

# POTENCIJAL MODULATORA ENDOKANABINOIDNOG SUSTAVA U MEDICINI

---

**Demo, Martin**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:286388>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Martin Demo

POTENCIJAL MODULATORA ENDOKANABINOIDNOG  
SUSTAVA U MEDICINI

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Martin Demo

POTENCIJAL MODULATORA ENDOKANABINOIDNOG  
SUSTAVA U MEDICINI

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Kristina Pilipović, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablica, \_\_\_\_\_ literaturnih navoda.

## **Zahvala**

Htio bih se zahvaliti svojoj obitelji napose roditeljima koji su mi tokom svih ovih godina bila potpora i oslonac. Zahvaljujem se također svojim prijateljima na podršci i iskustvima koje smo nakupili zajedno. Naravno zahvaljujem se i svojoj mentorici doc. dr. sc. Kristini Pilipović, dr. med na svim savjetima te što mi je izašla u susret te omogućila da pišem ovaj rad.

# Sadržaj

1.	Uvod .....	1
2.	Svrha rada.....	2
3.	Pregled literature na zadanu temu .....	3
3.1.	Općenito o kanabisu .....	3
3.2.	Povijest kanabisa .....	7
3.3.	Sastav kanabisa.....	12
3.4.	Kanabinoidi .....	14
3.5.	Farmakokinetika kanabinoida .....	17
3.6.	Farmakodinamika kanabinoida .....	20
3.7.	Toksičnost .....	23
3.8.	Organski učinci THC-a.....	25
3.9.	Tolerancija i ovisnost .....	28
3.10.	Klinička farmakologija.....	31
3.11.	Zakonski status i socijalni aspekt primjene kanabisa .....	33
4.	Rasprava .....	38
5.	Zaključci.....	42
6.	Sažetak.....	43
7.	Summary .....	44
8.	Popis slika i izvora.....	45
9.	Literatura .....	46
10.	Životopis.....	50

## Popis skraćenica i akronima

<b>THC</b>	$\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol
<b>11-OH-THC</b>	11-hidroksi- $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol
<b>THC-COOH</b>	11-nor-9-karboksi-THC
<b>CBD</b>	kanabidiol
<b>DV</b>	engl. <i>daily value</i> , dnevna potreba za nutrijentom
<b>CBG</b>	kanabigeroli
<b>CBC</b>	kanabikromeni
<b>CBL</b>	kanabicikloli
<b>CBE</b>	kanabielsoini
<b>CBN</b>	kanabinoli
<b>CBDL</b>	kanabinodioli
<b>CBTL</b>	kanabitrioli
<b>CB<sub>1</sub></b>	kanabinoidni receptor tip 1
<b>CB<sub>2</sub></b>	kanabinoidni receptor tip 2
<b>cAMP</b>	ciklički adenzin mono fosfat
<b>AMP</b>	adenozin mono fosfat
<b>DNA</b>	deoksiribonukleinska kiselina

<b>RNA</b>	ribonukleinska kiselina
<b>mRNA</b>	glasnička RNA
<b>AEA</b>	anandamid
<b>NADA</b>	N-arahidonil-dopamin
<b>2-AG</b>	2-arahidonilglicerol
<b>VR<sub>1</sub></b>	vanilodni receptor tip 1
<b>SŽS</b>	središnji živčani sustav



# **I. Uvod**

Kanabis, konoplja ili marihuana<sup>1</sup> jedna je od najstarijih kultiviranih biljnih vrsta poznatih čovječanstvu. Tisućljećima je uzgajana radi svojih vlakana, sjemenki i ulja te je korištena i kao lijek za brojne medicinske tegobe. Nakon što je ova biljka zabranjena 30-ih godina prošlog stoljeća, na kanabis se gledalo isključivo kao na opojnu drogu bez korisnih medicinskih svojstava, a s tom se tvrdnjom slaže i većina znanstvene i medicinske zajednice. No, neki ipak smatraju da kanabis nije samo droga, već da posjeduje medicinski potencijal vrijedan istraživanja. Trenutno je njegova upotreba u većini zemalja svijeta, pa tako i u Hrvatskoj, ilegalna. Posljedica toga je da se proizvodi od kanabisa ne mogu propisivati kao lijek. Kanabis je ujedno i najčešće konzumirana zabranjena droga u Hrvatskoj i u svijetu. Stoga je još uvijek upotreba kanabisa u medicinske svrhe kontroverzna tema, a time je otežano i obeshrabreno istraživanje istog. No, nakon otkrića endokanabinoidnog sustava početkom 90-ih godina, a naročito posljednjih godina, može se primijetiti trend sve veće zainteresiranosti znanstvene zajednice za ovu temu. Shodno tome, sve je veći broj publikacija koje istražuju medicinski aspekt ove biljke i njezinih aktivnih tvari, kanabinoida. Modulatori endokanabinoidnog sustava predstavljaju potencijalnu novu generaciju alternativnih lijekova za bolesti i stanja za koje danas medicina nema pravog odgovora. Nakon izmjene kaznenog zakona 2013. godine, marihuana je u Hrvatskoj dekriminalizirana, a u trenutku pisanja ovog rada sastavljen je odbor za legalizaciju medicinske marihuane koji bi trebao donijeti odluku hoće li se i na koji način koristiti ova biljka i njezini derivati u liječenju u Republici Hrvatskoj.

---

<sup>1</sup> Naziv marihuana se češće odnosi na cvjetove biljke koji su najbogatiji kanabinoidima te je naziv koji je popularniji u Sjevernoj Americi, dok je u Europi češći naziv kanabis, stari hrvatski naziv je konoplja, ponekad pisana "indijska konoplja" kad se spominje u kontekstu zlouporabe droga. U ovome radu će sva tri naziva biti korištena kao sinonimi.

## 2. Svrha rada

Svrha ovog rada je prikazati dosadašnja saznanja o modulatorima endokanabinoidnog sustava te pokazati da ipak postoji medicinski potencijal vrijedan istraživanja, pošto se na kanabis i njegove derivate, a time i na kanabinoide, gleda isključivo kao na opojnu drogu bez ikakve medicinske svrhe. Kako se ne radi o jednom specifičnom modulatoru, već se pod tim pojmom obuhvaćaju svi potencijalni spojevi koji dolaze u interakciju s kanabinoidnim receptorima, a time i endokanabinoidnim sustavom, ne čudi što je mehanizam djelovanja ovih potencijalnih lijekova vrlo složen i još uvijek većim dijelom nepoznat. Sukladno tome, jedan od ciljeva ovoga rada, između ostalih, je i ukazati na nedostatak pretkliničkih i kliničkih istraživanja koja bi pomogla objasniti mehanizam kojim kanabinoide djeluju, te na taj način pomoći u shvaćanju kanabisa ne samo kao opojne droge, već i kao potencijalnoga lijeka, korisnog u liječenju raznih bolesti i patoloških stanja. Uostalom, stigma od strane društva te zakonska zabrana korištenja, distribucije, proizvodnje i posjedovanja koja pogađa ovu skupinu lijekova, i pripadajuću biljku *Cannabis sativa* kao izvor prirodnih kanabinoide, ne pomaže ni pacijentima ni medicinskim profesionalcima i nije temeljena na racionalnim i logičnim zaključcima. Za razliku od drugih biljnih preparata koji su inspirirali već etablirane lijekove kao što su *Papaver somniferum* i morfij ili *Digitalis lanata* i acetildigoksin, a koji se već odavno koriste u medicini te se njihove korisnike ne stigmatizira, situacija s kanabisom i modulatorima endokanabinoidnog sustava je drugačija. Cilj ovoga rada je, osim upoznavanja s nekim osnovnim činjenicama vezanima za biljku i farmakologiju kanabinoide, i skretanje pozornosti na ovaj, kao što će se nadalje očitovati, dugo vremena zanemarivani zaboravljeni lijek čija je upotreba, radi netransparentnih političkih odluka, još uvijek zabranjena u većini zemalja svijeta.

## 3. Pregled literature na zadanu temu

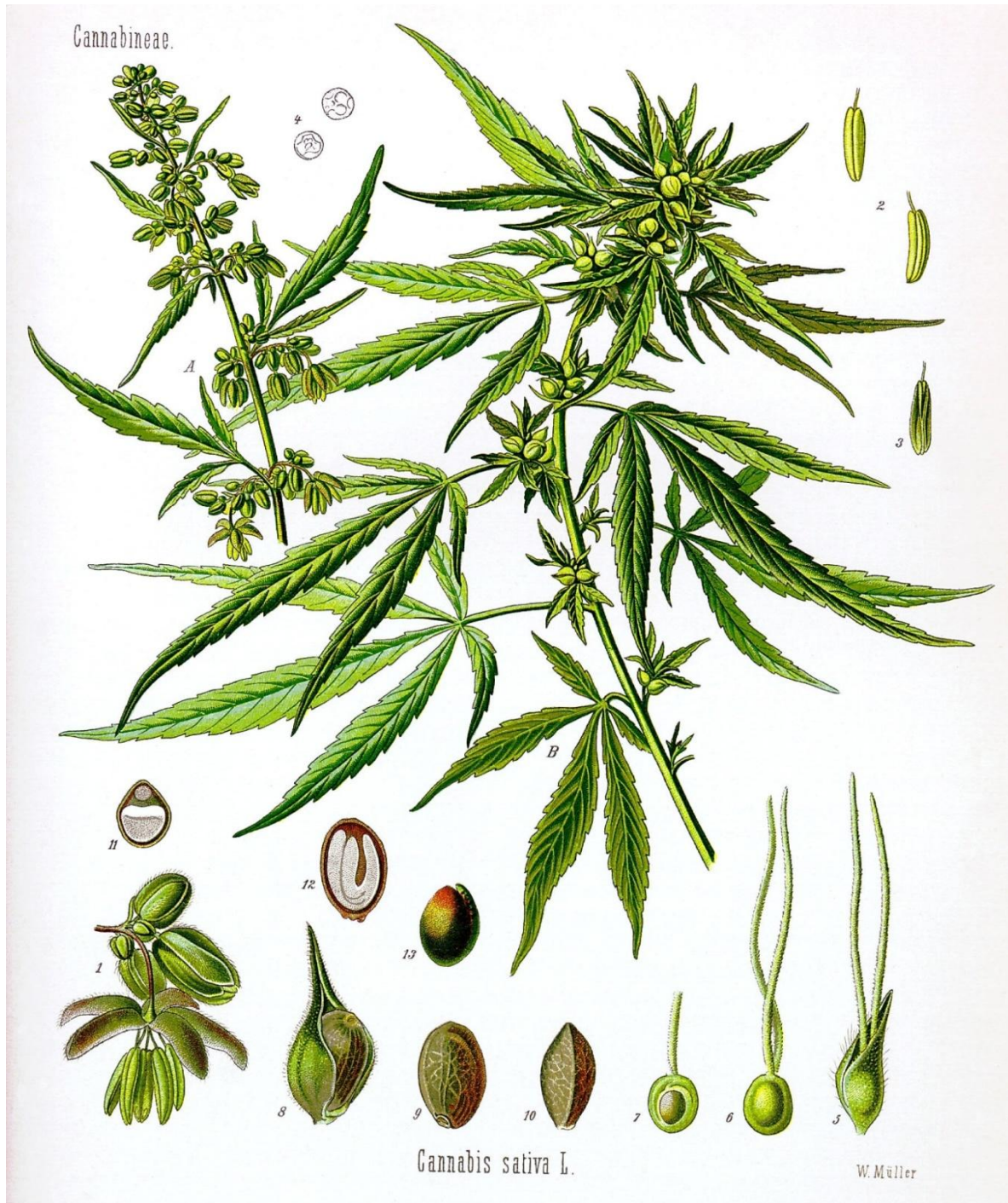
### 3.1. Općenito o kanabisu

Poznata pod raznim službenim i neslužbenim nazivima, a najpoznatija kod nas pod nazivima konoplja, kanabis ili marihuana, među najstarijim je psihoaktivnim biljkama poznatih čovječanstvu. Botaničari ju klasificiraju kao pripadnika obitelji Cannabaceae, roda *Cannabis*. U obitelj Cannabaceae također ubrajamo i hmelj, jedan od glavnih sastojaka piva. Neki botaničari su klasificirali kanabis na 3 različite vrste, dok neki prepoznaju samo jednu, *Cannabis sativa*, sa svoje dvije podvrste *Cannabis indica* i *Cannabis sativa*. Zbog didaktičkih razloga ću ovdje navesti konkretnu klasifikaciju na 3 različite vrste kanabisa, a to su:

- 1) *Cannabis sativa*; najpoznatija i najraširenija vrsta čije su glavne karakteristike visina, koja može doseći i do šest metara. te se odlikuje dugim i rijetkim granama, (Slika 1.)
- 2) *Cannabis indica*; koja doseže visinu od 90 do 120 centimetara, a koju karakterizira piramidni oblik i guste grane,
- 3) *Cannabis ruderalis*; najmanja od svih vrsta, doseže visinu od šezdesetak centimetara te ima vrlo oskudne grane koje mogu biti i u potpunosti odsutne.

Razlike među ovim vrstama nisu samo temeljene na granama i visini konačne biljke, već se razlika također može očitovati i u građi listova, cvjetova, stabljikama te sastavu smole koju proizvode. Tako primjerice *Cannabis sativa* raste na sjevernijim geografskim širinama te ima više vlakana i ulja, *Cannabis indica* raste na južnijim geografskim širinama te proizvodi više smole, a *Cannabis ruderalis* raste pretežito u Rusiji te je poznata po odsutstvu fotoperioda, što znači da na cvjetanje utječe starost biljke, a ne količina svjetlosti kojoj je izložena. Razlika je također i u koncentracijama kanabinoida te njihovim omjerima iz kojih proizlazi drugačiji

terapeutski potencijal. Kao biljka konoplja je vrlo rasprostranjena po svijetu te ima sposobnost preživjeti i u najrazličitijim vremenskim uvjetima. Moguće ju je sporadično vidjeti kako raste kao samonikli korov u nekim dijelovima svijeta, prvenstveno u Aziji, no većinom se ciljano uzgaja bilo zbog vlakana, sjemenki, cvjetova, ulja ili smole.



**Slika 1.** *Cannabis sativa*. (A) procvala muška i (B) ženska biljka sa sjemenkama, stvarni omjeri; (1) muški cvijet, uvećani detalj; (2) i (3) peludna vrećica iz različitih kuteva; (4) zrnce peluda; (5) ženski cvijet s pokrovnom laticom; (6) ženski cvijet, uklonjena pokrovnost latica; (7) ženski grozd, uzdužni presjek; (8) plod s pokrovnom laticom; (9) isti plod bez laticice; (10) isti plod iz drugog kuta; (11) poprečni presjek ploda; (12) uzdužni presjek ploda; (13) sjeme bez opne.

