Terapijski potencijal medicinske konoplje

Holy, Jelena

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:666450

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Jelena Holy

TERAPIJSKI POTENCIJAL MEDICINSKE KONOPLJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI STUDIJ:FITOFARMACIJA SA DIJETOTERAPIJOM

Mentor rada: prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Specijalistički rad obranjen je dana __08.05.2018._____ u/na

_Katedri za farmakognoziju_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca
2. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević
3. doc. dr. sc. Ognjen Brborović

Rad ima 60 listova.

Predgovor

Specijalistički rad je izrađen pod vodstvom prof. dr. sc. Sande Vladimir-Knežević, na Zavodu za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Izražavam zahvalnost prof. dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević na korisnim savjetima, podršci i nesebičnoj pomoći koju mi je pružila..

Zahvaljujem se mladoj kolegici Ivi Bužančić na pomoći pri pisanju rada.

Ovaj rad posvećujem svojoj djeci Janu i Ani, ukazujući im da neprestanim učenjem i radom na sebi postaju bolji ljudi.

SAŽETAK

TERAPIJSKI POTENCIJAL MEDICINSKE KONOPLJE

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je pregled podataka o glavnim farmakološki aktivnim sastavnicama vrste *Cannabis sativa* L. te provedenim kliničkim studijama na kojima se temelji njena medicinska uporaba.

Materijal i metode

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi. U pretraživanju su korištene relevantne elektronske mrežne stranice te bibliografske baze podataka kao što su: Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline i Cocharen Library.

Rezultati

Do danas je iz medicinske konoplje (*Cannabis sativa* L.) izolirano nekoliko stotina različitih sastavnica, među kojima i 104 kanabinoida. Najvažniji i najpoznatiji kanabinoid je delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), zbog čijeg se psihoaktivnog djelovanja konoplja svrstava u opojne droge. Znanstveno je dokazano da kanabinoidi uglavnom djeluju preko dva tipa endokanabinoidnih receptora u središnjem živčanom sustavu (CB1) i imunosnim stanicama (CB2). Kliničke studije podupiru liječenje spasticiteta oboljelih od multiple skleroze, mučnine i povraćanja te boli u onkoloških bolesnika, kaheksije/anoreksije u HV/AIDS bolesnika te kod Dravetovog sindroma u djece.

Zaključci

Primjena medicinske konoplje u praksi odnosi se isključivo na simptomatsko liječenje kao dodana terapija. Liječenje se sastoji od faze individualne titracije doze (uz nadzor nad bolesnikom) i faze održavanja. Pored očekivanog terapijskog djelovanja, važno je sagledati i neželjene učinke koji se mogu pojaviti pri primjeni medicinske konoplje.

SUMMARY

THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF MEDICAL CANNABIS

Objectives

The aim of this work was to review the data on the main pharmacologically active constituents of *Cannabis sativa* L. and on the conducted clinical studies on which its medical use is based.

Material and methods

Research in this paper is a theoretical one and includes a detailed overview of the available professional and scientific data on the topic. Relevant websites and bibliographic database such as Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline and Cocharen Library are searched.

Results

To date, several hundred different components have been isolated from medical cannabis (*Cannabis sativa* L.), including 104 cannabinoids. The principle active constituent is delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) because of which psychoactive effect cannabis is classified as narcotic drugs. Scientific evidence demonstrates that cannabinoids act mainly through two types of cannabinoid receptors in the central nervous system (CB1) and immune cells (CB2). Clinical studies support the use of medical cannabis for treatment of spasticity in multiple sclerosis, nausea, vomiting and pain in oncology patients, anorexia associated with weight loss in patients with AIDS as well as Dravet syndrome in children.

Conclusion

The medical use of cannabis refers exclusively to symptomatic treatment as an add-on therapy. The treatment consists of the individual dose titration phase (under the supervision of the patient) and the maintenance phase. In addition to the expected therapeutic effect of cannabis, it is important to consider the adverse effects that may occur.

SADRŽAJ

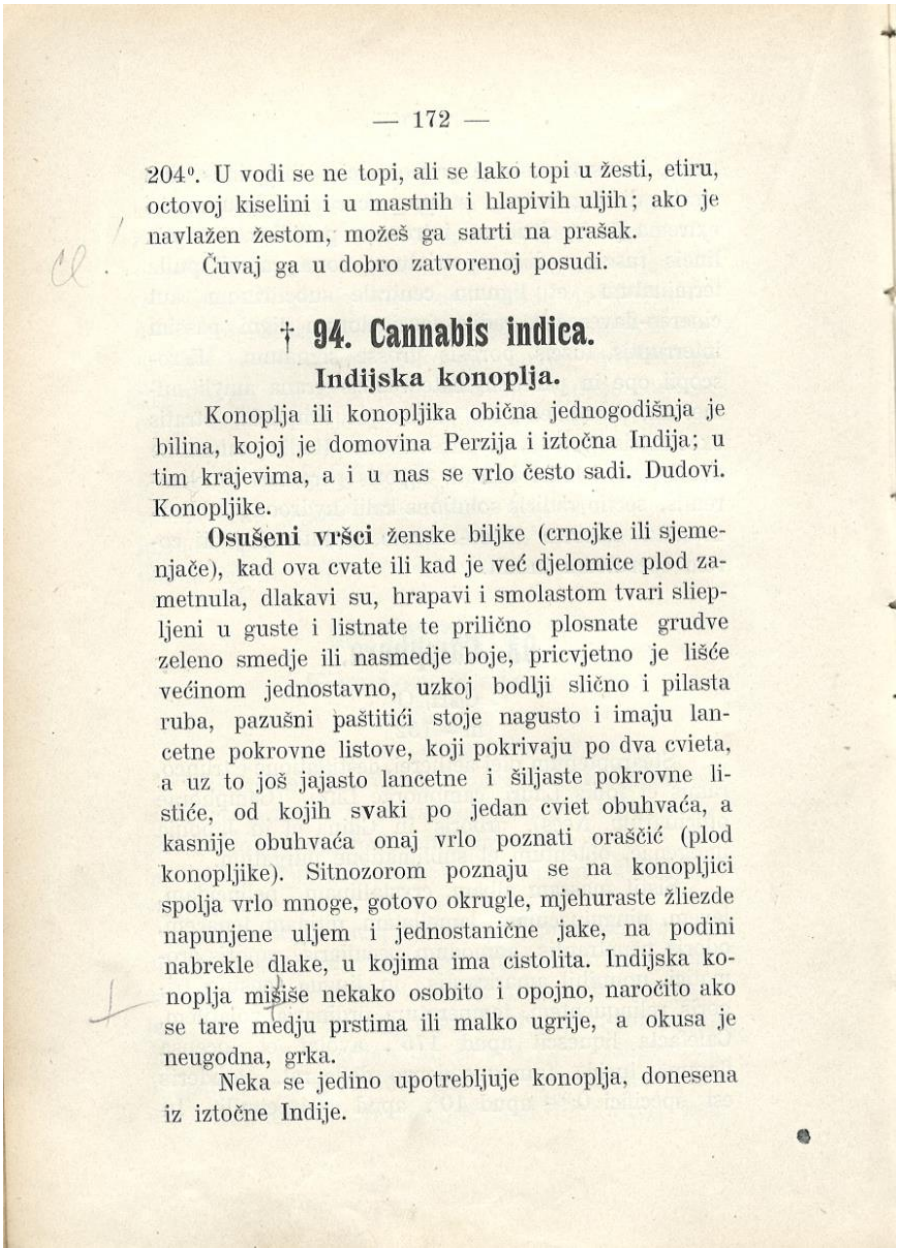
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1
1.1. Botanički podaci o vrsti *Cannabis sativa* L. 4
1.2. Cannabis herba 5
1.3. Bioaktivne sastavnice medicinske konoplje 6
1.3.1. Fitokanabinoidi 6
1.4. Endokanabinoidni sustav 10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 11
3. MATERIJALI I METODE 12
4. REZULTATI I RASPRAVA 13
4.1. Klinička istraživanja medicinske konoplje 13
4.1.1. Multipla skleroza 13
4.1.2. Karcinom 16
4.1.3. Epilepsija 23
4.1.4. HIV/AIDS 25
4.1.5. Ostale bolesti 26
4.2. Fitokemijski profil i kontrola kakvoće medicinske konoplje 27
4.3. Medicinska konoplja u ljekarničkoj praksi 30
4.3.1. Odobrene indikacije za primjenu medicinske konoplje u Hrvatskoj 30
4.3.2. Dostupni lijekovi i ljekoviti pripravci na bazi medicinske konoplje i kanabinoida u Hrvatskoj i Europskoj uniji 31
4.3.3. Doziranje oralnog tekućeg pripravka na bazi medicinske konoplje 35
4.3.4. Neželjeni učinci lijekova/pripravaka na bazi medicinske konoplje 38
4.3.5. Propisivanje i izdavanje lijekova/pripravaka na bazi medicinske konoplje 39
5. ZAKLJUČCI 41
6. LITERATURA 43
7. ŽIVOTOPIS 54

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Konoplja (*Cannabis sativa* L., Cannabaceae) je biljka koja se već tisućama godina koristi u tradicionalnoj medicini te kao izvor hrane i vlakana. Smatra se da potječe iz središnjeg dijela Azije. Prvi poznati zapisi o njenoj medicinskoj primjeni potječu iz Kine, a stari su oko 5000 godina. Navodi se kao sredstvo za liječenje reume, ginekoloških bolesti, rastresenosti i malarije, a kineski liječnici koristili su je i tijekom kirurških zahvata kao anestetik i analgetik. Davno je također opisano da njena pretjerana uporaba uzrokuje stanje slično trovanju i „pojavu duhova". U drevnoj indijskoj medicini služila je za smirenje, poticanje apetita, smanjenje nadutosti i poboljšanje memorije. Staroegipatski papirusi opisuju primjenu konoplje u izradi klistira, pripravaka za oči i medicinskih zavoja te za mumificiranje. Dioskurid i Galen koristili su sjemenke za izradu pripravaka protiv bolova u uhu i nadutosti. Osim u medicinske svrhe, konoplja se u arapskom svijetu koristila i za uživanje. Riječ hašiš je arapskog podrijetla, a potječe od izraza *hashish al kief* („suha biljka zadovoljstva"). U staroj arapskoj medicini konoplja se smatrala sredstvom koje potiče ludilo, uzrokuje nesvjesticu, slabi srce i ublažava bol (1, 2).

Tijekom kolonijalne ekspanzije ranih godina 19. st. konoplja je dospjela u Europu. Primjenjivala se za ublažavanje boli i grčeva te kod nesanice i gubitka apetita. Početkom 20. st. medicinska uporaba konoplje se smanjivala jer je uočeno da izaziva ovisnost i da postoji rizik od neželjenih učinaka. Kontrola kakvoće biljnog materijala i pripravaka nije bila zadovoljavajuća, što je značajno utjecalo na terapijski ishod, a istovremeno je bilo sve više drugih dostupnih lijekova na tržištu. Prema Konvenciji o opojnim drogama iz godine 1961. vrsta *Cannabis sativa* L. je svrstana među opojne droge zbog prepoznatog ovisničkog potencijala (3, 4).

O službenoj primjeni medicinske konoplje u našoj zemlji ukazuje njezina monografija u prvoj hrvatskoj farmakopeji (Hrvatsko-slavonski ljekopis, 1901) (5). Monografija pod nazivom Cannabis indica prikazana je na slici 1.



— 172 —

204°. U vodi se ne topi, ali se lako topi u žesti, etiru, octovoj kiselini i u mastnih i hlapivih uljih; ako je navlažen žestom, možeš ga satrti na prašak.

Čuvaj ga u dobro zatvorenoj posudi.

† 94. Cannabis indica.

Indijska konoplja.

Konoplja ili konopljika obična jednogodišnja je bilina, kojoj je domovina Perzija i iztočna Indija; u tim krajevima, a i u nas se vrlo često sadi. Dudovi. Konopljike.

Osušeni vršci ženske biljke (crnojke ili sjemenjače), kad ova cvate ili kad je već djelomice plod zametnula, dlakavi su, hrapavi i smolastom tvari sliepljeni u guste i listnate te prilično plosnate grudve zeleno smedje ili nasmedje boje, pricvjetno je lišće većinom jednostavno, uzkoj bodlji slično i pilasta ruba, pazušni paštitići stoje nagusto i imaju lancetne pokrovne listove, koji pokrivaju po dva cvieta, a uz to još jajasto lancetne i šiljaste pokrovne listiće, od kojih svaki po jedan cviet obuhvaća, a kasnije obuhvaća onaj vrlo poznati oraščić (plod konopljike). Sitnozorom poznaju se na konopljici spolja vrlo mnoge, gotovo okrugle, mjehuraste žliezde napunjene uljem i jednostanične jake, na podini nabrekle dlake, u kojima ima cistolita. Indijska konoplja mišiše nekako osobito i opojno, naročito ako se tare medju prstima ili malko ugrije, a okusa je neugodna, grka.

Neka se jedino upotrebljuje konoplja, donesena iz iztočne Indije.

