

Farmakologija kanabinoidov

Pharmacology of cannabinoids

Ilonka Ferjan, Mojca Kržan, Metoda Lipnik-Štangelj, Lovro Žiberna, Lovro Stanovnik, Katarina Černe

Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, SI-1000 Ljubljana

Korespondenca/

Correspondence:

prof. dr. Lovro Stanovnik, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, SI-1000 Ljubljana
e: lovro.stanovnik@mf.uni-lj.si
t: 01 543 7337

Ključne besede:

konoplja; endokanabinoidi; receptorji; funkcija; zdravila; toksičnost; legalni status

Key words:

cannabis; endocannabinoids; receptors; function; preparations; toxicity; legal status

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015; 84: 456–71

Izvleček

Odkritje receptorjev za derivate iz konoplje in endokanabinoidnega sistema je privedlo do številnih možnosti za terapevtsko uporabo kanabinoidov. V osrednjem živčevju kanabinoidi učinkujejo predvsem modulatorno, uravnavajo sproščanje drugih nevrotransmitorjev prek aktivacije receptorjev CB₁. Aktivacija receptorjev CB₂ zunaj osrednjega živčevja povzroča zmanjšanje vnetnega odgovora in povečanje apoptoze nekaterih tumorskih celic. S kanabinoidi lahko zdravimo slabost in bruhanje, izzvano s citostatiki; stimuliramo apetit; blažimo nevropatično bolečino in spastičnost pri multipli sklerozi ter bolečino pri bolnikih z rakom. Učinkovitost pri drugih boleznih in stanjih se še preverja. Izolacija in identifikacija posameznih kanabinoidov iz konoplje in sinteza bolj selektivnih derivatov povečuje terapevtske možnosti. Ob tem se pojavljajo številni problemi z neželenimi učinki, zlasti, kadar gre za uporabo pripravkov iz konoplje z neznano količinsko in kakovostno sestavo. Med toksičnimi učinki kanabinoidov so najbolj zaskrbljujoči kronični učinki, kot so odvisnost, toleranca z odtegnitvenimi simptomi, povečano tveganje za ponovni akutni miokardni infarkt in povečano tveganje za razvoj psihoz oziroma poslabšanje simptomov pri že obstoječi psihozi. Akutni učinki so bolj izraženi pri otrocih, pri katerih je bila pri naključnem zaužitju opažena huda depresija osrednjega živčevja. Za potencialna zdravila iz konoplje in sintetične kanabinoide morajo veljati enaka pravila kot za druga potencialna zdravila. Tudi če je snov naravnega (rastlinskega) izvora

in ima biološke učinke, moramo uporabnost za zdravljenje in sprejemljivo varnost za bolnika dokazati v nekliničnih preizkušanjih in kliničnih študijah, dovoljenje za promet pa mora izdati ustrezen organ. Bolniki pa si zaslužijo tudi kakovostno izdelana zdravila, ki vedno vsebujejo predpisano količino t. i. »remedii cardinalis«.

Abstract

The discovery of cannabinoid receptors and endocannabinoid system has led to the potential therapeutic use of cannabis derivatives. Cannabinoids acting through the CB₁ receptors modulate the release of other neurotransmitters in the central nervous system, whereas the activation of peripheral CB₂ receptors results in decreased inflammatory response and increased apoptosis of some tumor cell populations. The cannabinoids have been authorized to treat chemotherapy-induced nausea and vomiting; to stimulate appetite; to alleviate neuropathic pain and spasticity in multiple sclerosis, and to reduce pain in cancer patients. Efficacy in other diseases and clinical conditions should be proven in ongoing or future clinical trials. The isolation and identification of different cannabinoids from Cannabis, and synthesis of novel, more selective derivatives widens their therapeutic potential. However, there are numerous adverse effects reported, especially when cannabinoid formulations with an unknown quantitative and qualitative composition are used. Addiction, tolerance, withdrawal symptoms, increased risk of acute myocardial re-infarction, and an increased risk of psychosis or worsening

Prispelo: 14. maj 2015,
Sprejeto: 20. maj 2015

of psychosis are the most common adverse effects of cannabinoids. Acute adverse effects, e.g. severe central nervous system depression, are more pronounced in children than in adults. Potential cannabinoid medicines should be subjected to the same regulations as other potential drugs. The safety and efficacy of any potential drug candi-

date, regardless whether it is plant-derived or synthesized, should be proven in non-clinical studies and clinical trials, and the marketing authorization must be issued by the appropriate drug authority. Patients deserve a quality manufactured product, which always contains the specified amount of "remedium cardinale."

