

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Frane Valković

KORIŠTENJE KONOPLJE U MEDICINSKE SVRHE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor: prof.dr.sc. Jasenka Mršić-Pelčić

Diplomski rad ocjenjen je dana 30. Lipnja , na Katedri za temeljnu kliničku farmakologiju s toksikologijom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Dinko Vitezić (predsjednik povjerenstva)
2. Prof.dr.sc. Kristina Pilipović
3. Prof.dr.sc. Natalia Kučić

Rad sadrži 36 stranica, 5 slika, 0 tablica i 64 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Jasenki Mršić-Pelčić na pomoći, uloženom trudi i vremenu u pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji, poglavito mami, tati i bratu, prijateljima i djevojci na podršci, razumijevanju i savjetima koju su mi pružili tijekom cijelog studija.

Zahvaljujem se svom psu Beti na društvu koje mi je pružala u sva doba dana i noći ispunjavanja obveza vezana za studij.

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Povijesni aspekt primjene konoplje.....	2
1.2. Sastav i aktivni principi konoplje.....	2
1.2.1. Kemijski sastav konoplje	2
1.2.2. Kanabinoidi – aktivni principi konoplje.....	3
1.3. Mehanizam djelovanja konoplje/kanabisa	6
1.3.1. Mehanizam djelovanja THC-a	8
1.4. Zlouporaba konoplje/kanabisa	9
1.5. Medicinska primjena konoplje/kanabisa.....	10
1.5.1. Lijekovi na tržištu i njihov sastav	10
2. Cilj istraživanja	13
3. Materijal i metode	13
4. Rezultati.....	13
4.1. Klinička istraživanja medicinske konoplje.....	13
4.1.1. Multipla skleroza	13
4.1.2. Maligne bolesti.....	14
4.1.3. HIV/AIDS.....	17
4.1.4. Epilepsija	18
4.1.5. Ostale bolesti.....	19
4.2. Političko pravni aspekti primjene konoplje/kanabisa u Hrvatskoj i svijetu	19
4.2.1. Odobrene indikacije u Republici Hrvatskoj	19
4.2.2. Medicinska primjena konoplje u svijetu	20
5. Rasprava	22
6. Zaključci	23
7. Sažetak	24
8. Summary	25
9. Literatura	26
10. Životopis	36

1. Uvod

Konoplja (od lat. *Cannabis*) pripada porodici biljaka *Cannabaceae*. Postoje dvije vrste, *Cannabis sativa* i *Cannabis indica* od kojih je prva predmet istraživanja za medicinsku primjenu. Raste kao korov , ali se i uzgaja. Ženska biljka je veća i nosi više cvjetova, dok je muška manja i nosi manje i rjeđe raspoređene cvjetove, izgledom koji podsjeća na metlicu. Biljka je zelenkaste boje te vrlo intenzivna mirisa. Istraživanja pokazuju da potječe iz centralne Azije. Od davnina se koristi u medicini, ali i kao izvor hrane i vlakana. Od kraja prošlog stoljeća započinju brojna klinička istraživanja koja ispituju učinak primjene konoplje za terapiju mnogih današnjih bolesti poput AIDS-a, karcinoma i nekih neuroloških bolesti. Od tada započinje i regulacija uzgoja i dopuna zakona o korištenju konoplje. Naime, mnoge države svijeta, uključujući i Republiku Hrvatsku dozvolile su njezinu medicinsku primjenu.



Slika 1. *Cannabis sativa*

Izvor: hempica.me (Internet), dostupno na: <https://hempica.me/velike-price/industrijska-konoplja-vrste-koristenje-uzgoj-i-po-cemu-se-tocno-razlikuje-od-marihuane/>

1.1. Povijesni aspekt primjene konoplje

Konoplja ima široku primjenu kroz dugu povijest čovječanstva. Bila je korištena u svim najvećim i najnaprednijim kulturama starog svijeta. Tako prvi dokazi uporabe konoplje u medicinske svrhe datiraju iz davnih 2000-ih godina prije Krista na području kineskog carstva. Prema Nacionalnom institutu za zlouporabu droge najraniji pisani dokaz korištenja konoplje dolazi iz 15. stoljeća prije Krista te je pronađen u kineskoj farmakopeji. (1) Početkom nove ere kineski kirurg Hua T'o izvodio je operacije uz pomoć konopljine smole i vina kao anestetika. Nadalje, postoje dokazi da se konoplja u medicini koristila i u starom Egiptu, Indiji, Perzijskom carstvu, staroj Grčkoj i u Rimskom carstvu. Neke od ostalih zapisanih indikacija su glaukom, ublažavanje upala, lepra i gubitak apetita. Uporaba se nastavila kroz povijest, a biljka konoplje se prenosila s područja starih civilizacija na područja novih preko velikih povijesnih osvajača i kolonizatora te se do 19. stoljeća proširila po cijelom svijetu. Do 1850. marihuana, kao aktivni princip, je ušla u Farmakopeju Sjedinjenih Država (službeno javno tijelo za postavljanje standarda za sve lijekove na recept i lijekove bez recepta), u kojem je marihuana navedena kao lijek za brojne bolesti, uključujući: neuralgiju, tetanus, tifus, koleru, bjesnoću, dizenteriju, alkoholizam, ovisnost o opijatima, antraks, gubu, inkontinenciju, giht, konvulzivni poremećaj, tonzilitis, ludilo, prekomjerno menstrualno krvarenje i krvarenje iz maternice, između ostalog. (2)

1.2. Sastav i aktivni principi konoplje

1.2.1. Kemijski sastav konoplje

Biljka konoplje je jedna od najistraživanijih biljaka na svijetu. Tako velik interes pojavio se zbog njezine višenamjenske primjene. Za iskorištavanje ove biljke jednako su

zainteresirani farmaceutski sektor, ali i druge industrije poput građevinske, tekstilne i agrokulture. Rezultat dugog i iscrpnog istraživanja je otkriće više od 500 kemijskih spojeva u biljci konoplje. Pronađene su skupine kemijskih spojeva poput flavonoida, alkaloida, vitamina, ugljikovodika, masnih kiselina, aminokiselina itd. Ipak, najvažniji od njih su kanabinoidi, posebno tetrahidrokanabinol (THC) koji je ujedno i glavna aktivna tvar. Kanabinoidi su definirani kao grupa spojeva s 21 ugljikovim atomom koji su tipični za *C. sativa* uključujući njihove karboksilne kiseline, analogne spojeve i produkte transformacije. Ostali važni kanabinoidi su kanabidiol (CBD) i kanabinol (CBN). (3) Od ostalih kemijskih spojeva valja izdvojiti terpene i terpenoide. Terpeni su kemijski spojevi zbog kojih konoplja ima specifičan miris i okus te ih je analiza u konoplji do danas pronađeno više od 100. Većina njih je inače široko rasprostranjena u prirodi, no smatra se da bi količina i sastav terpena u biljci konoplje mogla imati ključno djelovanje u moduliranju nekih neželjenih učinaka THC –a kao što je umanjeње kratkotrajnog pamćenja ili anksioznosti. Osim toga, imaju i vlastite farmakološke učinke, mogu djelovati kao analgetici ili antibiotici te se smatra da uz kanabinoide nisu jedina skupina kemijskih spojeva s mogućim farmaceutskim učincima. Budući da terapijske vrijednosti mnogih drugih komponenata nikada nisu bile pravilno opisane, neki znanstvenici smatraju konoplju „zapostavljenom farmakološkom riznicom“. (4)

1.2.2. Kanabinoidi – aktivni principi konoplje

Kanabinoidi su najvažniji aktivni spojevi u biljci konoplje. Kemijski spadaju u grupu terpenofenolskih spojeva te se definiraju kao grupa spojeva s 21 ugljikovim atomom, a u skupinu spadaju i produkti njihove transformacije, analogni spojevi te karboksilne kiseline.