Slika 1. Monografija droge Cannabis indica u prvoj hrvatskoj farmakopeji (5)

Dosadašnja znanstvena istraživanja konoplje rezultirala su otkrivanjem nekoliko stotina različitih bioaktivnih sastavnica, među kojima i 104 kanabinoida. Pripadaju skupini terpenskih spojeva jedinstvene kemijske strukture. Najvažniji i najpoznatiji fitokanabinoid je delta-9-tetrahidrokanabinol, zbog čijeg se psihoaktivnoga djelovanja konoplja nalazi među opojnim drogama. Ostali fitokanabinoidi ne pokazuju psihoaktivna svojstva, a među njima se biološkom aktivnošću i udjelom ističe kanabidiol (6).

Otkriće kanabinoidnih receptora ranih 1990-ih potaknulo je brojna klinička istraživanja koja su ukazala na mogućnost primjene medicinske konoplje i sintetskih kanabinoida u simptomatskom liječenju oboljelih od karcinoma, nekih neuroloških bolesti i AIDS-a, primjerice, za smanjenje mučnine i povraćanja, poboljšanje apetita ili ublažavanje boli (7, 8). Stoga su u poslijednjih desetak godina mnoge zemlje nastojale na najbolji mogući način regulirati uzgoj i uporabu konoplje. Danas je medicinska primjena konoplje dozvoljena u četrnaest država Europske unije, uključujući i Hrvatsku.

1.1. Botanički podaci o vrsti *Cannabis sativa* L.

Vrsta *Cannabis sativa* L. (konoplja) pripada porodici Cannabaceae. To je jednogodišnja, zeljasta i pretežno dvodomna biljka. Visina (0,2-6 m) i stupanj razgranjenosti ovise o genetskim i okolišnim čimbenicima. Ženske biljke su niže i robusnije u odnosu na muške. Stabljika je izbrazdana, često šuplja i razgranjena. Listovi su dlanasti sa suličastim liskama pilasta ruba i ušiljena vrha. Broj liski je neparan (3-13). Muški cvat je rahla metlica ili sastavljeni štitac kojeg grade žućkastozeleni cvjetovi s pet visećih prašnika. Ženski cvjetovi s tučkom su zeleni, ponekad ljubičasti do crveni, bez stapke. Oblikuju kratke i guste prividne klasove (slika 2). Muške biljke ranije cvjetaju od ženskih. Kad dosegnu zrelost njihovi lapovi se otvaraju kako bi se omogućilo rasprostiranje peludi vjetrom. Ubrzo nakon oprašivanja uvenu i ugibaju te na taj način osiguravaju dovoljno prostora, vode i hranjivih tvari potrebnih ženskim biljkama da mogu stvoriti zdrave plodove, tvrde roške s jednom sjemenkom (9,10).



Slika 2. Ženska i muška biljka vrste *Cannabis sativa* L.

Na temelju morfoloških, anatomskih, fitokemijskih i genetičkih istraživanja, ranije opisane vrste *C. indica* Lam i *C. ruderalis* Janisch danas su prepoznate kao niže sorte vrste *C. sativa*, kao jedine vrste roda *Cannabis* (9, 11).

1.2. Cannabis herba

Ljekovitu drogu Cannabis herba čine osušeni cvatući (neosjemenjeni) vršni dijelovi ženske biljke (slika 3).



Slika 3. Osušeni cvatući vršni dijelovi vrste *Cannabis sativa* L.

(www.alamy.com/stock-photo/cannabis-buds.html)

Površina vršnih biljnih dijelova gusto je prekrivena brojnim nežljezdanim (pokrovnim) i žljezdanim dlakama sa smolastim ekskretom u kojem su ukoncentrirani kanabinoidi (slika 4). Mogu se uočiti tri morfološki različita tipa žljezdanih dlaka: duge dlake s višestaničnim drškom i višestaničnom glavicom te manje dlake s višestaničnom glavicom bez drška ili s jednostaničnim drškom i pretežno dvostaničnom glavicom. Pokrovne dlake su jednostanične, čvrste, šiljaste i zakrivljene. Na gornjoj epidermi brakteja i listova nalaze se one koje sadrže cistolit kalcijevog karbonata, dok su dlake na donjoj epidermi bez cistolita (9, 12).



Slika 4. Žljezdana i pokrovna dlaka vrste *Cannabis sativa* L.

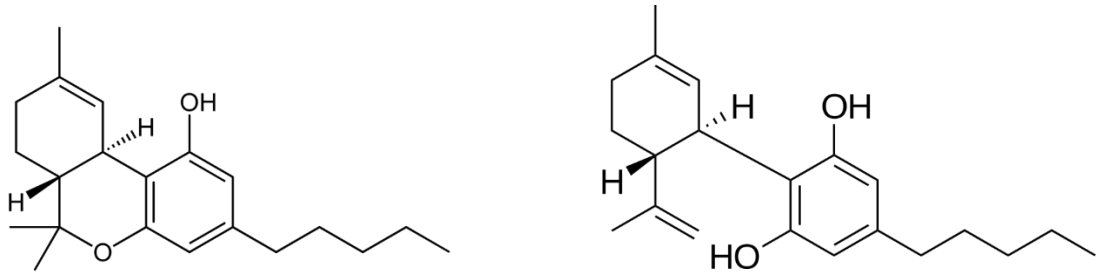
(www.drugtimes.org/cannabinoids/the-development-of-sativex-a-natural-cannabisbased-medicine.html)

1.3. Bioaktivne sastavnice medicinske konoplje

Do danas je identificirano više od 750 sekundarnih metabolita u biljnoj vrsti *Cannabis sativa* L. među kojima su kanabinoidi, terpeni, fenoli (nekanabinoidni), spojevi s dušikom i dr. Kanabinoidi su spojevi jedinstvene kemijske strukture i najvažnije su bioaktivne sastavnice medicinske konoplje, a u povišenim koncentracijama nalaze se uglavnom u vršnim dijelovima ženske biljke (9).

1.3.1. Fitokanabinoidi

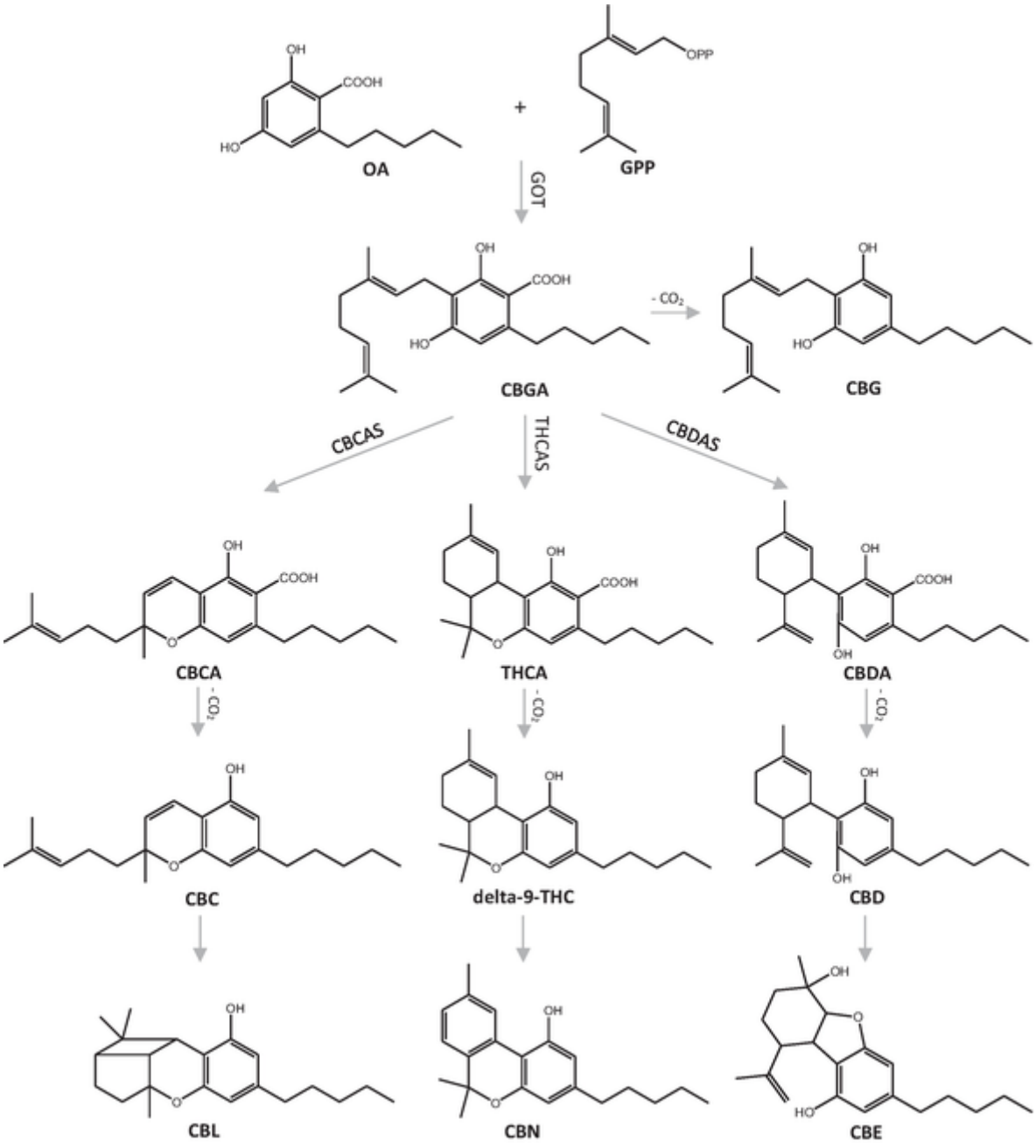
Dosadašnja istraživanja konoplje rezultirala su otkrivanjem 104 fitokanabinoida koji pripadaju skupini terpenskih spojeva fenolnog karaktera. Među njima su najvažniji delta-9-tetrahidrokanabinol i kanabidiol (slika 5), a mnogi predstavljaju autoksidacijske produkte ili su prisutni u tragovima (13).



THC CBD

Slika 5. Tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD)
(https://en.wikipedia.org)

Biosinteza fitokanabinoida započinje kondenzacijom geranil difosfata (terpen) i olivetolne kiseline (poliketid) u kojoj nastaje kanabigerolna kiselina. Djelovanjem specifičnih ciklaza nastaje tetrahidrokanabinolska (slika 6), kanabidiolska i kanabikromenska kiselina. Njihovom ne-enzimatskom dekarboksilacijom stvaraju se tetrahidrokanabinol, kanabidiol i kanabikromen, podložni daljnjim oksidacijskim procesima. Poznati fitokanabinoidi različitih strukturnih varijanti podijeljeni su u 11 skupina. Svježe biljke sadrže fitokanabinoide u obliku aromatskih karboksilnih kiselina, dok njihovi neutralni analozi prevladavaju u osušenom biljnom materijalu (3,14).



Slika 6. Biosinteza kanabinoida (3)

OA – olivetolna kiselina; GPP – geranil pirofosfat; GOT – geranilpirofosfat:olivetolat geraniltransferaza; CBGA – kanabigerolna kiselina; CBG – kanabigerol; CBCAS – sintaza kanabikromenske kiseline; THCAS – sintaza tetrahidrokanabinolne kiseline; CBDAS – sintaza kanabidiolne kiseline; CBCA – kanabikromenska kiselina; THCA – tetrahidrokanabinolna kiselina; CBDA – kanabidiolna kiselina; CBC – kanabikromen; delta-9-THC – delta-9-tetrahidrokanabinol; CBD – kanabidiol; CBL – kanabiciklol ; CBN – kanabinol; CBE – kanabielsoin

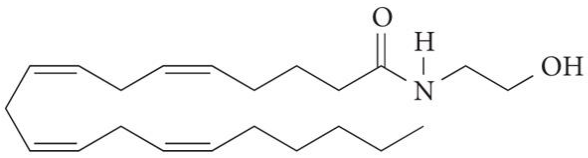
Udio pojedinih fitokanabinoida značajno ovisi o ekološkim čimbenicima, spolu i starosti biljke. Osnovna podjela vezana za forenziku jest ona koja razlikuje konoplju kao opojno sredstvo s visokim udjelom THC te industrijsku konoplju u kojoj je sadržaj THC vrlo nizak. U literaturi su opisani brojni varijeteti i 700 kultivara konoplje pa je identifikacija biljnog materijala vrlo zahtjevna (14). Fitokanabinoidi su odabrani kao pogodni kemotaksonomski biljezi (15).

Prema udjelu glavnih fitokanabinoida u osušenim cvatućim vršnim dijelovima danas se uobičajeno razlikuju tri osnovna kemotipa:

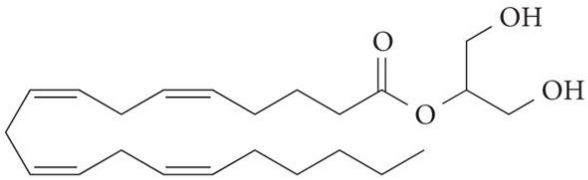
1. THC kemotip: THC > 0,3%; CBD < 0,5%
2. THC/CBD kemotip: THC ≥ 0,3%; CBD > 0,5%
3. CBD kemotip: THC < 0,3%; CBD > 0,5% (3,16).

