

Tina Mele¹, Gorazd Drevenšek²

Nove indikacije in razvoj zdravil na osnovi konoplje

New Indications and Development of Cannabis-based Medicines

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: konoplja, kanabinoidi, tetrahidrokanabinol, kanabidiol, endokanabinoidni sistem, kanabinoidni receptorji, terapevtski potencial

Psihotropni in drugi pripravki iz konoplje imajo dolgo zgodovino uporabe, tako v rekreativne kot medicinske namene. Z odkritjem endogenega kanabinoidnega sistema in kloniranjem kanabinoidnih receptorjev v devetdesetih letih prejšnjega stoletja se je povečalo zanimanje za raziskovanje učinkov konoplje in kanabinoidov. Konoplja posreduje svoje učinke preko kanabinoidnih receptorjev tipa 1 in tipa 2, ki so razporejeni po vsem telesu in tudi zato so njeni učinki mnogoteri. Odkritje endogenih kanabinoidov in njihovega delovanja predstavlja pomemben prispevek k razvoju novih strategij zdravljenja nekaterih bolezni. Kanabinoidi so učinkoviti pri zdravljenju oziroma lajšanju simptomov različnih bolezni. Trenutno je na voljo le nekaj registriranih zdravil iz konoplje ali njenim naravnim spojinam identičnih učinkovin, ki se uporabljajo za zdravljenje spastičnosti mišic pri multipli sklerozi, za lajšanje nevropatične bolečine, za spodbujanje apetita pri bolnikih z aidsom in za preprečevanje slabosti in bruhanja pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo. Trenutno po svetu poteka nekaj deset kliničnih raziskav za nove indikacije uporabe kanabinoidov in pričakovati je, da se bo v naslednjih letih povečalo tako število novo registriranih zdravil kot tudi število indikacij za predpisovanje zdravil na osnovi konoplje. Tako se bo povečalo število dosegljivih zdravil tudi v našem zdravstvenem sistemu. Čeprav pri nas zdravila še niso registrirana, so že v uporabi v nekaterih sosednjih državah, kamor bolnike z receptom lahko napotijo naši zdravniki.

ABSTRACT

KEY WORDS: cannabis, cannabinoids, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, endocannabinoid system, cannabinoid receptors, therapeutic potential

Cannabis has a long history of consumption both for recreational and medicinal uses. After the discovery of endogenous cannabinoid system and cloning of cannabinoid receptors during the last decade of the previous century, research interest in cannabis and cannabinoids increased again. Cannabis mediates its effects through cannabinoid receptors

¹ Asist. dr. Tina Mele, dr. vet. med., Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška ulica 8, 6000 Koper; tina.mele@famnit.upr.si

² Izr. prof., viš. znan. sod., dr. Gorazd Drevenšek, univ. dipl. biol., Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška ulica 8, 6000 Koper; Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

type 1 and type 2, which are present throughout the body and therefore demonstrate several pleiotropic effects. The newly discovered role and workings of cannabinoids represent an important contribution to the development of new strategies for treatment of certain diseases. Nowadays, there is mounting evidence that cannabinoids are efficient cure for many diseases or can act as a relief agent that reduces some of the symptoms. Currently, only a limited number of cannabis-based drugs is available for treatment of spasticity in multiple sclerosis, relief of neuropathic pain, for stimulation of appetite in AIDS patients and for prevention of cytostatic-induced nausea and vomiting. There are few tens of ongoing clinical studies evaluating new cannabinoid drugs for use in new clinical indications. It is therefore expected that the number of indications will increase in the next few years as will the number of newly registered medicines. It is in turn also expected that the number of cannabinoid drugs available in our health system will grow. Even though cannabis-based drugs are currently not available in our health system, patients can be given prescription to buy drugs in neighboring countries where these are already available.

UVOD

Rastlino konoplja (lat. *Cannabis sativa* L.) so ljudje v različnih kulturah izkoriščali tako kot gospodarsko rastlino kot tudi za duhovne, medicinske in tudi rekreativne namene že tisoče let. Konoplja se uporablja v rekreativne namene, tj. kot učinkovina za izboljšanje počutja zaradi psihotropnih učinkov, medtem ko so učinki, kot so spodbujanje apetita, analgezija in antiemetično delovanje, vodili do sedanje uporabe konoplje v medicinske namene. Eno najpomembnejših in najbolj prisotnih psihoaktivnih učinkovin konoplje, delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), so izolirali v sredini 60. let prejšnjega stoletja, gen za kanabinoidni receptor pa so odkrili leta 1988 (1, 2). Leta 1992 so odkrili še endogeni kanabinoid anandamid. Anandamid je torej snov, ki nastaja v našem telesu in se veže na kanabinoidne receptorje ter uravnava tako delovanje možganov kot imunski odziv. Dosedanje ugotovitve nadzorovanih kliničnih raziskav kažejo, da so zdravila iz konoplje ter drugih posamičnih kanabinoidov primerna za zdravljenje nekaterih bolezni. Trenutno poteka preko 30 kliničnih raziskav novih zdravil, več pa se tudi število indikacij za terapevtsko uporabo.

ZGODOVINSKA UPORABA KONOPLJE ZA ZDRAVLJENJE

Prva dokumentirana omemba uporabe konoplje v terapevtske namene izvira iz Kitajske. Omenjena je v enem najstarejših besedil o zdravilih na svetu Ben cao jing (本草經) iz 1. stoletja našega štetja. Povzemala je napotke, ki segajo v čas cesarja Shen-Nonga (神農, 2838–2698 pr. n. št.). Uporaba konoplje se je nato razširila v Indijo, na Bližnji vzhod, v Afriko in Južno Ameriko (3). Uporaba konoplje v medicinske namene se je v Evropi pričela v sredini 19. stoletja. Irski zdravnik W. B. O'Shaughnessy je ob proučevanju literature o rastlini konoplje, ocenil njene toksičnosti na živalih in kasneje o testiranju učinka pri ljudeh za zdravljenje različnih bolezni leta 1843 objavil delo O pripravi indijske konoplje ali ganje. V svojem delu je opisal različne uporabe pripravkov konoplje pri ljudeh, ki so imeli mišične krče zaradi tetanusa in stekline, ter pri ljudeh z revmatizmom in s konvulzijami (4). Leta 1860 so v Ameriki organizirali prvo konferenco o klinični uporabi konoplje in v drugi polovici 19. stoletja je bilo objavljenih preko 100 znanstvenih članov o terapevtski vrednosti konoplje. Medicinske indikacije za uporabo konoplje so bile

v začetku 20. stoletja zbrane v Sajousovi Analitski ciklopediji praktične medicine in so obsegale tri sklope (3):

- sedativno ali hipnotično delovanje pri nespečnosti, starostni nespečnosti, melanoliji, maniji, deliriju, horei, tetanusu, steklini, senenem nahodu, bronhitisu, pljučni tuberkulozi, kašlju, Parkinsonovi bolezni, krčih mehurja in gonoreji,
- analgetično delovanje pri glavobolih, migrenah, menopavzi, možganskih tumorjih, nevralgijah, želodčnih razjedah, prebavnih motnjah, multiplem nevritisu, uterinih motnjah, dismenoreji, kroničnem vnetju, menoragiji, skorajšnjem splavu, poporodni krvavitvi, akutnem revmatizmu, ekcemu, senilnem srbežu, mravljinčenju, otrplosti črevesja in zobobolu in
- druga uporaba: za izboljšanje apetita in prebave, pri napredovali anoreksiji po hudi bolezni, gastričnih nevrozah, dispepsiji, diareji, dizenteriji, koleri, nefritisu, hematuriji, sladkorni bolezni, srčnih palpitacijah, vrtoglavicah, spolni atoniji pri ženskah in impotenci pri moških.

V prvih desetletjih 20. stoletja se je uporaba pripravkov iz konoplje v zahodni medicini močno zmanjšala, med drugim tudi zaradi slabo ponovljivih rezultatov zaradi od letin spremenljivih vsebnosti učinkovin v vzorcih rastlin. V tistem času še niso poznali aktivnih učinkovin, zato se je konoplja uporabljala v obliki tinktur in ekstraktov. Poleg tega so se konec 19. stoletja pojavila mnoga zdravila s standardizirano učinkovitostjo za zdravljenje indikacij, za katere so do takrat uporabljali pripravke iz konoplje. V tistem času so pričeli z izdelavo cepiv za razne infekcijske bolezni, kot je tetanus, učinkovitih analgetikov, kot je aspirin, in hipodermalnih injekcij za injiciranje morfija. Uporabo konoplje kot narkotika in sedativa so izpodrinila zdravila, kot so kloralhidrat, paraldehyd in barbiturati (3). Leta 1941 so konopljo izključili iz ameriške farmakopeje (5).