1. Uvod

Moderni farmakološki pristop h kanabinoidom se začne leta 1964 z odkritjem, da gre učinke konoplje pripisati predvsem njeni glavni sestavini Δ^9 -tetrahidrokanabinolu (THC); temu je sledilo odkritje receptorjev za to snov in nato še endogenih ligandov za te receptorje – endokanabinoidov. Tako je nastal koncept endokanabinoidnega sistema. Širila so se spoznanja o njegovi vlogi pri različnih fizioloških dogajanjih v organizmu.

Konoplja se, zaradi svojih mehanskih še bolj pa zaradi psihoaktivnih lastnosti, uporablja že stoletja, v medicinske namene pa že od antike naprej. Rastlina spada v rod *Cannabis* in se pojavlja v treh vrstah: *Cannabis sativa*, *Cannabis Indica* in *Cannabis ruderalis* (ta vsebuje manj aktivnih snovi od prvih dveh, je pa bolj vremensko odporna).

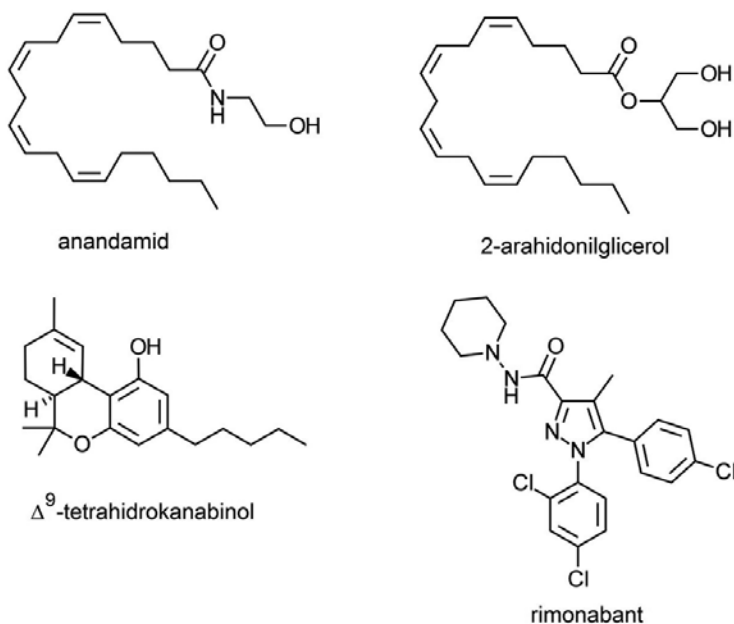
Iz konoplje so identificirali najmanj 85 aktivnih snovi, kanabinoidov.¹ Kanabinoidi so v širšem pomenu snovi, ki se vežejo na kanabinoidne receptorje in preko te vezave povzročajo svoje učinke. Glede na izvor ločimo tri vrste kanabinoidov: a) endokanabinoidi se tvorijo v človeškem telesu in aktivirajo kanabinoidne receptorje; b) fitokanabinoidi so skupina terpenofenolnih spojin, ki so jih osamili iz konoplje;² c) sintetski kanabinoidi so pridobljeni s sintezo.

2. Endokanabinoidi

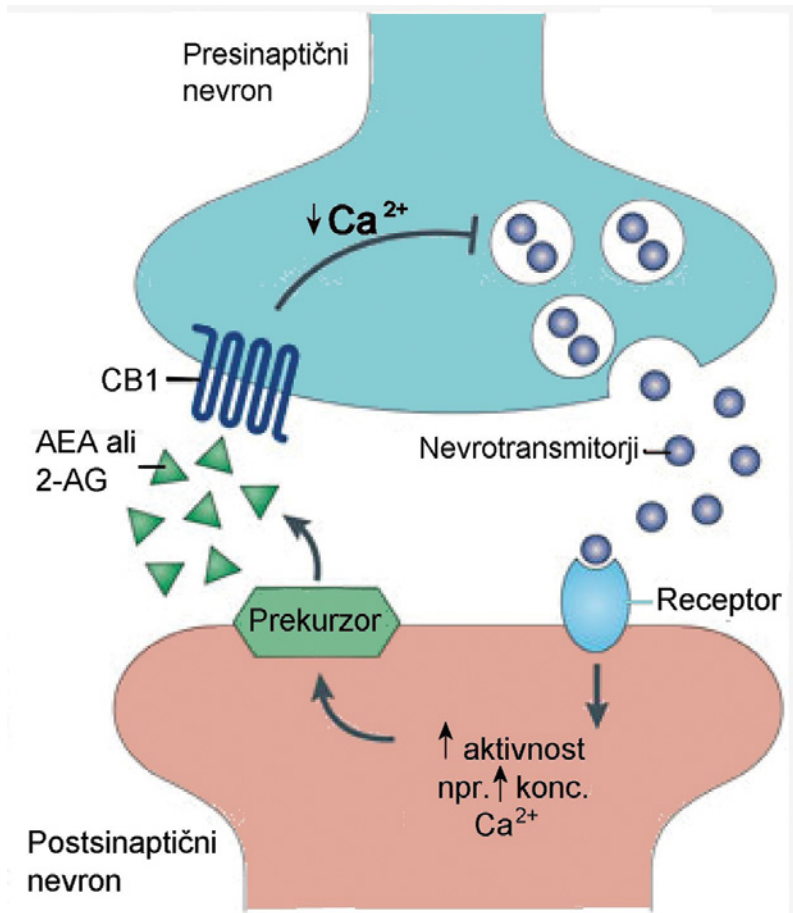
Endokanabinoidi so endogeni agonisti kanabinoidnih receptorjev CB1 in CB2, ki nastajajo v tkivih sesalcev. Kemijsko so derivati arahidonske kisline, in sicer so lahko amidi, estri ali etri z dolgimi nenasičenimi maščobnimi kislinami.³ Ker so hidrofobne molekule, ne potujejo na daljše razdalje po telesu in zato delujejo le v bližini mesta sinteze.⁴