Do danas je otkriveno i opisano oko 70 kanabinoida. Prvi izolirani kanabinoid je kanabinol. Otkrio ga je Wood još 1899. godine u ekstraktu ulja konoplje. Godine 1930.

njegova kemijska struktura je definirana te se pretpostavlja da je glavna aktivna tvar konoplje odgovorna za psihoaktivni učinak. Zatim je, 1963.g. otkriven kanabidiol, da bi već sljedeće godine, 1964. godine dr. Raphael Mechoulam, profesor medicinske kemije na Hebrejskom sveučilištu u Jeruzalemu, prvi identificirao delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), kao glavnu psihoaktivnu komponentu konoplje. (5) Dr. Mechoulam je također osoba koja je prva sintetizirala THC te definirala kanabinoide. Od tada dolazi do rapidnog zanimanja znanstvenika za proučavanjem farmakoloških i kemijskih svojstava THC – a i drugih kanabinoida.

Kanabinoidi se nalaze u svim dijelovima biljke konoplje osim sjemena. Tragovi kanabinoida na sjemenju su najčešće rezultat kontaminacije s nekog drugog djela biljke. Sastav kanabinoida je isti u svim dijelovima, jedina razlika među pojedinim dijelovima je razina koncentracije kanabinoida. Tako je koncentracija najniža na stabljici, zatim slijede listovi, a najvišu koncentraciju nalazimo u smoli na površini cvjetova konoplje. Smola je izlučevina sitnih žljezdanih dlaka tzv. trihoma čija je koncentracija najveća upravo na cvjetovima konoplje. Može ih se naći na muškim cvjetovima, ali su koncentriraniji na ženskim te je to razlog zastupljenijeg uzgoja ženske biljke konoplje. Trihomi su dio biljke u kojima se biosintetizira najveći udio kanabinoida.

Neutralni kanabinoidi, poput THC-a i CBD-a, ne pojavljuju se u značajnim koncentracijama u biljkama. Javljaju se u obliku kiselina prekursora tetrahidrokanabinolske (THCA), kanabidiolske (CBDA) i kanabinolske (CBNA) kiseline. Sve kiseline potiču od istog kemijskog prekursora, kanabigerolske kiseline (CBGA) koja pak nastaje kondenzacijom olivetolne kiseline (poliketid) i geranil difosfata (terpen). (6) Gledano s kemijskog aspekta, kiseline prekursori kanabinoida su molekule koje sadrže vrlo nestabilni supstituent –COOH koji se neenzimskom toplinskom dekarboksilacijom odnosno izlaganjem svjetlu ili toplini

pušenjem ili pečenjem lako pretvara u CO₂ (7). Tako iz THCA nastaje THC, iz CBDA nastaje CBD te iz CBNA nastaje CBN. Zanimljiva je činjenica da postoje kemijski i fizikalni procesi koji kanabinoidima mijenjaju izgled i svojstva. Inače, taj proces se u kemiji naziva degradacija. Tako se vanjskim utjecajem (najčešće UV zračenjem) može utjecati na sintezu pojedinih kabaninoida. Degradacijom se primjerice THC pretvara u CBN i tako nastaje najveći dio ukupnog CBN-a. Ovo je vrlo bitno jer CBN ima puno manji psihotropni učinak nego THC. To nam ukazuje da postoje vrlo nepredvidivi procesi koji u promjenjivim uvjetima kultivacije, skladištenja i prijevoza medicinske konoplje mogu utjecati na sastav njezinih aktivnih tvari, a time i mijenjati njezine farmakološke učinke što svakako otežava proizvodnju lijeka sa zadovoljavajuće standardiziranim i predvidivim učinkom na pojedinca koji ga koristi. Upravo zato je bitno da se pronađe osjetljiva analitička metoda za kvantificiranje koncentracija kiselina prekursora i neutralnih kanabinoida u njihovoj složenoj matrici. (8)

1.2.2.1. Delta-9-tetrahidrokanabinol (THC)

THC je najvažniji psihoaktivni spoj konoplje. Otkriven je 1964. godine te od tada raste interes za njegovim farmakološkim utjecajima. Glavni način primjene THC- a je pušenje čime se njegova kiselina, prekursor THCA dekarboksilira u THC. Djeluje na CB-1 i CB- 2 receptore endokanabinoidnog sustava te modulira fiziološke procese kao što su bol, pamćenje, upala i kognitivne funkcije. Metabolizira se putem jetrenih citokrom oksidaza, CYP2C9 i 3A4. Primarni aktivni metabolit je 11-hidroksi THC (11-OH THC), a inaktivirani metabolit je THC-karboksilna kiselina (THC-COOH). Nakon metabolizma, THC se uglavnom izlučuje kao hidroksilirani i karboksilirani metabolit putem fecesa (65 posto) i mokraće (20 posto). Iako je teško izmjeriti, poluvijek eliminacije THC-a je spor, u rasponu od 25 do 36 sati (9). Dugotrajan poluvijek eliminacije vjerojatno je posljedica sporog oslobađanja iz odjeljaka za pohranu

lipida i enterohepatičke cirkulacije. Poluvijek eliminacije duži je kod redovitih korisnika kanabisa.

1.2.2.2. Kanabidiol (CBD)

CBD je još jedan kanabinoid za kojeg se u posljednje vrijeme pojavila velika zainteresiranost zbog farmakoloških učinaka. On je i prvi otkriven kanabinoid još 1940. godine. Kao i svi drugi, djeluje na endokanabinoidni sustav, no vezanje CBD-a i njegovih analoga za kanabinoidne receptore CB-1 i CB-2 čini se zanemarivim te je čak dokazano da na CB receptorima na mozgu miševa i CB 2 receptorima na membranama ljudskih stanica djeluje kao antagonist. (10) Stoga je djelovanje CBD-a upravo suprotno od djelovanja THC-a. Nije psihoaktivan te čak smanjuje neke neželjene učinke uzimanja prevelikih doza THC-a.

1.2.2.3. Kanabinol (CBN)

Kanabinol (CBN) je neenzimski nusprodukt degradacije THC-a i najčešće je artefakt pronađen nakon duljeg skladištenja, osobito na višim temperaturama. Blago je psihoaktivan, u odnosu na THC održava oko 25% potencije. Može biti sedativ, antikonvulziv u studijama na životinjama i ljudima, te je pokazao značajna svojstva povezana s protuupalnim, antibiotskim i anti-MRSA djelovanjem. (11)

1.3. Mehanizam djelovanja konoplje/kanabisa

Godinama je bio nepoznat mehanizam djelovanja konoplje na mozak. Postojale su različite teorije, a najzastupljenija je bila teorija djelovanja kanabinoida na temelju njihove lipofilnosti. Pretpostavljalo se da zbog lipofilnosti mijenjaju fluidnost i strukturu staničnih

membrana u mozgu i tako stvaraju psihoaktivni učinak. Nakon otkrića THC-a javilo se široko zanimanje za analizu njegovog farmakološkog utjecaja te je 1990-ih otkriven endokanabinodni sustav. To je naziv za kanabinoidne receptore i njihove prirodne ligande u ljudskom organizmu, najviše u mozgu. Postoje dvije vrste kanabinoidnih receptora, CB-1 (izoliran 1990. godine) i CB-2 (izoliran 1993. godine). (12) Osim razlike u slijedu aminokiselina, razlikuju se u signalnim mehanizmima, distribuciji tkiva i osjetljivosti na određene agoniste i antagoniste koji pokazuju izrazitu selektivnost za jedan ili drugi tip receptora (13). Aktivacija kanabinoidnih receptora uzrokuje inhibiciju adenilat ciklaze, čime se inhibira pretvorba ATP-a u ciklički AMP (cAMP). Uočeni su i drugi učinci, npr. interakcija s određenim ionskim kanalima. CB-1 receptori se uglavnom nalaze na neuronima u mozgu, leđnoj moždini i perifernom živčanom sustavu, ali su prisutni i u određenim perifernim organima i tkivima, među kojima su endokrine žlijezde, leukociti, slezena, srce i dijelovi reproduktivnog, mokraćnog i gastrointestinalnog trakta. Visoko su eksprimirani u bazalnim ganglijima, malom mozgu, hipokampusu i dorzalnim primarnim aferentnim regijama leđne moždine, što odražava važnost kanabinoidnog sustava u kontroli motornog sustava, obradi pamćenja i modulaciji boli, dok njihova ekspresija u moždanom deblu je vrlo niska, što može objasniti nisku prevalenciju akutnih smrtnih slučajeva povezanih s kanabisom, npr. zbog depresije disanja ili srčane akcije. CB-2 receptori nalaze se uglavnom u imunološkim stanicama, među kojima su leukociti, slezena i krajnici.(14) Jedna od funkcija CB receptora u imunološkom sustavu je modulacija oslobađanja citokina. Stoga su selektivni agonisti CB-2 receptora postali sve više istraživana meta za terapijske primjene kanabinoida, među njima i analgetsko, protuupalno i antineoplastično djelovanje. (15) Postoji sve više dokaza da postoje i drugi tipovi i posebni podtipovi kanabinoidnih receptora u mozgu i na periferiji, no

za sada ova dva receptora ostaju glavna ciljna molekula za postizanje farmakoloških utjecaja konoplje.