Raziskave učinkov snovi iz konoplje so se ponovno pričele po določitvi kemijske strukture THC (1). Kemijska opredelitev številnih novih učinkovin je pripeljala

Tabela 1. Glavni kanabinoidi v konoplji in njihovi učinki.

Kanabinoid	Delovanje (glavni učinki)
Delta-9-tetrahidrokanabinol (THC)	evforično analgetično protivnetno antiemetično antioksidativno
Kanabidiol (CBD)	anksiolitično antipsihotično analgetično protivnetno antioksidativno spazmolitično
Kanabinol (CBN)	sedativno antibiotično antikonvulzivno protivnetno
Tetrahidrokanabivarin (THCV)	evforično analgetično
Kanabigerol (CBG)	antibiotično protiglivično protivnetno analgetično

do raziskav tudi novih učinkov konoplje. Po več kot 20 letih raziskovanja kanabinoidov pa sodobno prelomnico predstavlja odkritje in kloniranje kanabinoidnih receptorjev in posledično izolacija endogenih kanabinoidov, anandamida (arahidoniletanolamid, AEA) in 2-arahidonoilglicerola (2-AG) (2, 6–9).

KANABINOIDI

Konoplja vsebuje več kot 60 različnih kanabinoidov, pa tudi več kot 400 drugih spojin. Glavni kanabinoidi v konoplji poleg THC so kanabidiol (CBD), kanabigerol (CBG), kanabinol (CBN) in kanabidivarin (CBDV). Za razliko od THC-ja vsi naštetih ne sprožajo psihoaktivnih učinkov. Tetrahidrokanabivarin (THCV) ima glede na THC komaj zaznavno psihoaktivno delovanje (tabela 1) (10).

THC, ki ga je v suhih delih rastline konoplje po navadi največ, posreduje večino psihotropnih učinkov naravnih pripravkov iz konoplje in je farmakološko in toksikološko najpomembnejši in najbolje raziskan. Koncentracija THC v konoplji variira od okoli 0,2 % v t. i. industrijski konoplji, ki jo gojijo za vlakna, do 30 % v vršičkih visoko hibridizirane *sinsemille* (ženske rastline brez semen). Za dosego večjih vsebnosti psihotropnih učinkovin pridelovalci konoplje križajo različne kultivarje. Leta 1980 je bila povprečna vsebnost THC v drogi konoplje (suhih delih rastline) 2 %, leta 1997 4,5 % in leta 2006 8,55 % (11).

FARMAKOKINETIKA KANABINOIDOV

Na raven absorpcije vpliva način aplikacije in oblika zdravila. Pri kajenju konoplje je biološka uporabnost THC 2–56 %, delno tudi zaradi variabilnosti pri dinamiki kajenja. Po absorpciji preko pljuč THC hitro preide v krvni obtok in doseže možgane v nekaj minutah. Največji učinek doseže po 15–30 minutah in izzveni v 2–3 urah. Po peroralnem zaužitju je absorpcija počasnejša, biološka uporabnost pa je 10–20 %,

deloma zaradi metabolizma prvega prehoda. Učinek nastopi kasneje (od 30 minut do 2 uri), vendar je tudi delovanje podaljšano zaradi kontinuirane počasne absorpcije iz črevesja. Največji učinek doseže po 2–3 urah in traja 4–12 ur, odvisno od odmerka in vrste učinka. Da se izognemo metabolizmu prvega prehoda, se v medicinske namene pogosto uporablja tudi oralno pršilo (12–14).

Po absorpciji se THC in ostali kanabinoidi hitro porazdelijo po tkivih. Ker so kanabinoidi izrazito lipidotopni, se akumulirajo v maščobnem tkivu, kjer koncentracija doseže vrh v 4–5 dneh. Nato se počasi sproščajo nazaj v krvni obtok in dosežejo ostale dele telesa, vključno z možgani. Zaradi nalaganja v maščobno tkivo je razpolovna doba približno sedem dni in tako lahko eliminacija enkratnega odmerka traja tudi 30 dni. Pri ponavljajočem se uživanju se kanabinoidi lahko akumulirajo v telesu v visokih koncentracijah in kontinuirano prehajajo v možgane. Porazdelitev THC in ostalih kanabinoidov (kanabinola, kanabidiola) v možganih je medsebojno primerljiva (15, 16). Po 30 minutah so najvišje koncentracije THC zasledili v malih možganih, najnižje pa v podaljšani hrbtenjači (17).

THC in kanabidiol se presnavljata večinoma v jetrih, deloma pa tudi v možganih, pljučih in črevesju. Doslej so identificirali več kot 100 metabolitov THC, od katerih jih je nekaj psihoaktivnih, vsi pa imajo dolgo razpolovno dobo, tudi več dni. Hidroksilacija THC z jetrnimi encimi iz skupine citokroma P-450 vodi do nastanka enako aktivnega metabolita 11-hidroksi THC, ki hitreje prehaja v možgane kot THC. Metaboliti se izločajo deloma z urinom (25 %), večinoma pa z blatom (65 %) (14, 18). Zaradi farmakokinetičnih lastnosti kanabinoidov (nalaganje v maščobe in nastanek aktivnih metabolitov) je možnost zastrupitve s kanabinoidi majhna, težko pa najdemo neposredno povezavo med koncentracijo kanabinoidov v plazmi in urinu s stopnjo zastrupitve.

Interakcije z drugimi zdravili

Ker se THC metabolizira predvsem v jetrih preko izoencimov citokroma P-450 (glavni encim je CYP2C), lahko pride pri presnovi THC do interakcij med zdravili, ki se metabolizirajo po isti poti (19). Uživanje konoplje ali njenih pripravkov lahko zniža plazemske koncentracije nekaterih antipsihotikov, kot sta klozapin in olanzapin. Pri bolnikih z aidsom ali pri bolnikih z rakom niso opazili sprememb v plazemski koncentraciji različnih antiretrovirusnih zdravil ali citostatikov (20, 21). Posledice najpogostejših kliničnih interakcij so povečana utrujenost pri uporabi konoplje skupaj z drugimi psihoaktivnimi učinkovinami (npr. alkoholom, benzodiazepini) in interakcije z zdravili za zdravljenje bolezni srca in ožilja (amfetamini, atropin, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta). Stranski učinki so v nekaterih primerih lahko celo zaželeni, npr. pri uporabi pripravkov iz konoplje hkrati s spazmolitiki, z bronhialitiki, analgetiki in antiemetiki (19).

FARMAKODINAMSKI UČINKI Vedenjski učinki in kognitivne sposobnosti

Akutni psihoaktivni učinki konoplje so največkrat opisani kot prijetni in sproščujoči, čeprav lahko pri nekaterih ljudeh povzročijo občutek neugodja, tesnobe ali panike. Pogosta je povečana vzdraženost (percepcija) vseh čutil, zmanjšana je sposobnost koncentracije in kratkoročnega spomina, zaznavanje časa je popačeno, psihomotorne in kognitivne sposobnosti so zmanjšane, pojavi se evforija. Glede dolgoročnih učinkov konoplje na kognitivne funkcije ni jasnega odgovora, saj po nekaterih podatkih vpliv konoplje na kognitivne funkcije preneha po odstranitvi učinkovine iz telesa (22, 23). Nevrotoksični učinki konoplje na nekatere možganske centre, predvsem na hipokampus, bi lahko vodili tudi do trajnih okvar kognitivnih funkcij (24). Na podlagi do sedaj zbranih podat-

kov lahko sklepamo, da le prekomerna in prepogosta uporaba velikih odmerkov, ki se nikoli ne uporabljajo v terapevtske namene, lahko vodi do trajnih okvar kognitivnih funkcij (19). Tveganje za nastanek trajnih okvar je povečano pri otrocih in adolescentih, še posebno v predpubertetnem obdobju. Raziskave kažejo, da izpostavljenost konoplji tudi pri mladih odraslih rekreativnih uživalcih povzroča spremembe v gostoti živčnega tkiva v možganskem nagrajevalnem krogu (25). Prav tako raziskave na ljudeh in živalih kažejo subtilne učinke na kognitivno delovanje, kar lahko kasneje vodi v razvoj hiperaktivnosti, zmanjšane pozornosti, impulzivnosti, depresije in zlorabe psihoaktivnih učinkovin pri dolgotrajni uporabi konoplje pri adolescentih (26–28).