Najbolj preučena predstavnika endokanabinoidov sta arahidoniletanolamid (anandamid, AEA) in 2-arahidonilglicerol (2-AG), ki nastajata v telesu po potrebi in se praviloma ne shranjujeta v zalogah. Pred kratkim so to hipotezo ovrgli, saj se je anandamid kopičil v nekaterih celicah.⁵ Ostali predstavniki endokanabinoidov so: 2-arahidonilgliceril eter (noladin), O-arahidoniletanolamin (virodhamin), N-arahidonildopamin in ostali. Kemijske strukture glavnih endogenih ligandov za kanabinoidne receptorje, THC in primer inverznega agonista so prikazani na Sliki 1.

Sinteza endokanabinoidov poteka po več vzporednih poteh, pri katerih so udeleženi različni encimi (fosfolipaza D, fosfolipaza C, α, β , hidrolaza 4 in različne fosfataze), kot je prikazano na Sliki 2. Izhodna snov je N-



Slika 1: Ligandi kanabinoidnih receptorjev: anandamid in 2-arahidonilglicerol sta endogena agonista, Δ^9 -tetrahidrokanabinol je agonist iz konoplje in rimonabant je sintetski inverzni agonist receptorjev CB1.



Slika 3: Shematični prikaz delovanja endokanabinoidov v sinapsi in retrogradna modulacija sproščanja neurotransmiterjev (glutamat, GABA). AEA, arahidoniletanolamid; 2-AG, 2-arahidonilglicerol.

makodinamičnimi učinki kanabinoidov na spomin, kognitivne sposobnosti, bolečino in gibanje. V možganskem deblu, podaljšani hrbtenjači in talamusu je nizka gostota receptorjev CB1.¹⁷ To tudi razloži, zakaj kanabinoidi ne povzročajo smrtno nevarnih učinkov na vitalne fiziološke funkcije v primerih zaužitja izjemno visokih odmerkov kanabinoidov.

Receptor CB1 se izraža tudi zunaj osrednjega živčevja, in sicer v modih, presinaptično na simpatičnih živčnih končičih, črevesju, jetrih, v nadledvični žlezi, srcu, žilnem endotelu, pljučih, prostati, kostnem mozgu, priželjcu, vranici in tonzilah.³

Receptorji CB2

Receptorji CB2 so v primerjavi z receptorji CB1 izraženi predvsem na imunskih celicah in sodelujejo v modulaciji delovanja imunskega sistema.¹⁵ Zlasti veliko receptorjev CB2 je izraženih na limfocitih B in celicah naravnih ubijalkah (NK).¹⁵ Receptorje

CB2 so odkrili tudi v velikih možganih¹⁸ in v možganskem deblu.¹⁹

Receptorji CB2 igrajo poleg modulacije bolečine pomembno vlogo pri delovanju imunskega sistema in vnetnih procesih.³ Na različnih živalskih modelih, kot so npr. modeli taktilne in toplotne alodinije ter mehanske in toplotne hiperalgezije, so pokazali, da aktivacija receptorjev CB2 zmanjšuje nociцепcijo.²⁰ Prav tako imajo vlogo pri moduli-ranju nevropatske bolečine.²¹