Vlakna (Slika 2.) kojima određene vrste kanabisa, ili bolje rečeno u ovom slučaju konoplja, obiluju, vrlo su čvrsta te su od davnina korištena kao sirovina za tkanine, papir, konope, građevinske materijale, različite alate, kućanske pribore, a u novije vrijeme i kao sirovina za plastičnu industriju, termoizolaciju,



**Slika 2.** Stabljika kanabisa s vidljivim vlaknima

kontrolu korova, pa čak i u pogonima za pročišćavanje voda. Zanimljivo je spomenuti da se u okviru sanacije područja pogođenog Černobilskom katastrofom, od 1998. godine upotrebljava kanabis u svrhu fenomena fitoremedijacije<sup>2</sup>. Konkretno u ovom slučaju kanabis služi za uklanjanje radioizotopa iz tla u pogođenom području oko nuklearnih reaktora.

Sjemenke, botanički gledano, tvrdi mali plodovi ili akeni, su također iskoristive. (Slika 3.) Naime, zbog svojih nutritivnih karakteristika, pogotovo idealnog omjera omega 3 i omega



**Slika 3.** Sjemenke kanabisa

6 masnih kiselina, obiljem proteina (37g proteina na 100g oljuštenih sjemenki) koji pritom sadržavaju sve esencijalne aminokiseline, iznimno su hranjive. Bogate su i magnezijem (160% preporučene dnevne doze, engl. *daily value*, DV), cinkom (77% DV) i željezom (53% DV), a dobar su izvor i dijetalnih vlakana (13% DV). U usporedbi s ostalim proteinskim namirnicama u smislu kvalitete<sup>3</sup>, dobivamo rezultate od 0,49-0,53 za cjelovito sjeme konoplje i 0,63-0,66 za oljuštenu sjemenku.<sup>(1)</sup> Za usporedbu, proteini sirutke

<sup>2</sup> Proces u kojem se zagađeno tlo ili voda pročišćavaju koristeći biljke koje rastu na tom području te svojim metabolizmom čiste okoliš.

<sup>3</sup> Kvaliteta proteina se mjeri metodom *Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score* (PDCAAS) koja prikazuje rezultate od 1,00 do 0,00 (1,00 je kompletniji protein dok je 0,00 kompletno odsutan protein) i mjeri razinu "kompletnosti" proteina u ljudskoj hrani.

mlijeka ili proteini jaja imaju vrijednost PDCAAS od 1,00, dok kikiriki ima 0,52, a pšenica samo 0,25. Drugim riječima, sa 100g sjemenki može se pokriti 73% dnevne potrebe za proteinima.<sup>(2)</sup> Sjemenke se mogu i hladno prešati, te se na taj način dobiva ulje, pogodno kako i za ljudsku konzumaciju, tako i u industriji lakova, linoleuma, sapuna i slikarskih boja.

Kanabis također odlikuje spolna različitost, drugim riječima, razlike između muške i ženske biljke nisu samo u spolnim organima, već i u sastavu vlakana, količini sjemena, te za medicinu najvažnije, količine



Slika 4. Cvijet kanabisa

kanabinoida. Cvjetovi ili vrhovi ženskih biljaka obiluju kanabinoidima (Slika 4.), u nekim slučajevima na njih otpada čak i 20% mase cijele biljke, međutim većina sorti kanabisa ima količinu kanabinoida između 1-10%. Kako je botanika svake biljke, tako i kanabisa, znanost za sebe, ovdje će biti navedeni samo podatci relevantni za medicinsku upotrebu. Drugim riječima, u medicinskom smislu u obzir dolaze ženske biljke kanabisa zbog prisutnosti kanabinoida u dovoljnim vrijednostima da izazovu učinak, dok muške biljke nemaju dovoljne vrijednosti kanabinoida.

Najpoznatiji, a ujedno i najdominantniji kanabinoid u biljci odgovoran za medicinsku

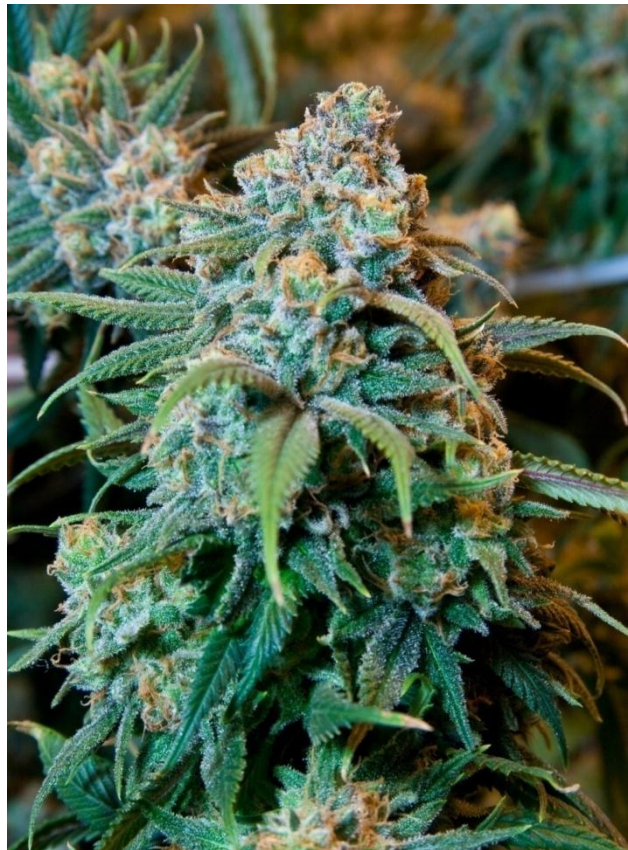


Slika 5. Cvijet kanabisa pod povećanjem, vidljive su sitne dlačice ili trihome.

djelotvornost te psihoaktivni učinak je **delta-9-tetrahidrokanabinol (THC)**.<sup>(3)</sup> THC je prisutan u većini dijelova biljke, ali je najviše koncentriran u sitnim kapljicama ljepljive smole koju proizvode žlijezde locirane na bazi finih dlačica koje pokrivaju listove, a pogotovo

listiće na ženskim cvjetovima (Slika 5. i Slika 6.) .Dlačice se botanički nazivaju trihome (grč.

*trikhōma*, dlaka).Količina THC-a u listovima kod oba spola je identična. Koju točno ulogu ta smola ima u fiziologiji kanabisa nije u potpunosti jasno, neki navode da je vjerojatna uloga smole očuvanje vlage i zaštita od visokih temperatura i to na osnovu saznanja da biljke bogatije smolom rastu u toplijim krajevima, poput Indije, Meksika i Srednjeg istoka.<sup>(4)</sup> Također, kad plodovi sazriju i kada završi reproduktivni period, lučenje smole prestaje.



Slika 6. Zrela ženska biljka kanabisa, s vidljivim cvijetovima i dlačicama.

### 3.2. Povijest kanabisa

Kanabis svoju rasprostranjenost po svijetu duguje vrlo dugoj povijesti kultivacije koja datira čak 6000 godina unazad.<sup>(5)</sup> Stari Kinezi su ga koristili kao sirovinu za konope, tkanine, odjeću, jedra, mreže, čak i oružje, u najvećoj mjeri luk, koji im je davao prednost zbog većeg dometa strijelaca u odnosu na bambus koji je bio korišten u istu svrhu. Tako je kanabis prva biljka koja je uzgajana kao usjev za vojne potrebe. Također, izum papira koji dugujemo Kinezima je također plod konopljinih vlakana, koja su stari Kinezi mrvili i miješali s korom drveta murve te miješali s vodom, sušili i na taj način dobivali papir.<sup>(6)</sup>

Korištenje kanabisa u medicinske svrhe u Kini datira još iz doba cara Shen Nunga i to iz 2737. godine prije Krista, kada je opisano njegovo djelovanje u knjizi o ljekovitim travama *Pen Ts'ao* koja datira iz 1-2 stoljeća prije Krista.<sup>(5,6)</sup> Bio je preporučen protiv malarije,

reumatskih bolova, gihta, menstrualnih tegoba, slabosti duha, a također je u kombinaciji s vinom korišten kao anestetik.

Indija također ima dugu povijest korištenja kanabisa, kako u medicinske svrhe, tako i u ritualne i socijalne svrhe. *Bhang*, *ganja* i *charas* tradicionalni su indijski nazivi za preparate napravljene od kanabisa. *Bhang* se radi od smrvljenih sasušanih listova, stabljiki i sjemenki



Slika 7. Hašiš

kanabisa, pomiješanih sa začinima kao što su cimet, mušklatni oraščić, pa i sjemenkama maka; sve zajedno prokuhano u mlijeku sa šećerom. O popularnosti tog pića govore i običaji na vjenčanjima na koja se obavezno morao donijeti *bhang*, u suprotnom bi to značilo sramotu za obitelj koja ga nije donijela.<sup>(6)</sup> Ono što je Europljanima pivo ili vino, Indijcima je *bhang*. Shiva, vrhovno božanstvo u hinduizmu je poznat kao i *Gospodar Bhanga* te nije teško razumjeti zašto hindusi na konoplju gledaju kao na svetu biljku. S druge strane *ganja*, koja se pravi od vrhova ženskih biljaka puno je potentnija jer ima puno više THC-a u svom sastavu. *Charas* ili hašiš (Slika 7.), kako je poznat na Srednjem istoku, je čista smola koju stvara kanabis te predstavlja najjači i najkoncentriraniji prirodni preparat kanabinoida, a time i THC-a, također popularan u Indiji, a kasnije i u ostatku svijeta.

Nakon tisuća godina konoplja se proširila i na arapske zemlje, a kasnije i na Egipat. Kako Kuran, za razliku od alkohola, nije branio konzumaciju kanabisa, njegova uporaba i u medicinske svrhe bila je dopuštena. Trebalo je proći dosta vremena da konoplja stigne do Zapada, točnije do antičkih civilizacija Grčke i Rima. Ulogu u tome su imali Asirci, za koje je poznato da su imali znanja o medicinskim svojstvima ove biljke koju su nazivali *kunnubu* i



*kunnupu*. Taj naziv vjerojatno je korijen arapske riječi za kanabis, *kinnab*, kasnije za grčki i latinski *cannabisa*, vjerojatno i slavenski naziv konoplja vuče svoje podrijetlo od istog korijena.<sup>(3)</sup> Grci i Rimljani su koristili kanabis za odjeću, konope i jedra, no čini se da nisu bili toliko osviješteni o psihoaktivnim svojstvima ili im nisu pridavali toliku važnost koju su uživali u Indiji i Kini. Jedino su bogati Rimljani znali na svojim gozbama iznenaditi svoje goste dajući im kanabis nakon jela koji bi ih "opio". Galen i drugi liječnici helenističkog i klasičnog razdoblja pisali su o ljekovitim svojstvima kanabisa.<sup>(4)</sup>

Iako je konoplja u Europi bila poznata i korištena za proizvodnju tkanine i gore navedenih drugih proizvoda, njezini psihoaktivni učinci nisu plijenili toliku pozornost niti su imali toliki utjecaj na razvoj kulture kao što je to bio slučaj u Indiji. Je li to zbog neznanja ili nedostatka pisanih dokaza na tu temu iz europske povijesti, teško je znati. No, zanimljivo je spomenuti da je tijekom Napoleonove kampanje na Egipat i Siriju, 1798.–1801. godine, sam Napoleon vidjevši, kako je to on doživio, "perverznan" utjecaj hašiša na lokalno stanovništvo, u strahu da bi hašiš mogao djelovati demotivacijski na njegove vojnike, tražio od svojih generala da sastave dekret o zabrani uporabe, proizvodnje i distribucije hašiša, kako u Egiptu, tako i među vojnicima.<sup>(3)</sup> Tražio je i da se sva zaplijenjena količina hašiša javno spali i uništi. No, kako to obično ide sa zakonima i u ratovima, nitko se nije baš obazirao na taj zakon, a Napoleon je uskoro završio avanturu u Egiptu, a njegovi vojnici su sa sobom u Europu donijeli priče o hašišu i psihoaktivnim djelovanjima kanabisa.

Robert Burton, engleski naučnik, sugerirao je uporabu kanabisa kao tretman za depresiju 1621. godine u svom dijelu "*The Anatomy of Melancholy*". Nadalje, 1764. godine Nova engleska farmakopeja (engl. *New English Dispensatory*) je za tretman upale kože preporučala obloge pripremljene od korijena kanabisa. A 1794. godine je Edinburška nova farmakopeja (engl. *Edinburgh New Dispensatory*) sadržavala temeljito opisano djelovanje kanabisa te zaključila da je u liječenju kašlja, spolnih bolesti i urinarne inkontinencije koristan

kanabis.<sup>(4)</sup> Nicholas Culpeper, engleski liječnik, botaničar i astrolog, u narednim je godinama sažeo sve slučajeve za koje se smatralo da je konoplja medicinski korisna. Međutim, kanabis i dalje nije bio priznat kao lijek na Zapadu sve do sredine 19. stoljeća.<sup>(3,4)</sup> Veću pozornost europskoj javnosti o kanabisu i njegovom psihoaktivnom djelovanju sredinom devetnaestog stoljeća privukao je francuski pjesnik Pierre Gautier koji je fasciniran učincima hašiša osnovao famozni *Club Des Hashischins* u Parizu čiji su članovi bili također Alexander Dumas i Victor Hugo, koji su također, kao i Gautier, pisali o iskustvima s hašišom, opisujući kanabis kao bijeg iz buržoazijskog<sup>4</sup> okoliša u kojem su živjeli u to vrijeme. Charles Baudelaire, najutjecajni Gaudierov suvremenik, autor je djela "Umjetni raj" (fra. *Les Paradis Artificiels*) iz 1860. godine koje je izazvalo veliko zanimanje mnogih čitatelja na Zapadu i utjecalo na širenje saznanja o psihotropnom djelovanju kanabisa, te ostaje i dan danas zabilježeno u literaturi kao jedno od najsazetijih i impresivnijih opisa djelovanja kanabisa na psihu čovjeka. No, uporaba hašiša se nije proširila ostatkom Europe. I u Americi je konoplja bila prvenstveno biljka koja se koristila radi njezinih drugih kvaliteta, a njezina psihoaktivna komponenta je bila nepoznata većini. Zajedno s europskim doseljenicima, konoplja je stigla u Sjevernu Ameriku, u prilog tome koliko je bila popularna i svesprisutna govori činjenica da je američka Deklaracija nezavisnosti napisana na konopljinom papiru, a prvi američki predsjednik George Washington je bio jedan od većih uzgajivača konoplje u to vrijeme u SAD-u.