1.4. Endokanabinoidini sustav

Znanstveno je dokazano da kanabinoidi djeluju preko dva tipa kanabinoidnih receptora koji, zajedno s endokanabinoidima i pratećim enzimima, čine endokanabinoidni sustav u našem organizmu. Naime, ranih 1990-ih otkrivena su dva nova G proteinom spregnuta receptora nazvana CB1 i CB2. CB1 receptori pretežito se nalaze u središnjem živčanom sustavu, u područjima odgovornim za memoriju, koncentraciju, osjet, raspoloženje, apetit, bol i koordinaciju pokreta, ali su nađeni i u nekim perifernim organima i tkivima (endokrine žlijezde, jetra, gušterača). CB2 receptori uglavnom su vezani za stanice imunosnog sustava (leukociti, stanice slezene i tonzila). Uz kanabinoidne receptore, u organizmu su otkriveni i endogeni kanabinoidi (endokanabinoidi) koji utječu na niz fizioloških funkcija, od kontrole apetita do imunosne regulacije. To su lipofilni medijatori koji uključuju amide, estere i etere dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina, uglavnom arahidonske kiseline. Prva dva identificirana endokanabinoida su anandamid (N-arahidoniletanolamid) i 2-arahidonilglicerol prikazani na slici 7 (17, 18).



anandamid



2-arahidonilglicerol

Slika 7. Endokanabinoidi (19)

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je prikupiti podatke o glavnim farmakološki aktivnim sastavnicama vrste *Cannabis sativa* L. te o provedenim kliničkim studijama na kojima se temelji njena medicinska uporaba. U našoj zemlji primjena konoplje u medicinske svrhe tek je u začetku. Stoga će sistematično prikazane znanstvene i stručne spoznaje o učinkovitosti standardiziranih ekstrakata medicinske konoplje i kanabinoida pomoći u razumijevanju ove problematike te dati doprinos radu ljekarnika pri izdavanju lijekova na bazi medicinske konoplje i savjetovanju bolesnika o njihovoj primjeni.

3. MATERIJALI I METODE

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuju pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi. U pretraživanju su korištene elektronske bibliografske baze podataka kao što su: Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline, Cocharen Library i dr. Važan izvor informacija bile su i internetske stranice Ministrastva zdravstva Republike Hrvatske i farmaceutskih kompanija koje proizvode lijekove na bazi medicinske konoplje. Prikupljeni podaci su proučeni i sistematično prikazani, a obuhvaćaju osnovne podatke o fitokanabinoidima kao djelatnim sastavnicama vrste *Cannabis sativa* L. te provedenim kliničkim studijama na kojima se temelji njezina terapijska primjena.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Klinička istraživanja medicinske konoplje

4.1.1. Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je kronična, upalna, demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava nepoznate etiologije u kojoj glavnu ulogu imaju genetski, imunološki i okolišni čimbenici. Ovu bolest obilježava prisutnost multiplih demijelinizirajućih upalnih lezija (plakova) u bijeloj tvari mozga i kralježničke moždine, praćene gubitkom aksona i reaktivnom gliozom. Najčešća je neurološka bolest koja uzrokuje trajnu invalidnost u mlađih odraslih osoba, a može dovesti i do smrti. Karakteriziraju ju relapsirajuće epizode u kojima dolazi do propadanja neurološke funkcije i koje s vremenom prelaze u kroničnu progresivnu fazu bez razdoblja remisije. Kronična progresivna faza rezultat je atrofije središnjeg živčanog sustava. Stoga bolesnici pokazuju širok spektar neuroloških simptoma kao što su spasticitet, bol, tremor, inkontinencija, seksualna disfunkcija, umor i depresija. Progresija bolesti posljedica je gubitka neurona, pa na kraju dolazi do ozbiljne onesposobljenosti, čime je kvaliteta života bolesnika značajno narušena. Iako je MS davno otkrivena, još uvijek nije otkriven lijek niti je poznat pravi uzrok bolesti. Terapija se sastoji od liječenja relapsa bolesti (kortikosteroidi), imunomodulacijskog liječenja koje mijenja prirodni tijek bolesti (interferoni, monoklonska protutijela) i liječenja simptoma (20-22). Dostupna terapija ponekad je neučinkovita i može predstavljati rizik od ozbiljnih neželjenih učinaka. Učestalo samoliječenje pripravcima medicinske konoplje ukazalo je na njezin potencijal u kontroli simptoma, što je potaknulo znanstvena istraživanja.

Mnoge kliničke studije ispitivale su djelovanje medicinske konoplje na MS simptome kao što su spasticitet, središnja bol i bolni spazmi, tremor i narušena funkcija mokraćnog mjehura. U

razdoblju od 1983. do 2002. objavljeno je osam znanstvenih radova. To su redom bile male studije ili opis pojedinačnih slučajeva (1-16 ispitanika), a promatrao se učinak medicinske konoplje na spasticitet, ravnotežu, motoričke funkcije i tremor. Iako te studije nemaju dovoljnu snagu dokaza, u većini slučajeva ustanovljeno je ublažavaje simptoma bolesti (23). Od 2003. godine objavljeni su rezultati većeg broja kliničkih istraživanja, od kojih je većina dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija (24).

Godine 2003. objavljeni su rezultati studije na 667 oboljelih od MS-a s ciljem praćenja utjecaja kanabinoida na spazam i druge simptome. Ispitivani ekstrakt standardiziran na 2,5 mg THC-a i 1,25 mg CBD-a primjenjivao se u obliku mekih želatinskih kapsula (Cannador, IKF Berlin), a THC je bio sintetskog porijekla (Marinol, Solvay Pharmaceuticals, USA). Nakon 15 tjedana tretmana nije ustanovljena statistički značajna razlika u odnosu na placebo u procjeni prema Ashworthovoj skali. No, u skupini koja je primala THC došlo je do poboljšanja pokretljivosti, a subjektivno ublažavanje grčeva, poboljšanje kvalitete sna i općeg stanja zabilježeno je u bolesnika koji su dobivali THC i ekstrakt medicinske konoplje (25). Naredne studije s lijekovima Cannador i Marinol u oralnim dozama koje su prihvatljivo podnošljive (ne prelaze 25 mg THC/dan) također nisu pokazale učinak na objektivnu mjeru spasticiteta tijekom jedne godine, dok su bolesnici iskazali subjektivno poboljšanje mišićne ukočenosti i mišićnog spazma (26, 27). Iako je u gore navedenim kliničkim studijama spasticitet bio primarni ishod tretmana s Cannadorom, u njima su također evaluirani bol i mišićni grčevi kao sekundarni ishodi temeljem subjektivnih iskaza o poboljšanju. Tretman s dozama do najviše 25 mg/dan u trajanju od 12-14 tjedana ublažio je središnju bol i bolne spazme za oko 12-15% u odnosu na kontrolnu skupinu (25-27).

Istraživanje oromukoznog spreja Sativex (2,7 mg THC / 2,5 mg CBD) je provedeno na 160 ispitanika koji su u podijeljenim dozama dnevno primali 2,5-120 mg ekstrakta ili placebo, a praćeni su različiti simptomi kao što su: spasticitet, grčevi, problemi s mokraćnim mjehurom,

tremor, bol, umor, pokretljivost i nesanica. Dokazano je da se primjenom ekstrakta medicinske konoplje smanjuju grčevi, poboljšava opća pokretljivost i kvaliteta sna (28). Ublažavanje spazma u bolesnika s MS koji su dobivali Sativex potvrđena je kasnije u još četiri studije koje su trajale od 6 tjedana do nekoliko godina (29-32), uz napomenu da je većina bolesnika u navedenim studijama imala već neku terapiju za spasticitet, pa se uglavnom radi o „dodanom“ učinku Sativexa (33).

Iako Sativex nema regulatorno odobrenje u smislu ublažavanja središnje boli i bolnih spazama u MS, jedna je studija bila usmjerena specifično na središnju bol i bolne spazme (34). U manjoj studiji koja je trajala 4 tjedna ustanovljeno je slabo ublažavanje boli središnjeg porijekla u dozama koje su bile do četiri puta veće od preporučene dnevne doze. Ispitanici su u velikoj mjeri iskusili nuspojave poput omaglice, suhih usta i pospanosti. Još su dvije već spomenute studije također izvijestile o sličnim rezultatima o učinku na bol kao sekundarnom ishodu (28, 30). Bol koja se javlja u 70% oboljelih od MS-a bila je predmetom istraživanja jedne male otvorene studije s 20 ispitanika objavljene 2016. Uz 8 potisaka Sativexa dnevno kroz 4 tjedna zabilježeno je smanjenje neuropatske boli i poboljšanje kvalitete života (35).

Urinarna inkontinencija je također jedan od simptoma koji značajno umanjuje kvalietu života oboljelih od MS-a. Provedena je studija sa 600 ispitanika koji su primali do 25 mg/dan ekstrakta medicinske konoplje (2,5 THC i 1,25 mg CBD) i sintetskog THC-a (2,5 mg) tijekom 13 tjedana. U obje ispitivane skupine zabilježeno je smanjenje broja epizoda inkontinencije za 24% u odnosu na placebo (36). Provedena je studija sa Sativexom na 135 bolesnika koji su primali Sativex ili placebo. Primijenjena je doza lijeka koja je prema podnošljivosti bila uz gornju granicu od 20 mg THC svaka 3 sata (manje od 8 aktuacija unutar 3 sata) te oko 120 mg THC/dan (manje od 48 aktuacija unutar 24 sata). Nakon 10 tjedana tretmana Sativexom u dozama koje su više od onih odobrenih za tretman spasticiteta, zabilježeno je subjektivno poboljšanje simptoma prekomjerne aktivnosti mjehura (20%

bolesnika iskazalo poboljšanje), dok nije bilo značajnijeg smanjenja broja epizoda urinarne inkontinencije kao primarnog ishoda u odnosu na placebo (37).

Dvije studije su pokazale da ekstrakt medicinske konoplje ne ublažava tremor u osoba oboljelih od MS-a. Istražen je učinak lijeka Cannadora u dozama 5-20 mg THC/dan na 14 ispitanika (38) te Sativexa na 13 bolesnika s izraženim tremorom (28).

4.1.2. Karcinom

Kemoterapijom uzrokovana mučnina i povraćanje

Klinička istraživanja učinka medicinske konoplje na mučninu i povraćanje uzrokovano kemoterapijom započela su već 1970-ih godina. U sljedićih dvadestak godina provedeno je mnogo studija s dronabinolom (sintetski THC) i nabilonom (sintetski derivat THC-a prikazan na slici 5) temeljem kojih su ti lijekovi odobreni za primjenu kada konvencionalna antiemetska terapija ne daje zadovoljavajuće rezultate. Usporedna istraživanja nabilona i antiemetskih lijekova obuhvatila su 15 studija u kojima je sudjelovalo ukupno 600 onkoloških bolesnika. Ustanovljeno je da nabilon pokazuje bolji učinak u odnosu na proklorperazin, domperidon i alizaprid. Preporučena je dnevna doza nabilona 2-6 mg. U 14 kliničkih studija s dronabinolom bio je uključen 681 onkološki bolesnik. Taj je sintetski kanabinoid pokazao jednako ili značajno bolje antiemetsko djelovanje u odnosu na klorpromazin te učinak usporediv s metoklopramidom, titilperazinom i haloperidolom. Temeljem dobivenih rezultata preporučuje se 4-6 dnevnih doza dronabinola u količini 5-15 mg/m^2 po jednoj dozi. Prepreka primjeni ovih lijekova su neželjeni učinci. Tijekom istraživanja zabilježene su nuspojave kao što su pospanost, vrtoglavica, suha usta i euforija, međutim, kanabinoidi mogu izazvati i mnogo ozbiljnije nuspojave poput hipotenzije, depresije, halucinacija ili paranoje (39, 40).

Kao agonisti središnjih CB1 receptora, kanabinoidi ostvaruju antiemetski učinak sprječavanjem proemetskog djelovanja endogenih tvari kao što je dopamin i serotonin (41).

Pregledni rad iz 2001. donosi rezultate istraživanja o utjecaju pušenja medicnske konoplje i oralno primijenjenog THC-a na mučninu i povraćanje u onkoloških bolesnika. U prikazanim studijama sudjelovalo je ukupno 748 bolesnika koji su pušili medicinsku konoplju prije i/ili poslije kemoterapije te 345 bolesnika koji su uzimali THC u kapsulama. Dokazano je da pušenje ublažava simptome u 70-100% slučajeva, dok je kod oralne primjene THC-a poboljšanje zabilježeno u 76-88% bolesnika (42).