Ostali kanabinoidni receptorji – receptorji TRPV1, receptorji GPR55

Vezavna mesta za kanabinoide in njihova biološka aktivnost so ohranjena tudi na živalskih modelih z izbitim genom za receptorje CB1 in CB2; tako so postopoma odkrili ostale (ne-CB1/CB2) receptorje, na katere delujejo endokanabinoidi. Receptorji TRPV1 (*angl.* transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, vaniloidni receptor 1) so vpleteni v uravnavanje telesne temperature in prenos bolečinskih signalov.^{22,23} Receptor GPR55 (*angl.* G protein-coupled receptor 55) ima 13-odstotno homologijo z receptorjem CB1 in 14-odstotno homologijo z receptorjem CB2. Nahaja se v možganih, jetrih, vranici, žilnem sistemu, črevesju, tkivih ploda in posteljici – nekateri ga uvrščajo kot resnega kandidata za poimenovanje receptor CB3.^{24,25}

Modulacija endokanabinoidov – nove farmakološke tarče?

Encimi, vpleteni v sintezo endokanabinoidov, membranski prenašalci in encimi, vpleteni v presnovo endokanabinoidov, so potencialne farmakološke tarče za modulacijo aktivnosti endokanabinoidnega sistema;²⁶ težavo pri tem povzroča že omenjena raznolikost poti za sintezo in razgradnjo endokanabinoidov. Takšna modulacija se dogaja tudi endogeno, npr. z hkratnim sproščanjem derivatov endogenih maščobnih kislin, kot npr. palmitoiletanolamida in oleamida, ki stopnjujeta učinke anandamida oz. 2-linoleilglicerola in 2-palmitoilglicerola, ki stopnjujeta učinke 2-arahidonilglicerola.²⁷ Na tak način sproščene maščobne kisline inhibirajo presnovne encime, npr. FAAH, hkrati

pa povečujejo občutljivost receptorjev CB₁ ali vaniloidnih receptorjev preko alosteričnih mehanizmov.²⁷⁻²⁹ Inhibitorje FAAH že klinično preizkušajo.³⁰

3. Učinki kanabinoidov in njihove farmakokinetične lastnosti

Pregled učinkov kanabinoidov glede na receptorje, ki jih posredujejo, je prikazan v Tabeli 1.

Osnovna učinkovina konoplje, Δ⁹-tetrahidrokanabinol (THC), deluje kot delni agonist na kanabinoidne CB₁ in CB₂ receptorje.^{31,32} Njeni učinki izhajajo iz aktivacije teh receptorjev. Po peroralni uporabi ima THC nizko in spremenljivo biološko uporabnost.² Plazemska koncentracija doseže vrh po 1–6 urah. Z inhalacijo se hitro absorbira, vrh v plazmi je po 2–10 minutah, koncentracija v plazmi pa hitro pade. Metabolizira se v jetrih s hidroksilacijo s pomočjo citokrom P₄₅₀ oksidaz.³³ V jetrih je močno podvržen metabolizmu prvega prehoda.³⁴ Pri metabolizmu delta-9-THC nastaja glavni psihoaktivni

metabolit 11-hidroksi-delta-9-THC.^{34,35} Poleg tega poteče hidroksilacija v majhnih količinah tudi na atomu C-8.³⁵ Metabolit 11-hidroksi-delta-9-THC je v plazmi prisoten že 10 minut po jemanju.³⁶ Razpolovni čas delta-9-THC je po zaužitju 23 ur, po intraven-skem dajanju pa 30 ur.³⁵ Metabolit najdemo v urinu in blatu še več kot en teden.³⁶

Farmakološke lastnosti nekaterih v medicinske namene uporabljenih kanabinoidov so prikazane v Tabeli 2.

4. Možnosti uporabe kanabinoidov pri zdravljenju

S kanabinoidi že lahko zdravimo slabost in bruhanje, izzvano s citostatiki (Marinol dronabinol: Cesamet nabilon), stimuliramo apetit (Marinol, dronabinol) ter blažimo nevropatično bolečino in spastičnost pri multipli sklerozi ter bolečino pri bolnikih z rakom (Sativex). Podatkovna baza Clinical Trials³⁰ je aprila 2015 vključevala 461 kliničnih študij, ki preučujejo zelene in neželene učinke kanabinoidov. Več kot polovica študij preučuje rekreativno uporabo kanabinoidov in

Tabela 1: Učinki, ki jih posredujejo kanabinoidni receptorji.