Takozvanim "Zlatnim dobom kanabisa" naziva se razdoblje od 1840. pa sve do 1937. godine kad je nastupila zabrana uporabe ove biljke. U tom razdoblju je u zapadnoj medicinskoj literaturi objavljeno više stotina rasprava na temu kanabisa koje ga preporučuju za cijeli spektar bolesti i tegoba.<sup>(7)</sup> "Gotovo bi se moglo reći da su liječnici od prije jednog stoljeća znali više o kanabisu od suvremenih liječnika; oni su, u svakom slučaju, bili više

---

<sup>4</sup>Buržoazija je jedna od klasa po kojima se obično dijeli kapitalističko društvo, prema nekim školama Zapadne ekonomske misli, posebice marksizma. Izraz se prvotno odnosio na stanovnike podgrađa - burga koji su bili sastavni dijelovi srednjovjekovnih gradova - kad su se oni počeli širiti izvan gradskih zidina

zainteresiraniji za istraživanje njegovog terapijskog potencijala", navodi dr. Grinspoon u knjizi *Marihuana zabranjeni lijek* kojoj je jedan od autora.<sup>(4)</sup> Glavna razlika u odnosu na sadašnje stanje je interes za istraživanjem medicinskog potencijala koji je skoro pa nestao tijekom prošlog stoljeća. Nažalost, znanje stečeno o kanabisu iz tog vremena ostalo je u sjeni njegove zabrane 30-ih godina prošlog stoljeća, te posljedično zaustavilo daljnja istraživanja.

Kako aktivna tvar u kanabisu nije bila poznata sve do 1964. godine, u medicinske su se svrhe početkom 20. stoljeća na Zapadu koristili preparati kanabisa u obliku tinktura ili ekstrakata čija je potentnost bila ovisna o različitim čimbenicima te često nejednolika.<sup>(5)</sup> Uostalom, krajem 19. stoljeća pojavili su se mnogi učinkoviti lijekovi za liječenje glavnih indikacija za koje se do tad koristio kanabis. Otkriven je aspirin kao efikasan analgetik, a izum injekcije omogućio je intravensku primjenu morfija za analgeziju, a kao narkotik i sedativ kanabisu su konkurirali lijekovi kao što su kloral hidrat, paraaldehid i barbiturati.

Konačno, mnoga zakonska ograničenja sputala su medicinsku primjenu i istraživanje kanabisa. U SAD-u kao rezultat kampanje koju je pokrenuo Savezni ured za narkotike (engl. *Federal Bureau of Narcotics*), donesen je zakon o porezu na kanabis (tzv. *Marihuana Tax Act*) 1937. godine.<sup>(3,4,5)</sup> Tim zakonom se od svakog tko je koristio ovu biljku zahtijevalo da plati porez od jednog dolara po unci<sup>5</sup> za medicinske svrhe ili 100 dolara po unci za druge svrhe. Usprkos relativno niskoj cijeni za medicinsku upotrebu, ne plaćanje tog poreza rezultiralo je kaznom od 2000 dolara i/ili kaznom zatvora u trajanju od 5 godina. Ovaj zakon je znatno otežao upotrebu ove biljke zbog pretjerane papirologije i straha od teških kazni. Na koncu je kanabis uklonjen iz Američke famakopeje 1941. godine.<sup>(4,5)</sup>

---

<sup>5</sup>1 unca = 28.349 g

### 3.3. Sastav kanabisa

Velika raznolikost koncentracija i omjera modulatora endokanabinoidnog sustava u samom biljnom preparatu predstavlja jedan od izazova liječnicima koji razmatraju korištenje kanabisa kao jednog od lijekova u svojoj paleti. Rast, razvoj, a zaključno i količina te farmakološki sastav kanabisa ovisi o nekoliko čimbenika: genetskoj varijabilnosti među sortama, pH i sastavu samog tla na kojem se uzgaja, temperaturi okoline, vlažnosti zraka, te najvažnije od svega, količini svjetla pod kojim se uzgaja.<sup>(3)</sup> Da bi se ostvarile optimalne razine THC-a u biljci, potrebna je plodna zemlja i puno sunčanih sati. U vanjskom uzgoju takve uvjete zadovoljavaju prostori koji se protežu u pojasu između 35° sjeverne geografske širine i 35° južne geografske širine, no uspješno se može uzgajati i u područjima s puno sunčanih sati uz primjerenu vodopskrbu i izvan navedenog pojasa. Primjerice teritorij Republike Hrvatske,



**Slika 8.** *Prikaz uzgoja kanabisa u kontroliranim uvjetima*

naročito Dalmacija i otoci, pogodni su za uzgoj kanabisa uz adekvatnu poljoprivrednu obradu tla i vodoopskrbu. Tipična uzgajališta i najveći proizvođači u svijetu su: Afganistan, Indija, Jamajka, Kanada, Kina, Kolumbija,

Libanon, Meksiko, Maroko, Nizozemska, Pakistan, Paragvaj, Španjolska, Tajland, Turska i SAD, ali uspješno se uzgaja i u drugim dijelovima svijeta.<sup>(3)</sup> Za naše krajeve značajna su uzgajališta u Albaniji, Bosni i Hercegovini, Crnoj Gori te u Srbiji. Najvećim dijelom se radi o ilegalnim proizvodnim pogonima pod oružanom zaštitom, s namjerom opskrbljivanja crnog tržišta, te time potpuno nedostupni javnosti, a pogotovo medicinskim djelatnicima i njihovim pacijentima.

Osim vanjskog uzgoja, moguć je i unutarnji uzgoj u staklenicima ili plastenicima u kontroliranim uvjetima. (Slika 8.) U takvim specifičnim uvjetima lakše je i brže dovesti biljku do stadija zrelosti. Manipulirajući parametrima uzgoja i križanjem različitih sorti moguće je proizvesti biljke koje imaju vrlo specifične omjere kanabinoida, od vrlo potentnih<sup>6</sup> i THC-om bogatih sorti, do manje potentnih sorti bogatijih kanabidiolom (CBD) i smanjim udjelom THC-a. Ženske biljke koje nisu oplodene tzv. *sinsemilla* (španj. *sin semilla*; bez sjemenki) imaju puno veće razine THC-a od oplodjenih biljaka.<sup>(3)</sup> To svojstvo je bilo poznato već u staroj Indiji, gdje su ratari u poljima kanabisa tražili i sjekli muške biljke kako bi proizveli što potentnije jedinke.



Slika 9. Kap ulja hašiša

Različito potentne biljke mogle bi se koristiti u različite medicinske svrhe. Kao i kod bilo kojeg drugog lijeka važna je količina aktivne tvari. Stoga je potrebna striktna kontrola udjela kanabinoida u biljkama koje se namjeravaju koristiti u medicinske svrhe. U tablici 1. možemo vidjeti koje su razlike u koncentracijama THC-a u različitim preparatima napravljenim od kanabisa.

Tablica 1. Sadržaj THC-a u preparatima kanabisa<sup>(3)</sup>

Preparat	Dio biljke koji se koristi	Sadržaj THC-a (%)
<i>Marijuana (bhang)</i>	Listovi, manje stabljike	1,0-3,0
<i>Sinsemilla</i>	Sterilni vrhovi ženskih cvijetova	3,0-6,0
<i>Ganja</i>	Prešani sterilni vrhovi ženskih cvijetova	4,0-8,0
<i>Hašiš</i>	Smola	10,0-15,0 <sup>7</sup>
<i>Ulje hašiša</i> (Slika 9.)	Alkoholni ekstrakt smole	20,0-60,0

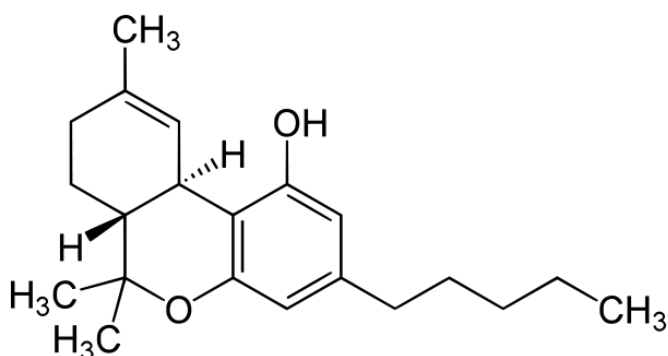
<sup>6</sup> Potentnost sorte se određuje udjelom THC-a. Što je veći udio THC-a, to je biljka potentnija, i obrnuto.

<sup>7</sup> Uzorci smole kanabisa pribavljenih s ulice često imaju niže količine THC-a zbog raznih nečistoća koje se dodavaju.

Dosad je otkriveno preko 500 različitih kemijskih spojeva koji čine biljku kanabisa. Među njima su: glikoproteini, aminokiseline, nitrozamini, policiklički aromatski ugljikovodici, aromatski amini, proteini, šećeri, enzimi, ugljikohidrati, aldehidi i jednostavni alkoholi, masne kiseline, steroidi, esteri, terpeni, flavonoidi, fenoli, vitamini, pigmenti i kanabinoidi. Samo dio ovih spojeva postoji u jednoj biljci. Između tih heterogenih spojeva, koji su česti u prirodi, kanabinoidi su jedinstveni za kanabis. Farmakološka djelotvornost kanabisa je povezana samo s kanabinoidima, dok većina spojeva prisutnih u biljci nije specifična i čini osnovne gradivne spojeve većine biljaka.

### 3.4. Kanabinoidi

Originalno su se kanabinoidima nazivali fitokanabinoidi biljke *Cannabis sativa* s tipičnom strukturom s 21 ugljikovim atomom te njihovi metabolički produkti, no danas taj termin ima šire značenje, te se kanabinoidima nazivaju tri različite skupine spojeva:



Slika 10. Molekula  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinola ( $\Delta^9$ -THC)

fitokanabinoidi, endokanabinoidi te sintetički kanabinoidi. Do sad je otkriveno preko 60 različitih fitokanabinoida koje možemo podijeliti u nekoliko podklasa ili tipova<sup>(8)</sup>:

- kanabigeroli (CBG)
- kanabikromeni (CBC)
- kanabidioli (CBD)
- $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinoli ( $\Delta^9$ -THC)
- $\Delta^8$ -tetrahidrokanabinoli ( $\Delta^8$ -THC)
- kanabicikloli (CBL)
- kanabielsoini (CBE)
- kanabinoli (CBN)
- kanabinodioli (CBDL)
- kanabitrioli (CBTL)

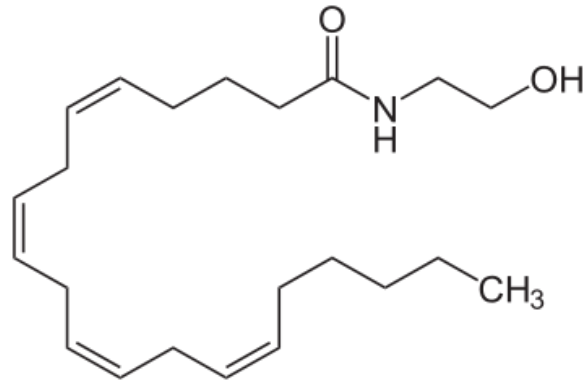
Kvantitativno najvažniji kanabinoidi u biljci kanabisa su:  $\Delta^9$ -THC, CBD, CBC i CBG. Relativne koncentracije kanabinoida u biljci variraju. Kanabinoidi tipa THC (Slika 10.) su zaslužni za psihoaktivna i medicinska svojstva marihuane, ali trebaju biti dekarboksilirani do fenolnog oblika kako bi postigli učinke specifične za marihuanu.<sup>(8)</sup> To se može postići zagrijavanjem te se to svojstvo iskorištava na način da se marihuana može konzumirati pušenjem. Omjer aktivnog, tj. fenolnog oblika THC-a u odnosu na neaktivni, kiseli oblik THC-a u cvjetovima i listovima kanabisa varira od 1:2 do 1:20. Kanabis pokazuje različite omjere aktivnog i neaktivnog THC-a u odnosu na geografsku rasprostranjenost. Biljke uzgajane u toplijim krajevima imaju manji omjer fenolnog i kiselog THC-a. U hašišu je omjer fenolnog i kiselog THC-a između 1:1,6 te 1:0,5.

Uobičajeno se pod akronimom THC podrazumijeva prirodni (-)-trans izomer  $\Delta^9$ -THC. Generički naziv za  $\Delta^9$ -trans-tetrahidrokanabinol je dronabinol. Marinol<sup>TM</sup> (*Solvay Pharmaceuticals*) zaštićeno je ime lijeka koji sadrži sintetički dronabinol, otopljen u sezamovom ulju u kapsulama koje sadrže 2,5 mg, 5 mg i 10mg dronabinola.

THC i njegovi metaboliti su vrlo lipofilne molekule i time netopljive u vodi. THC je također termo-fotolabilan. Nepravilno skladištenje lijekova izaziva oksidaciju THC-a u CBD te smanjuje koncentraciju THC-a.<sup>(8)</sup> Na temperaturi od 5°C, na tamnom i suhom mjestu, u roku od 47 tjedana razina THC-a u biljnim preparatima (cvjetovi i listovi) pada za 7%, dok na istom mjestu pri 20°C pada za 13%. Degradacija se odvija još i brže kod hašiša, pogotovo kad je izložen svjetlosti. THC vrlo brzo degradira izložen kiselim otopinama.<sup>(8)</sup> Čini se da je kinetika prvog reda specifično katalizirana vodikovim ionima, tako da dolazi do značajne degradacije pri uobičajenim uvjetima u želucu gdje ima poluraspad od jednog sata pri pH 1. Klinički je to važno iz razloga što teško probavljiva hrana produžuje vrijeme izloženosti niskom pH i time značajno smanjuje potentnost lijeka. Do dekarboksilacije inaktivnog THC-a u aktivni oblik dolazi vremenom, zagrijavanjem ili izloženošću lužnatim uvjetima. Dokazano

je da je zagrijavanje od 5 minuta pri temperaturi od 200-210°C optimalno u svrhu postizanja dekarboksilacije, ali u zapaljenoj cigareti od marihuane je dovoljno i nekoliko sekundi za istu svrhu. Također do dekarboksilacije dolazi i na sobnoj temperaturi, no znatno sporije. Stoga se kapsule dronabinola moraju čuvati u hladnjaku.

Endokanabinoidi čine skupinu spojeva koji također pripadaju kanabinoidima, no za razliku od fitokanabinoida koje nalazimo u biljci kanabisa i sintetičkih kanabinoida koji nastaju u laboratorijima, ovi spojevi se prirodno nalaze u našim tijelima. Nazivaju se još i endogenim kanabinoidima, te su upravo oni efektori cijelog jednog sustava neurona



**Slika 11.** Molekula *N*-arahidoniletanolamida

koji funkcioniraju i komuniciraju putem kanabinoidnih receptora te posredno utječu na cjelokupni organizam. Taj sustav se naziva endokanabinoidni sustav i omogućuje fitokanabinoidima i sintetičkim kanabinoidima da djeluju i uzrokuju učinke po kojima je marihuana poznata.