U meta-analizi Machado i suradnici (2008) prikazali su 30 randomiziranih studija koje su objavljene do 2006., a odnosile su se na učinak ekstrakta medicinske konoplje ili kanabinoida na mučninu i povraćanje u onkoloških bolesnika. Manje od 50 ispitanika bilo je uključeno u 17 studija, 7 studija je provedeno na 50-100 ispitanika, dok je samo 6 studija rađeno na više od 1000 ispitanika. U navedenim istraživanjima ukupno je bilo 1790 onkoloških bolesnika različite dobi, vrste karcinoma i primljene kemoterapije. Dronabinol (sintetski THC) te nabilon i levonantradol kao sintetski derivati THC-a pokazali su značajno bolji ili sličan antiemetski učinak u odnosu na konvencionalne lijekove. No, kanabinoidi su bili bolji u smanjenju broja povraćanja i intenziteta mučnine. Nadalje, bolesnici su pokazivali veću sklonost uzimanju kanabinoida. Među bolesicima koji su odustali od ispitivanja bilo je više onih koji su uzimali kanabinoide, što se povezuje s pojavom neželjenih učinaka. Neke nuspojave, kao što su umirenje, pospanost ili euforija, većina bolesnika doživljavala je pozitivno s obzirom na njihovo stanje. Iako u manjoj mjeri, zabilježene su i ozbiljne nuspojave: paranoidne epizode (5%), halucinacije (6%) i disforia i/ili depresija (13%) (43).

Većina kliničkih studija uspoređivala je učinkovitost kanabinoida s antagonistima dopaminskog receptora i neurolepticima (39, 43), dok su se kasnija istraživanja usredotočila na nove generacije lijekova, a to su antagonisti 5-hidroksitriptaminskih (5-HT3) i neurokinin-

1 (NK-1) receptora. Meiri i suradnici (2007) proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu, placebom kontroliranu paralelnu studiju. Onkološki bolesnici (61 ispitanik), s mučninom i povraćanjem koji se javljaju više od 24 sata nakon kemoterapije i traju do jednog tjedna, su tijekom 5 dana oralno primali do 20 mg/dan dronabinola ili kombinaciju dronabinola i ondansetrona. Oba su lijeka samostalno pokazala sličan antiemetski učinak i dobru podnošljivost, dok je njihova kombinacija bila djelotvornija (44).

U jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj, paralelnoj pilot studiji sudjelovalo je samo 16 bolesnika s odgođenom mučninom i povraćenjem koja se javlja najmanje 24 sata nakon kemoterapije, unatoč konvencionalnoj antiemetskoj terapiji. Ispitan je ekstrakt medicinske konoplje (2,7 mg THC / 2,5 mg CBD) primjenjen sublingvalno u obliku 1-8 sprejanja dnevno tijekom 5 dana. Uz dobru podnošljivost ekstrakta, rezultati su pokazali da se njegovom kombinacijom sa standardnom terapijom postiže bolji učinak kod odgođene pojave simptoma (45) .

Provedene kliničke studije jasno su ukazale na potencijal primjene ekstrakta medicinske konoplje i kanabinoida u prevenciji i ublažavanju kemoterapijom potaknute mučnine i povraćanja, međutim, metodološka ograničenja značajno umanjuju snagu tih dokaza (46). Pojava novih lijekova u ovoj indikaciji, antagonista 5-HT3 i NK1 receptora, usporila je primjenu lijekova na bazi kanabinoida u praksi zbog razmjerno visoke incidencije psihotropnih učinaka i potrebe vrlo pažljive titracije doze.

Ublažavanje boli u bolesnika s malignim bolestima

U zadnjem desetljeću, za razliku od ranijeg razdoblja, objavljene su brojne kliničke studije s ciljem istraživanja moguće primjene lijekova na bazi medicinske konoplje i kanabinoida u liječenju kronične boli u onkoloških bolesnika. Već dugi niz godina poznata su analgetska

svojstva egzogenih kanabinoida. Onkološki bolesnici koji pate od kroničnih bolova obično dobivaju visoke doze opijata koje uzrokuju ozbiljne nuspojave. U praksi je zabilježeno da se doza opijata može smanjiti uvođenjem lijekova na bazi medicinske konoplje. Prvi izbor je obično ekstrakt bogat THC-om, međutim, mnogi su bolesnici doživjeli bolji učinak s ekstraktom obogaćenim CBD-om (47). Animalne studije na različitim modelima dokazale su da se aktivacijom CB1 može smanjiti osjetljivost na bol te da aktivacija CB2 receptora može izazvati analgeziju bez psihoaktivnih nuspojava koje su uobičajene za CB1 agoniste (48, 49).

U multicentričnoj, dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji je istraženo analgetsko djelovanje ekstrakta medicinske konoplje. Studija je uključivala 177 onkoloških bolesnika s nekontroliranom boli usprkos terapiji opioidima. U prva dva dana bolesnici su zamoljeni uzeti opioidnu terapiju i procijeniti bol zadanom numeričkom skalom (*Numerical Rating Scale*, NRS). Nakon toga je usljedilo dvotjedno razdoblje primjene THC:CBD i THC ekstrakta medicinske konoplje. Tijekom prvog tjedna pacijenti su sami titrirali dozu do maksimalnih 48 aplikacija dnevno (100 µl spreja je sadržavalo 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD ili samo 2,7 mg THC) te su na toj dozi ostali do kraja ispitivanja. Srednja vrijednost aplikacija THC:CBD ekstrakta bila je 9,26, a THC ekstrakta 8,47 na dan. U skupini koja je uzimala THC:CBD ekstrakt uočeno je značajno poboljšanje u odnosu na placebo, dok poboljšanje nakon primjene ekstrakta u kojem dominira THC nije bilo signifikantno (50). Dugoročnom, otvorenom studijom praćenja istraživala se podnošljivost THC:CBD i THC oromukoznog spreja u 43 bolesnika koji su sudjelovali u prethodno spomenutom kliničkom ispitivanju. Pacijenti su ponovo uzimali optimalnu dozu prema vlastitoj procjeni s ograničenjem na najviše 48 dnevnih aplikacija. Trajanje tretmana s THC:CBD (39 bolesnika) je bilo od najmanje dva i najviše 579 dana (u prosjeku 25 dana), dok je tretman s THC raspršavanjem trajao 4-657 dana (u prosjeku 151,5 dana). Temeljem dnevnika koje su vodili pacijenti i upitnika ustanovljena je bolja podnošljivost THC:CBD ekstrakta u dugotrajnoj

primjeni. Pacijenti nisu tražili veću dozu niti druge lijekove za ublažavanje boli, a dugotrajno uzimanje nije uzrokovalo smanjenje analgetskog učinka.

Druga randomizirana, placebo kontrolirana studija učinka THC:CBD ekstrakta provedena je na bolesnicima na opioidima sa slabo kontroliranom kroničnom boli. Jedna je skupina dobivala placebo, druga nisku (1-4 sprejanja dnevno), treća srednju (6-10 sprejanja dnevno) ili visoku dozu (11-16 sprejanja dnevno) ekstrakta s 2,8 mg THC-a i 2,5 mg CBD-a. U 360 ispitanika, od kojih je 263 završilo studiju, praćen je stupanj boli i poremećaji sna te bilježeni neželjeni učinci. Niske i srednje doze okarakterizirane su kao sigurne i učinkovite uzrokujući ublažavanje boli u odnosu na placebo.

Visoke doze nisu bile dobro podnošljive niti su djelovale analgetski (51).

Vrsta boli koja se često pojavljuje i značajno umanjuje kvalitetu života onkoloških bolesnika je neuropatija uzrokovana neurotoksičnim učincima antineoplastičnih lijekova poput spojeva platine, vinka alkaloida, taksola i suramina. Nadalje, često je potrebno smanjiti dozu antineoplastičnih lijekova, što negativno utječe na terapijski ishod liječenja jer nema prikladnih lijekova za profilaksu ovih neželjenih učinaka, a simptomatski se liječe bol i gubitak osjeta. U terapiji se primjenjuju triciklički antidepresivi i blokatori ionskih kanala. Temeljem predkliničkih istraživanja o učinkovitosti kanabinoida u liječenju kemoterapijom uzrokovane neuropatske boli, provedena je randomizirana, placebo kontrolirana, križna pilot studija sa 18 bolesnika s tromjesečnim iskustvom neuropatske boli nakon liječenja paklitakelom, vinkristinom i cisplatinom. Koristili su oromukozni sprej s najviše 12 aplikacija dnevno (2,7 mg THC/2,5 mg CBD). Iako tijekom četiri tjedna nije bilo značajne razlike u odnosu na placebo, pet je bolesnika zabilježilo smanjenje boli za 2,6 bodova na skali od 11. Deset ih ušlo je u fazu produženja za narednih šest mjeseci, a pet je završilo ispitivanje. Potvrđeno je ublažavanje boli s prosječnom dozom od 4,5 raspršivanja dnevno, čime su ohrabrena buduća istraživanja unatoč nekonzistentnim rezultatima (52).

Anoreksija/kaheksija u onkoloških bolesnika

Većina kliničkih ispitivanja koja se bave kaheksijom i anoreksijom usmjerena su na pacijente s AIDS-om, što je dovelo do odobravanja dronabinola za liječenje anoreksije povezane s gubitkom tjelesne mase u bolesnika s AIDS-om. Ipak, postoje i neki klinički dokazi koji se vežu za onkološke bolesnike. Prva studija iz 1976. godine pokazala je da oralno primijenjen THC u dnevnoj dozi do 15 mg stimulira apetit i dovodi do povećanja tjelesne mase (53). Osamnaest onkoloških bolesnika s anoreksijom i očekivanim životnim vijekom većim od četiri tjedna prošli su ispitivanje faze II. Tijekom četiri tjedna dobivali su po 2,5 mg THC-a jedan sat nakon obroka, tri puta dnevno. U 13 ispitanika došlo je do povećanja apetita, međutim, mučnina je zabilježena kao nuspojava (54). Multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija faze II, provedena desetak godina kasnije, nije potvrdila navedene rezultate. Ispitanici su imali neizlječivu malignu bolest s nenamjernim gubitkom tjelesne mase većim od 5%. Tijekom šest tjedana bolesnici su dva puta dnevno, uz placebo, dobivali jedan sat prije obroka ekstrakt THC:CBD (2,5:1 mg po kapsuli) ili THC (2,5 mg po kapsuli). Nisu zabilježene značajnije razlike među skupinama s obzirom na apetit, raspoloženje i mučninu, kvalitetu života i toksičnost povezanu s kanabinoidima (55). Budući da u navedenoj opsežnoj studiji nisu zabilježene nuspojave, pretpostavljeno je da bi primijenjena doza mogla biti ispod optimalne, čime bi se mogao objasniti i izostanak učinkovitosti (56). Te su hipoteze potvrđene u sljedećoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj kliničkoj studiji u kojoj je istražen utjecaj THC-a na apetit, osjet mirisa i okusa, unos kalorija i kvalitetu života. U studiji je sudjelovao 21 bolesnik s uznapredovalim karcinomom, slabim apetitom i osjetilnim promjenama. Dva puta dnevno dobivali su po 2,5 mg THC-a, uz mogućnost povećanja do najviše 20 mg dnevno. Iako ispitivana populacija nije bila izraženo kaheksična, bolesnici koji su uzimali THC iskusili su poboljšanje apetita (64%), osjeta okusa potrošnje proteina i kvalitete sna (57).

Antitumorsko djelovanje

Prva klinička pilot studija koja je imala za cilj evaluirati antitumorska svojstva THC-a provedena je na oboljelima od rekurentnog glioblastoma. U skladu s pretkliničkim podacima, THC je intrakranijalno apliciran u 9 ispitanika koji su prošli standardnu terapiju, ali bez očekivanih rezultata. Utjecaj na rast tumora nije ustanovljen (58). Prema podacima iz baze Clinical trials (59) u tijeku su dvije studije procjene antitumorskog djelovanja ekstrakta medicinske konoplje. Provodi se faza I/II ispitivanja ekstrakta (2,7 mg THC/2,5 mg CBD) u kombinaciji s temozolomidom u bolesnika s rekurentnim glioblastomom te u usporedbi s placebom. Procjena učinka CBD-a na solidne tumore započela je 2014. godine kao kliničko ispitivanje faze II. Deksanabinol, sintetski derivat kanabinoida, procijenjen je u fazi I kliničke studije u bolesnika s naprednim solidnim tumorima. Ovaj kanabinoid s reduciranim psihotropnim potencijalom primijenjen je u različitim dozama s namjerom da se utvrdi najveća sigurna doza i ustanovi utjecaj na smanjenje veličine tumora.