Podtip receptorja	Učinki:
CB ₁	zmanjšano sproščanje nevrotransmitorjev GABA in glutamat;
	zmanjšanje s cisplatinom izzvane slabosti in bruhanja (poskusne živali: hrčki, podgane);
	povečan intraokularni tlak;
	konvulzije pri modelih epilepsije pri miših in podganah;
	povečan vnos hrane pri miših in podganah;
CB ₂	povečano preživetje pri živalskih modelih hemogaričnega in kardiogenega šoka;
	zmanjšani znaki vnetja pri mišjem modelu eksperimentalnega encefalitisa;
	zmanjšano vnetje pri mišjem modelu panuveitisa;
	zmanjšana smrtnost in počasnejše napredovanje amiotrofične lateralne skleroze;
	upočasnitev napredovanja ateroskleroze;
TRPV1, GPR55	povečanje apoptoze pri tumorjih pankreasa, levkemičnih in limfomskih celic;
	sproščanje citokinov;
	vazodilatacija;
	prenos bolečinskih signalov.

neželene posledice le-te. V Evropi poteka 130 kliničnih študij, ki preučujejo učinke kanabinoidov, v Sloveniji pa ni registrirana nobena. Največ študij raziskuje vpliv kanabinoidov pri zdravljenju bolečine (80) in multiple skleroze (28), posamezne pa učinkovitost kanabinoidov pri epilepsiji (1), Alzheimerjevi demenci (2), posttravmatskem stresu (3), anoreksiji nervozi (1), Huntingtonovi bolezni (1). Pet kliničnih študij raziskuje možnost zdravljenja shizofrenije s kanabidiolom (CBD) in dve z dronabinolom.

Epilepsija

Prvi zapisi o uporabi kanabisa kot zdravila izvirajo iz 11. stoletja, ko ga je arabski učejnik al-Mayusi uporabil za preprečevanje epileptičnih napadov. Iz 15. stoletja izvira zapis Ibn-el-Badrija: "Sinu kalifovega komornika so s kanabisom uspešno ozdravili epilepsijo, vendar potem ni mogel niti minute zdržati brez zdravila". Kanabis so kot antiepileptik ponovno uporabili leta 1840.³⁷ Leta 1970 so preiskovali učinkovitost kanabinoidov na živalskih modelih epilepsije in ugo-

tovili, da so THC > CBD > kanabinol (CBN) učinkovitejši od fenobarbitona.³⁸ Iz tega obdobja izvirajo tudi posamične predklinične študije in opazovanja na posameznih bolnikih, ki predvsem zaradi kompleksne narave epilepsije in različne občutljivosti posameznih živalskih vrst na kanabinoide niso prinesle zanesljivih rezultatov. Kasnejše študije pa so potrdile, da THC deluje tako proti- kot proepileptogeno pri poskusnih živalih in ljudeh,^{37,39} uporabo THC kot antiepileptičnega zdravila pa omejujejo psihoaktivni neželeni učinki, ki nastanejo ob kronični rabi. Večjo možnost za terapevtsko uporabo pripisujejo CBD in THCV (antagonist receptorjev CB1). Uporabo slednjega omejuje dejstvo, da je večina kanabinoidnih sinaps inhibicijskih. Gloss je leta 2012 opravil metaanalizo 19 kliničnih študij, v katerih so preučevali vpliv kanabinoidov ne glede na tip epilepsije.⁴⁰ Pozitivni rezultat bi predstavljalo 12-mesečno obdobje brez napadov ali trikrat daljše obdobje brez napada, kot so ga do uporabe kanabinoidov imeli bolniki. Žal tega cilja niso dosegli v nobeni od kliničnih študij, ki jih je zajela metaanaliza. Trenutno

Tabela 2: Farmakološke lastnosti nekaterih, v medicinske namene uporabljanih kanabinoidov.

Ime (kratica)	Izvor	Receptorji			Komentar
		CB1	CB2	Drugi	
kanabinol (CBN)	fitokanabinoid, metabolit THC	A CB2 > CB1		-	Majhna psihoaktivnost.
kanabidiol (CBD)	fitokanabinoid	Ant	Inv A	A – 5HT _{1A} M – μ, σ A – PPAR _γ	V fazi preizkušanja za zdravljenje shizofrenije. Zdravilo sirota v fazi kliničnega preizkušanja za sindrom Dravet.
Tetrahidrokanabivarin (THCV)	fitokanabinoid	Ant	DA		Ne spada med psihotropne snovi.
kanabigerol	fitokanabinoid	Ant	?	A – α ₂ Ant – 5HT _{1A}	Ne spada med psihotropne snovi. Th. glavkoma?
dronabinol	sintetski THC	DA	DA	-	
levoantradol	sintetski analog dronabinola	DA	DA	-	
nabilon	sintetski kanabinoid	DA	DA	-	
rimonabant	sintetski kanabinoid	inv A	-	-	Uporabljen za zmanjševanje teka – umaknjen iz prodaje zaradi neželenih učinkov (psihotične reakcije).