Do sad poznati endokanabinoidi su:

- N-arahidoniletanolamid (Anandamid ili AEA) (Slika 11.)
- 2-arahidonoilglicerol (2-AG)
- 2-arahidonilgliceril eter (Noladin eter)
- N-arahidonoil-dopamin (NADA)
- O-arahidonil-etanolamin (Virodamin ili OAE)



### 3.5. Farmakokinetika kanabinoida



**Slika 12.** Cigareta od marihuane u procesu zamatanja, vidljiva je smrvljena marihuana u cigaretnom papiru.

Proizvodi od kanabisa se najčešće inhaliraju pušenjem u obliku cigareta od marihuane (Slika 12.) ili se uzimaju oralno u obliku kapsula dronabinola ili putem hrane (npr. poznati *hash brownies*)

i pića.<sup>(9)</sup> Testirani su i drugačiji putevi unosa za terapijske svrhe. Moguće je dati lijek i rektalno putem supozitorija, a transdermalna te sublingvalna administracija još su u fazi istraživanja.<sup>(9)</sup> Ostale metode uključuju kapi za oči za smanjivanje intraokularnog tlaka, aerosoli i inhalacija putem vaporizatora<sup>8</sup> (Slika 13.) kako bi se izbjegla štetnost povezana s pušenjem.<sup>(8,9)</sup> Izgleda da nema značajne razlike u kinetici kanabinoida između muškaraca i žena, kao ni između čestih i rijetkih korisnika.

Već nekoliko sekundi nakon prvog dima cigarete kanabisa u plazmi se može detektirati THC, s vršnom izmjerenom koncentracijom u plazmi 3-10 minuta nakon početka pušenja. Sustavna bioraspoloživost THC-a općenito je između 10% i 35% te se čini da varira obzirom na dubinu inhalacije, brzinu uvlačenja i vrijeme zadržavanja dima u plućima.<sup>(9)</sup> Oko 30% THC-a bude uništeno gorenjem, a dio se gubi u obliku dima te nepotpunom apsorpcijom u plućima. Dokazano je da pušenje pomoću lule ili koristeći tzv. *bong*<sup>9</sup> puno učinkovitije za unos THC-a u odnosu na cigarete marihuane.<sup>(9)</sup>



**Slika 13.** Primjer prijenosnog vaporizatora

<sup>8</sup> Uređaj pomoću kojeg se aktivne tvari iz marihuane oslobađaju isparavanjem, te se oslobodene pare udišu. Na taj način se izbjegavaju štetni učinci dima, uz jednaku efikasnost i brzinu primjene kao kod cigarete.

<sup>9</sup> Vrsta vodene lule za pušenje u kojoj se dim djelomično hladi i filtrira prolazeći kroz vodu.

Također, iskusniji pušači postižu veće razine sustavno biorapoloživog THC-a, vjerojatno zbog bolje tehnike uvlačenja i zadržavanja dima.

Kod oralne upotrebe apsorpcija je spora i nepredvidljivija, te se stoga postiže maksimalna koncentracija u plazmi 60-120 minuta nakon unosa. Neka istraživanja pokazuju da je čak 4 sata potrebno da se dostigne maksimalna koncentracija u plazmi. U nekih ispitanika zabilježeno je i više vršnih koncentracija THC-a i njegovih metabolita u plazmi. Iako je za očekivati da će  $\Delta^9$ -THC degradirati pod utjecajem želučane kiseline te prijeći dijelom u CBD i  $\Delta^8$ -THC, čini se da je apsorpcija gotovo potpuna iz gastrointestinalnog sustava. U istraživanjima s radioaktivno obilježenim  $\Delta^9$ -THC-om 95% je bilo apsorbirano iz probavnog sustava, ali još uvijek nije jasno radi li se samo o  $\Delta^9$ -THC-u ili i o njegovim raspadnim produktima.<sup>(8,9)</sup> Nadalje, prvi prolaz kroz jetru smanjuje bioraspoloživost tako što metabolizira  $\Delta^9$ -THC prije nego stigne doći do svojih receptora.

Nakon oftalmičke administracije THC-a u mineralnom ulju kod zečeva maksimalne koncentracije u plazmi postignute su nakon sat vremena, uz varijabilnu bioraspoloživost od 6% do 40%.<sup>(9)</sup> Kod rektalne administracije važan čimbenik je sama formulacija supozitorija te se koriste polarni esteri THC-hemisukcinata za koje je pokazano da imaju najbolju bioraspoloživost za takav način primjene. Trenutno su u tijeku kliničke studije u kojima se koristi sublingvalna administracija kao metoda primjene.<sup>(9)</sup> U fazi I kliničkog istraživanja u zdravih dobrovoljaca primjena sublingvalnog  $\Delta^9$ -THC-a rezultira brzim djelovanjem.<sup>(9)</sup> U istraživanju na miševima, dermalna administracija stabilnijeg  $\Delta^8$ -THC izomera rezultirala je značajnim porastom THC-a u plazmi uz korištenje vode i oleinske kiseline u propilen glikolu i etanolu.<sup>(8)</sup>

Što se tiče raspodjele po tkivima, oko 90% THC-a u krvi distribuira se plazmom a 10% eritrocitima. Između 95% i 99% THC-a se veže za proteine plazme, prvenstveno za

lipoproteine, a puno manje za albumine.<sup>(8,9)</sup> Kako je ovo lipofilna molekula, ona vrlo lako odlazi u masno tkivo. THC rapidno ulazi u dobro prokrvljena tkiva, npr. jetra, srce, pluća, jejunum, bubrege, slezenu, mliječne žlijezde, placentu, kora nadbubrega, skeletne mišiće, štitnjaču te hipofizu. Zanimljivo je da se samo 1% intravenski primjenjenog THC-a može pronaći u mozgu u trenutku najjačeg psihoaktivnog djelovanja.<sup>(9)</sup> Ta relativno niska koncentracija u mozgu vjerojatno je rezultat visoke stope perfuzije mozga koja pomiče THC brzo izvan i unutar mozga.

S druge strane, 11-hidroksi- $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol (11-OH-THC), metabolit  $\Delta^9$ -THC-a koji puno lakše prelazi krvno-moždanu barijeru, također je psihoaktivan te se stoga smatra među važnijim, ako ne i najodgovornijim za navedeni učinak.<sup>(3,8,9)</sup> Naposljetku, dolazi do intenzivnog skladištenja THC-a i njegovih hidroksi metabolita u masnom tkivu i to u omjeru s plazmom  $10^4$ :1. Točan sastav i svrha tog skladištenja nije poznata, ali je dokazano da pojačana lipoliza tijekom pojačane fizičke aktivnosti nemože rezultirati psihoaktivnim učinkom. THC isto tako brzo prelazi placentu, i kod ljudi i kod životinja, te se u nižim koncentracijama od majčinih može pronaći u fetalnoj krvi. Dodatno, THC se može pronaći i u majčinom mlijeku.<sup>(8,9)</sup>

Metabolizam THC-a prvenstveno se odvija u jetri preko mikrosomalnog enzima P-450 hidroksilacijom i oksidacijom, a u manjoj mjeri i u srcu i plućima.<sup>(8,9)</sup> Glavni metabolit koji nastaje hidroksilacijom je već spomenuti 11-OH-THC, a daljnja oksidacija rezultira stvaranjem 11-nor-9-karboksi-THC (THC-COOH) koji može biti glukoroniziran do THC-COOH beta glukoronida. Posljednja dva navedena spoja lišena su psihoaktivnih svojstava. Značajno veće koncentracije 11-OH-THC nastaju pri oralnoj upotrebi lijeka u odnosu na inhalaciju, a time značajno pridonose potentnosti samog učinka. Vrijedno je napomenuti da CBD može povećati razinu plazma THC-a inhibicijom citokroma P-450.

Eliminacija THC-a odvija se najčešće u obliku kiselih metabolita i to između 20% i 35% urinom i 65% i 80% fecesom, a manje od 5% oralne doze izlučuje se nepromijenjeno fecesom. Jedna veća doza THC-a može se detektirati u urinu i do 12 dana nakon aplikacije. Prosječno vrijeme do prvog negativnog nalaza urina je 8,5 dana za rijetke korisnike i 19,1 dan za česte korisnike.<sup>(9)</sup> Vrijeme koje je potrebno da prođe od posljednjeg pozitivnog nalaza do prvog negativnog nalaza za rijetke korisnike je 12,9 dana i 31,5 dana za česte korisnike.<sup>(9)</sup> Kao što vidimo eliminacija je odgođena zbog ekstenzivnog enterohepatičnog kruženja metabolita THC-a te visokog udjela vezanja za proteine plazme. U fecesu se najčešće radi o nekonjugiranim oblicim dok je kod urina obrnut slučaj. Farmakokinetika ostalih metabolita vrlo je slična kinetici THC-a, ali ona zbog obima ovog rada neće biti detaljno prikazana.

### **3.6. Farmakodinamika kanabinoida**

Kanabinoidni receptori i njihovi endogeni ligandi čine zajedno endokanabinoidni sustav. Djelujući na receptore putem modulatora endokanabinoidnog sustava (fitokanabinoidi, sintetički kanabinoidi), bilo agonistički ili antagonistički, postiže se većina učinaka koji su specifični za kanabis. Međutim, neki učinci nisu posredovani putem receptora, npr. utjecaj na imunološki sustav ili neuroprotektivni učinak kod ishemije i hipoksije. Jednako tako i antiemetički učinak kod djece je uočen, iako djeca imaju znatno nižu razinu kanabinoidnih receptora u mozgu, te stoga mogu podnijeti relativno visoke doze  $\Delta^8$ -THC bez značajnih nuspojava.<sup>(10)</sup> Moguće je da kanabinoidi svoje učinke ostvaruju i putem drugih subtipova receptora koji su zasad još uvijek nepoznati.

Za sad su otkrivena dva tipa kanabinoidnih receptora, CB<sub>1</sub> receptor, otkriven je 1990. godine, i CB<sub>2</sub> receptor karakteriziran tri godine kasnije.<sup>(11)</sup> Oba tipa receptora vezana su s G proteinom i to G<sub>i</sub> tipom čiji je učinak na adenilat ciklazu inhibirajući dok pozitivno djeluje na

protein kinazu čime posreduje smanjenje unutarstanične koncentracije cAMP, sprečavajući konverziju AMP-a u cAMP.<sup>(10)</sup> CB<sub>1</sub> je također vezan za ionske kanale putem G<sub>i/o</sub> negativno djelujući na N-tip i P/Q tip kalcijevih kanala, a pozitivno na A-tip kalijevih kanala.<sup>(10)</sup> Moguće je da CB<sub>1</sub> također mobilizira arahidonsku kiselinu i zatvara serotoninske (5-HT<sub>3</sub>) receptore vezane za ionske kanale, a neki CB<sub>1</sub>receptori su negativno vezani za M-tip kalijevih kanala.<sup>(10)</sup> Pod određenim okolnostima ovi receptori čak mogu i aktivirati adenilat ciklazu preko G<sub>s</sub> proteina.<sup>(10)</sup> CB<sub>1</sub> receptore prvenstveno nalazimo na neuronima u mozgu, kralježničnoj moždini i perifernom živčanom sustavu, ali su također pristuni i u određenim perifernim organima i tkivima kao što su endokrine žlijezde, leukociti, slezena, srce, te dijelovima probavnog, urinarnog i reproduktivnog sustava.<sup>(11)</sup> Za razliku od CB<sub>1</sub> receptora, CB<sub>2</sub> receptori se primarno nalaze u imunološkim tkivima i stanicama, npr. leukocitima, slezeni i tonzilama.<sup>(11)</sup> Također značajno više razine mRNA za CB<sub>2</sub> receptore nađene su u stanicama imunološkog sustava u odnosu na CB<sub>1</sub> mRNA. Količina CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> mRNA u tim stanicama nije jednoliko raspoređena te se najviše nalazi u B limfocitima, NK stanicama, monocitima, polimorfonuklearnim neutrofilima, CD4+ limfocitima te najmanje u CD8+ limfocitima.<sup>(10)</sup> Aktivacija CB<sub>1</sub> receptora dovodi do psihoaktivnih učinaka te učinaka na cirkulaciju, dok aktivacijom CB<sub>2</sub> receptora ne dolazi do takvih promjena. Stoga ne čudi pojačan interes za otkrivanjem selektivnih CB<sub>2</sub> agonista zbog njihovog analgetskog, protuupalnog te antineoplastičnog učinka te odsustva psihičkog djelovanja.

Nakon otkrića kanabinoidnih receptora otkriveno je da postoje i njihovi prirodni ligandi tj. endogeni kanabinoidi ili endokanabinoidi. Radi se endogenim lipidima čiji je najpoznatiji predstavnik N-arahidoniletanolamid (anandamid, AEA) te 2-AG za koje se smatra da služe kao neurotransmiteri ili neuromodulatri. Otkriveni su još i 2-arahidonilgliceril eter (noladin eter), O-arahidonil-etanolamin (virodamin) te N-arahidonil-dopamin (NADA). Anandamid i NADA se ne vežu samo za kanabinoidne receptore, već stimuliraju i vaniloidne

receptore ( $VR_1$ ) koji su neselektivni ionski kanali povezani s funkcijom hiperalgezije što znači da po svojoj fiziološkoj funkciji nisu samo endokanabinoidi jer su kanabinoidni receptori odgovorni samo za dio njihovih učinaka. Endokanabinoidi se proizvode po potrebi, cijepanjem membranskih lipidnih prekursora te bivaju otpušteni iz stanica ovisno o podražaju.<sup>(10)</sup> I anandamid i 2-AG nastaju od arahidonske kiseline posredstvom enzima fosfolipaze D i C. Nakon otpuštanja, vrlo brzo budu deaktivirani ponovnim unosom u stanice, gdje bivaju metabolizirani hidrolizom pomoću hidrolaze amida masnih kiselina ili monoglicerid lipazom (2-AG), oksidacijom (2-AG i anandamid) ili metilacijom u slučaju NADA-e. U svakom slučaju, metabolizmu prethodi ponovni unos jer se metabolizam odvija samo u stanicama, a ne u sinapsi. Čini se da se ponovni unos odvija olakšanom difuzijom, no još uvijek nije pronađen specifičan transporter. Unutarstanična pohrana endokanabinoida je vrlo brz proces s poluvremenom od nekoliko minuta, dok je kod egzogenih fitokanabinoida potrebno nekoliko sati za isti proces.<sup>(10)</sup>

Što se tiče afiniteta liganada CB receptora,  $\Delta^9$  THC ima gotovo jednaki afinitet prema  $CB_1$  i  $CB_2$  receptorima, dok anandamid ima graničnu selektivnost za  $CB_1$ , no i THC i anandamid su efikasniji u aktiviranju  $CB_1$  receptora. S druge strane, 2-AG i noladin eter su agonisti oba CB receptora, dok je virodamin antagonist  $CB_1$  receptora i puni agonist  $CB_2$  receptora. CBD djeluje kao antagonist centralnih  $CB_1$  te je u stanju inhibirati učinke THC-a na istim receptorima. CBD također stimulira vaniloidne receptore sličnom efikasnošću kao kapsaicin. Inhibicija ponovnog unosa i hidrolize anandamida također je posredovana CBD-om te se time posljedično povećava koncentracija anandamida.