4.1.3. Epilepsija

Kanabidiol (CBD) je jedini fitokanabinoid čija je antikonvulzivna učinkovitost ispitana klinički. Objavljene su četiri studije iz 1970-tih i 1980-tih slabe snage dokaza (60, 61). Jedna je studija provedena kod 15 bolesnika koji su imali barem jedan generalizirani napad tjedno tijekom najmanje jedne godine. Nasumično su primali CBD (200 ili 300 mg u suncokretovom ulju/dan; n=8 ili placebo (n=7) svakodnevno tijekom 4,5 mjeseca. Od 8 bolesnika koji su primali CBD, 4 ih nije imalo napade, u kontrolnoj skupini 1 od 7. U drugoj studiji 12 bolesnika s mentalnom retardacijom i čestim konvulzijama, primali su CBD (300 mg/dan prvi tjedan te 200 mg/dan tijekom iduća 3 tjedna; n=6) ili placebo (n=6). Nije bilo razlike u podnošljivosti niti učestalosti napada. Treća studija je provedena kod 9 bolesnika s nekontroliranom temporalnom epilepsijom u kojih je prethodno liječenje višestrukim antiepilepticima bilo neuspješno, randomizirano je da na postojeću terapiju primi dodatno CBD (n=4) (200 mg/dan tijekom 3 mjeseca) ili placebo (n=5). Nisu uočene razlike u podnošljivosti. U skupini koja je primala CBD zabilježena su dva bolesnika bez napada tijekom sva 3 mjeseca, dok su u kontrolnoj skupini svi ispitanici imali napade. Križna studija provedena je kod 12 bolesnika s nekontroliranom epilepsijom koji su primali CBD (300 mg/dan) ili placebo tijekom šestomjesečnih razdoblja. Nisu uočene razlike u podnošljivosti niti u obrascima i učestalosti napada.

Subjektivna izvješća pokazuju pozitivan učinak na smanjenje napadaja u dječjoj epilepsiji. Prikupljeni su podaci upitnika u koje je bilo uključeno 19 roditelja djece od 2 do 16 godina s epilepsijom refraktornom na standardnu terapiju. Djeci su oralno davani CBD u dozi od 0,5-28,6 mg/kg/dan i THC u dozi od 0-0,8 mg/kg/dan. Trinaest bolesnika imalo je Dravetov sindrom, četiri Dooseov sindrom, jedan Lennox-Gastaut sindrom te je jedno dijete imalo epilepsiju idiopatskog porijekla. Sva djeca, izuzev jednog, koja su pristupila istraživanju više od tri godine nisu odgovarali na standardnu antikonvulzivnu terapiju. Ukupno 16 roditelja

prijavilo je smanjenje učestalosti napada, a dvoje je potvrdilo izostanak napada. U petero djece s Dravetovim sindromom zabilježeno je smanjenje frekvenicije napada za više od 80%. Roditelj djeteta s Lennox-Gastaut sindromom zabilježio je također smanjenje učestalosti napada za više od 80%. Prijavljene nuspojave bile su ošamućenost i umor (62, 63).

Tijekom 2014. godine u centrima za epilepsiju u Izraelu provedeno je retrospektivno opservacijsko ispitivanje na 74 pacijenta u dobi od 1 do 18 godina koji su pod nadzorom liječnika bili najmanje 12 mjeseci. Nakon što antikonvulzivna terapija (5-7 lijekova), ketogena dijeta niti stimulacija vagusa nije dala rezultata, uzimali su tijekom 3 mjeseca standardizirani ekstrakt medicinske konoplje obogaćen CBD-om (CBD/THC 20:1). Doze su titrirane ovisno o učinkovitosti i nuspojavama. Dnevne doze CBD-a iznosile su od 1 do 20 mg/kg, dok dnevna doza THC-a nije prelazila 0,5 mg/kg. Smanjenje učestalosti napada prijavilo je 89% ispitanika, od čega je 18% ocijenilo smanjenje za 75-100%. Za jednu sedmomjesečnu bebu sa stečenom hipoksično-ishemijskom ozljedom, neprestanim spazmima i parcijalnim kompleksnim napadima, zabilježen je izostanak napada uz dnevnu dozu ekstrakta od 2 mg/kg, što je i potvrđeno elektroencefalogramom. Time je omogućeno smanjenje doza antikonvulzivnih lijekova. Nuspojave su prijavljene za 34 pacijenta. Pet ih je iskusilo pojačanje napada i prestalo s terapijom. Od ostalih nuspojava, zabilježene su somnolencija, umor i gastrointestinalne tegobe. Ekstrakt medicinske konoplje uzimao se uz najmanje dva antikonvulzivna lijeka pa se treba uzeti u obzir mogućnost interreakcija kao uzroka nuspojava. Osim smanjenja učestalosti napadaja, 44 pacijenta su prijavila pozitivne učinke na ponašanje i budnost kao i na poboljšanje sna te komunikacijskih i motoričkih vještina (63).

Tvrtka GW Pharmaceuticals objavila je na službenoj mrežnoj stranici obećavajuće pozitivne rezultate faze III randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog kliničkog ispitivanja lijeka Epidiolex®, za liječenje Lennox-Gastautovog sindroma te pozitivne

rezultate faze III za liječenje Dravetovog sindroma. Epidiolex® je oralna formulacija pročišćenog 98%-tnog uljnog ekstrakta CBD-a, kojeg tvrtka ispituje u liječenju brojnih rijetkih epilepsija koje nastupaju u dječjoj dobi (64).

4.1.4. HIV/AIDS

Nekoliko kliničkih studija pratilo je učinke kanabinoida na apetit, tjelesnu masu i nutricijski status**.** U jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, križnoj, placebo kontroliranoj studiji, koju je završilo pet bolesnika, pokazalo se da primjena dronabinola dva puta dnevno po 5 mg tijekom pet tjedana dovodi do porasta tjelesne mase i apetita (65). To se potvrdilo i u slično dizajniranoj ali opsežnijoj studiji na 139 bolesnika s anoreksijom povezanom s AIDS-om. U odnosu na placebo, u ispitivanoj skupini je zabilježeno poboljšanje apetita i raspoloženja, smanjenje mučnine te nije došlo do gubitka tjelesne mase (66). Do povećanja tjelesne mase došlo je i pri primjeni dronabinola u dozama većim od 5 mg dnevno, uz pušenje marihuane, u bolesnika u kojih je ustanovljen gubitak mišićne mase (67), dok je druga studija ukazala na povećan unos hrane nakon primjene dronabinola (68). U usporednoj studiji s megastrolom, dronabinol u nižoj dozi (2 puta po 2,5 mg na dan) nije pokazao pozitivan učinak (69).

Kliničkim istraživanjima obuhvaćen je učinak kanabinoida kroz pušenje marihuane na perifernu neuropatiju u HIV/AIDS bolesnika koji su ukazali na mogući potencijal primjene kanabinoida. Pedeset bolesnika s potvrđenom senzornom perifernom neuropatijom završilo je prospektivnu, randomiziranu, placebo kontroliranu studiju, a prosječno sniženje boli iznosilo je 34% u ispitivanoj i 17% u placebo skupini (70). Randomiziranu, križnu studiju završilo je 28 ispitanika. Smanjenje boli od najmanje 30% iskusilo je 46% bolesnika na marihuani i 18% ispitanika iz kontrolne skupine (71).

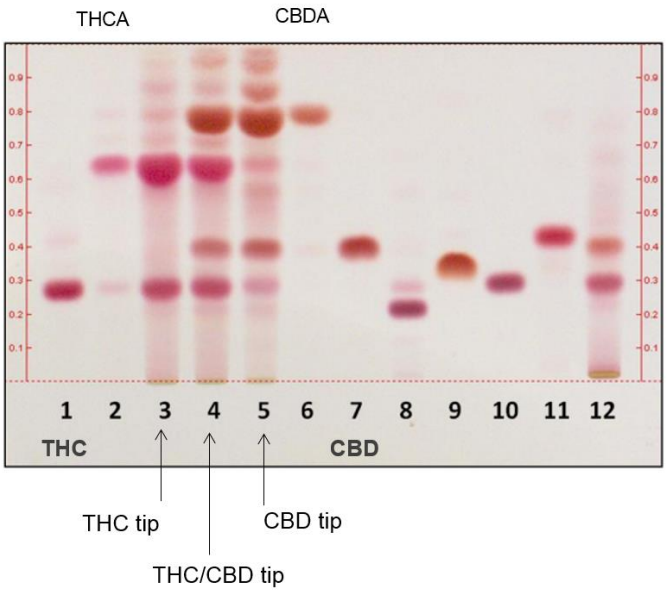
Trenutačno jedini lijek koji u nekim zemljama ima regulatorno odobrenje za primjenu u HIV/AIDS bolesnika jest Marinol® (dronabinol) u indikaciji stimulacija apetita u liječenju anoreksije (72). Unatoč tome, spomenute provedene studije bile su kratkog trajanja, s malim brojem bolesnika te su bile usredotočene na kratkoročne mjere učinkovitosti. Stoga se još očekuju dugoročni podaci koji bi pokazali učinak kanabinoida na morbiditet i mortalitet od HIV/AIDS-a (73).

4.1.5. Ostale bolesti

Značajan broj kontroliranih kliničkih studija bavio se ispitivanjem mogućnosti primjene medicinske konoplje i kanabinoida kod drugih bolesti, poput glaukoma, anksioznosti, shizofrenije, Parkinsonove bolesti, Touretteovog sindroma, distonije, ozljede kralježnične moždine, sindroma iritabilnog crijeva, Crohnove bolesti, intestinalne disfunkcije i kronične opstruktivne plućne bolesti (74).

4.2. Fitokemijski profil i kontrola kakvoće medicinske konoplje

Prisutna je velika morfološka i fitokemijska varijabilnost konoplje kao posljedica genetskih i ekoloških čimbenika, a dugo razdoblje uzgoja rezultiralo je postojanjem više od 700 kultivara (75). Kao glavne farmakološki aktivne tvari, fitokanabinoidi su prepoznati kao važni kemotaksonomski markeri, a u njihovoj analizi primjenjuju se različite kromatografske tehnike (76). Tankoslojna kromatografija se primjenjuje u identifikaciji biljnog materijala i preliminarnoj analizi kemotipova. Odjeljivanje fitokanabinoida provodi se na tankom sloju silikagela, uz primjenu nepolarnih pokretnih faza. Vizualizacija odijeljenih sastavnica postiže se primjenom *Fast blue* reagensa za detekciju ili vanilin/sumpornom kiselinom (9, 77). Slika 8 prikazuje kromatogram na kojem se mogu razlikovati tri osnovna kemotipa. Moguće je također uočiti da su u biljnom materijalu fitokanabinoidi prisutni kao neutralni spojevi (THC i CBD) te u obliku kiselina kao što je tetrahidrokanabinolna (THCA) i kanabidiolna kiselina (CBDA).



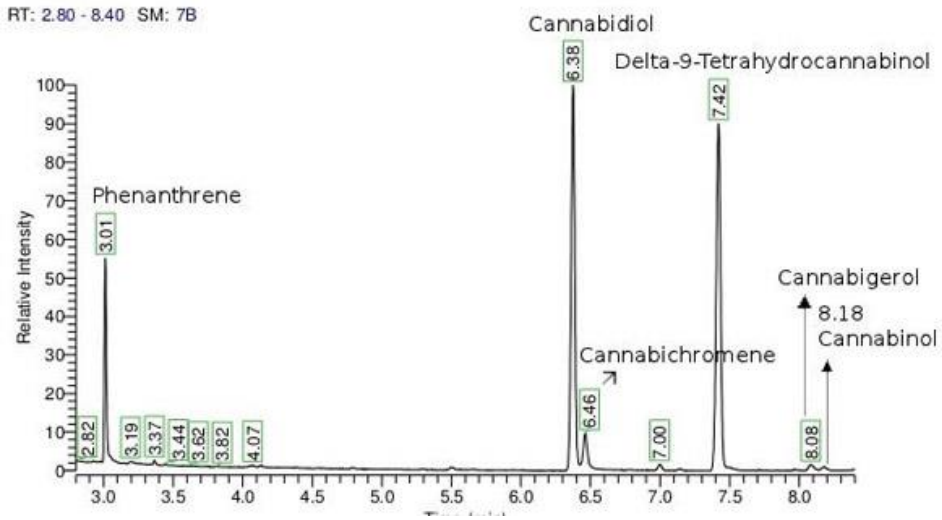
Slika 8. Prikaz kromatograma fitokanabinoida u ekstrakatima medicinske konoplje (9)

Plinska kromatografija (GC), uz primjenu plameno-ionizacijskog detektora (FID) ili spektrometra masa (MS), najčešće se primjenjuje u kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi fitokanabinoida (9, 78, 79). Pod utjecajem visoke temperature pri kojoj se provodi analiza dolazi do dekarboksilacije kanabinoidnih kiselina. Stoga se plinskom kromatografijom dobivaju podaci isključivo o fitokanabinoidima u neutralnom obliku (slika 10). Budući da je oba oblika moguće analizirati tekućinskom kromatografijom (HPLC), dobiva se potpuniji uvid u kanabinoidni profil biljnog uzorka (slika 11). Detekcija se provodi primjenom UV, DAD ili MS detektora (79, 80). Dosadašnjim istraživanjima dokazano je da udio fitokanabinoida u vršnim cvatućim uzorcima može varirati od 0,1% do 40%. Zbog iznimno velike varijabilnosti fitokemijskog profila, nužno je provesti prikladnu kromatografsku analizu medicinske konoplje u svrhu standardizacije biljnih pripravaka kako bi se osigurala njihova učinkovita i sigurna primjena (81).