Nakon identifikacije kanabinoidnih receptora uslijedilo je otkrivanje endogenih liganada za te receptore, nazvanih endokanabinoidi. Endokanabinoidi djeluju kao neurotransmitori ili neuromodulatori. Do danas je otkriveno 5 endokanabinoida od kojih su najistraživaniji prva dva otkrivena, arahidonoil-etanolamin (anandamid) i 2 arahidonoil glicerol (2-AG). Sintetiziraju se "*on demand*", cijepanjem membranskih lipidnih prekursora i oslobađaju se iz stanica. Nakon oslobađanja, brzo se deaktiviraju unosom u stanice i metaboliziraju. (16) Anandamid primarno djeluje na CB-1, a 2-AG na CB-2 receptore.

1.3.1. Mehanizam djelovanja THC-a

THC spada u skupinu biljnih kanabinoida te kao prirodni egzogeni ligand aktivira kanabinoidne receptore i tako ostvaruje svoj farmakološki učinak. Ispitivanje farmakoloških mehanizama THC-a potvrđuje njegovu vezanost za kanabinoidne receptore CB-1 i CB-2 s djelomičnim agonističkim djelovanjem. CB-1 receptor je prisutan u velikoj gustoći na presinaptičkoj razini neuronskih sinapsi, gdje njegova stimulacija aktivira kalijeve kanale te inhibira kanale ovisne o kalciju, što rezultira inhibicijom oslobađanja neurotransmitera. Čak i samo djelomično agonističko djelovanje THC-a na CB-1 receptorima može modulirati brojne neurotransmitterske sustave, što može biti izvor njegovih psihoaktivnih i analgetskih učinaka. (17) Aktivacija CB-2 receptora inhibira adenilil ciklazu i THC kao djelomični agonist ovih receptora ima protuupalne učinke. Rezimiramo li farmakodinamska svojstva THC-a tj. činjenicu da se veže za oba glavna receptora endokanabinoidnog sustava, možemo zaključiti da ostvaruje učinak na širok spektar organa i organskih sustava. Psihološki efekti THC-a obično se opisuju kao osjećaj zadovoljstva i opuštenosti, ali i povremenih napadaja panike ili

anksioznosti. Djeluje na cirkulaciju, može izazvati tahikardiju i povećati minutni volumen uz povećan rad srca i potrebu za kisikom (18). Također može izazvati perifernu vazodilataciju i ortostatsku hipotenziju. Ima širok raspon djelovanja u središnjem živčanom sustavu. Mnogi od tih učinaka su nejasnog mehanizma, no opisuju se učinci poput miorelaksacije, interakcije s neurotransmitorima GABA-om, glutamatom i dopaminom (19) te neuroprotektivnost, inhibicijom hiperprodukcije glutamata, ulaska kalcija u stanice te anti oksidativnim svojstvima. (20) Također, utječe na apetit tako što ga povećava, stimulira rast i formiranje kosti (21), pokazuje antineoplastične učinke (22), inhibira crijevnu peristaltiku i pražnjenje želuca (23), djeluje na imunološki sustav, te na fertilitet (u muškaraca smanjuje broj spermija bez utjecaja na pokretljivost). (24)

1.4. Zloupotreba konoplje/kanabisa

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), 147 milijuna ljudi, ili 2,5 posto svjetske populacije, koristi kanabis, što ga čini najraširenijom zabranjenom tvari na svijetu. (25) Republika Hrvatska ne zaostaje za ovim prosjekom, čak suprotno, prema istraživanju „Zloupotreba sredstava ovisnosti u općoj populaciji Republike Hrvatske“ (2011.), kanabis je bio najkorištenija ilegalna droga s prevalencijom od 15,6% na 4.756 ispitanika. Spada u grupu halucinogenih droga. Najčešći načini uzimanja kanabisa su inhalacija (pušenje) i ingestija putem hrane. Inhalacijom se psihoaktivni učinak postiže vrlo brzo, nakon svega par udisaja, vrhunac postiže nakon 15-30 minuta od inhalacije, a ukupan učinak traje 2-3 sata. S druge strane, ingestijom putem hrane učinak se postiže nešto kasnije, nakon 30 minuta, a traje 3-6 sata. Rekreativna zloupotreba kanabisa radi postizanja psihoaktivnih učinaka često može rezultirati štetnim učincima jer ne postoji jasno razgraničenje između doza koje postižu simptome koje želi korisnik kanabisa i štetnih učinaka. U adolescenata i odraslih, inhalirane

doze od 2 do 3 mg THC-a i unesene doze od 5 do 20 mg THC-a smanjuju pažnju, koncentraciju, kratkoročno pamćenje i izvršno funkcioniranje (26). Ozbiljnije nuspojave mogu se pojaviti pri dozama većim od 7,5 mg/m² THC-a, uključujući mučninu, posturalnu hipotenziju, delirij, napade panike, anksioznost i miokloničko trzanje (27). Akutna psihoza je također povezana s upotrebom proizvoda veće snage, odnosno proizvoda od kanabisa s većom koncentracijom THC-a. Dugotrajna zlouporaba kanabisa ima kronične posljedice. Stvara se tolerancija i ovisnost te mogućnost javljanja fenomena suzdržanja pri prestanku konzumacije. Kognitivne funkcije poput kratkotrajnog i dugotrajnog pamćenja mogu biti poremećene još dugo vremena nakon prestanka konzumacije. Također, kronična zlouporaba stvara rizike vezane za kardiovaskularni i respiratorni sustav. Povezana je s povećanom incidencijom infarkta te kroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Rizik za pojavu respiratornih karcinoma ostaje nejasan. Bio je povezan s povećanom incidencijom raka pluća i nekoliko karcinoma gornjeg respiratornog trakta, međutim, povezanost je nestala nakon dodatne statističke analize drugih čimbenika rizika kao što je pušenje cigareta. Obzirom na korelaciju nastanka karcinoma uz pušenje običnih cigareta i pušenje kanabisa rezultati ostaju nejasni. (28)

1.5. Medicinska primjena konoplje/kanabisa

1.5.1. Lijekovi na tržištu i njihov sastav

Na svjetskom tržištu trenutno je registrirano nekoliko lijekova na bazi konoplje i kanabinoida različitih sastava i indikacija, od kojih su u većini zemalja članica Europske Unije registrirani nabixomol, dronabinol, nabilon i kanabidiol, a u Republici Hrvatskoj samo

kanabidiol. Jedini od navedenih lijekova koji je odobren na razini cijele Europske Unije od strane EMA-e (European Medicines Agency) je kanabidiol (Epydolex®). (29-33)

1.5.1.1. Nabixomol (Sativex®)

Nabixomol je ekstrakt medicinske konoplje sastava: 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD u 100 µL (+0,04 g etanola). Na tržištu postoji u obliku spreja za oralnu i mukoznu primjenu. Maksimalno dnevno doziranje je 12 aplikacija odnosno 32,4 mg THC + 30,0 mg CBD. Indiciran je za liječenje boli u bolesnika s malignom bolešću i spasticiteta kod multiple skleroze. (34)



Slika 2. Sativex®

Izvor: dinafem.org (Internet), dostupno na: <https://www.dinafem.org/en/blog/sativex-first-cannabis-based-drugs-globally-standardised/>