Endokanabinoidni sustav ima toničku aktivnost, tj. ima svoju stalnu bazalnu aktivnost, što se potvrđuje činjenicom da davanjem samo antagonista CB receptora nije izazvana samo blokada efekata agonista, već je izazvan učinak koji je u suprotnosti s djelovanjem agonista, npr. hiperalgezija, a što je tipično za inverzne agoniste.<sup>(10,11,12)</sup> Tonička aktivnost možda

polazi od stalnog otpuštanja endokanabinoida ili zbog dijela CB receptora koji su stalno aktivni. Pokazano je da je endokanabinoidni sustav tonički aktivan u stražnjim rogovima leđne moždine te na taj način atenuira akutnu nociceptivnu transmisiju na razini leđne moždine. Također se razina endokanabinoida povećava u putevima za bol u mozgu (periakveduktalna siva tvar) nakon bolnog podražaja. U životinjskim modelima multiple skleroze te kroničnom relapsirajućem autoimunom encefalitisu također je dokazana tonička kontrola spastičnosti posredovana endokanabinoidnim sustavom. Demonstrirana je također povećana prisutnost CB receptora nakon živčanog oštećenja u štakora na modelu kronične neuropatske boli te u modelu crijevne upale u miševa. Tonička aktivnost endokanabinoidnog sustava je također prikazana kod kontrole apetita te u putevima u mozgu odgovornima za povraćanje. Povećana razina endokanabinoida u cerebrospinalnom likvoru otkrivena je u pacijenata sa shizofrenijom. Čini se da je tonička aktivnost endokanabinoidnog sustava povećana više kod patoloških stanja nego kod fizioloških te se smatra da jedan od prirodnih procesa pri postizanju homeostaze.<sup>(12)</sup> Kako je endokanabinoidni sustav u zadnje vrijeme postao popularna tema istraživanja, može se očekivati otkrivanje još funkcija i detalja vezana uz ovaj vrlo složen i nedovoljno istražen sustav u odnosu na druge sustave poput kolinergičnog ili dopaminergičnog.

### **3.7. Toksičnost**

Kada se govori o toksičnosti THC-a, srednja letalna doza (LD<sub>50</sub>) oralno primjenjenog THC-a kod štakora iznosi 800-1900 mg/kg, ovisno o spolu i soju. Nije bilo smrtnih slučajeva zbog toksičnosti nakon maksimalne oralne doze THC-a kod pasa (i do 3000 mg/kg THC-a), ni majmuna (i do 9000 mg/kg THC-a). Ne postoje dokazi za akutne fatalne slučajeve predoziranja kod ljudi.<sup>(10)</sup> Iako je moguće da THC potakne infarkt miokarda zbog utjecaja na cirkulaciju u osoba s već razvijenom koronarnom bolešću kojima ortostatska hipotenzija ili

blago povišenje pulsa može predstavljati rizik, to je vrlo malo vjerojatno u zdravih ispitanika. Nuspojave medicinskog kanabisa i sintetičkog dronabinola su unutar granica toleriranih učinaka za druge lijekove. Još uvijek je kontroverzno izaziva li kod teških korisnika dugoročne poteškoće s kognicijom i pamćenjem, no čini se da su te poteškoće minimalne, ako uopće postoje.<sup>(13-16)</sup> Također, nije jasan mehanizam njihova nastanka ni jesu li nakon perioda ne uzimanja lijeka poteškoće s pamćenjem uzrokovane nakupljenim kanabinoidima ili je u pitanju stvarna opipljiva anatomska promjena u mozgu. Nadalje, čini se da su te promjene reverzibilne nakon perioda nekorištenja lijeka.<sup>(13-16)</sup> Korisnici kanabisa koji su ga počeli konzumirati prije 17. godine života pokazali su lošije kognitivno funkcioniranje, pogotovo verbalni kvocijent inteligencije u usporedbi s korisnicima koji su ga počeli koristiti kasnije ili kod pojedinaca koji ga ne konzumiraju.<sup>(17)</sup> Mogući razlozi za takvu razliku su urođene razlike između grupa u kognitivnom funkcioniranju koja prethodi prvom korištenju kanabisa, nadalje toksični učinak kanabisa na mozak u razvoju, te lošije učenje konvencionalnih kognitivnih vještina od strane mladih korisnika kanabisa koji su odustali od škole ili fakulteta. Dugoročno korištenje medicinskog kanabisa (više od 15 godina) pokazalo se vrlo podnošljivim bez značajnih psihičkih ili kognitivnih poteškoća.<sup>(18)</sup> Proturječni su i dokazi vezani za djecu izloženu *in utero* THC-u obzirom na nastanak razvojnih i kognitivnih poteškoća. Nadalje, kanabis može inducirati shizofrenu psihozu kod pojedinaca sa sklonošću razvoja shizofrenije i sve je više dokaza da postoji specifična kanabisna psihoza.<sup>(8)</sup> S obzirom na to da je jedan od najčešćih puteva administracije kanabisa u svijetu pušenje, potrebno je razlučiti učinke nastale gorenjem, odnosno pušenjem kanabisa od efekata kanabisa ili pojedinačnih modulatora endokanabinoidnog sustava.



### 3.8. Organski učinci THC-a

Intoksikacija THC-om kod ljudi se najčešće opisuje kao ugodno opuštajuće iskustvo. U tablici 2. pregledno je izložen utjecaj THC-a na različite organske sustave i njihove funkcije. Konzumacija u socijalnom kontekstu može rezultirati pričljivošću i smijehom. Rijetko se javi neugodan osjećaj anksioznosti koja može eskalirati u paniku, među korisnicima marihuane poznate kao paranoje, a koje su prolazne prirode. Osjećaj blagostanja se može alternirati s fazama disforije. Zanimljivo je da je uz upotrebu marihuane okus hrane pojačan te se ona doima puno ukusnijom no inače, a potiče se i apetit, naročito za slatkom hranom. Nadalje, primjena kanabisa može izazvati i san. Preparati od kanabisa, kao što su hašiš ili osušeni cvjetovi biljke, izazivaju slične subjektivne učinke kao i čisti THC ako se primjenjuju istim putem (npr. oralno ili inhalacijski).<sup>(10)</sup> Pošto akutna intoksikacija umanjuje sposobnost učenja i utječe na psihomotorno i kognitivno djelovanje, nije preporučljivo upravljati vozilima ili rukovati strojevima dok traje akutni efekt. Produženo je i vrijeme reagiranja te se pri osvjetljavanju oka bljeksalicom može primijetiti smanjena amplituda konstrikcije zjenice kao i manja brzina dilatacije i konstrikcije. Najupadljivije psihološke učinke THC-a kod ljudi može se podijeliti u četiri grupe: afektivni (euforija i smijanje), senzorni (pojačana percepcija vanjskih podražaja te vlastitog tijela), tjelesni (osjećaj da tijelo pluta ili kao da tone u krevet) i kognitivni (promjena percepcije vremena, gubitci sjećanja, teškoća postizanja koncentracije).

Gledajući distribuciju receptora uočljiva je poveznica između medicinskih koristi i efekata koje izaziva THC stimulirajući svoje receptore.<sup>(11)</sup> No, kanabinoidi ulaze u interakciju i s drugim neurotransmiterima i neuromodulatorima kao što su acetilkolin, dopamin, gama-aminomaslačna kiselina (GABA), histamin, serotonin, glutamat, noradrenalin, i opioidni peptidi, drugim riječima, sa skoro svim dosad otkrivenim neurotransmiterima. Radi se o vrlo

složenim mehanizmima u kojima u jednoj regiji mozga može djelovanjem na isti neurotransmitor pojačati njegovu prisutnost, a u drugom dijelu mozga smanjiti. Gledajući tu interakciju mogu se objasniti neki farmakološki učinci THC-a kao što su interakcija s acetilkolinom uz suhoću usta i tahikardiju, inhibicija aktivacije 5-HT<sub>3</sub> receptora i posljedični antiemetični učinak ili terapijski učinak na spasticitet posredovan interakcijom s GABA-om, glutaminičnim i dopaminičnim sustavom. Čini se da je endokanabinoidni sustav uključen i u procese neuroprotekcije.<sup>(10)</sup> U stanjima ishemije i hipoksije u mozgu dolazi do abnormalne hiperaktivnosti glutamata i drugih procesa koji uzrokuju neuronalno oštećenje. Ti isti procesi su uključeni i u kroničnim neurodegenerativnim bolestima kao što su Parkinsonova i Alzheimerova bolest te multipla skleroza. Među neuroprotektivnim medijatorima koji se oslobađaju kod navedene ishemije i hipoksije su AEA i 2-AG, a kad su u studijama na životinjama ta dva kanabinoide primjenjena nakon traumatske ozljede mozga, pokazano je da smanjuju moždano oštećenje. Mehanizmi kojim se to postiže su redukcija toksičnosti glutamata inhibicijom pretjerane proizvodnje istog, inhibicija ulaska kalcija u stanice te antioksidativna svojstva i promjena vaskularnog otpora.<sup>(8,10)</sup>

U tablici 2. navedeni su i glavni učinci na kardiovaskularnom sustavu, a valja nadodati da je tahikardija vjerojatno uzrokovana inhibicijom vagusa koja se lako može riješiti primjenom blokatora beta adrenergičnih receptora. Zbog razvoja tolerancije na kardiovaskularne učinke kanabinoide, dugoročnom primjenom može nastati i bradikardija. Čini se da endokanabinoidni sustav ima važnu ulogu u samoj regulaciji tlaka. Vaskularni endotel, cirkulirajući makrofagi i trombociti proizvode endokanabinoide, a vaskularni otpor u koronarnim arterijama i u mozgu smanjuje se primarno aktivacijom vaskularnih CB<sub>1</sub> receptora.

**Tablica 2.** Utjecaj THC-a na organizam, navedeni učinci ovisni su o dozi, uočeni su u kliničkim studijama, *in vivo* ili *in vitro*<sup>(10)</sup>

<b>Tjelesni sustav</b>	<b>Utjecaj</b>
<b><i>Psiha i percepcija</i></b>	Umor, euforija, pojačan osjećaj blagostanja, disforija, anksioznost, depersonalizacija, povećana osjetilna percepcija, pojačan seksualni doživljaj, promjena percepcije vremena, halucinacije, pogoršanje postojećih psihotičnih stanja, spavanje
<b><i>Spoznaja i psihomotorni učinci</i></b>	Fragmentirano razmišljanje, povećana kreativnost, poremećena memorija, nestabilno držanje, ataksija, nerazgovijetan govor, slabost, pogoršanje ili poboljšanje motorne koordinacije
<b><i>Živčani sustav</i></b>	Analgezija, opuštanje mišića, stimulacija apetita, povraćanje, antiemetičan učinak, neuroprotekcija kod ishemije i hipoksije
<b><i>Tjelesna temperatura</i></b>	Snižavanje tjelesne temperature
<b><i>Kardiovaskularni sustav</i></b>	Tahikardija, pojačana srčana aktivnost, povećani srčani minutni volumen, povećana potražnja za kisikom, vazodilatacija, ortostatska hipotenzija, hipertenzija (u horizontalnom položaju), inhibicija agregacije trombocita
<b><i>Oko</i></b>	Crvenilo konjunktive, smanjenje intraokularnog tlaka
<b><i>Respiratorni sustav</i></b>	Bronhodilatacija
<b><i>Gastrointestinalni sustav</i></b>	Hiposalivacija i suhoća usta, smanjenje pokreta crijeva te odgođeno gastrično pražnjenje
<b><i>Hormonski sustavi</i></b>	Utjecaj na LH, FSH, testosteron, prolaktin, somatotropin, TSH, metabolizam glukoze, smanjenje broja i motiliteta spermija, poremećen menstrualni ciklus, izostanak ovulacije
<b><i>Imunološki sustav</i></b>	Umanjen stanični te humoralni imunitet, stimulacija imuniteta, protuupalna te antialergena svojstva
<b><i>Fetalni razvoj</i></b>	Malformacije, usporenje rasta, narušen fetalni i postnatalni cerebralni razvoj
<b><i>Genetički materijal i tumori</i></b>	Antineoplastična aktivnost, inhibicija sinteze DNA, RNA i proteina

Nadalje CBD, CBG i THC posjeduju antibakterijska svojstva, a inkubacija herpes simpleks virusa s THC-om smanjila je mogućnost razvoja infekcije.<sup>(8,10)</sup> Kanabinoidni receptori prisutni su i u oku te tamo, obzirom na lokaciju, imaju i drugačiju funkciju, tako da

THC izaziva vazodilataciju i prepoznatljivo crvenilo očiju kod pušača marihuane, a također smanjuje intraokularni tlak te bi se stoga mogao primjenjivati kao lijek za glaukom. THC također ulazi u interakciju s osi hipotalamus-hipofiza-adrenalne žlijezde i posljedično utječe na brojne hormonalne procese. Manje promjene u razinama hormona kod ljudi zbog akutne konzumacije preparata kanabisa ili THC-a obično ostaju u referentnim vrijednostima.<sup>(8,10)</sup> Također, korisno je to što se razvija tolerancija na ovaj utjecaj kanabinoida, pa su tako i kod stalnih korisnika nađene normalne razine hormona. Vrlo visoke koncentracije THC-a *in vitro* mogu izazvati inhibiciju sinteze DNA, RNA i ostalih proteina, a pokazano je također *in vitro* kako ima sposobnost inhibicije proliferacije tumorskih stanica ljudskog raka dojke, te antineoplastična svojstva kod malignih glioma u štakora. Pošto je endokanabinoidni sustav značajno prisutan u imunološkom sustavu, pretpostavlja se da zasigurno ima utjecaja na njegovu funkciju, no zasad se ne zna do koje mjere takav utjecaj ima kliničku važnost, uz iznimku korisnih učinaka kao što su utjecaj na upalu, alergije i autoimune procese, te nekih negativnih, kao što su smanjena otpornost prema patogenima i karcinogenima.<sup>(19)</sup> Studije na životinjama s vrlo visokim dozama kanabinoida pokazale su da izazivaju inhibiciju akrosomske reakcije spermija, dok je kod ljudi, nakon nekoliko tjedana pušenja osam do deset cigareta kanabisa, broj spermija samo neznatno pao.<sup>(10)</sup> Od utjecaja na probavni sustav zasigurno je zanimljiv pojačan apetit koji je vjerojatno povezan s povećanom poticajnom vrijednošću hrane. Također, agonisti CB receptora smanjuju motilitet i gastrično pražnjenje.