Psihoze

Na vprašanje o povezanosti redne uporabe konoplje in nastankom psihoz ni jasnega odgovora. Nekateri avtorji trdijo, da ni prepričljivih dokazov, da bi uporaba konoplje pri predhodno asimptomatskih posameznikih povzročila psihoze. Nekateri poročajo o povečanem tveganju za razvoj shizofrenije predvsem pri adolescentnih uživalcih konoplje, ki naj bi bilo povezano s pogostostjo uživanja (10, 29, 30). Prevladuje mnenje, da lahko uporaba konoplje pospeši nastop bolezni pri tistih, ki so dovzetni za nastanek bolezni, in poslabša ali zakrije potek že prisotne bolezni (11, 31). Pri shizofrenih bolnikih so ugotovili burnejši potek bolezni, ki pa je bil povezan s trajanjem in z intenzivnostjo uživanja konoplje. Povezava je bila dvosmerna: uporabniki konoplje so imeli hujše psihoze, in tem intenzivnejše, kot so bile psihoze, večja je bila verjetnost, da so bolniki uživali konopljo. Psihoze tako štejejo za kontraindikacijo pri zdravljenju s konopljo, čeprav so nekatere študije pokazale pozitiven učinek THC pri zdravljenju refraktarne shizofrenije (11, 32, 33).

Toleranca, zasvojenost in odtegnitveni učinki

Toleranco za večino učinkov konoplje ter odtegnitveni sindrom so dokazali tako v študijah na živalih kot pri ljudeh (34, 35). Odtegnitveni sindrom je podoben tistim pri odtegnitvi alkohola, opiatov in benzodiazepinov ter vključuje nemir, nesppečnost, tesnoba, povečano agresijo, anoreksijo in mišični tremor. Pokazali so, da za nastop izrazitega odtegnitvenega sindroma zadošča redna uporaba 180 mg THC dnevno (približno dva zvitka mešanice tobaka in vršičkov konoplje) 11–21 dni (36). Kanabinoidi zvišujejo aktivnost dopaminergičnih nevronov v ventralnem tegmentalnem področju mezolimbicne poti, ki ima osrednjo vlogo pri procesih, povezanih z zasvojenostjo, odtegnitvijo in s poželenjem (hlepenjem) po učinkovini (37, 38). Učinki so najverjetneje posredni, saj kanabinoidi nimajo neposrednega vpliva na sproščanje dopamina (39). Povzamemo lahko, da kronična uporaba konoplje lahko vodi do zasvojenosti, saj veliko uporabnikov konoplje poišče pomoč zaradi pojava zdravstvenih težav pri uporabi pripravkov iz konoplje.

Vpliv na gibalno

Kanabinoidi uravnavajo gibalno aktivnost na več ravneh delovanja osrednjega živčevja. Kanabinoidni receptorji so v velikem številu prisotni v izhodnih jedrih bazalnih ganglijev, modulirajo sinaptični prenos in plastičnost v striatumu ter zavirajo tako ekscitatorne (vzburjevalne) kot tudi inhibitorne (zaviralne) poti v malih možganih. Endogeni kanabinoidni tonus je pomemben pri kontroli gibanja in ima pomembno vlogo v patofiziologiji gibalnih motenj. Kanabinoidi so se izkazali kot učinkovito sredstvo pri zdravljenju tikov pri Tourettovem sindromu, pri zdravljenju horeje pri Huntingtonovi bolezni, zmanjšajo lahko diskinezijo pri Parkinsonovi bolezni, inducirano z levodopo, in odpravljajo zakrčenost mišic pri multipli sklerozi (40–42).

Vpliv na prehranjevanje

Tako pripravki iz konoplje kot endogeni kanabinoid anandamid spodbujajo vnos hrane. Endokanabinoidi so vpleteni v procese, ki uravnavajo apetit preko hipotalamusa, kjer reagirajo s hormonom leptinom, vpletenim v osrednje uravnavanje vnosa hrane in energijske homeostaze. Vloga osrednjega kanabinoidnega sistema v uravnavanju apetita bi lahko vključevala tudi aktivacijo nagrajevalnega sistema in je vsaj delno posredovana preko opioidnega sistema (29, 41).

Antiemetično delovanje kanabinoidov

Antiemetične lastnosti konoplje so poznane že desetletja, vendar pa so molekularne mehanizme delovanja odkrili šele nedavno. Z imunohistokemičnimi metodami so identificirali kanabinoidne receptorje tipa 1 (CB₁) v predelih osrednjega živčevja, odgovornih za bruhanje, vključno z dorzalnimi vagalnimi kompleksom in dorzalnimi motornim centrom vagusa (43). Ugotovili so, da so antiemetične lastnosti kanabinoidov posredovane preko receptorjev CB₁ pri poteh, povezanih z vagalno gastrično funkcijo tako centralno kot tudi preko perifernih eferentnih končičev vagusa. Ker so kemosenzorji v zadnjem delu dna četrtega možganskega prekata (lat. *area postrema*) izzvzeti iz krvno-možganske pregrade, bi lahko agonisti receptorjev CB₁, ki ne bi prehajali skozi pregrado, uravnavali antiemetične učinke brez neželenih psihotropnih učinkov (44). Na živalskem modelu so ugotovili tudi antiemetične lastnosti CBD, prav tako pa CBD lahko potencira antiemetični učinek THC in antagonist 5-hidroksitriptaminskih (5-HT₃) receptorjev tipa 3 ondasetrona (45, 46).

Protibolečinsko delovanje

Analgetični učinek konoplje in kanabinoidov je dokazan pri večini živalskih modelov študija bolečine. Antinociceptivni učinek

vključuje delovanje na različnih ravneh, tako na perifernih senzornih nevronih, hrbtenjači kot tudi v osrednjih poteh. Kanabinoidi lahko predstavljajo učinkovito alternativo dosedanjim terapijam bolečine, predvsem pri vnetni in nevropatični bolečini, kjer ne dosežemo odziva s konvencionalnim zdravljenjem (47).

Nevroprotektivno delovanje

Novejše raziskave kanabinoidov potrjujejo njihovo nevroprotektivno delovanje. V osrednjem živčevju lahko kanabinoidi ščitijo nevrone pred toksičnimi dejavniki, kot je npr. pretirano glutaminergično spodbujanje, ishemija in oksidativne poškodbe. Aktivacija kanabinoidnih receptorjev je pokazala nevroprotektivni učinek v eksperimentalnih modelih možganske hipoksije/ischemije in epileptičnih napadov (48, 49). Relativno kratkotrajna izpostavljenost nevronske celice kultur nekaterim kanabinoidom, vključno s THC, pa je povzročila neželeno skrčenje nevronov s fragmentacijo DNA (50, 51).

Epilepsija

Nekateri podatki podpirajo možnost uporabe konoplje in kanabinoidov pri zdravljenju epilepsije, vendar pa le-ti lahko povzročijo tako konvulzivne kot antikonvulzivne učinke (52–54). Zmanjšanje vzdraženja v hipokampusu, posredovanega preko receptorjev CB₁, bi lahko predstavljalo mehanizem za preprečitev prekomernega vzdraženja, ki vodi do epileptičnih napadov. Vendar pa lahko sočasno zaviranje prenosa, posredovanega z γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -Aminobutyric acid*, GABA), t. i. gabaergičnega prenosa, v hipokampusu izniči ta učinek in bi lahko pripomoglo k konvulzivnim učinkom, ki so jih opazili pri delovanju THC (53). Kanabidiol in sintetični kanabinoidni derivat deksanabinol (HU-211) prav tako izkazujejo antikonvulzivne učinke, vendar so le-ti verjetno posledica njegovega učinka na metabolizem anandamida oziroma na delo-

vanje N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptorjev (55, 56).