1.5.1.2. Dronabinol (Marinol®)

Dronabinol je sintetski dobiven THC koji je na tržištu dostupan u obliku kapsula od 2,5 mg, 5,0 mg i 10 mg THC-a po kapsuli. Maksimalna pojedinačna doza je 15mg/m² (oko 25 mg), a maksimalna dnevna doza je 100-150 mg. Indiciran je za liječenje anoreksije i kaheksije u HIV/AIDS bolesnika i mučnine u bolesnika s malignom bolesti. (35)



Slika 3. Marinol®

Izvor: herb.co (Internet), dostupno na: <https://herb.co/guides/marinol-vs-thc-whats-difference/>

1.5.1.3. Nabilon (Casemet®)

Nabilon je sintetski kanabinoid. Na tržištu je dostupan u obliku kapsula koje sadržavaju 1 mg nabilona. Maksimalno dnevno doziranje je 6 mg. Indiciran je za liječenje mučnine u bolesnika s malignom bolesti. (36)



Slika 4. Casemet®

Izvor: prescriptiongiant.com (Internet), Dostupno na:

<https://prescriptiongiant.com/product/cesamet-generic-nabilone/>

1.5.1.4. Kanabidiol (Epidiolex®)

Epidiolex je 99 % ekstrakt CBD-a. Na tržištu postoji samo u obliku kapi za oralnu primjenu. Preporučena maksimalna dnevna doza Epidiolex je 20 mg / kg dnevno. Indiciran je

za liječenje rezistentnih epileptičkih napadaja u Dravetovu sindromu i Lennox-Gastaut sindromu. (37)



Slika 5. Epidyolex®

Izvor: [epidiolex.com](https://www.epidiolex.com/epidiolex-results) (Internet), dostupno na: <https://www.epidiolex.com/epidiolex-results>

2. Cilj istraživanja

Cilj ovog rada bio je istražiti klinička istraživanja vezana uz medicinsku primjenu kao i regulatorni okvir medicinske primjene konoplje u Republici Hrvatskoj i svijetu.

3. Materijal i metode

Učinjen je pregled dostupne literature korištenjem baza podataka Pubmed te izvora sa službenih stranica HALMED-a EMA-e i SZO.

4. Rezultati

4.1. Klinička istraživanja medicinske konoplje

4.1.1. Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je kronična neurološka bolest autoimunog porijekla koja zahvaća i oštećuje središnji živčani sustav i pogađa 2,3 milijuna ljudi diljem svijeta (38).

Gubitak mijelinske ovojnice (demijelinizacija) dovodi do ozbiljnog oštećenja prijenosa živčanih signala između mozga i leđne moždine. MS je karakterizirana simptomima spastičnosti, mišićnih grčeva, tremora, disfunkcije mokraćnog mjehura, neuropatske boli, dizatrije, i nekim intelektualnim problemima, uključujući poremećaje pamćenja. Provedeno je nekoliko kliničkih studija kako bi se istražili učinci kanabisa na ublažavanje ovih simptoma u bolesnika s MS-om. Promatrani lijekovi bili su naboksimol, dronabinol i nabilon. Za naboksimol je dokazano da njegova primjena značajno poboljšava simptome spastičnosti, boli i problema sa spavanjem. Ima manji učinak na ublažavanje disfunkcije mokraćnog mjehura te povoljne, ali statistički beznačajne učinke na zdravstveno povezanu kvalitetu života bolesnika (engl. Health-related Quality of Life –HRQoL). Za dronabinol je dokazano da je visoko efektivan u liječenju kronične boli u bolesnika s MS-om i da pokazuje značajno poboljšanje simptoma nesаницe. Analiza učinka na druge simptome uopće ne pokazuje značajno poboljšanje ili je ono statistički beznačajno. Nabilon ima povoljne učinke u poboljšavanju najčešćih simptoma MS-a, uključujući spastičnost, bol, disfunkciju mokraćnog mjehura i HRQoL. Nema značajnih učinaka na tremor, a učinak na nesanicu i na trajnu nesposobnost nije dovoljno istražen. (39)

4.1.2. Maligne bolesti

Broj osoba oboljelih od malignih bolesti u stalnom je porastu, što je u najvećoj mjeri rezultat povećanog očekivanog trajanja života i većeg broja osoba koje dosižu godine života u kojima se maligne bolesti češće pojavljuju. Svjetska zdravstvena organizacija predviđa da će se globalno broj oboljelih povećati sa 18 milijuna u 2018. godini na 29,5 milijuna u 2040. godini, dok će broj umrlih porasti sa 9,5 milijuna na 16,4 milijuna godišnje. (40) Klinička slika malignih bolesti zavisi o zahvaćenom organu i proširenosti bolesti. Značajna je bol i gubitak tjelesne mase koji može dovesti do kaheksije, odraz opsežnog gubitka masnog tkiva i

skeletnih mišića. Terapijske mogućnosti malignih bolesti brzo napreduju, a obuhvaćaju kirurško odstranjenje, kemoterapiju, radioterapiju i imunoterapiju. Terapija malignih bolesti veže se uz brojne nuspojave. Medicinska uporaba konoplje u terapiji malignih bolesti usmjerena je upravo na mučninu i povraćanje povezanih s kemoterapijom te na bol i kaheksiju povezanih s malignim bolestima.

4.1.2.1. Mučnina i povraćanje povezani s kemoterapijom

Mučnina i povraćanje je jedna od najčešćih nuspojava kemoterapije s incidencijom od 75-77%. (41) Može dovesti do depresije, tjeskobe i osjećaja bespomoćnosti, niže kvalitete života te utjecati na pridržavanje kemoterapije. Godine 1970., započela su klinička istraživanja učinka medicinske konoplje na ovu nuspojavu kemoterapije. Antiemetički učinak kanabinoide se ostvaruje sprječavanjem proemetičkog djelovanja dopamina i serotonina. Lesley i suradnici u meta analizi uspoređuju učinak kanabinoide s placeboom i konvencionalnim antiemetičicima. Analizirano je sveukupno 23 usporedne studije od kojih je u 9 uspoređen učinak kanabinoide s placeboom, a u ostalih 14 s ostalim konvencionalnim antiemetičicima, najviše s proklorperazinom (11), metoklopramidom (2), domperidonom (1) i klorpromazinom (1). U dvije studije uspoređena je istovremena primjena kanabinoide i konvencionalnog antiemetika s monoterapijom antiemetikom. Testirana su dva kanabinoidna lijeka, nabilon u 12 studija i dronabinol u 11 studija. Doziranje je bilo varijabilno i različito za pojedine studije. Kanabinoidi su bili vrlo učinkoviti. U usporedbi s placeboom, sudionici koji su primali kanabinoide imali su pet puta veću vjerojatnost da će prijaviti potpuni izostanak povraćanja, a tri puta veću vjerojatnost da će prijaviti potpunu odsutnost mučnine i povraćanja. Sudionici su se povlačili iz studija najčešće zbog prijavljenih nuspojava kanabinoide. Od svih zabilježenih nuspojava kanabinoide jedina koja je imala dokaz o razlici između kanabinoide i placeboa bio je osjećaj uznemirenosti. Općenito, postojali

su slabi dokazi da su sudionici preferirali kanabinoide u odnosu na placebo. Usporedbom kanabinoida i konvencionalnih antiemetika nije dokazan statistički značajan dokaz o boljoj učinkovitosti jednih ili drugih lijekova. Dokazano je da su se sudionici pri uporabi kanabinoida tri do četiri puta češće povlačili iz studija zbog prijavljenih nuspojava. Najčešće su to bile omaglica, osjećaj uznemirenosti, sedacija i vrtoglavica. Suprotno, postoje dokazi da su sudionici više preferirali korištenje kanabinoida od korištenja konvencionalnih antiemetika. Iako su potrebna još brojna istraživanja, u studijama je dokazano da istovremena primjena kanabinoida i konvencionalnih antiemetika smanjuje mučninu i povraćanje te da se nuspojave ne razlikuju od onih povezanih s monoterapijom konvencionalnim antiemeticima. Lijekovi na bazi kanabisa mogu biti korisni za liječenje refraktorne mučnine i povraćanja izazvane kemoterapijom. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja koja bi donijela zaključke o učinku kanabinoida za liječenje nuspojava novih protokola kemoterapije i usporedba s novim antiemeticima, antagonistima 5-HT3 i NK1 receptora. (42)