### **3.9. Tolerancija i ovisnost**

Tolerancija se razvija na većinu učinaka THC-a kao što su već prije spomenuti kardiovaskularni, psihološki, analgetski, imunosupresivni i hormonalni učinci.<sup>(10)</sup> Tolerancija se također razvija i na ortostatsku hipotenziju te na kognitivna i psihomotorna pogoršanja. Pretpostavlja se da do razvoja tolerancije dolazi zbog farmakodinamskih promjena,

prvenstveno desenzitizacije i/ili smanjenja broja receptora. Sama stopa te dužina trajanja tolerancije varira obzirom na specifične učinke, tj. tolerancija se ne razvija jednako za sve učinke modulatora endokanabinoidnog sustava. S druge strane, na razvoj tolerancije utječe učestalost primjene lijeka i doza. Primjerice, veće i učestalije doze brže izazivaju toleranciju nego li manje i rjeđe. No čini se da postoji bazična tolerancija nakon koje nije potrebno povećavati dozu da bi se ostvario željeni učinak. Istraživanja su također pokazala da pacijenti koji puše medicinsku marihuanu, a kojima se ponudi nekoliko različitih vrsta marihuane, bez njihovog znanja o potentnosti različitih proizvoda, uspijevaju ispravno dozirat svoj lijek usprkos ne znanju koja je marihuana bila potentnija.<sup>(31)</sup> Čini se da pušači marihuane mogu prepoznati i posljedično prestati unositi lijek kad dostignu željenu razinu djelovanja.<sup>(31)</sup> Također, što je marihuana bila potentnija, korisnici su u sljedeću cigaretu intuitivno stavljali manje količine lijeka, i obrnuto. U medicinskim okvirima doze nisu nikad toliko velike kao kod rekreativnih korisnika koji su češće skloni namjernom predoziranju. Također u usporedbi s opijatima, tolerancija kod kanabisa je izrazito manje izražena te, kao što je gore navedeno, ne razvija se za sve učinke jednako, već se češće radi o fizikalnim učincima poput primjerice tahikardije ili suhoće usta.

Nakon naglog prestanka kronično doziranih visokih doza THC-a može se vidjeti pojava apstinencijske krize. Pacijenti se žale na unutarnji nemir, nesanicu, nedostatak apetita, znojenje, iritabilnost, rinoreju, proljev te štućanje. Simptomi apstinencije u ljudi su obično blagi te je rizik od nastanka fizičke i psihičke ovisnosti nizak u usporedbi s opijatima, duhanom, alkoholom i benzodiazepinima.<sup>(10,21)</sup> Istraživanja su pokazala da veliku ulogu u razvoju ovisnosti ima osobnost ovisnika. Apstinencijom i kognitivno-bihevioralnom terapijom ovisnik se uspješno može odviknuti od marihuane bez većih posljedica i ustezanja.<sup>(21)</sup> Princip kojim marihuana izaziva ovisnost sličan je kao i u drugih droga, djelujući na centre za nagradu u mozgu. Različite studije daju različite rezultate na pitanje

kako marihuana utječe na samodoziranje u štakora. Neke pokazuju rezultate koji govore u prilog samodoziranju dok druge pokazuju mali ili nikakav utjecaj na samodoziranje u štakora.<sup>(21)</sup>

Kanabinoidi utječu na zlouporabu ostalih supstanca ali ju ne izazivaju kao što je dugo vremena tvrdila tzv. *gateway*<sup>10</sup> teorija, prema kojoj kanabis neminovno izaziva želju za uzimanjem "težih" droga. CB<sub>1</sub> agonisti npr. stimuliraju uzimanje alkohola te motivaciju kod štakora, dok pušenje marihuane povisuje razinu kokaina u krvi i subjektivan osjećaj sreće kod muškaraca koji uzimaju kokain. Slična situacija je i sa nikotinom, u čijoj ovisnosti također sudjeluju kanabinoidi.<sup>(21)</sup> No ne postoje dokazi koji upućuju na to da kanabis "priprema" mozak za teže droge. Jacob Sullum, novinar i diplomirani ekonomist i psiholog, analizirao je *gateway* teoriju u jednom članku 2003. godine u časopisu "*Reason*", ukazujući da je za postojanost teorije "...odgovorna njezina dvosmislenost: Jer rijetko je jasno što ljudima znači kad kažu da pušenje marihuane vodi do korištenja "težih" droga; te je iz tog razloga takve tvrdnje teško osporiti... Primjetite da niti jedna od ovih interpretacija ne uključuje specifični farmakološki učinak koji, čini se borci protiv droga imaju u svojem umu kad govore da pušenje marihuane priprema mozak za kokain ili heroin. Kao što je komisija Državne Akademije Znanosti (engl. *National Academy of Sciences panel*) uočila u jednom izvješću 1999. godine: "Ne postoje dokazi da marihuana služi kao stepenica ka "težim" drogama na temelju učinaka specifičnih za marihuanu." Prošle godine Specijalno Povjerenstvo Kanadskog Senata za Ilegalne Droge (engl. *Canadian Senate's Special Committee on Illegal Drugs*) također je zaključilo da "kanabis sam po sebi nije uzrok korištenja drugih droga. U tom smislu mi odbacujemo *gateway* teoriju."<sup>(33)</sup>

---

<sup>10</sup>*Gateway drug* (hrv; vrata, ulaz, pristup) teorija (nazivana i samo *gateway* teorija, *gateway* hipoteza i *gateway* učinak) tvrdi da upotreba manje štetnih "lakših" droga može dovesti do rizika za konzumiranjem "težih" droga ili učestvovanjem u kriminalu. Često je pripisana ranom početku korištenja legalnih droga, kao što su alkohol i duhan, a naročito i kanabisa.

### 3.10. Klinička farmakologija

Studije pokazuju da preparati kanabisa imaju brojne terapijske učinke. Imaju antispastično, analgetsko, antiemetično, neuroprotektivno te antiinflamatorno djelovanje te su učinkoviti u liječenju određenih psihijatrijskih bolesti.<sup>(21,24,25,27,28)</sup> Stanja za koja se trenutno službeno u svijetu koriste preparati kanabisa ili kanabinoidi su:

- smanjenje spasticiteta kod multiple skleroze,
- refraktorna mučnina i povraćanje izazvani kemoterapijom,
- gubitak apetita te posljedični gubitak težine kod pacijenata s karcinomima ili HIV/AIDS-om, te
- kronična neuropatska bol refraktorna na ostale analgetike.

Stanja za koja se trenutno istražuje ili se smatra da bi potencijalno mogao postojati medicinski učinak su: Parkinsonova bolest, tumori, hipertenzija, demencija, dijabetes, epilepsija, migrena, reumatske bolesti, pruritus, predmensturalni sindroma, depresija i drugi poremećaji raspoloženja, astma, nesаница, mučnina (nevezana za kemoterapiju), shizofrenija, sistemska skleroza, Chronova bolest i posttraumatski stresni poremećaj.<sup>(21,24,25,27,28)</sup>

Potencijalne terapijske učinke možemo poredati hijerarhijski: 1) utvrđeni učinci, 2) relativno dobro potvrđeni učinci, 3) slabije potvrđeni učinci, i na kraju 4) učinci koji su u bazičnoj fazi istraživanja. Već utvrđeni učinci su: liječenje refraktorne mučnine te povraćanja koja je uzrokovano antineoplastičnim lijekovima za koje se propisuje dronabinol, sintetski oblik THC-a.<sup>(8,10,18,21)</sup> Dronabinol se također koristi za gubitak apetita te anoreksiju i kaheksiju kod pacijenata s HIV/AIDS-om.<sup>(8,10,21,23)</sup> Pošto je dronabinol sintetski oblik THC-a možemo gledati na te utvrđene efekte kao na utvrđene učinke kanabisa i delta-9-tetrahidrokanabinola.<sup>(9)</sup> THC je također djelotvoran kod kaheksije u bolesnika s malignim tumorima.<sup>(8,10,21)</sup> Nabilon, sintetski kanabinoid, koristi se kod mučnine i povraćanja zbog kemoterapije.<sup>(21)</sup> Relativno dobro utvrđeni učinci su: liječenje spastičnosti zbog ozljede leđne

moždine ili multiple skleroze, kronična bolna stanja pogotovo neuropatske boli, poremećaji pokreta (uključujući Tourettov sindrom, distoniju te levodopom izazvanu diskineziju), astma te glaukom. <sup>(8,10,21)</sup> Slabije potvrđeni učinci su: liječenje alergija, upala, epilepsije, štucaanja, depresije, bipolarnog poremećaja, anksioznih poremećaja, ovisnosti o opioidima i alkoholu, liječenje apstinencijskih simptoma te poremećenog ponašanja kod Alzheimerove bolesti. <sup>(8,10,21)</sup> U bazičnoj fazi istraživanja se nalaze obećavajuće potencijalne terapijske indikacije među kojima su neuroprotekcija kod hipoksije i ishemije uzrokovane traumatskom ozljede glave, oštećenje nervnim plinovima te moždani udar. <sup>(8,10,21)</sup> Kako THC ima učinak i na imunološki sustav, istražuju se autoimune bolesti kao što su: multipla skleroza, artritis te Chronova bolest. <sup>(10,21)</sup> Istražuje se i potencijal u liječenju visokog krvnog tlaka te antineoplastična aktivnost. Čini se kako kanabinoidi igraju ulogu u staničnoj apoptozi te proliferaciji ovisno o dozi. <sup>(21,26)</sup> Također, istražuju se još djelovanje na proljev, bronhospazam te stabilizacija respiracije kod poremećaja (npr. u tzv. apneji u snu). <sup>(10,21)</sup>

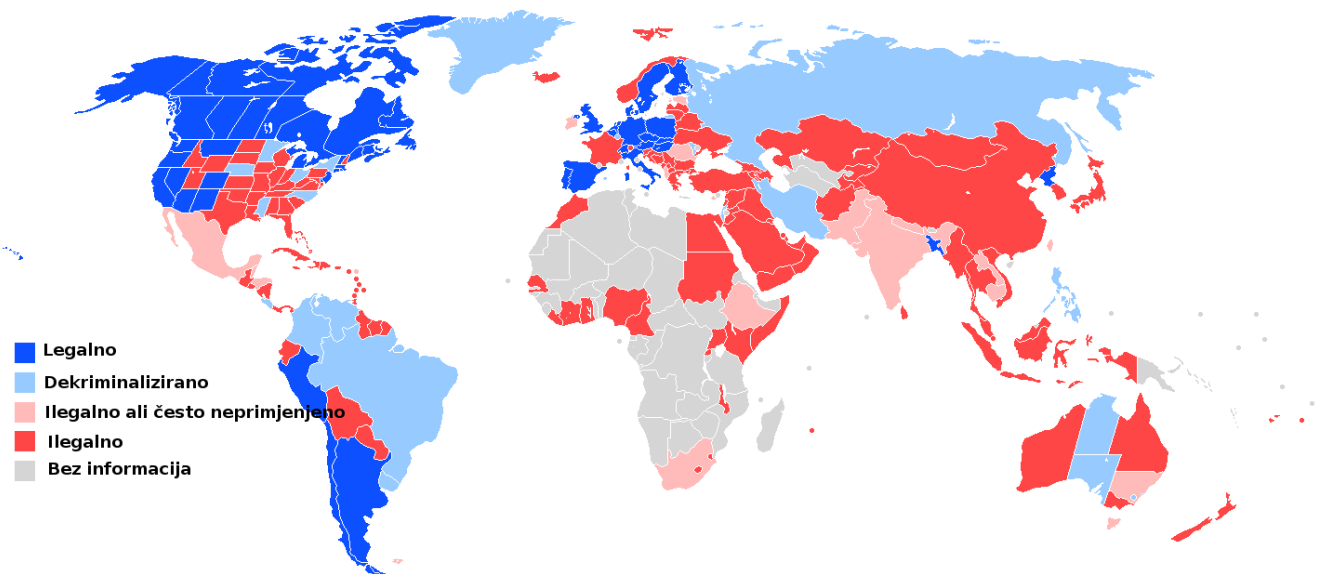
Nužno je potrebno da se nastave daljnja istraživanja kanabisa i kanabinoida kako bi se što više rasvijetlio mehanizam njihovog djelovanja te se stečeno znanje primjenilo na korist pacijenata. Također potrebno je pronaći adekvatan način primjene, ispravne indikacije te dozu lijeka za terapijsku primjenu. Nipošto se ne smiju zanemariti nuspojave te kontraindikacije za primjenu kanabisa. Primjerice, abnormalna senzitivnost na individualne komponente ili preparate od kanabisa, te teški poremećaji osobnosti i psihoze. <sup>(28)</sup> Stroge mjere opreza treba primijeniti kod trudnica i dojilja zbog mogućih razvoja poremećaja kod djeteta, teških kardiovaskularnih bolesnika, oboljelih od hepatitisa C, ovisnika i starijih osoba zbog veće osjetljivosti na centralne i kardiovaskularne nuspojave. <sup>(28)</sup> Djeca i adolescenti ne bi trebali konzumirati kanabis jer su podaci o sigurnosti primjene kod tih dobnih skupina nedovoljni. <sup>(28)</sup> Sposobnost vožnje i rukovanja strojevima u početnoj fazi primjene lijeka može biti narušena,





zlouporabe droga, uzgoj i prodaja marihuane je kažnjivo djelo koje se kažnjava obaveznom kaznom zatvora od najmanje 3 godine. S druge strane, posjedovanje manje količine marihuane smatra se prekršajem te se kažnjava novčanom kaznom ovisno o slučaju. U svim slučajevima marihuana se zapljenjuje.

Upotreba marihuane ili preparata s THC-om u medicinske svrhe je legalizirana u: Austriji, Argentini, Belgiji, Čileu, Kolumbiji, Kanadi, Českoj, Finskoj, Izraelu, Nizozemskoj, Španjolskoj, Ujedinjenom Kraljevstvu te u 23 savezne države u SAD-u. (Slika 15.)



Slika 15. Zakoni koji reguliraju medicinsku upotrebu kanabisa u svijetu.

Činjenica je da, bez obzira na trend sve veće legalizacije medicinskog kanabisa u svijetu i sve većeg razumijevanja njegovog farmakološkog i medicinskog djelovanja od strane medicinske zajednice, još uvijek su u društvu prisutne negativne predrasude prema ovoj biljci. Ustaljeno je vjerovanje da je kanabis opasna droga koja izaziva vrlo tešku ovisnost te neminovno dovodi njegove korisnike do težih droga i kriminala. Također kanabis ima reputacije droge koja "razara mozak" i stvara "rupe u mozgu" te posljedično njegovi korisnici imaju niži kvocijent inteligencije te su nepovratno mentalno osakaćeni do kraja života. Vrlo često osobe koje su neinformirane o kanabisu imaju negativne predrasude i navode primjere poznanika koji su "prolupali od trave" ili su postali kriminalci. Na plakatima

za edukaciju građana o opasnostima droga u policijskim postajama u Hrvatskoj primjerice marihuana se stavlja u istu kategoriju s heroinom, metamfetaminima i kokainom. Čak se na tim plakatima nalaze slike rentgenskih pretraga mozga s tzv. "rupama" ispod koji nije navedno da se zapravo radi o mozgu osobe korisnika drugog sredstva, *ecstasy-ja*, koji po ničemu nema veze s kanabisom, ali stavljanjem takve zastrašujuće slike i navođenjem kanabisa na isti plakat stvara se dojam da je i kanabis isto što i heroin, speed, kokain, ili *ecstasy*. Uzimajući sve navedeno u obzir, jasan je zaključak neinformiranog pojedinca da je marihuana teška i opasna droga.