Srce in ožilje

Kanabinoidi na srčno-žilnem sistemu kažejo kompleksne učinke. Pripravki konoplje pospešijo bitje srca, zmerno povišajo krvni pritisk in znižajo žilni upor. Višji odmerki sprožijo ortostatsko hipotenzijo. Po dolgotrajni izpostavljenosti krvni tlak pade, ortostatska hipotenzija izgine, naraste volumen krvi in srčni utrip se upočasni. Čeprav je dolgo prevladovalo mnenje, da učinki konoplje za srčno-žilni sistem večinoma ne predstavljajo resnih zdravstvenih težav pri mladih, zdravih ljudeh, zadnje raziskave nakazujejo, da uporaba konoplje predstavlja dejavnik tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni pri mladih odraslih (57, 58). Zabeležili so tudi primere sprožitve miokardnega infarkta (59–61). Tudi pri starejših osebah z razvitimi srčno-žilnimi boleznimi predstavlja konoplja povečano tveganje zaradi povečanega delovanja srca, povišanja ravni kateholaminov, karboksihemoglobina in hipotenzije (62). Čeprav povezava med uporabo konoplje in povečano smrtnostjo zaradi srčno-žilnih obolenj doslej ni bila nedvoumno dokazana, pa bi se naj bolniki z visokim tveganjem za nastanek koronarne bolezni izogibali uporabi pripravkov iz konoplje (63).

Dihala

Dolgotrajno intenzivno kajenje konoplje je povezano z okrepljenimi simptomi kroničnega bronhitisa, kašljanjem, sopenjem ter okvaro pljučne funkcije in poškodbami večjih dihalnih poti (29). Uporaba pripravkov iz konoplje lahko privede do bronhodialatacije, redna ali intenzivna uporaba pa lahko privede do generaliziranega vnetja dihalnih poti in poškodb respiratornih epitelij celic in poškodb alveolarnih makrofagov, kar lahko vodi do vnetja pljuč (64). Kajenje konoplje povzroča predrakave histopatološke dokazane spremembe, dolgotrajno

kajenje pa lahko poveča tveganje za nastanek pljučnega raka (29). En konopljin zvitek naj bi po stopnji povzročenih okvar predstavljal ekvivalent od 2,5 do 5 cigaret tobaka (61, 65). Uporabniki konoplje po navadi pokadijo manj zvitkov konoplje kot kadilci cigaret, vendar zaradi načina kajenja konoplje pride v pljuča več škodljivih snovi kot pri kajenju tobaka. Čeprav nobena epidemio-loška študija ni dokazala vzročne poveza-ve med boleznimi pljuč (vključno z rakom) in uporabo konoplje, do sedaj znani podatki vseeno kažejo na to, da konoplja lahko pove-ča tveganje za nastanek raka in ima značilne neželene posledice na dihalnih poteh (29).

Drugi učinki kanabinoidov

Čeprav so raziskave na živalih pokazale, da konoplja slabi celični in humoralni imun-ski odziv in zmanjša odpornost na bakterij-ske in virusne okužbe, škodljivega vpliva konoplje na imunski odziv pri ljudeh niso dokazali (66).

Konoplja vpliva tako na endokrini kot reproduktivni sistem. Zavira sproščanje gona-dotropinov iz hipofize in lahko deluje nepo-sredno na ovarije in testise. Pri študijah na živalih je kronična uporaba visokih odmer-kov THC zmanjšala sproščanje testostero-na, zmanjšala nastajanje, gibljivost in preživetje semenčic ter prekinila ovulacij-ski cikel. Konoplja je znižala raven prolakti-na, tiroidnih in rastnih hormonov ter zvišala raven adrenokortikosteroidov. Kronična izpostavljenost konoplji je pri živalih pov-zročila tudi motnje v razvoju sekundarnih spolnih znakov in privedla do degeneraci-je in nekroze testisov (29).

Specifično delovanje drugih kanabinoidov

Kanabidiol

Drugi najbolj raziskani kanabinoid v konop-lji je CBD, ki nima psihoaktivnih lastnosti, lahko pa posreduje sedativne učinke. Po rezultatih raziskav zmanjšuje anksioznost in nekatere druge neprijetne fiziološke učin-

ke THC, deluje nevroprotektivno, analgetič-no, antiemetično, spazmolitično in protiv-netno (67–73). CBD lahko zavre aktivnost ciklooksigenaze in lipoksigenaze. Lipoksi-genaza je encim, ki proizvaja levkotriene, ti pa povzročajo zožitev dihalnih poti in vnetje v pljučih, kar lahko privede do simp-tomov astme (74). Na živalskem modelu revmatoidnega artritisu so dokazali, da CBD izboljša klinično stanje in zaustavi napre-dovanje bolezni (72).

V več študijah so pokazali antipsihotič-ne učinke CBD. Deloval naj bi podobno kot atipični antipsihotiki in bi se zaradi tega lahko uporabljal kot alternativno zdravilo pri zdravljenju shizofrenije (75). Pri zdravlje-nju s CBD so opazili tudi značilno zvišanje serumskih koncentracij AEA, kar je bilo zna-čilno povezano z izboljšanjem kliničnega stanja. Rezultati kažejo, da deaktivacija AEA pripomore k antipsihotičnim učinkom CBD, kar predstavlja potencialno povsem nov pristop k zdravljenju shizofrenije (76). V ne-katerih drugih raziskavah je CBD omilil simptome Huntingtonove bolezni, kot sta distonija in diskinezija, olajšal pa je tudi dru-ga distonična stanja in je deloval kot anti-konvulziv (77). CBD je pri zmanjšanju giba-nja črevesja deloval sinergistično s THC, kar lahko pripomore k pozitivnemu učinku konoplje pri vnetju črevesja (78).

Kanabinol

CBN je razgradni produkt THC in ga pogo-sto najdemo v stari posušeni konoplji (79). V literaturi najdemo nasprotujoče si podatke o njegovem delovanju. Med drugim zviša plazemske koncentracije folikle stimulira-jočega hormona, poveča nastajanje testiku-larnega testosterona, uravnava delovanje timocitov, deluje antikonvulzivno in pro-tivnetno (80). S trikrat večjo afiniteto kot na receptorje CB₁ se veže na kanabinoidne receptorje tipa 2 (CB₂) in tako lahko bolj vpli-va na imunske celice kot na osrednji živč-ni sistem (81).

Mehanizem delovanja

Kanabinoidi posredujejo svoje učinke preko aktivacije specifičnih kanabinoidnih receptorjev. Podobno kot pri opioidnem sistemu so raziskave učinkov konoplje vodile do odkritja endogenega kanabinoidnega sistema z osrednjo nevrobiološko vlogo. Leta 1988 je Devane s sodelavci odkril CB_1 , ki je prisoten predvsem v osrednjem živčnem sistemu, v manjši meri tudi v perifernih tkivih: testisih, žilnem endoteliju, vranici, jetrih in perifernih živcih (82, 83). Sledilo je odkritje prvega endogenega liganda receptorjev CB_1 , AEA in kasneje odkritje CB_2 v makrofagih vranice (84). CB_2 so prisotni tudi v ostalih imunskih celicah perifernih tkiv, pljuč, kosti, gastrointestinalnega trakta, reproduktivnih organov in srca. Čeprav je receptor CB_2 sprva štel kot periferni receptor, so njegovo izražanje odkrili tudi v mikrogliji ob vnetju možganov, v malih možganih, možganskem deblu in hipokampusu (85). Oba tipa receptorjev, CB_1 in CB_2 , pripadata družini 7-transmembranskih receptorjev, sklopljenih z regulatornim proteinom $G_{i/o}$. Mehanizem prenosa signala vključuje zaviranje adenilatne ciklaze, aktivacijo mitogensko aktiviranih proteinskih kinaz (MAP-kinaze), aktivacijo fosfatidilinozitol-3-kinaze, razgradnjo sfingomieline z nastankom ceramidov, le CB_1 pa uravnava kalcijeve in kalijeve kanale (86–88).