4.1.2.2. Kronična bol povezana s malignim bolestima

Bol povezana s malignim bolestima često je najzahtjevniji simptom za liječenje. Ova vrsta boli može biti uzrokovana samim rastom kancerogenog tkiva ili može biti sekundarna uz liječenje maligne bolesti. Prevalencija boli je čak 80% u pacijenata s uznapredovalim stadijem maligne bolesti, dok čak trećina preživjelih od maligne bolesti također javlja simptome. Time spada među najizraženije simptome povezane s malignom bolesti. Unatoč brojnim mogućnostima analgetske terapije, liječenje je i dalje teško te nekada čak i nedostižno. Analgetski učinak kanabinoida poznat je još iz doba stare kineske kulture, no tek u zadnjem desetljeću objavljene su brojne kliničke studije s ciljem istraživanja moguće primjene kanabinoidnih lijekova u farmakoterapiji boli povezane s malignim bolestima. Provedena su istraživanja na ekstraktu THC-a i nabixomolu. Jedna multicentrična, dvostruko

slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana studija uključivala je 177 bolesnika s malignom bolesti sa simptomima boli koja ne prolazi na opioide. Na početku istraživanja samostalno su procijenili bol na numeričkoj skali. Zatim su dva tjedna uzimali ekstrakt THC-a ili nabixsomol. Lijekove su prvih tjedan dana dozirali samostalno nakon čega su ostatak istraživanja aplicirali dozu koju su si sami odredili na polovici studije. Dokazano je značajno poboljšanje simptoma u pacijenata koji su uzimali nabixsimol, dok u pacijenata koji su uzimali ekstrakt THC-a nije dokazano signifikantno poboljšanje simptoma. (43) Druga studija bila je fokusirana na učinak nabixsimola. Pacijenti su bili podijeljeni u četiri skupine. Jedna skupina je dobivala placebo, a druge niske, srednje ili visoke doze nabixsimola. Dokazano je da su niske i srednje doze nabixsimola sigurne i da značajno ublažavaju simptome. Visoke doze nisu bili sigurne niti su ublažavale simptome. (44)

4.1.3. HIV/AIDS

Stimulacija apetita u bolesnika s HIV/AIDS-om istraživana je četiri studije i uključivalo je 255 sudionika. (45-48) U svim studijama lijek izbora bio je dronabinol. U tri studije uspoređivan je s učinkom placeba od kojih je u jednoj primjenjivan zajedno sa pušenjem kanabisa, a u zadnjoj studiji uspoređivan je učinkom megesterol acetatom, lijekom koji se koristi u liječenju anoreksije i kaheksije. Postoje dokazi da je dronabinol povezan s povećanjem tjelesne mase u usporedbi s placebom, dok su dokazi o povećanju apetita, dobivenom masnom tkivu, smanjenoj mučnini i boljem općem stanju postojani, ali ograničenog značaja. Niti jedan ovih učinaka nije dokazan sa statističkim značajem. Međutim, studija koja je uspoređivala istodobnu primjenu dronabinola i pušenja kanabisa sa učinkom placebom dokazala je statistički značajno povećanje tjelesne mase. Zadnja studija koja je uspoređivala učinak dronabinola i megesterol acetata pokazala je da megesterol acetat

ima bolji učinak na povećanje tjelesne mase i da ko-terapija dronabinola i megestrol acetata ne dovodi do dodatnog povećanja tjelesne mase.

4.1.4. Epilepsija

Od epilepsije boluje 65 milijuna ljudi diljem svijeta. Karakterizirana je ponavljajućim napadajima, a obuhvaća i višestruke poremećaje uzrokovane različitim etiologijama, uključujući genetske sindrome, moždani udar, infekcije i traumatske ozljede mozga. (49) Nedavni Cochrane pregled procijenio je 4 primarna klinička ispitivanja kako bi se ispitala učinkovitost medicinskog Cannabisa u kontroli napadaja. Dvije od ovih studija pokazale su djelomični antikonvulzivni učinak CBD-a (50,51), dok dvije nisu pokazale značajan učinak. (52,53) Jedna studija ispitala je učinak lijeka Epidolex (99% CBD) u 137 pacijenata s ranim nastupom teških epileptičkih napadaja. Najčešći entiteti su bili Dravetov i Lennox-Gastaut sindrom. Lijek Epidolex bio je nadodan na postojeću terapiju antiepileptika pacijenata koja je u prosijeku sadržavala 3 lijeka. Nakon 12 tjedana korištenja terapije pokazano je prosječno smanjenje učestalosti konvulzivnih i nekonvulzivnih napadaja za 54% i samo konvulzivnih za 51%. U pacijenata s Dravetovim sindromom, CBD je smanjio učestalost konvulzivnih napadaja za 53%, a 16% pacijenata do 12. tjedna nije imalo niti jedan konvulzivni napadaj. Učestalost atoničnih napadaja u 12. tjednu među pacijentima s Lennox-Gaustaut sindromom smanjena je za 52%. Nuspojave je prijavilo 10% pacijenata, a uključivale su somnolenciju (21%), dijareju (17%), malaksalost (17%) i smanjen apetit (16%). U istraživanju su zaključili da je CBD smanjio učestalost napadaja koji su bili rezistentni na višestruku terapiju antiepileptika i da je općenito podnošljivost bila bolja. (54)

4.1.5. Ostale bolesti

Postoji još niz bolesti za čiju se primjenu istražuje učinak lijekova na bazi kanabinoida, ali za koje još uvijek nema dovoljno dokaza kliničkog poboljšanja pri korištenju te je potreban nastavak i veći broj istraživanja. Posebno se ističu bolesti iz skupine neuroloških oboljenja poput koreje u Huntingtonovoj bolesti, Tourette sindrom, cervikalna distonija i levodopom inducirana diskinezija u Parkinsonovoj bolesti i bolesti iz skupine psihijatrijskih oboljenja poput anksioznih poremećaja, depresivnih poremećaja, poremećaja spavanja u PTSP- u, psihoze te shizofrenije. (55)

4.2. Političko pravni aspekti primjene konoplje/kanabisa u Hrvatskoj i svijetu

4.2.1. Odobrene indikacije u Republici Hrvatskoj

U siječnju 2015. godine osnovano je povjerenstvo za analizu i preporuke primjene indijske konoplje i kanabinoida u medicinske svrhe. Povjerenstvo je donijelo odluku temeljem koje je Ministarstvo zdravstva izmijenilo i dopunilo Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept (NN 107/2015) kojim je u RH omogućeno propisivanje i primjena lijekova na bazi konoplje, u svrhu ublažavanja tegoba :

1. Spasticiteta u multiploj sklerozi
2. Boli u bolesnika s malignom bolesti
3. Mučnine u bolesnika s malignom bolesti koji primaju emetogenu terapiju
4. Kaheksije/anoreksije u HIV/AIDS bolesnika
5. Rezistentnih epileptičkih napadaja u Dravetovu sindromu

Lijekovi na bazi konoplje i kanabinoida pridodaju se drugim medicinskim indiciranim lijekovima kao *add on* terapija te se ne preporučuje ukidanje drugih oblika liječenja. Primjenu lijekova preporučuje liječnik specijalist, a na njegovu preporuku propisuje obiteljski liječnik, trošak snosi pacijent te se recept izdaje na maksimalno 30 dana s ukupnom količinom prepisanog THC-a do 7,5 g.