Porijeklo ovakve masovne hysterije i straha od kanabisa potječe od 1937. godine kad je stupio na snagu zakon o oporezivanju kanabisa u SAD-u čime je *de facto* počela zabrana korištenja istog. Paralelno sa zabranom i nakon nje, uslijedila je masovna propaganda protiv kanabisa od strane vlasti. Film iz 1936. godine "Marihuanino ludilo" (engl. *Reefer Madness*) jedan je u nizu takvih propagandnih materijala koji su služili kao pokušaj uspostavljanja negativnog javnog mijenja o drogama. Radnja konkretnog filma govori o srednjoškolicima koji su postali ovisni o marihuani te su pod njezinim utjecajem skrivili fatalne prometne nesreće, počinili ubojstva i samoubojstva, silovanja, doživjeli halucinacije te naposljetku bili dovedeni do ludila.<sup>(23)</sup> Harry J. Anslinger, prvi povjerenik američkog Saveznog Ureda za Narkotike, bio je na čelu te kampanje te je obnašao tu dužnost punih 32 godine počevši od 1930. godine. Prvi korak ka zabrani marihuane bio je da se ona i njezina distribucija stave pod saveznu kontrolu, što je porez na nju i postigao, a drugi korak koji je Anslinger učinio je bio pokretanje kampanje protiv marihuane u masovnim medijima.<sup>(34)</sup> Njegovi kritičari tvrde da su Anslinger i njegova kampanja imali skrivene namjere.<sup>(36)</sup> Primjerice, blisko je surađivao te dobivao potporu od strane petrokemijske kompanije DuPont i Williama Randolpha Hearsta, izdavača i oca žute štampe, te su zajedno stvorili senzacionalističku kampanju protiv marihuane kako bi uklonili konoplju kao industrijsku konkurenciju. Primjerice DuPont je

tvrtka koja je izumila najlon, neopren te ostale sintetičke polimere. Kako je sirovina za proizvodnju takvih polimera nafta, količinski ograničena, cijena takvih proizvoda bila bi znatno viša od polimera načinjenih od prirodnih vlakana konoplje te time potpuno nekonkurentna na tržištu. Važno je istaknuti da su ti proizvodi veliki zagađivači te potpuno razgradivi za razliku od prirodnih materijala. Uz Hearstovu potporu Anslinger je koristeći masovne medije širio propagandu protiv kanabisa širom SAD-a.<sup>(34)</sup> Primjer njegove propagande su spisi u novinama s preuveličanim navodima iz policijskih izvještaja stravičnih zločina, većinom bez ikakvih potkrijepljujućih činjenica, koji su povezivali te zločine s marihuanom. Primjeri takvih navoda su:

"Cijelu jednu obitelj pobio je mladi ovisnik u Floridi. Kad su policajci stigli do kuće, pronašli su mladića kako tetura u toj klaonici ljudi. Sa sjekirom je ubio svog oca, majku, dvojicu braće i svoju sestru. Činilo se da je bio omamljen. Nije se sjećao da je počinio ta višestruka ubojstva. Policajci su ga otprije poznavali kao zdravog, povučenog i mirnog mladića; sad je bio potpuno lud. Tražili su razlog. Mladić je izjavio da je u zadnje vrijeme imao naviku pušenja marihuane sa svojim prijateljima."<sup>(34)</sup>

"U našu zemlju u tonama pristiže smrtonosan i strašan otrov koji para i kida ne samo tijelo već i samo srce i dušu svakog ljudskog bića koji postane rob tom otrovu u kojem god okrutnom i razarajućem obliku bio. Marihuana je prečica do ludnice. Pušite cigaretu marihuane mjesec dana i ono što je nekoć bio vaš mozak pretvorit će se u ništa više no u skladište užasnih i nenasnosnih prizora. Najumjerenijeg čovjeka koji se smije na samu pomisao da bi ikad moga biti ovisan o nečemu hašiš može pretvorit u ubojicu koji ubija iz čistog zadovoljstva za ubijanjem."<sup>(34)</sup>

Gradonačelnik New Yorka Fiorello La Guardia, koji je jedno vrijeme radio i kao ambasador SAD-a u Rijeci, 1939. godine zajedno s komisijom je promovirao prvo

sveobuhvatno istraživanje učinaka pušenja marihuane. <sup>(35)</sup> To je istraživanje u potpunosti pobilo tvrdnje Saveznog Ureda za Narkotike da pušenje marihuane rezultira ludilom, te je zaključilo da "...pušenje marihuane ne vodi ka ovisnosti u medicinskom smislu te riječi."<sup>(35)</sup> Kad je istraživanje objavljeno 1944. godine, razbjesnilo je Anslingera koji je osudio samo istraživanje govoreći da je neznanstveno. Nakon te žestoke kampanje stvoreno je javno mijenje koje je prešlo u zakone većine država i usmenu predaju čije posljedice i danas vidimo. Primjerice, roditelji koji svojoj djeci pričaju priče o marihuani kao o strašnoj drogi koja ubija i čini ljude ludima su iste one priče koje su njihovi roditelji pričali njima. Jednom kad je javnost prihvatila tu ideju, ona se proširila poput lavine te sad svatko, tko nije sam odlučio preispitati činjenice o marihuani, vjeruje da je marihuana upravo to što je Anslinger i njegov tim htio da se mislio njoj. Posljedice toga trpe svi pacijenti i medicinski djelatnici željni da se skine stigma s kanabisa kako bi mogli dobiti lijek koji trebaju.

Iako se čini da javnost posljednjih godina sve više podržava marihuanu, jedan od gorućih problema su neprimjereni sadržaji u glazbenoj i filmskoj industriji. Prvenstveno se to odnosi na izvođače i glumce koji koriste kanabis kao svoj osobni stav "protiv sustava", ne shvaćajući svoj ogroman utjecaj na mlade koji idu za njihovim stopama. To su lažni idoli koji koristeći kanabis vrše vlastitu samopromociju u svrhu veće popularnosti, tj. zarade. Istraživanje na srednjoškolicima u SAD-u je pokazalo da djeca koja češće slušaju glazbu u kojoj se kanabis spominje imaju dva puta veću vjerojatnost konzumacije od onih koji ne slušaju takvu glazbu.<sup>(32)</sup> Takvi podaci su alarmantni te govore u prilog nužnoj transparentnoj edukaciji temeljenoj na empirijskim dokazima o kanabisu, njegovim indikacijama, kontraindikacijama, nuspojavama i pravilnoj upotrebi.

## 4. Rasprava

Na osnovu izloženih podataka te provedenih studija možemo vidjeti da je marihuana siguran lijek čije nuspojave ne prelaze okvire tolerirane za ostale lijekove, a potencijal da izazove ovisnost je puno niži u usporedbi s opijatom, nikotinom, alkoholom i benzodiazepinima. Također ne postoje zabilježeni slučajevi letalnih ishoda kao posljedica djelovanja marihuane. Podaci o letalnim dozama na životinjama ukazuju da u normalnom okruženju nije ni moguće postići dovoljno visoke razine THC-a u krvi da bi se došlo ni blizu letalne doze. S druge strane, odsutnost činjenica i nepodudarnost dokaza o dugoročnom štetnom učinku te dokazi i činjenice o sigurnosti dugoročne upotrebe također pokazuju da marihuana opravdano zaslužuje biti uzeta u obzir kao jedan od potencijalnih terapijskih izbora za liječenje niza oboljenja.

Premda živimo u 21. stoljeću, u doba demokracije, građanskih prava i znanstvenog napretka postoje teme koje oko javnosti i znanosti, jednostavno izbjegavaju zbog predrasuda prema njima. Definicija riječi *predrasuda* (prema Hrvatskom jezičnom portalu<sup>(37)</sup>) glasi:

1. "proširen i ustaljen, unaprijed postavljen stereotipan sud zasnovan na nedokazivim tvrdnjama i lažnim autoritetima"
2. "zaziranje od čega utemeljeno na drugačijim običajima ili navikama"

Tvrdnja da je kanabis isključivo opasna i opojna droga koja dugotrajnom konzumacijom izaziva dugoročne fizičke i psihičke smetnje te nema apsolutno nikakvih medicinskih aplikacija, nije točna. U prilog tome ide količina dostupnih informacija u znanstvenim publikacijama na temu kanabisa koje dokazuju upravo suprotno. Činjenica da ne postoje dokazi za akutne fatalne slučajeve predoziranja kod ljudi, također ide tome u prilog. Temeljem gore navedene definicije riječi *predrasuda* može se zaključiti da država i njezine

institucije i zakoni imaju predrasude prema kanabisu. Time se čini ne samo velika pogreška, već se sputava razvoj i napredak medicine čiji je krajnji cilj prevencija, liječenje te njegovanje onih kojima je potrebna pomoć. Postavlja se pitanje zašto bi država odlučila učiniti takvo nešto. Sukob interesa možda nije tema ovog rada, ali se nameće kao odgovor na to pitanje jer je tema ovog rada usko povezana s tim problemom.

Nedostatak transparentnih informacija o kanabisa je dakako pomogao negativnim predrasudama da se ustale u javno mjenje i zakone države. Stoga bi se zakoni i javno mjenje trebali korigirati u skladu sa znanstvenim činjenicama. Konkretni sukob interesa dakako postoji, primjerice između plastične industrije kojoj vlakna kanabisa konkuriraju kao jeftiniji i prirodni materijal kojeg iz tog razloga nije moguće patentirati. Nadalje i farmaceutska industrija nema toliku financijsku korist od prirodnih supstanci koje nije moguće patentirati pa stoga izostaje motivacija za istraživanjem i plasiranjem na tržište takvih lijekova. Studije su pokazale da javnost negativno gleda na odluke kojima se pojedinci koji su odlučili koristiti kanabis kao metodu liječenja zbog teške bolesti osuđuje i kažnjava zbog zakonskih propisa koji kaskaju za znanstvenim otkrićima o kanabisu te su stoga takvi pojedinci sankcionirani zakonom.

Pitanje kanabisa nije samo pitanje medicine i farmakologije već ima i puno šire društvene implikacije poput utjecaja na ekonomiju i industriju utemeljenu na fosilnim gorivima, koje su oblikovala današnje društvo te otvorila vrata konzumerizmu te posljedičnim problemima novog, tzv. modernog društva. Ti problemi sežu od ekoloških, poput problema odlaganja otpada (npr. plastika koja kao proizvod naftne industrije predstavlja jedan od najvećih zagađivača u svijetu, za razliku od plastike napravljene od vlakana konoplje, potpuno biorazgradive i jeftinije), pa sve do deforestacija prašuma zbog papirne industrije te ekonomskih problema poput financijskog opterećenja zdravstvenih osiguranja lijekovima za bolesti koje su posljedica zapadnjačkog sjedilačkog načina života, poput visokog tlaka,

kardiovaskularnih tegoba, dijabetesa, autoimunih bolesti, neoplazmi, alergija itd. za koje ti isti lijekovi ne nude konačno rješenje i ozdravljenje, već su ti pacijenti primorani na dugogodišnje korištenje lijekova kojima samo kontroliraju svoju bolest. Stoga spriječavanjem pacijenata da zasade kanabis u svom vrtu ili na balkonu kojim bi se mogli liječiti oduzeto im je pravo na jeftiniji lijek.

U knjizi "Marihuana zabranjeni lijek", autori Grinspoon i Bakalar <sup>(4)</sup> su prikazali slučajeve pacijenata koji su samoinicijativno odlučili, u krajnjem očaju zbog neefikasne terapije, koristiti marihuanu kao sredstvo liječenja vlastite bolesti usprkos tome što su tim činom kršili zakon i izlagali sebe i svoje bližnje, kako zatvorskoj, tako i financijskoj kazni i posljedičnoj socijalnoj stigmi. Po Kodeksu medicinske etike i deontologije liječnici ne bi smjeli biti ravnodušni prema patnjama svojih pacijenata, poglavito kad su u takvom očaju da su spremni postati u očima države „kriminalci“ kako bi sebi ili svojim bližnjima olakšali patnju. S druge strane kako nebi povrijedio stavak 6. članka 2. Kodeksa medicinske etike i deontologije, koji glasi: "Liječnik će predlagati i provoditi...samo ono liječenje koje je u skladu s provjerenim spoznajama suvremene medicinske znanosti. Usvajanje, primjena i širenje znanstveno neprovjerenih postupaka te pobuđivanje lažne nade u pacijenata i njegovih bližnjih, povreda je medicinske etike", potrebno je znanstveno dokazati djelovanje kanabisa i njegovih derivata. Zato je nužno da se anegdotalni dokazi shvate ozbiljno i da nema razloga, kako logičkog tako ni moralnog, da se ne provedu opsežna klinička istraživanja kako bismo mogli saznati, razumjeti i dokazati da kanabis ima terapijsku vrijednost.

Tijekom posljednjih petnaestak godina možemo vidjeti da se znanstvena zajednica ponovno počela zanimati za kanabis nakon duge pauze od njegove zabrane krajem 30-ih te kratkog perioda interesa u 60-im godinama 20. stoljeća. Zahvaljujući znanstvenicima koji su prešli preko medijske i politički nametnute stigme kanabisa, imamo mogućnost znanstvenog uvida u mehanizme djelovanja ovog lijeka. Tako su već provedene brojne studije koje su ne



samo istraživale farmakologiju kanabisa i njegovih kanabinoida, već su krenule korak dalje te istraživale potencijalnu primjenu kanabinoida u medicini. Znanje o terapijskom potencijalu značajno je poboljšano velikim brojem kliničkih studija posljednjih godina. No potrebna su daljnja klinička istraživanja na velikom broju ljudi, te je potreban i veći angažman farmaceutske industrije oko istog. Znanstvena i društvena zajednica treba odbaciti loše utemeljene predrasude i omogućiti istraživanja koja će doprinijeti većim znanjima o ovoj biljci i time omogućiti pristup istoj od strane krajnjih korisnika, pacijenata. Onemogućavanjem pristupa i istraživanja kanabisa država otvara prostor i omogućava monopol crnom tržištu koje iz dana u dan postaje sve veće i snažnije. Bez kanabisa, kao jednog od najvećeg izvora novca crnom tržištu, upitna je budućnost dilera, zloupotrebe kod maloljetnika i organiziranih narko kartela te svih njegovih posljedica na društvo.