Najpogostejši receptor v osrednjem živčnem sistemu, sklopljen z regulatornim proteinom G, je receptor CB_1 . V najvišjih koncentracijah se nahaja v specifičnih možganskih področjih, kot so sprednji možganski režen, bazalni gangliji, hipokampus in mali možgani, ki nadzirajo užitek, gibanje, učenje in spomin ter bolečino (89). Prisotnost receptorjev CB_1 v malih možganih in bazalnih ganglijah pojasni tako pozitivni kot negativni vpliv kanabinoidov na mišični tonus in koordinacijo gibanja, vključno s vplivom THC na zmanjšanje koordinacije oziroma zmanjšano okretnost pri

rekreativnih uporabnikih, kot tudi izboljšanje zakrčenosti mišic pri boleznih zgornjega motornega nevrona, kot je npr. multipla skleroza. Receptorji CB_1 v hipokampusu modulirajo razporeditev in preko aktivnosti v hipokampusu in prednjem možganskem režnju vplivajo na mnoge elemente kognicije, vključno s koncentracijo, procesiranjem kratkoročnega spomina in procesiranjem pozornosti (90–92). Le možgansko deblo ne vsebuje receptorjev CB_1 in tako kanabinoidi ne vplivajo na avtonomne centre, ne glede na zaužito količino, kar pojasnjuje, da doslej ni še nihče poročal o primeru smrti zaradi predoziranja (11).

Vloga endokanabinoidnega sistema

Endokanabinoidni sistem poleg kanabinoidnih receptorjev CB_1 in CB_2 vključuje njune endogene ligande ter sintezne in metabolične poti teh ligandov. Najpomembnejša doslej znana endogena kanabinoida sta AEA in 2-AG (7, 9). Oba se vežeta na receptorje CB_1 in izzoveta učinke, ki sovpadajo z aktivacijo kanabinoidnega receptorja CB_1 . Endokanabinoidi so tako živčni prenašalci kot nevromodulatorji: poti sinteze so dobro poznane, sproščajo se iz celice po depolarizaciji in ob vstopu kalcija, njihova aktivnost v sinaptični špranji pa je naglo prekinjena s ponovnim privzemom in znotrajcelično razgradnjo z encimi (93). Vplivajo na sproščanje živčnih prenašalcev v sinapsi in uravnavajo tako vzdražne kot zaviralne kroge farmakološkega prenosa. Delujejo vzporedno in v sodelovanju z gabaergičnim, opioidnim in monoaminskim sistemom, tako v osrednjem kot tudi avtonomnem živčevju. Aktivacija receptorjev CB_1 vodi npr. do retrogradnega zaviranja sproščanja acetilholina, dopamina, GABA, histamina, serotonina, glutamata, holecistokinina, D-aspartata, glicina in noradrenalina, kar so ene najpomembnejših trenutno znanih funkcij endokanabinoidnega sistema (36, 38, 86, 89).

Odkritje endokanabinoidnega sistema kot osrednjega dela modulacije homeostaze podaja novo razumevanja mehanizmov, preko katerih kanabinoidi posredujejo svoje učinke. Poleg tega s preučevanjem endogenega kanabinoidnega sistema bolje razumemo njegovo vlogo pri fizioloških procesih in pri odzivu na patološka stanja.

POTENCIALNA TERAPEVTSKA VREDNOST PRIPRAVKOV IZ KONOPLJE

Trenutno se nekaj deset kliničnih raziskav in mnogo več nekliničnih ukvarja z razvojem farmakološko aktivnih, visoko selektivnih, terapevtsko uporabnih zdravil, ki vsebujejo čiste učinkovine iz konoplje. Z zdravili se lahko ustrezno izognemo negativnim posledicam uporabe droge konoplje, npr. izpostavljenosti dimu pri kajenju konoplje in drugim neželenim, največkrat psihotropnim učinkom.

Tem ciljem sledi npr. razvoj agonistov kanabinoidnih receptorjev za izboljšanje gibljivosti črevesja pri npr. ileusih in razvoj antagonistov za zmanjšanje gibljivosti pri vnetni črevesni bolezni (11). Čeprav so mehanizmi še slabo poznani, agonisti kanabinoidnih receptorjev v laboratorijskih raziskavah kažejo protitumorsko delovanje, vključno z zmanjšano proliferacijo, zmanjšano angiogenezo, zmanjšano stopnjo metastaziranja zaradi interference s celično migracijo, zavirano karcinogenezo, povzročanjem apoptoze tumorskih celic in zmanjšanim vnetjem (94, 95). Antagonisti kanabinoidnih receptorjev lahko zmanjšajo padec krvnega tlaka v akutnih stanjih, kot sta hemoragični ali septični šok (11).

Antagonist receptorjev CB₁ SR41716 kaže močno antipsihotično aktivnost in deluje podobno kot atipični antipsihotiki. Antipsihotične učinke brez ekstrapiramidalnih stranskih učinkov kaže tudi kanabidiol, in sicer preko slabo poznanega mehanizma z delovanjem tako na kanabinoidne kot tudi druge receptorje. Pri obeh, tako pri SR41716

kot pri CBD, ni jasno, ali posredujeta svoje učinke neposredno preko receptorjev CB₁, ali posredno preko CB₁-modulacije dopaminergičnega in glutamatnega sistema, za katera sklepajo, da sta vpletena v kognitivne in vedenjske motnje pri shizofreniji (96, 97). Ne glede na njun mehanizem delovanja predstavljata potencialno novo terapevtsko sredstvo za zdravljenje psihoz.

Trenutno dostopna zdravila iz konoplje

Pripravki z učinkovinami iz konoplje kažejo mnoge potencialne terapevtske učinke. Kljub temu je v Evropi trenutno registrirano le eno zdravilo v obliki ekstrakta konoplje in dve zdravili, ki vsebujeta sintetična analoga kanabinoidov. Sintetični (–)-trans-delta-9-tetrahidrokanabinol (dronabinol) so v Združenih državah Amerike registrirali leta 1985 za zdravljenje slabosti in bruhanja pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, kasneje pa so indikacije razširili še na spodbujanje apetita in preprečevanje izgube teže pri bolnikih z aidsom (11). Za podobne indikacije je na nekaterih trgih prisoten tudi nabilon, sintetični analog dronabinola. Učinek 1 mg nabilona ima približno enak učinek kot 7–8 mg dronabinola, traja dalj časa, da doseže učinek (60–90 min), vendar ta traja do 12 ur, medtem ko dronabinol doseže učinek v 30–60 minutah in traja 6 ur (98). Čeprav je antiemetični učinek tako dronabinola kot nabilona enak ali celo boljši od standardnih in tudi novejših antiemetikov (npr. fenotiazinov, metoklopramida, ondansetrona), je njuna uporaba omejena zaradi majhnega terapevtskega okna med učinkovitim terapevtskim odmerkom in odmerkom, ki povzroča neželene učinke, kot so evforija, disforija, omotičnost in zaspčnost, kar je še posebej moteče pri novih uporabnikih (99). Poleg tega sta dronabinol in nabilon na voljo v peroralni obliki in je zaradi spremenljive absorpcije in kinetike prvega prehoda težko doseči terapevtsko

koncentracijo v krvi in se izogniti toksičnim koncentracijam THC. Zanimanje za zdravila iz konoplje za zdravljenje slabosti in bruhanja se je zmanjšalo po vpeljavi antagonistov receptorjev 5-HT₃ (npr. ondansetrona), ki so po nekaterih podatkih bolj učinkoviti, imajo zanemarljive psihotropne učinke in jih lahko dajemo intravensko (11). Zato kanabinoide pri zdravljenju slabosti, ki jih povzročijo citostatiki, štejemo kot terapevtsko sredstvo druge izbire (19). Trenutno je v veljavi kot indikacija za uporabo dronabinola le izboljšanje apetita in preprečevanje zmanjšanja telesne teže pri bolnikih z aidsom, indikacija nabilona pa lajšanje slabosti in bruhanja pri kemoterapiji (99, 100). Oba pripravka sta terapevtsko učinkovita tudi pri zdravljenju kronične bolečine: nevropatične bolečine, bolečine pri multipli sklerozi (MS) in bolečine pri rakah obolenjih (19).

Tretje registrirano zdravilo (nabiksimol) je izvleček kanabinoidov iz konoplje, ki vsebuje THC in CBD (v razmerju 1 : 1) in je bilo prvič odobreno leta 2005 v Kanadi za lajšanje nevropatične bolečine pri bolnikih z MS (10). Objava rezultatov obširne študije, ki so jo opravili Novotna in sodelavci leta 2011, je vodila do registracije tega ekstrakta kot zdravila za zdravljenje srednjih do močnih spazmov pri MS v nekaterih drugih državah (Velika Britanija, Kanada, Španija in Nova Zelandija). Do sedaj je bilo opravljenih vsaj osem obsežnejših kliničnih raziskav, ki so pokazale, da v primerjavi s placebom ekstrakt konoplje značilno zmanjša spastičnost in pogostost krčev ter značilno izboljša kvaliteto spanja pri bolnikih z MS (101–108). Trenutno potekajo klinične raziskave, ki kažejo učinkovito in varno uporabo nabiksimola pri bolečini zaradi rakavih obolenj, pri nevropatični bolečini (osrednji nevropatični bolečini pri MS, alodiniji in avulziji brahialnega pleteža), bolečini zaradi revmatoidnega artritisa ter pri disfunkciji mehurja pri bolnikih z MS (109–115).