Također, predloženo je da se pomno prati potencijal kanabisa u liječenju teškog poremećaja spavanja kod osoba s PTSP-om. (56)

4.2.2. Medicinska primjena konoplje u svijetu

Sedamdeset zemalja širom svijeta legaliziralo je korištenje nekog oblika konoplje za medicinsku primjenu. Zakonske regulative se razlikuju u većini zemalja. U nekim zemljama zakonski je omogućeno upotrebljavati samo lijekove na bazi konoplje te se dostupnost lijekova na tržištu raznih zemalja razlikuje, u nekima su dostupni lijekovi s većom koncentracijom THC-a i lijekovi na bazi samo CBD-a, a u drugima samo na bazi CBD-a. S druge strane postoje i zemlje u kojima je osim medicinske primjene konoplje zakonski legalna i primjena konoplje svim odraslim osobama. Također, bitna razlika između država u kojima je legalizirana primjena konoplje u medicinske svrhe je i dostupnost proizvoda lijekova na bazi konoplje u ljekarnama i njihovo propisivanje za liječenje medicinskih indikacija od strane liječnika. (57)

Zemlje Sjeverne Amerike su najnaprednije zemlje na svijetu po pitanja korištenja konoplje u medicinske svrhe. U Kanadi je 2018. godine donesen zakon „*Cannabis Act*“ kojim je u cijeloj zemlji dozvoljeno i regulirano korištenje i proizvodnja svih oblika konoplje. (58) Medicinska primjena započela je puno ranije, no ovim zakonom je zabilježila veliki porast među bolesnicima. Prema podacima iz 2021. godine u Kanadi je prijavljeno 313 273 bolesnika koji su se liječili nekim oblikom pripravka na bazi konoplje. (57) Dostupna su dva

lijeka, nabixomol i nabilon, a indikacije su mučnina i povraćanje povezani s kemoterapijom u pacijenata s malignim bolestima, bol u palijativnim bolesnicima, anoreksija povezana s AIDS-om, neuropatska bol, bol u bolesnika s malignim bolestima, spasticitet u multiploj sklerozi. Osim ovih lijekova dostupni su i pripravci ulja te osušeni cvjetovi konoplje u različitim omjerima THC-a i CBD-a koje liječnici također mogu pripisati bolesnicima na korištenje. (59) Za ove pripravke nema službenih indikacija za korištenje već samo preporuke koje se odnose na različite bolesti, mučnina i povraćanje uzrokovane kemoterapijom, kaheksija, anoreksija, multipla skleroza, amiotrofična lateralna skleroza, ozljede i bolesti leđne moždine, epilepsija, bol te mnoge psihijatrijske bolesti. (60) U Sjedinjenim Američkim Državama zakonska regulativa primjene medicinske konoplje ili samog kanabisa je jedinstvena za pojedine savezne države. Tako, zavisno o saveznoj državi, bolesnici mogu biti kandidati za liječenje pripravcima na bazi kanabinoida u sljedećim bolestima: Alzheimerova bolest, amiotrofična lateralna skleroza (ALS), HIV/AIDS, Crohnova bolest, epilepsija i napadaji, glaukom, multipla skleroza i grčevi mišića, teška i kronična bol, teška mučnina ili povraćanje uzrokovano liječenjem raka. (61) Prema podacima iz 2021. godine, u SAD-u je prijavljeno 4,1 milijuna bolesnika koji su se liječili nekim oblikom pripravka na bazi konoplje. (57)

U Europi se po zakonskoj regulativi, dostupnosti i stopi korištenja konoplje u medicinske svrhe ističe Njemačka. Prema njemačkom zakonu od 2017. svakom liječniku je dopušteno propisivati lijekove na bazi kanabisa, uključujući i primjenu osušenih cvjetova. Ovisno i propisanom lijeku, zdravstveno osiguranje mora pokriti troškove terapije. (62) Prema podacima iz 2021. godine, u Njemačkoj je prijavljeno 84 247 bolesnika koji su se liječili nekim oblikom pripravka na bazi konoplje. (57) Pacijenti mogu imati pristup medicinskom kanabisu u obliku lijekova na bazi konoplje ili u obliku suhih cvjetova samo na recept i samo za ozbiljne bolesti, ako opće prihvaćena standardna terapija ne postoji ili ako postoji

razumna mogućnost da će medicinska konoplja imati pozitivan učinak na razvoj bolesti ili na ozbiljne simptome. (63)

Azija je poznata kao područje s najrestriktivnijim zakonima o proizvodnji i korištenju proizvoda na bazi konoplje. Danas i države Azije otvaraju vrata medicinskoj primjeni konoplje. Ona je dozvoljena u Izraelu, Libanonu, Tajlandu, Šri Lanci, Južnoj Koreji i na Filipinima. (57) Izrael posjeduje najrazvijeniju shemu medicinskog kanabisa izvan Sjeverne Amerike, s više od 0,6 % izraelskog stanovništva koje je registrirano kao korisnici medicinskog kanabisa. Indikacije za koje je dopušteno korištenje lijekova na bazi konoplje su mučnina i povraćanje zbog liječenja kemoterapijom, bol povezana s malignom bolešću, upalna bolest crijeva, neuropatska bol, fibromijalgija, kaheksija u pacijenata sa AIDS-om, multipla skleroza , Parkinsonova bolest , Touretteov sindrom, epilepsija , autizam i posttraumatski stresni poremećaj. (64)

5.Rasprava

Konoplja je biljka koja se u medicini upotrebljavala još od starih civilizacija. Nakon otkrića i izolacije njezinih aktivnih tvari započela su nova istraživanja njihovog farmakološkog učinka. Provedena su brojna istraživanja mogućnosti uporabe u terapiji nekih bolesti poput karcinoma, neuroloških oboljenja i AIDS-a. Na temelju tih istraživanja odobreno je korištenje medicinske konoplje i lijekova na bazi kanabinoida za liječenje mučnine i povraćanja u bolesnika s malignom bolesti koji primaju emetogenu terapiju, epileptičkih napadaja u Dravetovu sindromu, kaheksije i anoreksije u HIV/AIDS bolesnika, spasticiteta u multiploj sklerozi i kronične boli u bolesnika s malignom bolesti. U svijetu je registrirano nekoliko lijekova na bazi konoplje i kanabinoida. Različitih su sastava, oblika i indikacija. Iako postoji

preporučeno doziranje lijekova nuspojave su česte i predstavljaju prepreku njihovu korištenju u odobrenim indikacijama, ali i širem korištenju u budućnosti. Najčešće nuspojave su vrtoglavica, anksioznost, smanjena sposobnost koordinacije i suha usta. Konoplja je biljka koja je u mnogim svjetskim državama bila, a u nekima je još uvijek, na popisu ilegalnih supstanci za korištenje i prodaju. Činjenica da danas postoji mnogo država koje su potpuno legalizirale njezinu uporabu, ne samo za medicinske svrhe govori u prilog tome da bi u budućnosti globalno mogla imati veću i širu primjenu. Svakako su potrebna dodatna klinička istraživanja na velikom broju pacijenata, kako bi se ispitale mogućnosti dodatne terapijske primjene.

6. Zaključci

1. Medicinski učinci konoplje poznati su još iz kultura starih civilizacija
2. Aktivne tvari konoplje su kanabinoidi od kojih su glavne THC, CBD i CBN iako postoji još mnogo tvari koje imaju potencijala u korištenju za medicinske svrhe
3. Kanabinoidi svoj farmakološki učinak ostvaraju kao egzogeni kanabinoidi djelujući na endokanabinoidni sustav u čovjeka
4. Kliničkim istraživanjima dokazani su terapijski učinci konoplje te je medicinska upotreba lijekova na bazi konoplje i kanabinoida indicirana za liječenje mučnine i povraćanja u bolesnika s malignom bolesti koji primaju emetogenu terapiju, epileptičkih napadaja u Dravetovu sindromu, kaheksije i anoreksije u HIV/AIDS bolesnika, spasticiteta u multiploj sklerozi i kronične boli u bolesnika s malignom bolesti

5. Lijekovi na bazi konoplje i kanabinoida pridodaju se drugim medicinski indiciranim lijekovima kao *add on* terapija
6. Preporuke oko doziranja postoje, ali je ono vrlo individualno zbog čestih nuspojava
7. U Republici Hrvatskoj je zakonski dozvoljeno korištenje lijekova na bazi konoplje i kanabinoida, ali na tržištu ne postoji registriranih lijekova
8. Primjenu lijekova preporučuje liječnik specijalist, a na njegovu preporuku propisuje obiteljski liječnik, trošak snosi pacijent te se recept izdaje na maksimalno 30 dana s ukupnom količinom propisanog THC-a do 7,5 g
9. Lijekovi na bazi konoplje i kanabinoida pokazuju potencijal u mnogim drugim bolestima, ali su potrebna brojna i ekstenzivna klinička istraživanja