A – agonist, DA – delni agonist, Ant – antagonist, inv A – inverzni agonist, M – modulator

poteka klinična študija, v kateri preučujejo učinkovitost CBD pri sindromu Dravet. Preparat Epidiolex, ki vsebuje CBD, ima status zdravila sirote in je v fazi kliničnega preizkušanja.

Neurodegenerativne bolezni

Za neurodegenerativne bolezni je značilno postopno propadanje funkcionalnih živčnih celic v določenih področjih osrednjega živčevja, kar se odraža v nevroloških motnjah, ki postanejo izrazitejše z napredovanjem bolezni. Hkrati s propadanjem nevronov pride do aktiviranja mikroglije, sproščanja vnetnih citokinov, vnetja in reaktivne glioze. Okoli leta 1200 so v Indiji uporabljali kanabinoide za zdravljenje demence, v zahodni medicini pa v 19. stoletju. Posamezna poročila o samozdravljenju neurodegenerativnih bolezni s kanabinoidi v 20. stoletju so privedla do predkliničnih raziskav, v katerih so preizkušali učinkovitost kanabinoidov na živalskih modelih Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni. Rezultati ene predklinične študije⁴¹ nakazujejo, da THC kompetitivno inhibira acetilholinesterazo, medtem ko naj bi CBD zmanjšal tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti, izvirajočih iz beta-amiloida, v razmerah *in vitro* in *in vivo*.⁴² CBD tudi zmanjša vnetni odgovor pri živalskih modelih Alzheimerjeve bolezni.^{43,44} Opravljena je bila manjša študija, ki je vključevala 6 bolnikov z demenco, pri katerih je dronabinol zmanjšal vznemirjenost v nočnem času. Krishnan s sodelavci je leta 2008 opravil meta-analizo, ki je zajela vse objavljene klinične študije, v katerih so preučevali vpliv kanabinoidov ne glede na tip demence.⁴⁵ Zaključili so, da še ni zadosti dokazov, da bi kanabinoidi izboljšali kateri koli simptom demence in da so potrebne nove bolj podrobne klinične raziskave. Od treh študij, ki se začinjajo pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, bodo pri eni preučevali radioligand za slikanje s pozitronsko emisijsko tomografijo kot označevalec receptorjev CB₁ pri ljudeh, v drugi vpliv kanabisa na tremor pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, v tretji pa vpliv čokolade na motorične simptome Parkinsonove bolezni.³⁰

Multipla skleroza

Multipla skleroza je kronična, progresivna bolezen, za katero so značilne demielinizacijske poškodbe v osrednjem živčevju in zato izgube aksonov, smrt nevronov in sklerotični plaki. Rezultati nekliničnih študij so pokazali, da kanabinoidni agonisti receptorjev CB₁ in CB₂ pomembno zmanjšajo vnetje in s tem zaščitijo nevrone pred propadom ter upočasnijo napredovanje bolezni,^{46,47} THC tudi zmanjša spastičnost pri mišjem modelu multiple skleroze.⁴⁸ Klinično so preizkusili THC, CBD, dronabinol in dokazali manj spastičnosti pri bolnikih z multiplo sklerozo, kar je privedlo tudi do pridobitve dovoljenja za promet za prvo zdravilo, ki vsebuje kanabinoide rastlinskega izvora (Sativex®). Nadaljnje študije so dokazale ugoden vpliv CBD na zmanjševanje oksidativnega stresa. Trenutno poteka 24 študij, vključenih v bazo Clinical Trials,³⁰ ki proučujejo vpliv kanabinoidov (Sativex®, dronabinol in THC) pri bolnikih z multiplo sklerozo. Cilji študij so zelo različni: od preučevanja dolgoročnih učinkov, vpliva na spastičnost, bolečino, kognitivne funkcije in razpoloženje.