Nabiksimol je pod imenom Sativex® razvila farmacevtska družba GWPharma. V Evropi zdravilo trži podjetje Almirall (razen v Veliki Britaniji, kjer ga trži Bayer) in je dostopno na Islandiji, Finskem, v Italiji, Španiji, Avstriji, Nemčiji, na Danskem, Norveškem, Švedskem in Poljskem. Zdravilo je že registrirano, vendar trenutno še ni dostopno, na Irskem, v Luksemburgu, na Nizozemskem, Portugalskem in Slovaškem (116).

Predpisovanje vršičkov konoplje na recept je v Evropi trenutno dovoljeno na Nizozemskem, Češkem, Finskem in v Nemčiji. V slednjih dveh državah je uporaba vršičkov mogoča le po posebni odobritvi pristojnih organov, in to za vsak posamični primer posebej, z ustrežno utemeljitvijo o neuspešnosti drugih zdravljenj (19, 117–119). Indikacije za uporabo vključujejo bolečine in mišično zakrčenost pri bolnikih z MS ali poškodbami hrbtenjače; slabost, bruhanje in izgubo teže pri rakavih bolnikih ali bolnikih z aidsom; slabost in bruhanje, povezana s kemo- ali radioterapijo pri zdravljenju rakavih obolenj; pri hepatitisu C, okužbah s HIV in aidsu; kronični bolečini (predvsem pri bolečinah živčnega izvora – pri poškodbah živcev, fantomski bolečini, obrazni nevralgiji, bolečini pri pasovcu); pri Tourettovem sindromu ter pri glavkomu, ki je neodziven na druga zdravljenja (120).

Gojenje konoplje za predpisovanje na recept je v Evropi trenutno dovoljeno le na Nizozemskem, kjer za to skrbi Pisarna za medicinsko konopljo, ki deluje v okviru Ministrstva za zdravje. Konopljo gojijo pod blagovno znamko Bedrocana s točno definirano vsebnostjo THC in CBD. Ponujajo štiri različna rastlinska zdravila z različnim razmerjem THC in CBD: Bedrocana (22 % THC, < 1 % CBD), Bedrobinol (13,5 % THC, < 1 % CBD) in Bediol (6,3 % THC, 8 % CBD), ki jih pridobivajo iz podvrste *Sativa*, in zdravilo Bedica (14 % THC, < 1 % CBD) iz podvrste *Indica* (121). V Avstriji in Veliki Britaniji je

gojenje konoplje pod določenimi pogoji dovoljeno, vendar le v medicinske znanstvenoraziskovalne namene in za proizvodnjo farmacevtskih pripravkov.

Leta 2006 so v Evropi odobrili uporabo rimonabanta, inverznega agonista receptorjev CB₁, za zmanjševanje apetita v kombinaciji z dieto in vadbo pri predebelih bolnikih (indeks telesne mase več kot 30) ali prekomerno težkih (indeks telesne mase več kot 27), ki imajo povečano tveganje za nastanek diabetesa tipa 2 ali dislipidemije (122). Rimonabant je pokazal terapevtsko učinkovitost tudi pri zdravljenju odvisnosti od nikotina, vendar pa so ga leta 2008 umaknili iz prodaje zaradi tveganja za nastanek resnih psihičnih težav in celo samomora (10, 123, 124).

Pričakovanja za razvoj novih zdravil za številne bolezni na osnovi pripravkov iz konoplje so velika, tako za razvoj agonistov kot antagonistov, spodbujevalcev sinteze, zaviralcev privzema ali zaviralcev razgradnje endokanabinoidov. Področje raziskav kanabinoidov narašča in med letoma 2004 in 2014 je bilo objavljenih približno 10.000 znanstvenih člankov na temo konoplje ali kanabinoidov, približno toliko, kot prej v 40 letih (125). Trenutno poteka več kliničnih raziskav o učinkovitosti in varnosti različnih kanabinoidov za veliko število terapevtskih indikacij (tabela 2). Največ, 25 kliničnih raziskav je v prvi in drugi klinični fazi preskušanj, ena v tretji fazi in dve v četrti fazi preskušanj.

Tabela 2. Pregled kliničnih raziskav o preskušanju terapevtske učinkovitosti pri indikacijah za zdravila, ki potekajo v letu 2014 (126–130). IBS – sindrom razdražljivega črevesja (angl. *irritable bowel syndrome*), THC – tetrahidrokanabinol, ATC – razvrstitev zdravil (Anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikacijski sistem): A – zdravila za bolezni prebavil in presnove; L – zdravila z delovanjem na novotvorbe in imuno-modulatorji; N – zdravila z delovanjem na živčevje.

Indikacija	Razvrstitev zdravila (po ATC)	Učinkovina	Faza kliničnega preskusa	Objave
Postravmatska stresna motnja	N	nabilon	4	
Bolečine v prsih, ki niso srčnega izvora	N	dronabinol ^a	4	
Zasvojenost z opioidi	N	dronabinol v kombinaciji z naltreksonom	2 3	
Sladkorna bolezen tipa 2	A	tetrahidrokanab- ivarin	2	
Kronična trebušna bolečina	A	dronabinol	2	
Pri sindromu razdražljivega črevesja (IBS)	A	dronabinol	2	pri bolnikih z IBS z diarejo zmanjšanje gibljivosti črevesja
Maščobna bolezen jeter (vpliv na raven jetrnih trigliceridov)	A	kanabidiol	2	
Sladkorna bolezen tipa 2 (vpliv na raven holesterola, telesno težo in jetrne maščobe)	A	kanabidiol	2	

Indikacija	Razvrstitev zdravila (po ATC)	Učinkovina	Faza kliničnega preskusa	Objave
Zasvojenost s konopljo	N	dronabinol	2	izboljšanje vztrajanja pri zdravljenju in zmanjšanje odtegnitvenih simptomov
Zasvojenost s konopljo	N	THC/kanabidiol (1:1)	2	
Trihotilomanija	N	dronabinol	2	značilno zmanjšanje simptomov, brez negativnih kognitivnih učinkov
Anoreksija nervoza	N	dronabinol	2	majhno, a značilno povečanje telesne teže, brez resnih neželenih učinkov
Nevropsihiatrični simptomi pri demencah	N	dronabinol	2	
Vztrajajoča pooperativna abdominalna bolečina	N	dronabinol	2	
Bipolarna afektivna motnja	N	THC/kanabidiol (1:1)	2	
Nevroprotektivno delovanje pri Huntingtonovi bolezni	N	THC/kanabidiol (1:1)	2	
Akutna shizofrenija	N	kanabidiol	2	varen in učinkovit, manj neželenih učinkov kot amisulprid, dvig ravni anandamida, klinično izboljšanje
Epilepsija pri otrocih (Dravetov sindrom, juvenilna mioklona epilepsija)	N	kanabidiol	2	
Vnetna črevesna bolezen	A	kanabidiol	1 2	
Crohnova bolezen	A	dronabinol in kanabidiol	1 2	
Akutna reakcija presadka proti gostitelju pri alogeni transplantaciji matičnih celic	L	kanabidiol	1 2	
Zasvojenost z opiodi	N	kanabidiol	1 2	
Epilepsija	N	kanabidivarin	1	

^aDronabinol je mednarodno nezaščiteno ime za (-)-trans-delta-9-tetrahidrokanabinol.