7. Sažetak

Konoplja (lat. *Cannabis*) je biljka čija je primjena u medicinske svrhe poznata stoljećima. Postoje dvije vrste ove biljke, *Cannabis sativa* i *Cannabis indica*. Prva se kroz dugu povijest koristila kao medicinski pripravak za liječenje brojnih bolesti. Zbog njezinog psihoaktivnog učinka koristila se i kao droga te je zbog toga bila na popisu supstancija čije je korištenje i prodaja ilegalno. Otkrićem njezinih aktivnih supstanci, kanabinoida THC-a, CBD-a i CBN-a, započelo je istraživanje njihovih farmakoloških učinaka kao i ponovno korištenje u terapijske svrhe. Aktivne tvari učinak ostvaraju putem endokanabinoidnog sustava u čovjeka. Dosada su provedena brojna klinička istraživanja koja su dokazala pozitivan učinak u liječenju neuroloških bolesti, karcinoma i HIV/AIDS-a. Odobrene su indikacije za korištenje u tim

bolestima te registrirani lijekovi na bazi konoplje i kanabinoida. Problem u širem korištenju predstavljaju nuspojave tih lijekova kao i njihovo doziranje koje je standardizirano, ali doze različito utječu na pojedine bolesnike te je nužna individualna prilagodba. Medicinska primjena lijekova na bazi konoplje i kanabinoida i dalje je predmet brojnih kliničkih istraživanja. Postoji terapijski potencijal u brojnim drugim bolestima, no rezultati učinka na velikom broju pacijenata i analiza doziranja su neophodni za odobrenje dodatnih indikacija.

8. Summary

Hemp (lat. Cannabis) is a plant whose use for medicinal purposes has been known for centuries. There are two species, Cannabis sativa and Cannabis indica. The first has long been used as a medicinal preparation for the treatment of many diseases. Due to its psychoactive effect, it was also used as a drug and was therefore on the list of substances whose use and sale is illegal. With the discovery of its active substances, the cannabinoids THC, CBD and CBN, research into their pharmacological effects as well as re-use for therapeutic purposes began. The active substances have an effect through the endocannabinoid system in humans. So far, numerous clinical studies have been conducted that have proven to have a positive effect in the treatment of neurological diseases, cancer and HIV / AIDS. Indications for use in these diseases have been approved and hemp and cannabinoid-based medicines have been registered. A problem in wider use is the side effects of these drugs as well as their dosage which is standardized, but the doses affect different patients differently and individual adjustment is necessary. The medical use of cannabis and cannabinoid-based drugs remains the subject of numerous clinical studies.

There is therapeutic potential in a number of other diseases, but the results of effects in a large number of patients and dosing analysis are necessary to approve additional indications.

9. Literatura

1. National Institute on Drug Abuse (NIDA),_Marijuana Research Findings: 1976, 1977; (Internet) Rockville, Maryland : U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute on Drug Abuse Dostupno na: https://books.google.hr/books/about/Marihuana_Research_Findings_1976.html?id=zZNqAA_AAMAAJ&redir_esc=y
2. Zuardi, Antonio. (2006). History of Cannabis as a Medicine: A Review. *Revista brasileira de psiquiatria* (São Paulo, Brazil : 1999). 28. 153-7. 10.1590/S1516-44462006000200015.
3. Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:757-764.
4. Hazekamp, Arno. (2007). Cannabis; extracting the medicine.
5. Mechoulam, R., & Hanus, L. (2000). A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and physics of lipids*, 108(1-2), 1–13. [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(00\)00184-5](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(00)00184-5)
6. Tahir, M. N., Shahbazi, F., Rondeau-Gagné, S., & Trant, J. F. (2021). The biosynthesis of the cannabinoids. *Journal of cannabis research*, 3(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00062-4>

7. Tan, Z., Clomburg, J. M., & Gonzalez, R. (2018). Synthetic Pathway for the Production of Olivetolic Acid in *Escherichia coli*. *ACS synthetic biology*, 7(8), 1886–1896. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.8b00075>
8. Wang M, Wang Y-H, Avula B, Radwan MM, Wanas AS, Antwerp J v, Parcher JF, ElSohly MA, Khan IA. Decarboxylation study of acidic cannabinoids: A novel approach using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography/photodiode array-mass spectrometry. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):262–71.
9. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:327.
10. D. McHugh, C. Tanner, R. Mechoulam, R. G. Pertwee, and R. A. Ross. Inhibition of human neutrophil chemotaxis by endogenous cannabinoids and phytocannabinoids: evidence for a site distinct from CB1 and CB2. *Mol. Pharmacol.* 73(2):441–450 (2008)
11. Russo, E. B., & Marcu, J. (2017). Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 80, 67–134. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.004>
12. Pertwee R. G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & therapeutics*, 74(2), 129–180. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(97\)82001-3](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(97)82001-3)
13. Howlett A. C. (2002). The cannabinoid receptors. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 68-69, 619–631. [https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(02\)00060-6](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(02)00060-6)

14. Pertwee RG. Sites and Mechanisms of Action. U: Grotenhermen F, Russo E, editors. Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. Binghamton (NY): Haworth Press; 2002. p. 73–88
15. Hanus, L., Breuer, A., Tchilibon, S., Shiloah, S., Goldenberg, D., Horowitz, M., Pertwee, R. G., Ross, R. A., Mechoulam, R., & Fride, E. (1999). HU-308: a specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(25), 14228–14233. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.25.14228>
16. Grotenhermen, Franjo. (2004). Pharmacology of cannabinoids. *Neuro endocrinology letters*. *25*. 14-23.
17. Piomelli D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature reviews. Neuroscience*, *4*(11), 873–884. <https://doi.org/10.1038/nrn1247>
18. Tashkin, D. P., Levisman, J. A., Abbasi, A. S., Shapiro, B. J., & Ellis, N. M. (1977). Short-term effects of smoked marihuana on left ventricular function in man. *Chest*, *72*(1), 20–26. <https://doi.org/10.1378/chest.72.1.20>
19. Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM. Movement Disorders. U: Grotenhermen F, Russo E, editors. Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic po-tential. Binghamton (NY): Haworth Press; 2002. p. 205–214.
20. Mechoulam R, Shohami E. HU-211: Cannabinoid Neuroprotective Agent. U: Grotenhermen F, Russo E, editors. Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. Binghamton (NY): Haworth Press; 2002. p. 389–400.

21. Mechoulam R, Shohami E, Fride E, Bab I. The ubiquitous role of endocannabinoids in physiological processes: examples in neuroprotection, feeding and bone formation. First European Workshop on Cannabinoid Research. Madrid (Spain); 2003.
22. Galve-Roperh, I., Sánchez, C., Cortés, M. L., Gómez del Pulgar, T., Izquierdo, M., & Guzmán, M. (2000). Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nature medicine*, 6(3), 313–319. <https://doi.org/10.1038/73171>
23. Shook, J. E., & Burks, T. F. (1989). Psychoactive cannabinoids reduce gastrointestinal propulsion and motility in rodents. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 249(2), 444–449.
24. Hembree, W. C., 3rd, Nahas, G. G., Zeidenberg, P., & Huang, H. F. (1978). Changes in human spermatozoa associated with high dose marijuana smoking. *Advances in the biosciences*, 22-23, 429–439. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-023759-6.50038-x>
25. who.int (Internet). Alcohol, Drugs and Addictive Behaviours Unit. Cannabis. (Citirano 15.05.2022.) Dostupno na: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/alcohol-drugs-and-addictive-behaviours/drugs-psychoactive/cannabis>
26. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 2001; 178:101.
27. Ashton C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 178, 101–106. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.2.101>

28. Hashibe, M., Morgenstern, H., Cui, Y., Tashkin, D. P., Zhang, Z. F., Cozen, W., Mack, T. M., & Greenland, S. (2006). Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 15(10), 1829–1834. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0330>
29. ema.europa.eu (Internet). Epidyolex. [ažurirano 26.04.2021.; citirano 15.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
30. medicines.org.uk (Internet). Sativex Oromucosal Spray [ažurirano 28.04.2022.; citirano 15.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/602/Smpc>
31. Danish Medicines Agency. Medicinal use of Cannabis, 3rd ed. Copenhagen: Medicines Control & Inspection; 2015. File no.2013113424/ [displayed 22 March 2019]. Available at <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/news/2015/updated-memo-on-medicinal-use-of-cannabis/~media/CA79D52432AC4045A999C6C183FB173B.ashx>
32. Drugs.com. (Internet). Cesamet [ažurirano 30.07.2021.; citirano 15.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.drugs.com/cesamet.html>
33. halmed.hr (Internet). Epidyolex, (citirano 15.05.2022). Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Epidyolex/15646/>
34. jazzpharma.com (Internet). Sativex (delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol).(citirano 15.05.2022.) Dostupno na: <http://www.gwpharm.com/sativex.aspx>.