Bolečina

Aktiviranje kanabinoidnih receptorjev vpliva na prag za bolečino, prepreči sproščanje pro-vnetnih citokinov in vpliva na delovanje endogenih opioidov.^{37,49} Kanabinoidi prek receptorjev CB₁ preprečujejo sproščanje vnetnih mediatorjev iz mastocitov,⁵⁰ preko receptorjev CB₂ pa posredno stimulirajo opioidne receptorje μ , ki se nahajajo v bolečinskih poteh.⁵¹ Agonisti kanabinoidnih receptorjev imajo protibolečinski učinek v perifernem živčevju, hrbtenjači in možganih.⁵² Učinkoviti so pri blaženju vnetne in nevropatske bolečine, ker modulirajo sproščanje neurotransmitorjev (GABA, glicin, glutamat). Kanabinoidi in opiodi delujejo sinergistično na nocicepcijo, prav tako kanabinoidi sinergistično delujejo tudi z noradrenergičnim sistemom, vpletenim v modulacijo bolečine (receptorji α_{2A} v hrbtenjači).⁵¹ Kanabinoidi tudi povečajo analgetični učinek nekaterih nesteroidnih analgetikov (npr. indometacina).⁵³ Encim COX-2 razgrajuje tudi endokanabinoide (anandamid

in 2-AG). Zavora encima COX2 povzroči analgezijo tudi posredno zaradi večje razpoložljivosti endokanabinoidov.⁵⁴

Spodbudni neklinični rezultati, v katerih so dokazali, da imajo kanabinoidi podoben analgetični učinek kot kodein,⁵⁵ so vodili do več kliničnih študij. Klinične študije, v katerih so preučevali analgetični učinek kanabinoidov, niso uspele dokazati morfina podobnih analgetičnih učinkov pri ljudeh, saj so velikost odmerka omejevali od odmerka odvisni psihotropni učinki, pa tudi skupine bolnikov niso bile homogene.^{56,57} V kliničnih študijah pa so dokazali, da so nizki odmerka THC, ki še nimajo psihotropnega delovanja, učinkoviti za blaženje nevropatske bolečine. Od neželenih učinkov se pojavi le blaga hipotenzija in tahikardija, zato THC ni primeren za bolnike, ki imajo bolezn srčno-žilnega sistema.⁵⁸ Dokazan analgetični učinek imata tudi dronabinol in nabilon, nekateri derivati kanabidiola pa učinkujejo analgetično in protivnetno le zunan osrednjega živčevja.⁵⁹⁻⁶¹ Do sedaj so se kanabinoidi izkazali učinkoviti predvsem pri kronični nevropatski in vnetni bolečini, bolečini pri raku, fibromialgiji, spastičnosti; preizkuša pa se analgetična učinkovitost pri akutni, pooperativni bolečini. Četrtnina vseh trenutno potekajočih kliničnih študij preučuje vpliv kanabinoidov pri bolečini.

Vpliv na apetit

V številnih nekliničnih raziskavah in kliničnih študijah so dokazali, da kanabinoidi stimulirajo apetit in povzročijo povečan vnos hrane.⁶² Za povečan vnos hrane naj bi bili odgovorni receptorji CB₁ v hipotalamusu, ki so vpleteni v motivacijski ali nagradni vidik hranjenja.⁶³ V kliničnih študijah raziskujejo vpliv agonistov receptorjev CB₁ na stimulacijo apetita pri osebah z rakom⁶⁴ in bolnikih z aidsom⁶⁵ ter antagonistov receptorjev CB₁ z nasprotnim učinkom, za zmanjšanje apetita (rimonabant). Rimonabant je bil avtoriziran za zdravljenje debelosti v nekaterih državah EU od leta 2006. Leta 2009 so ga umaknili s trga zaradi neželenih učinkov (anksioznost, depresivnost, samomorilnost).^{66,67}

Rak

V nekliničnih raziskavah pri miših, ki so jim v organizem vnašali THC, so opazili manjše pojavljanje adenomov jeter in hepatocelularnih karcinomov,⁶⁸ pri podganah, ki so dobivale THC, so opazili manjše pojavljanje benignih tumorjev dojke, maternice, hipofize, testisov in pankreasa.^{68,69} Manjše pojavljanje tumorjev pri živalih je bilo odvisno od prejetega odmerka THC.

Kanabinoidi imajo protitumorsko aktivnost v razmerah *in vitro* in pri živalskih modelih, ker lahko povzročijo smrt celice, in-

Tabela 3: Odobrena kanabinoidna zdravila, indikacije in neželeni učinki.