ZAKLJUČEK

V letu 2014 poteka okoli 30 kliničnih preskušanj novih zdravil na osnovi konoplje z delovanjem na endokanabinoidni in druge endogene sisteme. Večina študij je trenutno v prvi in drugi klinični fazi preskušanja, zato lahko pričakujemo, da se bo v nekaj letih zelo povečalo število novih zdravil, prav tako pa se bo povečalo število indikacij za predpisovanje zdravil na osnovi konoplje. Kljub vedno večji prisotnosti novih zdravil pa ima uporaba številne omejitve. Zaradi velike priljubljenosti in rekreativne uporabe, relativno zanemarljive akutne toksičnosti in vsesplošne prisotnosti so pričakovanja »čudežnih« učinkov konoplje za zdravljenje, tudi terminalnih bole-

ni, pri bolnikih nerealno visoka. Trenutno so indikacije za ta zdravila omejena le na določene simptome, za katere nimamo drugih, dovolj učinkovitih zdravil, in pri boleznih, kjer učinkovitega zdravljenja za zdaj ne poznamo. Prav tako so ta zdravila zanimiva za tiste kronične bolezni, katerih etiologije ne poznamo dovolj, zdravljenje s temi zdravili pa klinično kaže dobre terapevtske rezultate. Prav zaradi tega in zaradi priljubljenosti rekreativne uporabe konoplje je poznavanje mehanizmov delovanja, endogenih uravnavanj kanabinoidov in novih uporab novo registriranih zdravil treba vključiti v terapevtsko shemo tudi pri nas, podobno kot so to naredile sosednje države.

LITERATURA

1. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Amer Chem Soc.* 1964; 86: 1646–7.
2. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990; 346 (6284): 561–4.
3. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006; 28 (2): 153–7.
4. O'Shaughnessy WB. On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah. *Prov Med J Retrospect Med Sci.* 1843; 5 (123): 363–9.
5. Mikuriya TH. Marijuana in medicine: past, present and future. *Calif Med.* 1969; 110 (1): 34–40.
6. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988; 34 (5): 605–13.
7. Devane WA, Breuer A, Sheskin T, et al. A novel probe for the cannabinoid receptor. *J Med Chem.* 1992; 35 (11): 2065–9.
8. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993; 365: 61–5.
9. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995; 50 (1): 83–90.
10. Brenneisen R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. In: ElSohly MA, ed. *Marijuana and the Cannabinoids*. Clifton (NJ): Humana Press Inc.; 2007. p. 17–50.
11. Bostwick MJ. Blurred Boundaries: the Therapeutics and Politics of Medical Marijuana. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87 (2): 172–86.
12. Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, et al. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev.* 1986; 38 (1): 21–43.
13. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* 2007; 4 (8): 1770–804.
14. Nadulski T, Sporkert F, Schnelle M, et al. Simultaneous and sensitive analysis of THC, 11-OH-THC, THC-COOH, CBD, and CBN by GC-MS in plasma after oral application of small doses of THC and cannabis extract. *J Anal Toxicol.* 2005; 29 (8): 782–9.

15. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb Exp Pharmacol*. 2005; 168: 657–90
16. Alozie SO, Martin BR, Harris LS, et al. 3H-delta 9-Tetrahydrocannabinol, 3H-cannabinol and 3H-cannabidiol: penetration and regional distribution in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 1980; 12 (2): 217–21.
17. Brunet B, Doucet C, Venisse N, et al. Validation of Large White Pig as an animal model for the study of cannabinoids metabolism: application to the study of THC distribution in tissues. *Forensic Sci Int*. 2006; 161 (2–3): 169–74.
18. Wall ME, Sadler BM, Brine D, et al. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther*. 1983; 34 (3): 352–63.
19. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109 (29–30): 495–501.
20. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS*. 2002; 16 (4): 543–50.
21. Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, et al. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *Oncologist*. 2007; 12 (3): 291–300.
22. Paule MC, Allen RR, Bailey JR. Chronic marijuana smoke exposure in the rhesus monkey. II: Effects on progressive ratio and conditioned position responding. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 260 (1): 210–22.
23. Stiglick A, Kalant H. Residual effects of chronic cannabis treatment on behavior in mature rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985; 85 (4): 436–9.
24. Chan GC, Hinds TR, Impey S, et al. Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Neurosci*. 1998; 18 (14): 5322–32.
25. Gilman JM, Kuster JK, Lee S, et al. Cannabis use is quantitatively associated with nucleus accumbens and amygdala abnormalities in young adult recreational users. *J Neurosci*. 2014; 34 (16): 5529–38.
26. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, et al. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003; 9 (5): 679–89.
27. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002; 59 (9): 1337–43.
28. Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, et al. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev*. 2007; 26 (3): 309–19.
29. Khalsa JH. Medical and Health consequences of Marijuana. In: ElSohly MA, ed. *Marijuana and the Cannabinoids*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2007. p. 237–52.
30. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot – A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry*. 2014; 5: 54.
31. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007; 370 (9584): 319–28.
32. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29 (3): 255–8.
33. Schwarcz G, Karajgi B. Improvement in refractory psychosis with dronabinol: four case reports. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 (11): 1552–3.
34. Gorelick DA, Goodwin RS, Schilke E, et al. Tolerance to effects of high-dose oral δ 9-tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers. *J Anal Toxicol*. 2013; 37 (1): 11–6.
35. Pertwee RG. Tolerance to the effect of delta1-tetrahydrocannabinol on corticosterone levels in mouse plasma produced by repeated administration of cannabis extract or delta1-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol*. 1974; 51 (3): 391–7.
36. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 101–6.
37. Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol*. 1996; 6 (2): 243–51.
38. Gardner EL, Vorel SR. Cannabinoid transmission and reward-related events. *Neurobiol Dis*. 1998; 5 (6): 502–33.
39. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2001; 22 (11): 565–72.
40. Giuffrida A, Piomelli D. The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psychomotor control. *Chem Phys Lipids*. 2000; 108 (1–2): 151–8.
41. Di Marzo V, Hill MP, Bisogno T, et al. Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J*. 2000; 14 (10): 1432–8.

42. Irving AJ, Rae MG, Coutts AA. Cannabinoids on the brain. *Scientific World Journal*. 2002; 2: 632–48.
43. Van Sickle MD, Oland LD, Ho W, et al. Cannabinoids inhibit emesis through CB1 receptors in the brainstem of the ferret. *Gastroenterology*. 2001; 121 (4): 767–74.
44. Van Sickle MD, Oland LD, Mackie K, et al. Delta9-tetrahydrocannabinol selectively acts on CB1 receptors in specific regions of dorsal vagal complex to inhibit emesis in ferrets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 285 (3): G566–76.
45. Parker LA, Mechoulam R, Schlievert C. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis and its synthetic dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats. *Neuroreport*. 2002; 13 (5): 567–70.
46. Kwiatkowska M, Parker LA, Burton P, et al. A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 174 (2): 254–9.
47. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol*. 2001; 63 (5): 569–611.
48. Guzmán M, Sánchez C, Galve-Roperh I. Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *J Mol Med (Berl)*. 2001; 78 (11): 613–25.
49. Lambert DM, Vandevoorde S, Diependaele G, et al. Anticonvulsant activity of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid, in mice. *Epilepsia*. 2001; 42 (3): 321–7.
50. Chan GC, Hinds TR, Impey S, et al. Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydro-cannabinol. *J Neurosci*. 1998; 18 (14): 5322–32.
51. Downer E, Boland B, Fogarty M, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces the apoptotic pathway in cultured cortical neurones via activation of the CB1 receptor. *Neuroreport*. 2001; 12 (18): 3973–8.
52. Feeney DM. Marijuana and epilepsy: paradoxical anticonvulsant and convulsant effects. *Adv Biosci*. 1978; 22–23: 643–57.
53. Turkkanis SA, Karler R. Central excitatory properties of delta 9-tetrahydrocannabinol and its metabolites in iron-induced epileptic rats. *Neuropharmacology*. 1982; 21 (1): 7–13.
54. Karler R, Turkkanis SA. Subacute cannabinoid treatment: anticonvulsant activity and withdrawal excitability in mice. *Br J Pharmacol*. 1980; 68 (3): 479–84.
55. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. 1980; 21 (3): 175–85.
56. Filbert MG, Forster JS, Smith CD, et al. Neuroprotective effects of HU-211 on brain damage resulting from soman-induced seizures. *Ann NY Acad Sci*. 1999; 890: 505–14.
57. Jouanous E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis Complications. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3 (2): e000638.
58. Wolff V, Lauer V, Rouyer O, et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke*. 2011; 42 (6): 1778–80.
59. Yurtdaş M, Aydın MK. Acute myocardial infarction in a young man; fatal blow of the marijuana: a case report. *Korean Circ J*. 2012; 42 (9): 641–5.
60. Canga Y, Osmonov D, Karataş MB, et al. Cannabis: a rare trigger of premature myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011; 11 (3): 272–4.
61. Sattout AH, Nicol MF. Cardiac arrest following cannabis use: a case report. *Cases J*. 2009; 2: 208.
62. Montecucco F, Di Marzo V. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*. 2012; 33 (6): 331–40.
63. Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42 (11 Suppl): S64–70.
64. Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med*. 2001; 7 (2): 43–61.
65. Aldington S, Williams M, Nowitz M, et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*. 2007; 62 (12): 1058–63.
66. Cabral GA, Staab A. Effects on the immune system. In: Pertwee R, ed. *Cannabinoids*. Berlin: Springer; 2005. p. 385–422.
67. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982; 76 (3): 245–50.
68. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, et al. Cannabidiol and (-)-Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (14): 8268–73.