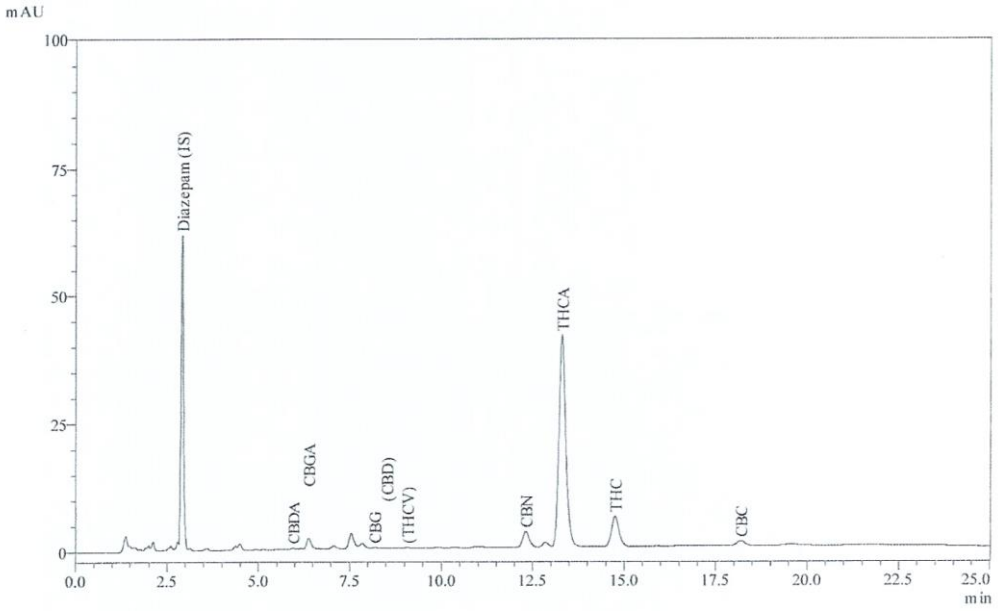
Monografija medicinske konoplje nije prisutna u Europskoj farmakopeji. Stoga je dređene parametre vezane za kontolu čistoće moguće preuzeti iz monografije Cannabis inflorescentia koju donosi Američka biljna farmakopeja (9).

1. strane primjese: ne više od 5% stabljika promjera 3 mm ili više; ne više od 2% ostalih stranih primjesa
2. ukupni pepeo: ne više od 20,0%
3. pepeo netopljiv u kiselini: ne više od 4,0%
4. gubitak sušenjem: ne više od 10,0% (određeno na 1,000 g u prašak usitnjenog biljnog materijala pri 105 °C).

Europska farmakopeja donosi propise za određivanje pesticida, teških metala, mikotoksina (aflatoksina, ohratoksina), mikrobiološkog i radioaktivnog onečišćenja u biljnim drogama koji se trebaju primijeniti i na drogu Cannabis herba (82).



Slika 10. Primjer GC-FID kromatograma fitokanabinoida u ekstraktu medicinske konoplje (https://www.fundacion-canna.es/en/comparative-study-for-quantification-thc)



Slika 11. Primjer HPLC kromatograma fitokanabinoida u ekstraktu medicinske konoplje (9)

4.3. Medicinska konoplja u ljekarničkoj praksi

Godine 2016. Republika Hrvatska je postala 13. zemlja Europske unije u kojoj je odobrena primjena medicinske konoplje nakon što su napravljene sve zakonske pretpostavke. Godinu ranije provedene su izmjene Pravilnika o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept kojim se regulira propisivanje i izdavanje lijekova koji sadrže tetrahidrokanabinol. A svemu je prethodilo osnivanje stručnog *Povjerenstva za analizu i preporuke za primjenu indijske konoplje i kanabinoida u medicinske svrhe* pri Ministarstvu zdravstvav RH. Na čelo Povjerenstva imenovan je doc. dr. sc. Ognjen Brborović s Katedre za socijalnu medicinu i organizaciju zdravstvene zaštite Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Zadaća Povjerenstva bila je istražiti mogućnosti medicinske primjene konoplje/kanabinoida. Dodatni motiv provedenih aktivnosti bila je i činjenica da teško oboljeli u Hrvatskoj pripravke na bazi konoplje kupuju ilegalno na crnom tržištu, čime krše zakon i ugrožavaju vlastito zdravlje. Izdane su također i službene preporuke za doziranje krutih oralnih pripravaka (83, 84).

4.3.1. Odobrene indikacije za primjenu medicinske konoplje u Hrvatskoj

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske odobrilo je primjenu medicinske konoplje za:

1. simptomatsko ublažavanje spasticiteta u bolesnika koji boluju od multiple skleroze kojima spasticitet nije adekvatno kontroliran konvencionalom terapijom
2. u bolesnika s uznapredovalom/terminalnom malignom bolešću i kroničnom umjerenom do srednje teškom boli
3. ublažavanje mučnine i povraćanja u bolesnika s malignim bolestima koji primaju emetogenu terapiju (antitumorski lijekovi, zračenje)
4. u liječenju kaheksije/anoreksije u HV/AIDS bolesnika

5. u liječenju Dravetovog sindroma (dječjeg epileptičnog sindroma) – „kanabidiolski princip" (83).

4.3.2. Dostupni lijekovi i ljekoviti pripravci na bazi medicinske konoplje i kanabinoida u Hrvatskoj i Europskoj uniji

U našim ljekarnama kratko je bio dostupan oralni pripravak medicinske konoplje kanadskog proizvođača Tilray koji je povučen zbog mehaničkog oštećenja kapsula, kada ga je početkom 2017. godine zamijenio tekući pripravak istog proizvođača. Trenutačno distribuciju provodi veledrogerija Phoenix. U drugim zemljama Europske unije dostupna su četiri lijeka: Sativex, Marinol, Cesamet i Epidolex (slika 13).

Britanska biofarmaceutska tvrtka GW Pharmaceuticals razvila je prvi lijek na bazi ekstrakta medicinske konoplje zaštićenog naziva Sativex® koji se primjenjuje kao bukalni sprej. Nabiksimol je djelatna tvar, odnosno ekstrakt s definiranim omjerom THC-a i CBD-a. Lijek je odobren za ublažavanje mišićnog spazma u oboljelih od multiple skleroze. Ista tvrtka registrirala je i lijek Epidolex® u kojem je djelatna tvar ekstrakt konoplje s 98 % CBD-a, a indiciran je kod rijetkog sindroma dječje epilepsije (Dravetov sindrom) (85, 86). Nabilon (Cesamet®) je sintetski analog THC-a stavljen na tržište u obliku kapsula za ublažavanje mučnine i povraćanja u onkoloških bolesnika na kemoterapiji (Meda Pharmaceuticals, SAD) (87). Dronabinol (Marinol®) je sintetski oblik THC-a, s odobrenim indikacijama za stimuliranje apetita u oboljelih od AIDS-a koji pate od kaheksije te za ublažavanje mučnine i povraćanja u onkoloških bolesnika na kemoterapiji (Solvay, Belgija) (88).

SATIVEX (nabiksimols) - oromukozni sprej

ekstrakt medicinske konoplje: 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD u 100 μL (+0,04 g etanola)

Indikacije:

- ublažavanje neuroptske boli i grčeva kod multiple skleroze
- ublažavanje boli kod malignih bolesti

Maksimalna dnevna doza: 12 aplikacija tj. 32,4 mg THC + 30,0 mg CBD

MARINOL (dronabinol)

sintetski dobiven THC: 2,5 mg ili 5,0 mg ili 10,0 mg THC po kapsuli

Indikacije:

- poticanje apetita kod anoreksije i AIDS-a
- protiv mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (antiemetik)

Maksimalna pojedinačna doza: 15 mg/m^2 (tj. oko 25 mg); maksimalna dnevna doza 100 ili 150 mg

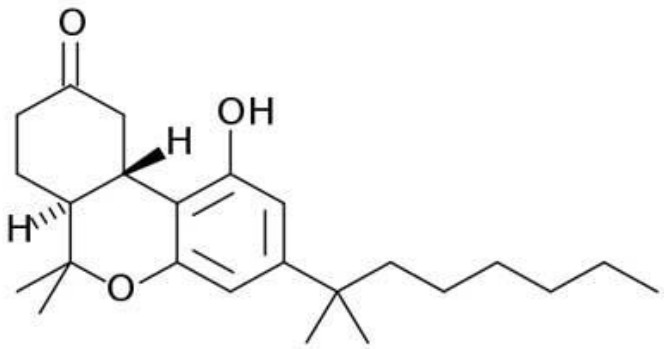
CESAMET (nabilon)

sintetski kanabinoid

1 mg/kapsula nabilona

Indikacije: protiv mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (antiemetik)

Doziranje: 3x1 mg/dan do 3x2 mg/dan



Slika 12. Nabilon

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:(R,R)-Nabilone_chemical_structure.svg)



Slika 13. Lijekovi na bazi medicinske konoplje i kanabinoida

Tilray Drops (Cannabis Sativa Oil) – 25 mL

1) 2,5 mg/mL THC (0,08 mg/kap THC) i 2,5 mg/mL CBD (0,08 mg/kapi CBD)
2) 5,0 mg/mL THC (0,16 mg/kap THC) i 5,0 mg/mL CBD (0,16 mg/kapi CBD)

Indikacije:

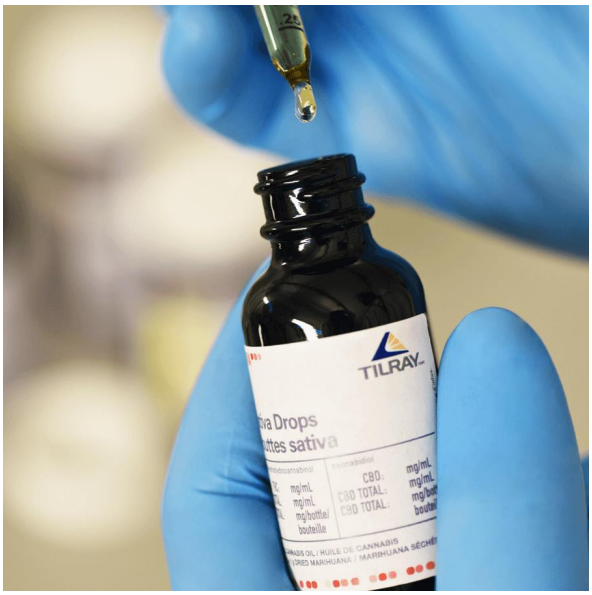
multipla skleroza: ublažavanje spasticiteta, centralne neuropatske boli, bolnih mišićnih spazama, smetnji od strane hiperaktivnog mokraćnog mjehura

maligne bolesti: ublažavanje boli u bolesnika na najvišoj podnošljivoj dozi opijata; ublažavanje kemoterapijom potaknute mučnine i povraćanja

Pomoćna tvar: ulje koštica grožđa

Čuvanje u hladnjaku na temperaturi 2-8 ^{0}C.

Na svakoj bočici nalazi se kapaljka kojom se pripravak može točno dozirati (slika X), s oznakama u mililitrima (mL), pri čemu 1 mL otopine sadržava 2,5 mg, odnosno 5,0 mg aktivnih tvari (THC-a i CBD-a), što omogućuje precizno doziranje od strane pacijenta, sukladno dozi koju je propisao liječnik u određenoj indikaciji. Kapi se u propisanoj dozi mogu uzimati dodavanjem u jelo ili uz nekoliko gutljaja vode.



Slika 14. Tilray kapi
(https://www.tilray.ca/en/news/introducing-tilray-cannabis-drops/)

4.3.3. Doziranje oralnog tekućeg pripravka na bazi medicinske konoplje

Ministarstvo zdravstva RH izdalo je preporuke za doziranje krutih i tekućih oralnih pripravaka na bazi medicinske konoplje (84). U pravilu, pripravak se u liječenje uvodi postepeno nakon procjene simptoma. Liječenje se sastoji od faze titracije doze i faze održavanja. U slučaju spasticiteta, centralne boli i/ili bolnih mišićnih spazama kod MS ili boli u onkoloških bolesnika titracija doze se usklađuje s rezultatima procjene primjenom numeričke ljestvice za intenzitet simptoma (*Numerical Rating Score*, NRS, 0-nema smetnji, 10-najjače smetnje). Da bi se dosegla optimalna doza (ukupna količina i učestalost dnevne primjene) može biti potrebno praćenje kroz nekoliko tjedana. Valja uzeti u obzir činjenicu da se u 30-40% bolesnika neće uspjeti postići ravnoteža između dobre podnošljivosti i terapijskog učinka, odnosno da bolesnici ne mogu primiti terapijsku dozu zbog izraženih nuspojava. Stoga je pravilo ***individualno titrirati dozu***. Dalje u tekstu slijedi shema doziranja u bolesnika s multiplom sklerozom i malignom bolešću. Preporuka doziranja za ublažavanje boli u onkoloških bolesnika se odnosi samo u slučaju kada bolesnici primaju standardnu analgetsku terapiju koja uključuje i opijate te unatoč najvišoj podnošljivoj dozi opijata još uvijek trpe umjerenu do tešku bol.