Za bolesti poput Parkinsonove bolesti, tumora, hipertenzije, demencije, dijabetesa, epilepsije, migrene, reumatskih bolesti, pruritusa, predmensturalnih sindroma, depresije i drugih poremećaji raspoloženja, astme, nesаницe, mučnine, shizofrenije, sistemske skleroze, Chronove bolesti i PTSP-a, za koje medicina nema konačnog rješenja, a dostupni lijekovi i terapijski postupci ne daju najbolje rezultate, kanabis pokazuje medicinski potencijal. Potrebno je još istraživanja da se anegdotalni dokazi potvrde, no nejasno je zašto se *a priori* odbacuje ideja da bi se kanabis mogao i trebao biti korišten kao lijek zbog straha koji je utemeljen na neutemeljenim zaključcima i stavovima.

## 5. Zaključci

- Kanabis, konoplja ili marihuana jedna je od najstarijih kultiviranih biljnih vrsta poznatih čovječanstvu, uzgajan je preko 5000 godina radi svojih vlakana, sjemenki i ulja te je korišten i kao lijek za brojne medicinske tegobe
- Glavna psihoaktivna komponenta kanabisa je delta-9-tetrahidrokanabinol (THC)
- THC pokazuje antiemetičko, analgetsko, neuroprotektivno i protuupalno djelovanje
- *In vitro* istraživanja pokazuju da THC ima antineoplastična svojstva
- Proizvodi od kanabisa se mogu uzimati inhalacijom ili oralno, a u tijeku su istraživanja za sublingvalnu i rektalnu primjenu
- Trenutno se kanabinoidi koriste za: smanjenje spasticiteta kod multiple skleroze, refraktorne mučnine i povraćanja izazvane kemoterapijom, gubitak apetita i kaheksije te kod kroničnih neuropatskih bolova
- Trenutno se istražuje terapijski potencijal kanabisa i kanabinoida kod tumora, autoimunih bolesti, neuroloških i neurodegenerativnih bolesti.
- Ne postoje dokazi za akutne fatalne slučajeve predoziranja kod ljudi
- Nuspojave medicinskog kanabisa su unutar granica toleriranih efekata za druge lijekove
- Vrlo je teško dokazati da kanabis uzrokuje dugoročne psihičke promjene, a akutni učinci na spoznaju i memoriju su reverzibilni nakon perioda nekorisćenja
- Kanabis ne bi trebala konzumirati djeca i adolescenti jer utječe na razvoj mozga i posljedično izaziva lošije kognitivno funkcioniranje
- Dugoročno korištenje medicinskog kanabisa se vrlo dobro podnosi bez značajnih psihičkih i kognitivnih poteškoća
- Tolerancija se razvija na većinu efekata THC-a, stopa i dužina tolerancija varira s obzirom na specifični učinak
- Kanabinoidi uzrokuju manju ovisnost u usporedbi s opijatima, nikotinom, etanolom, benzodiazepinima i barbituratima

## 6. Sažetak

Kanabis je jedna od najstarijih kultiviranih biljnih vrsta u svijetu. Tijekom povijesti značajno je utjecao na razvoj poljoprivrede, medicine, društva, umjetnosti, proizvodnje tekstila i pomorstva. Korišten je kao lijek u cijelom svijetu više od 5000 godina, primarno zbog svojih analgetskih, sedativnih, hipnotičkih i apetit stimulirajućih svojstava. Korištenje te daljnje istraživanje kanabisa zaustavljeno je nakon njegove zabrane 30-ih godina 20. stoljeća u SAD-u. Usprkos protivljenju tadašnjih liječnika, zakon je stupio na snagu te je kanabis uklonjen iz farmakopeje. Otkrićem  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinola (THC), aktivnog sastojka kanabisa, 1964. godine ponovno je potaknut interes za njegovim istraživanjem. Otkrićem endokanabinoidnog sustava početkom 90-ih godina 20. stoljeća ostvaren je veliki napredak u razumijevanju farmakologije kanabisa. To je sustav u mozgu koji se sastoji od prirodno prisutnih neuromodulatornih lipida, endokanabinoida, te njihovih receptora. Ovaj sustav je uključen u razne fiziološke procese kao što su memorija, apetit, nocicepcija i raspoloženje te je odgovoran za psihoaktivna svojstva THC-a. Lijekovi na bazi kanabisa se trenutno koriste za tretman refraktorne mučnine i povraćanja u pacijenata na kemoterapiji, povećanje apetita kod anoreksije i kaheksije u oboljelih od AIDS-a, kod kronične neuropatske boli te olakšanje boli i spazama mišića u oboljelih od multiple skleroze. Ostali potencijalni terapijski učinci koji se trenutno istražuju su: tumori, autoimune bolesti, neurološke i neurodegenerativne bolesti. Iako ne izaziva ovisnost osim u stalnih korisnika, trenutno je kanabis još uvijek klasificiran kao teška droga i ilegalan je u većini zemalja svijeta, ali pod utjecajem rastućeg broja znanstvenih publikacija o medicinskom kanabisu posljednjih godina, sve više država odlučuje se za njegovu legalizaciju.

Ključne riječi: medicinska marihuana, kanabis, kanabinoidi, kanabidiol, delta-9-tetrahidrokanabinol, endokanabinoidni sustav, CB<sub>1</sub> receptor, CB<sub>2</sub> receptor, zakonodavstvo

## 7. Summary

Cannabis is one of the oldest cultivated crops in the world. Throughout mankind's history cannabis has influenced the development of agriculture, medicine, society, religion, art, clothing, seamanship and other fields. Cannabis has been used as a medicine all around the globe for more than 5000 years mainly for its analgesic, sedative, hypnotic and appetite stimulating properties. The usage and research of cannabis has been stopped due to its prohibition in the 30's in the USA. Despite the disapproval of physicians, the law was passed and cannabis was consequently removed from textbooks.  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, the active ingredient of the cannabis plant was isolated in 1964. The discovery of the endocannabinoid system in the early 90's, has been a great breakthrough in understanding the pharmacology of cannabis. It is a system comprising of naturally occurring neuromodulatory lipids, endocannabinoids and their matching receptors in the brain. It is involved in a wide variety of physiological processes, such as mood, pain-sensation, memory and appetite and also mediates the psychoactive effects of THC. Cannabis-based medicines are currently being used for treating refractory nausea and vomiting in patients undergoing chemotherapy, loss of appetite in cachexia and anorexia in both cancer and AIDS patients, chronic pain and muscle spasms following multiple sclerosis. Potential therapeutic effects are being researched for other conditions such as cancer, autoimmune diseases, neurological and neurodegenerative disorders. Although cannabis is not addictive, except in heavy users, it is still regarded as a heavy drug and is illegal in most parts of the world. But under the influence of vast numbers of scientific publications on medical cannabis, the number of countries willing to legalise this plant is growing.

Keywords: medical marijuana, cannabis, cannabinoids, delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, endocannabinoid system, CB<sub>1</sub> receptor, CB<sub>2</sub> receptor, legislative

## 8. Popis slika i izvora

Sve slike su zadnji put pristupljene: 27.8.2015.

**Slika 1.** *Cannabis sativa*; Izvor: <http://bit.ly/1NCsWsm>

**Slika 2.** Stabljika kanabisa s vidljivim vlaknima; Izvor: <http://bit.ly/1JzW2ps>

**Slika 3.** Sjemenke kanabisa; Izvor: <http://bit.ly/1PVTvqx>

**Slika 4.** Cvijet kanabisa; Izvor: <http://bit.ly/1Jlm2S6>

**Slika 5.** Cvijet kanabisa pod povećanjem, vidljive su sitne dlačice ili trihome; Izvor:

<http://bit.ly/1JxZJHR>

**Slika 6.** Zrela ženska biljka kanabisa s vidljivim cvijetovima i dlačicama; Izvor: <http://bit.ly/1MQ5Tsa>

**Slika 7** Hašiš; Izvor: <http://bit.ly/1MQ77E0>

**Slika 8.** Prikaz uzgoja kanabisa u kontroliranim uvjetima; Izvor: <http://bit.ly/1U87Gpm>

**Slika 9.** Kap ulja hašiša; Izvor: <http://bit.ly/1i4eXyy>

**Slika 10.** Molekula  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinola ( $\Delta^9$ -THC); Izvor: <http://bit.ly/1MQ5OVC>

**Slika 11.** Molekula N-arahidoniletanolamida; Izvor: <http://bit.ly/1NCs86C>

**Slika 12.** Cigareta od marihuane u procesu zamatanja, vidljiva je smrvljena marihuana u cigaretnom papiru; Izvor: <http://bit.ly/1EZaty5>

**Slika 13.** Primjer prijenosnog vaporizatora; Izvor: <http://bit.ly/1LyaGgi>

**Slika 14.** Zakoni koji reguliraju rekreativnu/religioznu upotrebu kanabisa u svijetu; Izvor:

<http://bit.ly/1NJxWu4>

**Slika 15.** Zakoni koji reguliraju medicinsku upotrebu kanabisa u svijetu; Izvor: <http://bit.ly/1MQ7z5d>

## 9. Literatura

1. House JD, Neufeld J, Leson G. (2010) Evaluating the quality of protein from hemp seed (*Cannabis sativa* L.) products through the use of the protein digestibility-corrected amino acid score method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 58(22):11801–7.
2. Callaway JC. (2004) Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica* 140.(1-2): 65-72.
3. Iversen LL, Snyder SH. (2000) *The science of marijuana*. Oxford University Press, Inc. 198 Madison Avenue, New York, New York, 10016. ISBN 0-19-513123-1.
4. Grinspoon L, Bakalar JB. (1997) *Marihuana zabranjeni lijek. sara 93*. Zagreb. ISBN: 953-6187-31-0.
5. Zuardi AW. (2006) History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 28(2):153-7.
6. Ernest AL. (1980) *Marihuana, the first twelve thousand years*. New York: Plenum Press. ISBN-13: 978-0306404962.
7. Mikuriya TH. (1973) *Marijuana: Medical Papers, 1839.-1972*. Medi-Comp Press, 2633 E. 27th St., Oakland, California 94601.
8. Grotenhermen F. (2003) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics* 42(4):327-360.
9. Grotenhermen F. (2003) Clinical Pharmacokinetics of Cannabinoids. *Journal of Cannabis Therapeutics* (1):3-51.

10. Grotenhermen F. (2004) Clinical Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Journal of Cannabis Therapeutics* 1(1):29-78.
11. Breivogel C, Sim-Selley LJ. (2009) Basic neuroanatomy and neuropharmacology of cannabinoids. *International Review of Psychiatry* 21(2):113–121.
12. Di Marzo V, Petrosino S. (2007) Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Current Opinion in Lipidology* 18(2):129–140.
13. Solowij N, Battisti R. (2008) The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Current Drug Abuse Reviews* 1(1):81-98.
14. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. (2002) Cognitive measures in long-term cannabis users. *Journal of Clinical Pharmacology*. 42(11 Suppl):41S-47S.
15. Pope HG Jr, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. (2001) Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry* 58(10):909-15.
16. Lyketsos CG, Garrett E, Liang KY, Anthony JC. (1999) Cannabis use and cognitive decline in persons under 65 years of age. *American Journal of Epidemiology* 149(9):794-800.
17. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. (2003) Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence* 69(3):303-310.
18. Russo E. (2002) Chronic Cannabis Use in the Compassionate Investigational New Drug Program: An Examination of Benefits and Adverse Effects of Legal Clinical Cannabis. *Journal of Cannabis Therapeutics* 2(1).

19. De Fonseca FR, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. (2005) The Endocannabinoid System: Physiology And Pharmacology. *Alcohol & Alcoholism* 40(1):2–14.
20. Klein TW, Newton C, Larsen K, Lu L, Perkins I, Nong L, Friedman H. (2003) The cannabinoid system and immune modulation. *Journal of Leukocyte Biology* 74(4):486-96.
21. Kogan NM, Mechoulam R. (2007) Cannabinoids in health and disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 9(4):413–430.
22. Cohen PJ. (2009) Medical Marijuana: The Conflict Between Scientific Evidence and Political Ideology. Part One of Two. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 23(1):4-25.
23. Cohen PJ. (2009) Medical Marijuana: The Conflict Between Scientific Evidence and Political Ideology. Part Two of Two. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 23(2):120-140.
24. Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. (2001) Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis. *Anaesthesia* 56(11):1059-1068.
25. Peat S. (2010) Using cannabinoids in pain and palliative care. *International Journal of Palliative Nursing* 16(10):481-5.
26. Guzmán M, (2003) Cannabinoids: Potential Anticancer Agents. *Nature Reviews. Cancer* 3(10):745-55.
27. Rabinak CA, Angstadt M, Sripada CS, Abelson JJ, Liberzon I, Milad MR, Phan KL. (2013) Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. *Neuropharmacology* 64(1):396–402.



28. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. (2012) The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids. *Deutsches Ärzteblatt International* 109(29–30):495–501.
29. Brunnauer A, Segmiller FM, Volkamer T, Laux G, Müller N, Dehning S. (2011) Cannabinoids improve driving ability in a Tourette's patient. *Psychiatry Research* 190(2-3):382.
30. Kurzthaler I, Bodner T, Kemmler G, et al. (2005) The effect of nabilone on neuropsychological functions related to driving ability: an extended case series. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 20:291–3.
31. Mark AW, Ducruet T, Robinson AR. (2006) Evaluation of herbal cannabis characteristics by medical users: a randomized trial. *Harm Reduction Journal* 3:32.
32. Primack BA, Douglas EL, Kraemer KL (2010) Exposure to cannabis in popular music and cannabis use among adolescents. *Addiction* 105(3):515-23.
33. Sullum J. (2003) Marijuana as a "gateway" drug. *Reason*  
Dostupno sa: <http://reason.com/archives/2003/01/24/high-road> (zadnji pristup 17.8.2015)
34. Harry J. Anslinger – Wikipedia;  
Dostupno sa: [https://en.wikipedia.org/wiki/Harry\\_J.\\_Anslinger](https://en.wikipedia.org/wiki/Harry_J._Anslinger) (zadnji pristup 17.8.2015)
35. New York Academy of Medicine. (1944) The LaGuardia Report - Sociological Study Conclusions.  
Dostupno sa: <http://www.druglibrary.net/schaffer/Library/studies/lag/conc1.htm> (zadnji pristup 17.8.2015)
36. Herrer J. (1985) *The Emperor Wears No Clothes*. Ah Ha Publishing, Quick American Archives ISBN 0-9524560-0-1.
37. Hrvatski jezični portal;  
Dostupno sa: <http://hjp.novi-liber.hr/> (zadnji pristup 26.8.2015)

## **10. Životopis**

Martin Demo rođen je 20.04.1991. godine u Melbournu u Australiji. Osnovnoškolsko obrazovanje započinje u *Gowrie Park Primary School* u Melbournu, a 1997. godine nastavlja osnovno školsko obrazovanje u Osnovnoj školi Šimuna Kožičića Benje u Zadru. Po završetku osnovnog obrazovanja upisuje se u Gimnaziju Franje Petrića također u Zadru, koju završava 2009. godine. Iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.