35. drugs.com (Internet). Dronabinol. [ažurirano 26.10.2021.; citirano 15.05.2022.]. (Dostupno na: <https://www.drugs.com/monograph/marinol.html>.)
36. www.medicines.org.uk (Internet). Nabilone. (citirano 15.05.2022.) Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20515>.
37. jazzpharma.com (Internet). Epidyolex. (citirano 15.05.2022.) Dostupno na: <http://www.gwpharm.com/epidiolex.aspx>.
38. Trapp, B. D., & Nave, K. A. (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder?. *Annual review of neuroscience*, 31, 247–269. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313>
39. Haddad, F.; Dokmak, G.; Karaman, R. The Efficacy of Cannabis on Multiple Sclerosis-Related Symptoms. *Life* 2022, 12, 682. <https://doi.org/10.3390/life12050682>
40. hzjz.hr (Internet). Svjetski dan raka 2020, 5. veljače 2020. (citirano 15.05.2022.) Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-raka-2020/>
41. Aslam, Muhammad & Naveed, Sidra & Ahmad, Aftab & Abbas, Zaigham & Gull, Iram & Athar, Muhammad. (2014). Side Effects of Chemotherapy in Cancer Patients and Evaluation of Patients Opinion about Starvation Based Differential Chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy*. 5. 817-822. [10.4236/jct.2014.58089](https://doi.org/10.4236/jct.2014.58089).
42. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD009464. DOI: [10.1002/14651858.CD009464.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009464.pub2).

43. Johnson, J. R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R., & Fallon, M. T. (2010). 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. *Journal of pain and symptom management*, *39*(2), 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008>
44. Portenoy, R. K., Ganae-Motan, E. D., Allende, S., Yanagihara, R., Shaiova, L., Weinstein, S., McQuade, R., Wright, S., & Fallon, M. T. (2012). Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The journal of pain*, *13*(5), 438–449. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003>
45. Abrams, D. I., Hilton, J. F., Leiser, R. J., Shade, S. B., Elbeik, T. A., Aweeka, F. T., Benowitz, N. L., Bredt, B. M., Kosel, B., Aberg, J. A., Deeks, S. G., Mitchell, T. F., Mulligan, K., Bacchetti, P., McCune, J. M., & Schambelan, M. (2003). Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of internal medicine*, *139*(4), 258–266. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00008>
46. Timpone, J. G., Wright, D. J., Li, N., Egorin, M. J., Enama, M. E., Mayers, J., & Galetto, G. (1997). 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 research and human retroviruses*, *13*(4), 305–315. <https://doi.org/10.1089/aid.1997.13.305>
47. Struwe, M., Kaempfer, S. H., Geiger, C. J., Pavia, A. T., Plasse, T. F., Shepard, K. V., Ries, K., & Evans, T. G. (1993). Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *The Annals of pharmacotherapy*, *27*(7-8), 827–831. <https://doi.org/10.1177/106002809302700701>

48. Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., Lefkowitz, L., Plasse, T. F., & Shepard, K. V. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of pain and symptom management*, *10*(2), 89–97. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(94\)00117-4](https://doi.org/10.1016/0885-3924(94)00117-4)
49. Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J., Jr (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, *46*(4), 470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
50. Mechoulam, R., & Carlini, E. A. (1978). Toward drugs derived from cannabis. *Die Naturwissenschaften*, *65*(4), 174–179. <https://doi.org/10.1007/BF00450585>
51. Cunha, J. M., Carlini, E. A., Pereira, A. E., Ramos, O. L., Pimentel, C., Gagliardi, R., Sanvito, W. L., Lander, N., & Mechoulam, R. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, *21*(3), 175–185. <https://doi.org/10.1159/000137430>
52. Ames, F. R., & Cridland, S. (1986). Anticonvulsant effect of cannabidiol. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, *69*(1), 14.
53. Trembly B, Sherman M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. U: Marijuana '90 international conference on cannabis and cannabinoids, Kolympari, Crete, 1990.
54. Rosenberg, E. C., Tsien, R. W., Whalley, B. J., & Devinsky, O. (2015). Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *12*(4), 747–768. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0375-5>

55. Whiting, Penny & Wolff, Robert & Deshpande, Sohan & Nisio, Marcello & Duffy, Steven & Hernandez, Adrian & Keurentjes, Christiaan & Lang, Shona & Misso, Kate & Ryder, Steve & Schmidtkofer, Simone & Westwood, Marie & Kleijnen, Joseph. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 313. 2456-2473. 10.1001/jama.2015.6358.

56. zdravstvo.gov.hr (Internet). Republika Hrvatska Ministarstvo zdravstva. Zaključci povjerenstva. (citirano 17.05.2022.) Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/istaknute teme/primjena-indijske-konoplje-u-lijecenju/zakljucci/povjerenstva/1990>.

57. NewFrontierData.com (Internet). The Global Cannabis Report. (Citirano 10.6.2022.) Dostupno na: <https://f.hubspotusercontent10.net/hubfs/3324860/Reports/NFD-GlobalCannabisReport.pdf>

58. canada.ca (Internet). Cannabis Act. (Citirano 10.06.2022.) Dostupno na: <https://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/C-24.5.pdf>

59. rxfiles.ca (Internet). Cannabinoids / Medical Cannabis (Citirano 10.06.2022.) Dostupno na: <https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/CANNABINOIDS-Newsletter-CHT-QandA-RxFiles.pdf>

60. canada.ca (Internet). INFORMATION FOR HEALTH CARE PROFESSIONALS. (Citirano 10.06.2022.) Dostupno na: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids-eng.pdf>

61. mayoclinic.org (Internet). Medical mariujana. (Citirano 10.06.2022.) Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/consumer-health/in-depth/medical-marijuana/art-20137855>
62. Grotenhermen, Franjo. (2018). The German medical cannabis law of 2017. *Drugs and Alcohol Today*. 18. 10.1108/DAT-03-2018-0012.
63. cms.law (Internet). Cannabis law and legislation in Germany. (Citirano 10.06.2022.) Dostupno na: <https://cms.law/en/int/expert-guides/cms-expert-guide-to-a-legal-roadmap-to-cannabis/germany>
64. Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Sikorin, I., Naftali, T., & Novack, V. (2022). Adherence, Safety, and Effectiveness of Medical Cannabis and Epidemiological Characteristics of the Patient Population: A Prospective Study. *Frontiers in medicine*, 9, 827849. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.827849>

10. Životopis

Frane Valković rođen je 21.06.1997. u Rijeci. Pohađao je Osnovnu školu Kantrida, Osnovnu Glazbenu školu Aleksandra Jug Matić te Prvu riječku hrvatsku gimnaziju u Rijeci. Trenirao je vaterpolo te se nastavio baviti sportskim aktivnostima jednim od hobija. 2016. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Tijekom fakultetskog obrazovanja dvije godine obnašao je dužnost demonstratora na Zavodu za anatomiju. Od druge godine studiranja učlanjen je u neprofitnu udrugu studenata medicine CroMSIC te sudjeluje u edukativnim radionicama i volontiranjima. U CroMSICU jednu godinu obnaša dužnost asistenta Lokalnog dužnosnika za javno zdravstvo te vodi mRak kampanju – edukaciju srednjoškolaca o odgovornom spolnom ponašanju i prevenciji karcinoma povezanim s Humani papiloma virusom. Sljedeće godine u istoj udruzi postaje Lokalni dužnosnik za medicinsku edukaciju te organizira brojne radionice i edukacije za studente i kao suvoditelj projekta organizira Natjecanje u kliničkim vještinama. Studij završava 2022. godine s odličnim uspjehom. Područje interesa mu je radiologija i korištenje konoplje u medicini.