1) Doziranje u bolesnika s multiplom sklerozom

FAZA TITRACIJE: očekivano 3-4 tjedna, uz svako povećanje doze za 2 x 2,5 mg/dan

Početna doza: 2 x 1 mL/dan CS oil (2,5 mg THC / 2,5 mg CBD); 3-4 dana, nakon čega slijedi povećanje doze za 2 x 1 mL/dan.

Napomena: Ukoliko postoje tegobe uz početnu dozu koje nisu previše izražene, dozu treba ponavljati u idućih 5-6 dana jer postoji mogućnost da će se tegobe povući. Od liječenja se odustaje ako su tegobe previše izražene.

Sljedeće doze:

2 x 2 mL/dan CS oil (5,0 mg THC / 5,0 mg CBD); 3-4 dana nakon čega slijedi povećanje doze za 2 x 1 mL/dan

2 x 3 mL/dan CS oil (7,5 mg THC / 7,5 mg CBD); 3-4 dana nakon čega slijedi povećanje doze za 2 x 1 mL/dan

2 x 4 mL/dan CS oil (10,0 mg THC / 10,0 mg CBD); 3-4 dana nakon čega slijedi povećanje doze za 2 x 1 mL/dan

2 x 5 mL/dan CS oil (12,5 mg THC / 12,5 mg CBD).

Postupnim povećanjem doze ili eventualnim sniženjem (ako su smetnje previše izražene) dostiže se doza koja se dobro podnosi i uz koju je zabilježeno sniženje NRS.

FAZA ODRŽAVANJA: uzima se ustanovljena optimalna doza, a svakih 4-5 tjedana ponavlja NRS.

Napomena: Ako je sniženje NRS u odnosu na stanje prije liječenja manje od 30%, treba pokušati povisiti dozu za jednu stepenicu (kao u fazi titracije). U slučaju da to nije moguće, što znači da se prelazi maksimalna dnevna preporučena doza ili povišenje doze ne dovodi do sniženja NRS ≥ 30% u odnosu na početno stanje, odustaje se od liječenja.

MAKSIMALNA DNEVNA DOZA: 2 x 6 mL/dan CS oil (15,0 mg THC / 15,0 mg CBD); maksimalna dnevna doza ne smije preći 30,0 mg THC / 30,0 mg CBD.

Napomena: Od liječenja se odustaje ako bilo koja najviša doza (≤ 30 mg/dan) koja se dobro podnosi tijekom prvih 4-5 tjedana ne poluči sniženje NRS za ≥30%.

2) Doziranje u bolesnika s malignom bolešću

Ublažavanje boli u bolesnika na najvišoj podnošljivoj dozi opijata

FAZA TITRACIJE: očekivano 10-14 dana, uz svako povećanje doze za 3 x 2,5 mg/dan.

Početna doza: 3 x 1 mL/dan CS oil (2,5 mg THC / 2,5 mg CBD); 2 dana, nakon čega slijedi povećanje doze za 3 x 1 mL/dan.

Napomena: Ukoliko postoje tegobe uz početnu dozu koje nisu previše izražene, dozu treba ponavljati u idućih 4-5 dana jer postoji mogućnost da će se tegobe povući. Od liječenja se odustaje ako su tegobe previše izražene.

Sljedeće doze:

3 x 2 mL/dan CS oil (5,0 mg THC / 5,0 mg CBD); 2 dana nakon čega slijedi povećanje doze za3 x 1 mL/dan

3 x 3 mL/dan CS oil (7,5 mg THC / 7,5 mg CBD); 2 dana nakon čega slijedi povećanje doze za 3 x 1 mL/dan

3 x 4 mL/dan CS oil (10,0 mg THC / 10,0 mg CBD);

Postupnim povećanjem doze ili eventualnim sniženjem (ako su smetnje previše izražene) dostiže se doza koja se dobro podnosi i uz koju je zabilježeno sniženje NRS.

FAZA ODRŽAVANJA: uzima se ustanovljena optimalna doza, a svakih 1-2 tjedana ponavlja NRS

Napomena: Ako je sniženje NRS u odnosu na stanje prije liječenja manje od 25%, treba pokušati povisiti dozu za jednu stepenicu (kao u fazi titracije). U slučaju da to nije moguće, što znači da se prelazi maksimalna dnevna preporučena doza ili povišenje doze ne dovodi do sniženja NRS ≥25% u odnosu na početno stanje, odustaje se od liječenja.

MAKSIMALNA DNEVNA DOZA: 3 x 6 mL/dan CS oil (12,5 mg THC / 12,5 mg CBD); maksimalna dnevna doza ne smije prijeći 37,5 mg THC / 37,5 mg CBD.

Napomena: Od liječenja se odustaje ako bilo koja najviša doza (≤ 37,5 mg/dan) koja se dobro podnosi tijekom prvih 2 tjedna ne polući sniženje NRS za ≥25%.

Ublažavanje kemoterapijom potaknute mučnine i povraćanja

PRIJE KEMOTERAPIJE

Početna doza: 1 x 1 mL/dan CS oil (2,5 mg THC / 2,5 mg CBD); 2sata prije početka kemoterapije

Napomena: Ukoliko se unutar 45 minuta od primjene pojave smetnje koje bolesnik ne podnosi,odustaje se od primjene. .

Sljedeće doze:

1 x 1 mL/dan CS oil (2,5 mg THC /2,5 mg CBD); 45 minuta nakon početne doze

1 x 1 mL/dan CS oil (2,5 mg THC / 2,5 mg CBD);1,5 sat nakon početne doze, a oko 30 minuta prije početka kemoterapije.

Ukupno,tijekom 1,5 sat prije kemoterapije primjenjuje se 3x1mL (ukupno 7,5mg THC / 7,5 mg CBD).

NAKON KEMOTERAPIJE:Preporučene doze 6 x 1mL (15 mg THC / 15 mg CBD tijekom 24 sata).

Ukoliko ova primjena prije kemoterapije nije uzrokovala tegobe koje bolesnik ne može podnijeti, nastavlja se daljnja terapija do 4 dana nakon kemoterapije.

Dakle, preporučena doza je 6x1 mL(15 mg THC/15 mg CBD tijekom 24 sata).

Ukoliko su tegobe nakon kemoterapije slabije izražene (mučnina i povraćanje),doza se može smanjiti na 4x1mL (10 mg THC/10 mg CBD),tijekom 24 sata.

4.3.4. Neželjeni učinci lijekova/pripravaka na bazi medicinske konoplje

Sustavni pregled objavljen 2008. godine (89) obuhvatio je podatke o neželjenim učincima primjene konoplje u medicinske svrhe objavljene u 31 studiji, od kojih 23 randomizirane i 8 opservacijskih studija. Primjena medicinske konoplje bila je u prosjeku dva tjedna (8 sati – 12 mjeseci) u randomiziranim studijama. Ukupno je prijavljeno 4779 nuspojava, a većina se nije smatrala ozbiljnim (4615; 96,6%). Vrtoglavica je bila najčešća manje ozbiljna nuspojava (714; 15,5%). Od 164 ozbiljna štetna događaja, najčešći je bio recidiv multiple skleroze (21; 12,8%), povraćanje (16; 9,8%) i urinarne infekcije (15; 9,1%). Ostali negativni učinci koji se javljaju pri akutnoj primjeni medicinske konoplje su: hiperemeza, smanjena sposobnost koordinacije, anksioznost, suicidalne misli i psihotični simptomi. Dugotrajna primjena može dovesti do poremećaja raspoloženja, pojačanje psihotičnih oboljenja, neurokognitivnih oštećenja, simptoma ovisnosti, promjena u funkcioniranju kardiovaskularnog i respiratornog sustava (90).

Ipak najveći dio neželjenih učinaka medicinske konoplje dolazi kao rezultat promatranja primjene konoplje u rekreacijske svrhe. Pored poteškoća pamćenja, koordinacije i prosudbe (91), dugotrajna primjena može dovesti do kroničnog bronhitisa, povećanog rizika prema psihičkim oboljenjima koja u sklonih osoba uključuju shizofreniju i depresiju. Moguća su oboljenja kardiovaskularnog sustava kao što je infarkt miokarda, moždani udar i prolazni ishemijski napad (92-94).

Neželjeni učinci koje mogu doživjeti bolesnici najčešće obuhvaćaju suha usta, mučninu, povraćanje, opstipaciju, dispepsiju, bol u epigastriju, proljev, gubitak apetita i tjelesne mase. Nuspojave povezane sa središnjim živčanim sustavom obuhvaćaju umor, glavobolju, omamljenost, sedaciju, omaglicu, poremećaje koordinacije pokreta, suicidalne ideje,

halucinacije, deluzije, euforično raspoloženje, depresivno raspoloženje, konfuzija-dezorjentacija i anksioznost (33).

4.3.5. Propisivanje i izdavanje lijekova/pripravaka na bazi medicinske konoplje

Lijekove i ljekovite pripravke na bazi kanabisa mogu propisivati izabrani doktori medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti temeljem preporuke liječnika specijalista. Liječnici specijalisti koji sukladno pravilniku mogu preporučiti pripravke na bazi kanabisa su specijalisti neurologije, internističke onkologije, onkologije i radioterapije, infektologije i pedijatrije sa subspecijalizacijom iz neuropedijatrije.

Lijekovi/pripravci na bazi medicinske konoplje izdaju se isključivo u ljekarni, na privatni, neponovljivi recept, koji je propisao izabrani liječnik u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, pri čemu trošak lijeka snosi pacijent, bez mogućnosti nadoknade od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Primjer recepta prikazan je na slici 15.

Lijekovi/pripravci koji sadrže THC/CBD mogu se propisivati na recept u količini potrebnoj za liječenje do najviše 30 dana. Ukupna količina propisanog THC-a za 30 dana liječenja ne smije biti veća od 7,5 g (84).



Slika 15. Primjer recepta za ljekoviti pripravak na bazi medicinske konoplje

Obveza ljekarnika je pravilno čuvanje i izdavanje ljekovitog pripravka na bazi medicinske konoplje, uz adekvatno savjetovanje bolesnika o njegovoj primjeni. U razgovoru s bolesnikom ljekarnik procjenjuje koliko je bolesnik upoznat s ljekovitim pripravkom kojeg dobiva. Posebice je važno savjetovati bolesnika pri prvom uzimanju ovog pripravka kada počinje individualna titracija doze. Potrebno je dati upute o doziranju i čuvanju pripravka te upozoriti na moguće nuspojave kao što su suha usta, glavobolja ili omamljenost. Važno je potaknuti bolesnika da se pridržava uputa, prati (i bilježi) eventualne promjene te o tome izvijesti svog liječnika ili ljekarnika, s ciljem da se postigne optimalna terapijska doza koju bolesnik dobro podnosi (neželjeni učinci ga ne ometaju u dnevnoj aktivnosti, a istovremeno je postignuta djelotvornost).

5. ZAKLJUČCI

Konoplja (*Cannabis sativa* L., Cannabaceae) je biljka koja se već tisućama godina koristi u tradicionalnoj medicini te kao izvor hrane i vlakana. Do danas je iz konoplje izolirano nekoliko stotina različitih sastavnica, među kojima i 104 kanabinoida. Najvažniji i najpoznatiji kanabinoid je delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), zbog čijeg se psihoaktivnog djelovanja konoplja svrstava u opojne droge.

Znanstveno je dokazano da kanabinoidi uglavnom djeluju preko dva tipa endokanabinoidnih receptora (CB1 i CB2). CB1 receptori nalaze se u središnjem živčanom sustavu, u područjima odgovornim za memoriju, koncentraciju, osjet, raspoloženje, apetit, bol i koordinaciju pokreta, ali su nađeni i u nekim perifernim organima. CB2 receptori pretežno su vezani za stanice imunosnog sustava. Uz endokanabinoidne receptore, u organizmu su otkriveni i endogeni kanabinoidi koji utječu na niz fizioloških funkcija, od kontrole apetita do regulacije imunosnog sustava.

U poslijednja dva desetljeća opsežno se istražuju mogućnosti primjene konoplje i sintetskih kanabinoida u medicinske svrhe, što je u nekim zemljama rezultiralo njihovom kontroliranom terapijskom primjenom. U Republici Hrvatskoj odobrena je primjena lijekova na bazi medicinske konoplje za ublažavanje spasticiteta oboljelih od multiple skleroze, zatim u svrhu smanjenja mučnine i povraćanja te ublažavanja boli u onkoloških bolesnika, u liječenju kaheksije/anoreksije u HV/AIDS bolesnika i Dravetovog sindroma u djece (CBD tip). Liječenje se sastoji od faze individualne titracije doze (uz nadzor nad bolesnikom) i faze održavanja, uzimajući u obzir i moguće neželjene učinke.

Kliničke studije nisu do danas potvrdile da medicinska konoplja može zaliječiti ili trajno izliječiti malignu bolest, niti utjecati na progresiju multiple skleroze i AIDS-a, pa se provodi simptomatsko liječenje kao dodana terapija („add-on“ liječenje).