69. Karst M, Salim K, Burstein S, et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290 (13): 1757–62.
70. Vaughan CW, Christie MJ. An analgesic role for cannabinoids. *Med J Aust*. 2000; 173 (5): 270–2.
71. Rock EM, Bolognini D, Limebeer CL, et al. Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Br J Pharmacol*. 2012; 165 (8): 2620–34.
72. Leussink VI, Hussein L, Warnke C, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012; 5 (5): 255–66.
73. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritis therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97 (17): 9561–6.
74. Takeda S, Usami N, Yamamoto I, et al. Cannabidiol-2',6'-dimethyl ether, a cannabidiol derivative, is a highly potent and selective 15-lipoxygenase inhibitor. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37 (8): 1733–7.
75. Zuairi AW, Crippa JA, Hallak JE, et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res*. 2006; 39 (4): 421–9.
76. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012; 2: e94.
77. Consroe P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis*. 1998; 5 (6): 534–51.
78. Anderson PF, Jackson DM, Chesher GB. Interaction of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on intestinal motility in mice. *J Pharm Pharmacol*. 1974; 26 (2): 136–7.
79. Turner CE, Elsohly MA, Boeren EG. Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. *J Nat Prod*. 1980; 43 (2): 169–234.
80. Russo EB, McPartland JM. Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 165 (4): 431–2.
81. Klein TW, Friedman H, Specter S. Marijuana, immunity and infection. *J Neuroimmunol*. 1998; 83 (1–2): 102–15.
82. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*. 1997; 74 (2): 129–80.
83. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther*. 2010; 126 (1): 21–38.
84. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365 (6441): 61–5.
85. Atwood BK, Mackie K. CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br J Pharmacol*. 2010; 160 (3): 467–79.
86. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002; 54 (2): 161–202.
87. Melck D, Rueda D, Galve-Roperh I, et al. Involvement of the cAMP/protein kinase A pathway and of mitogen-activated protein kinase in the anti-proliferative effects of anandamide in human breast cancer cells. *FEBS Lett*. 1999; 463 (3): 235–40.
88. Sánchez MG, Ruiz-Llorente L, Sánchez AM, et al. Activation of phosphoinositide 3-kinase/PKB pathway by CB(1) and CB(2) cannabinoid receptors expressed in prostate PC-3 cells. Involvement in Raf-1 stimulation and NGF induction. *Cell Signal*. 2003; 15 (9): 851–9.
89. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev*. 2003; 83 (3): 1017–66.
90. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003; 126 (6): 1252–70.
91. Carter GT, Ugalde V. Medical marijuana: emerging applications for the management of neurologic disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2004; 15 (4): 943–54.
92. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*. 2009; 374 (9698): 1383–91.
93. Raymon LP, Walls HC. Pharmacology of cannabinoids. In: ElSohly MA, ed. *Marijuana and the cannabinoids*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007. p. 97–124.
94. Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3 (10): 745–55.
95. Oesch S, Gertsch J. Cannabinoid receptor ligands as potential anticancer agents—high hopes for new therapies? *J Pharm Pharmacol*. 2009; 61 (7): 839–53.
96. Roser P, Vollenweider FX, Kawohl W. Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB1) receptor antagonists. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11 (2 Pt 2): 208–19.
97. Scuderi C, Filippis DD, Iuvone T, et al. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother Res*. 2009; 23 (5): 597–602.

98. Turcotte D, Le Dorze JA, Esfahani F, et al. Examining the roles of cannabinoids in pain and other therapeutic indications: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11 (1): 17–31.
99. Marinol Patient information leaflet [internet]. AbbVie Inc; c2013 [citirano 2014 May 3]. Dosegljivo na http://www.rxabbvie.com/pdf/marinol_PIL.pdf
100. Nabilone 1 mg capsules [internet]. DataPharm Ltd; c2014 [citirano 2014 May 3]. Dosegljivo na <https://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/20516/XPIL/Nabilone+1mg++Capsules/>
101. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7 (5): 607–15.
102. Wade DT, Makela PM, House H, et al. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006; 12 (5): 639–45.
103. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2007; 14: 290–6.
104. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological Research*. 2010; 32 (5): 451–9.
105. Wade DT, Collin C, Stott C, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex, on spasticity in people with multiple sclerosis. *MS*. 2010; 16 (6): 707–14.
106. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. 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 (9): 1122–31.
107. Serpell G, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013; 260: 285–95.
108. Notcutt W, Langford R, Davies P, et al. 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 (2): 219–28.
109. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, et al. An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients With Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 46 (2): 207–18.
110. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012; 13 (5): 438–49.
111. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al. 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 (2): 167–79.
112. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*, 2007; 133: 210–20.
113. Langford RM, Mares J, Novotna A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011; 260 (4): 984–97.
114. Blake DR, Robson P, Ho M, et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45 (1): 50–2.
115. Brady CM, DasGupta R, Dalton C, et al. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004; 10 (4): 425–33.
116. Sativex [internet]. Salisbury: GW Pharmaceuticals; c2014 [citirano 2014 Apr 2]. Dosegljivo na <http://www.gwpharm.co.uk/Sativex.aspx>
117. Office for medicinal cannabis [internet]. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2014 [citirano 2014 Apr 22]. Dosegljivo na: <http://www.cannabisbureau.nl/en/>
118. Czechs award first licence to import medical marihuana [internet]. EU business; c2013 [citirano 2014 Apr 25]. Dosegljivo na <http://www.eubusiness.com/news-eu/czech-government.rjb>
119. Fimea has granted a marketing authorisation for medicinal product Sativex for alleviation of the symptoms of MS patient [internet]. Helsinki: Fimea-Finish medicines agency; 2014 [citirano 2014 May 5]. Dosegljivo na <http://www.fimea.fi/>
120. Medicinal cannabis patients' guide [internet]. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport [citirano 2014 May 5]. Dosegljivo na <http://www.cannabisbureau.nl/en/MedicinalCannabis/Patientinformation/default.asp>

121. Bedrocan Medicinale cannabis [internet]. Den Haag: Bedrocan BV; 2014 [citirano 2014 Apr 12]. Dosegljivo na <http://www.bedrocan.nl/>
122. Després JP, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005; 353 (20): 2121–34.
123. Escobar-Chávez JJ, Domínguez-Delgado CL, Rodríguez-Cruz IM. Targeting nicotine addiction: the possibility of a therapeutic vaccine. *Drug Des Devel Ther*. 2011; 5: 211–24.
124. Public statement on Acomilia (rimonabant) [internet]. London: European Medicines Agency; c1995–2014 [citirano 2014 May 5]. Dosegljivo na <http://www.ema.europa.eu/ema>
125. PubMed [internet]. Bethesda MD: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; 2014 [citirano 2014 May 6]. Dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cannabis+OR+cannabinoids+OR+THC>
126. ClinicalTrials.gov [internet]. Bethesda, Maryland: U.S. National Institutes of Health; 2014 [citirano 2014 May 5]. Dosegljivo na <https://clinicaltrials.gov>.
127. Wong BS, Camilleri M, Busciglio I, et al. Pharmacogenetic trial of a cannabinoid agonist shows reduced fasting colonic motility in patients with nonconstipated irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011; 141 (5): 1638–47.
128. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, et al. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 116 (1–3): 142–50.
129. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, et al. Dronabinol, a cannabinoid agonist, reduces hair pulling in trichotillomania: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 218 (3): 493–502.
130. Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Int J Eat Disord*. 2014; 47 (1): 18–23.

Prispelo 29. 7. 2014