoordynowania u psów, a następnie dostosowywania jej mocy przez porównywanie ze standardowym preparatem.

Psy – Zwierzęta różnią się znacznie podatnością na lek i dlatego najlepiej jest przeprowadzić wstępne testy na kilku psach z przeciętnymi dawkami i wybrać spośród nich te zwierzęta, które łatwo reagują na lek. Zasadniczo foksteriery służą bardzo dobrze temu celowi, ale każdy pies może się okazać zadowolający. Najlepiej jest dostarczyć co najmniej dwa psy do każdej oceny, ale jeżeli ma być zbadane wiele próbek będzie potrzebna więcej psów. Psy powinny być w wieku co najmniej jednego roku, w dobrym stanie

zdrowotnym i muszą być utrzymane w najlepszych warunkach sanitarnych. Mogą być wykorzystywane wielokrotnie w tym celu, ale w odstępach nie krótszych niż trzy dni. Każda seria testów powinna być przeprowadzona przez tę samą osobę, która powinna być doskonale zaznajomiona z osobliwościami każdego zwierzęcia by móc pewnie rozpoznać dewiacje od normy. W trakcie testów zwierzęta powinny być trzymane w zupełnie cichych pokojach, wolne od zakłóceń i rozdzielone tak, by się nie widziały.

Przygotowanie leku – Najwygodniej można podać lek pod postacią płynnego ekstraktu w żelatynowych kapsułkach, można też ekstrakt wkomponować w miękkie pigułki; którakolwiek postać zostanie wybrana, taka sama powinna być użyta zarówno dla standardu i dla badanego preparatu.

Przed podaniem zwierzę powinno nie być karmione przez dwadzieścia cztery godziny aby przyspieszyć absorpcję. Trzymając głowę psa otwiera się mu pysk i kładzie pigułkę lub kapsułkę na tyle języka. Zazwyczaj lek jest łatwo połykany przy takim podaniu, ale można to ułatwić podając zwierzęciu małą ilość wody do picia.

Ocena – Standardowa dawka znanego lub standardowego preparatu zostaje podana jednemu psu i podobna dawka preparatu, który ma być standaryzowany jest podana drugiemu psu. Po jednej godzinie obserwuje się dokładnie oba psy pod kątem objawów braku koordynacji mięśniowej. Brak koordynacji objawia się różnie u różnych zwierząt, ale w małych dawkach przejawia się najczęściej niewielkim kołysaniem gdy zwierzę stoi spokojnie, bądź pewną ataksją gdy biega dookoła. Obserwacje powinny być dokonywane często w drugiej godzinie po podaniu leku.

Wyniki uzyskane w pierwszym teście powinny być po przerwie nie krótszej niż trzy dni, ale odwracając kolejność, to znaczy podając lek o znanej mocy temu psu, który otrzymał lek o nieznannej mocy i vice versa.

W kolejnych przeprowadzanych testach dawka substancji o nieznannej mocy jest modyfikowana tak, by spowodować podobne objawy do tych powodowanych przez standard. Jeżeli testowany preparat ma moc mniejszą niż standard, jego dawka musi być zwiększona, lub jeśli jest powyżej mocy zostaje pomniejszona dopóki dwie równoważne dawki obu nie zostaną znalezione. Psy mogą być używane przez długi czas, nawet przez kilka lat, ale zdarza się, że muszą

zostać odrzucone, gdyż w niektórych przypadkach wydaje się, że uczą się działania leków i odmawiają wstawania. Czasami osiągany jest pewien poziom tolerancji co wymusza większe dawki.

Standard – Ponieważ nie ma substancji chemicznej o zdefiniowanym składzie, która mogłaby być zastosowana jako standard, płynny ekstrakt Cannabis lub ekstrakt, który został uważnie przygotowany i odpowiednio zakonserwowany może być wykorzystany w tym celu. Standardowy płynny ekstrakt spowoduje brak koordynacji przy podawaniu psom w dawce 0,03 mil. na każdy kilogram wagi ciała psa. Gdy podana w postaci Ekstraktu, dawka 0,004 Gm. na każdy kilogram wagi ciała psa powinna spowodować podobne objawy, a wymogiem dla standardowej tinktury jest dawka 0,3 mil. na każdy kilogram wagi ciała psa.

Zastosowania – Poza pewnym lokalnym efektem podrażniającym, działanie Cannabis wydaje się być ograniczone prawie wyłącznie do wyższych ośrodków nerwowych. U człowieka objawia się to najpierw szczególnie delirium, któremu towarzyszy egzaltacja czynności wyobraźni, a później wybitną utratą poczucia czasu. Delirium często towarzyszy słabość motoryczna i osłabione odruchy, po których ogólnie następuje senność. U psa najwcześniejszym objawem jest niewielkie zwiększenie niepokoju, po którym wkrótce następują zaburzenia równowagi, a później słabość łap i senność.

W medycynie Cannabis jest stosowane by uśmierzć ból, zachęcać do snu i koić niepokój. Jego działanie na ośrodki nerwowe, choć w o wiele mniej pewne, ale nie ma szkodliwego wpływu na wydzielanie. Jako somnifacient rzadko wystarcza samo w sobie, ale czasami może wzmacniać działanie hipnotyczne innych leków.

Jeżeli chodzi o działanie przeciwbólowe, wykorzystywane jest szczególnie przy bólach o przyczynach neuralgicznych, takich jak migrena, ale czasami służy przy innych rodzajach. Jako ogólny środek uspokajający nerwy jest stosowany w histerii, depresji mentalnej, neurastenii i podobnych. Był też wykorzystany w licznych innych stanach, takich jak tężec i krwawienie maciczne, lecz z mniejszą liczbą dowodów na

korzystne działanie. Jedną z największych przeszkód w szerszym stosowaniu leku jest jego wyjątkowa niestałość. Dawniej wiele preparatów cannabis było nieaktywne jeszcze zanim opuściło ręce producenta, a obecne wymagania U.S.P. by testować leki na psach by zapewnić jego aktywność jest ważnym krokiem we właściwym kierunku. Ale nawet mając pewność aktywności preparatu gdy zostaje wytworzony, lek degraduje się tak szybko, że do czasu gdy lek dociera do pacjenta utracił już dużą część swej aktywności. Jedynym sposobem ustalenia dawki konkretnego preparatu jest podawanie go w zwiększanych ilościach dopóki nie osiągnie się jakiegoś efektu. Płynny ekstrakt jest zapewne najbardziej przydatnym preparatem; można zacząć od dwóch czy trzech minimów [61,6 mikrolitrów] dziennie, zwiększając każdą dawkę o jeden minim aż do osiągnięcia jakiegoś efektu. Według C.R. Marshalla (*L.L.*, 1897, i, również *J.A. M.A.*, Paź. 1898) degradacja cannabis jest spowodowana utlenianiem cannabinolu, które dotyczy psów, kotów, jak i samego surowego leku.

Dawkowanie cannabis: jeden do trzech granów (0.065-0.2 Gm.).

Oficjalne preparaty:

Extractum Cannabis, U.S. (Br.); Fluid extractum Cannabis, U.S.; Tinctura Cannabis (from Extract), U.S. (Br.); Collodium Sidicylici Composita (from fluid extract), N. *F.*; Tinctura Chlorali et Potassii Bromidi Composita (from Extract) IV. *F.*