Obveza ljekarnika je pravilno čuvanje i izdavanje lijeka/pripravka na bazi medicinske konoplje. Od ljekarnika se također očekuje da adekvatno savjetuje bolesnika o doziranju i čuvanju lijeka te upozori na moguće nuspojave. Budući da se i dalje provode brojna znanstvena istraživanja učinkovitosti i terapijskog potencijala medicinske konoplje s ciljem proširenja indikacija za primjenu, ljekarnik se treba neprestano stručno usavršavati kako bi mogao doprinijeti što boljem terapijskom ishodu liječenja.

Adherencija bolesnika i dobra suradnja „pacijent-liječnik-ljekarnik“ će pozitivno utjecati na ostvarenje očekivanih terapijskih učinaka medicinske konoplje, spriječiti teže nuspojave te u konačnici doprinijeti boljoj kvaliteti života oboljelih.

6. LITERATURA

1. Wills S, cannabis use and abuse by man: An historical perspective. U: Brown DT. ur. Cannabis: The genus Cannabis. Harwood Academic Publishers; 2003, str. 1-28.
2. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. Rev Bras Psiquiatr 2006;28:153-157.
3. Vladimir-Knežević S, Blažeković B, Bival Štefan M, Kindl M. Phytochemical aspects and therapeutic perspective of cannabinoids in cancer treatment. U. Badria FA. ur. Natural products and cancer drug discovery. InTech; 2017, str. 111-138.
4. United Nations. Single convention on narcotic grugs, 1961. Dostupno na: https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf. Pristupljeno 14. srpnja 2016.
5. Kraljevska hrvatsko-slavonsko-dalmatinska zemaljska vlada. Hrvatsko-slavonski ljekopis, 1901. str. 172.
6. ElSohly MA, Gul W. Constituents of *Cannabis sativa*. U. Pertwee R. Handbook of Cannabis. Oxford University Press: 2014, str. 4-22.
7. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. Pharmacother 2013;33:195-209.
8. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidlkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for medical ase: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;30:2456-2473.
9. American Herbal Pharmacopoeia. Cannabis inflorescence. Boca Raton: CRC Press; 2013, 1-65.
10. ElSohly M, Thomas BF. The analytical chemistry of cannabis: quality assessment, assurance, and regulation of medicinal marijuana and cannabinoid preparations. Elsevier; 2016, str. 1-26.

11. Small E. Evolution and classification of *Cannabis sativa* (Marijuana, Hemp) in relation to human tilization. Bot Review 2015;81:189-294.
12. Potter DJ. Cannabis horticulture. U: Pertwee E, ur. Handbook of Cannabis. Oxford University Press; 2014, str. 65-88.
13. ElSohly M, Gul W. Constituents of *Cannabis sativa*. U: Pertwee E. ur. Handbook of Cannabis. Oxford University Press; 2014, str. 3-22.
14. Hazekamp A, Fischedick JT. Cannabis - from cultivar to chemovar. Drug Test Anal 2012;4:660-667.
15. Elzinga S, Fischedick J, Podkolinski R and Raber JC. Cannabinoids and terpenes as chemotaxonomic markers in cannabis. Nat Prod Chem Res 2015;3:1-9.
16. Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). Am J Bot 2004;91:966-975.
17. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. J Neuroendocrinol 2008;20:10-14.
18. Pertwee RG. Endocannabinoids and their pharmacological actions. Handb Exp Pharmacol 2015;231:1-37.
19. Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. Nat Rev Neurosci 2014;15:757-764.
20. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. BMJ. 2006;332:525-527.
21. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. Eur Neurol 2014;72:132-41.
22. Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. Eur J Neurol 2016;23:18-27.
23. Rog DJ. Cannabis-based medicines in multiple sclerosis--a review of clinical studies. Immunobiology 2010;215:658-672.

24. Rog DJ. Cannabis-based medicines in multiple sclerosis--a review of clinical studies. Immunobiology 2010;215:658-672.
25. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;362:1517-1526.
26. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. J Neurol Neurosurg Psych 2005; 76:1664-1669.
27. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A et al. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. J Neurol Neurosurg Psych 2012; doi:10.1136/jnnp-2012-302468.
28. Wade DT, Makela P Robson P et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study of 160 patients. Mult Scler 2004; 10:434-441.
29. Collin C, Davies P, Mutiboko IK et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 2007; 14:290-296.
30. Collin C, Ehler E, Waberzinek G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of Sativex in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurol Res 2010; 32:451-459.
31. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex(®)), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 2011;18:1122-1131.
32. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to

multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). Mult Scler 2012;18:219-228.

33. Trkulja V. Medicinska uporaba kanabinoida / kanabisa u multiploj sklerozi. https://zdravlje.gov.hr/userdocsimages/arhiva/files/121227/01%20Medicinska%20uporaba%20kanabisa%20u%20multiploj%20sklerozi.pdf - pristupljeno 26. srpnja 2017.
34. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. Neurology 2005; 65:812-819.
35. Russo M, Naro A, Leo A, Sessa E, D'Aleo G, Bramanti P, Calabrò RS. Evaluating Sativex® in neuropathic pain management: A clinical and neurophysiological assessment in multiple sclerosis. Pain Med 2016;17:1145-154.
36. Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006;17:636-641.
37. Kavia RBC, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG, Fowler CJ. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. Mult Scler 2010;16:1349-1359.
38. Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. Neurology 2004;62:1105-1109.
39. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. J Ethnopharmacol 2006;105:1-25.
40. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LMQ, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care 2008;17:431-443.

41. May BM, Glode AE. Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting unresponsive to antiemetics. Cancer Manag Res 2016;8:49-55.
42. Musty RE, Rossi R. Effects of smoked cannabis and oral δ9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: a review of State clinical trials. J Cannabis Therap 2001;1:29-42.
43. Machado RFC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care 2008;17:431-443.
44. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, Baranowski V. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. Curr Med Res Opin 2007;23:533-543.
45. Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C,Majem M, Arriola E, Rabanal M, Pastor A, Farré M, Rams N, Laporte JR, Capellà D. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. British J Clin Pharmacol 2010;70:656-663.
46. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;11:CD009464. doi: 10.1002/14651858.CD009464.pub2.
47. Grotenhermen F. Cannabinoids in cancer pain. Cannabinoids 2010;5:1-3.
48. Cravatt BF, Lichtman AH. The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. J Neurobiol 2004;61:149-160.
49. Abrams DI. Integrating cannabis into clinical cancer care. Curr Oncol 2016;23:8-14.

50. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R ,Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. J Pain Symptom Manage 2010;39:167-179.
51. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L,Weinstein S, McQuade R, Wright S, Fallon MT. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorjohn-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. J Pain 2012;13:438-449.
52. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 2014;47:166-173.
53. Kirkham TC, Williams CM. Endogenous cannabinoids and appetite. Nutrition Research Reviews. 2001;14:65-86.
54. Nelson K. A Phase II Study of Delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. J Palliative Care 1994;10:14-18
55. Strasser F, Luftner D, Possinger, Gernot Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, Ko YD, Schnelle M, Reif M, Cerny T. Comparison of orally administered *Cannabis* extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the cannabis-in-cachexia-study-group. J Oncol 2006;24:3394-3400.
56. Maccio A, Madeddu C, Mantovani G. Current pharmacotherapy options for cancer anorexia and cachexia. Exp Opin Pharmacother 2012;13:2453-2472.
57. Brisbois TD, De Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, MacDonald N, Baracos VE, Wismer WV. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate

altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Ann Oncol 2011;22:2086-2093.

58. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, Sánchez C, Velasco G, González-Feria L. A pilot clinical study of Δ9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. British J Cancer. 2006;95:197-203.
59. U. S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/. Pristupljeno: 31. siječnja 2017.
60. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2014;5:CD009270. doi: 10.1002/14651858.CD009270.
61. Trkulja V. Medicinska uporaba kanabinoida/kanabisa u neurološkim bolestima osim multiple skleroze – epilepsija (konvulzije) i poremećaji pokreta. Dostupmno na: https://zdravlje.gov.hr/userdocsimages/arhiva/files/121236/04%20Medicinska%20uporaba%20kanabinoida%20u%20neurolo%C5%A1kim%20bolestima%20osim%20multiple%20skleroze.pdf. Pristupljeno 26. srpnja 2017.
62. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. Epilepsy Behav 2013;29: 574-577.
63. Yap M, Easterbrook L, Connors J, Koopmans L. Use of cannabis in severe childhood epilepsy and child protection considerations. J Paediatrics Child Health 2015;51:491-496.
64. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S2, Nissenkorn A, Yosef OB, Hyman E, Granot D, Dor M, Lerman-Sagie T, Ben-Zeev B. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. Seizure 2016;35:41-44.
65. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, Pavia AT, Plasse TF, Shepard KV, Ries K, Evans TG. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. Ann Pharmacother 1993;27:827-831.

66. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. J Pain Symptom Manage 1995;1:89-97.
67. Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. Psychopharmacol (Berl) 2005;181:170-178.
68. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;45:545-554.
69. Timpone JG, Wright DJ, Li N, Egorin MJ, Enama ME, Mayers J, Galetto G. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. AIDS Res Hum Retroviruses. 1997;13:305-315.
70. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Neurology 2007;68:515-521.
71. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. Neuropsychopharmacol 2009;34:672-680.
72. Trkulja V. Medicinska uporaba kanabinoida / kanabisa za ublažavanje tegoba u HIV/AIDS bolesnika. Dostupno na: https://zdravlje.gov.hr/userdocsimages/arhiva/files/121233/03%20Medicinska%20uporaba%20kanabinoida%20za%20ubla%C5%BEavanje%20tegoba%20u%20HIV%20bolesnika.pdf . Pristupljeno: 25. ožujka 2017.

73. Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. Cochrane Database Syst Rev 2013;30;(4):CD005175. doi: 10.1002/14651858.CD005175.pub3.
74. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. Critical Rev Plant Sci 2016;35: 378-405.
75. Elzinga S, Fischedick J, Podkolinski R and Raber JC. Cannabinoids and terpenes as chemotaxonomic markers in cannabis. Nat Prod Chem Res 2015;3:1-9.
76. Raharjo TJ, Verpoorte R. Methods for the analysis of cannabinoids in biological materials: a review. Phytochemical Analysis 2004;15:79-94.
77. Galand N, Ernouf D, Montigny F, Dollet J, Pothier J. Separation and identification of cannabis components by different planar chromatography techniques (TLC, AMD, OPLC). J Chromatogr Sci 2004;42:130-134.
78. Fodor B, Molnár-Perla L. The role of derivatization techniques in the analysis of plant cannabinoids by gas chromatography mass spectrometry. Trends Anal Chem 2017;95:149-158.
79. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, Etxebarria N, Usobiaga A. Evolution of the cannabinoid and terpene content during the growth of *Cannabis sativa* plants from different chemotypes. J Nat Prod 2016;79:324-331.
80. Aizpurua-Olaizola O, Omar J, Navarro P, Olivares M, Etxebarria N, Usobiaga A. Identification and quantification of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. Anal Bioanal Chem 2014;406:7549-7560.

81. Giese MW, Lewis MA, Giese L, Smith KM. Development and validation of a reliable and robust method for the analysis of cannabinoids and terpenes in cannabis. J AOAC Int 2015;98:1503-1522.
82. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, 2016. European Pharmacopoeia, ninth ed. Council of Europe, Strasbourg.
83. Republika Hrvatska Ministarstvo zdravstva. Zaključci povjerenstva. Dostupno na: https://zdravstvo.gov.hr/istaknute-teme/primjena-indijske-konoplje-u-lijecenju/zakljucci-povjerenstva/1990. Pristupljeno: 27. travnja 2017.
84. Trkulja V. Preporuke za doziranje krutih oralnih pripravaka kanabinoida sukladno smjernicama Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske. Dostupno na: https://www.hlk.hr/EasyEdit/UserFiles/Pravilnici/kanabinoidi-preporuke-za-doziranje.pdf. Pristupljeno: 03. rujna 2017.
85. Sativex (delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol). Dostupno na: http://www.gwpharm.com/sativex.aspx. Pristupljeno 15. svibnja 2017.
86. GW Pharmaceuticals. GW's Epidiolex® Clinical Program. Dostupno na: http://www.gwpharm.com/epidiolex.aspx. Pristupljeno: 15. svibnja 2017.
87. Meda Pharmaceuticals. Nabilone. Dostupno na: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20515. Pristupljeno: 15. svibnja 2017.
88. Marinol. Dostupno na: https://www.drugs.com/monograph/marinol.html. Pristupljeno: 15. svibnja 2017.
89. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. CMAJ 2008;178:1669-1678.
90. Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, Lançon C. Acute and long-term effects of cannabis use: a review. Curr Pharm Des 2014;20:4112-4118.

91. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. N Engl J Med 2014; 370: 2219-2227.
92. Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJ, Parsons LH. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. Nat Rev Neurosci 2016;17:293-306.
93. Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. Am J Cardiol 2014;113:187-190.
94. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal cannabis: history, pharmacology, and implications for the acute care setting. Pharm Ther 2017;42:180-188.