spojina	zaščiteni ime	indikacije	neželeni učinki
tetrahidrokanabinol (sintetski)	Dronabinol [®] , Marinol [®]	antiemetik, anoreksija, izguba telesne teže	sedacija, zmedenost, krči, hipotenzija, sinkopa, tahikardija, poslabšanje depresije, shizofrenije, manije
nabilon	Cesamet [®] , Canemes [®]	antiemetik	zmedenost, vrtoglavica, glavobol, evforija, motnje spanja, ataksija, disorientacije, suha usta, zvečan apetit
tetrahidrokanabinol – kanabidiol (ekstrakt iz <i>Cannabis sativa</i> L.)	Sativex [®] , Nabiximols [®]	spastičnost, nevropatska bolečina pri multipli sklerozi, bolečina pri napredovalem raku, antiemetik, anoreksija	zmedenost, glavobol, navzea, suha usta, diareja

hibirajo rast tumorskih celic in preprečujejo invazivnost in metastaziranje.^{70,71} Kanabinoidi tudi povečajo privzem citostatikov (temozolomida) v tumorske celice glioblastoma.⁷² Zanimivo pa je, da kanabinoidi ne povzročajo celične smrti zdravih astrocitov v neposredni bližini tumorja.⁷³

Kliničnih študij, ki bi proučevali neposreden protitumorski učinek kanabinoidov, ni v seznamu Clinical Trials³⁰; obstajajo pa študije, ki proučujejo vpliv kanabinoidov na simptome, kot so slabost, bolečina, apetit pri bolnikih z rakom.

Učinkovine, ki so odobrene kot zdravila, indikacije za njihovo uporabo in najpogostejši neželeni učinki so prikazane v Tabeli 3.

5. Toksikologija in neželeni učinki kanabinoidov

Akutna toksičnost

Pri poskusih na živalih so ugotovili, da je THC najbolj toksična sestavina konoplje. Toksični učinki konoplje so posledica delovanja na živčni sistem. Vzrok smrti pri poskusnih živalih sta skoraj brez izjeme apneja ali srčni zastoj, če apnejo preprečimo. Zaradi razvoja tolerance je toksični odmerek odvisen od prekoračitve običajnega odmerka. Zanimivo je, da je pri filogenetsko višjih živalih akutna toksičnost THC manjša. Tako je LD₅₀ za THC pri i.v. dajanju za podgane 40 mg/kg, za pse in opice pa 130 mg/kg.⁷⁴

Za človeka v medicinski literaturi ne najdemo nobenega primera smrti zaradi konoplje. Če letalni odmerek za človeka ekstrapoliramo iz poskusov na živalih, je ta verjetno vsaj tako visok ali še višji od navedenega. Večina akutnih zastrupitev s konopljo pri odraslih ni življenje ogrožajočih, razen večorganske odpovedi kot posledice i.v. dajanja ekstrakta marihuane.⁷⁵ Pri otrocih so znaki zastrupitve bolj izraženi. Pri naključnem zaužitju je bila opažena huda depresija osrednjega živčevja, ki je terjala nujno oskrbo. Običajno pa tudi pri otrocih blažji simptomi minejo spontano.⁷⁶ Med akutnimi učinki majhnih odmerkov konoplje so najpogostejši tahikardija, euforia (več govorjenja in smeja kot običajno), zmanjšanje sposobnosti samokontrole in zato večja

verjetnost za tvegano vedenje, poslabšajo se ravnotežje, reakcijski čas, spomin, procesiranje informacij in senzomotorična koordinacija. Pri kajenju se lahko poslabšajo problemi z dihanjem, npr. poslabšanje astme. Lahko se pojavi tudi hiperemija očesnih veznic in zmanjšana motiliteta prebavil. Pri velikih odmerkih pa so najpogostejši akutni učinki konoplje halucinacije s spremenjenimi zaznavami časa, zvoka, barve, razdalje ali tipa, panične reakcije, nemir, zmedenost, izguba zavesti in bruhanje.⁷⁷ Depresija osrednjega živčevja in dihanja pri velikih odmerkih sta lahko življenjsko ogrožajoča učinka predvsem pri srčnih bolnikih.⁷⁴ Zaradi različne vsebnosti THC v različnih vrstah konoplje pa so učinki lahko nepredvidljivi. Pojav resnih toksičnih učinkov je manj verjeten tudi zaradi psihotropnih učinkov, ki se pojavijo že pri veliko manjših odmerkih. Zaradi teh učinkov posameznik preneha s povečevanjem odmerka.

Od odmerka je odvisno tudi trajanje učinkov. Znaki zastrupitve se pojavijo v sekundah do minutah in lahko trajajo 3 ure ali dlje pri velikih odmerkih. Učinek na koordinacijo in kognitivne funkcije lahko traja do 24 ur, poslabšanje kratkoročnega spomina pa do več tednov.

Intenzivnost akutnih toksičnih učinkov je odvisna od odmerka, telesne teže, tolerance, načina vnosa ter od interakcij z zdravili, alkoholom ali prepovedanimi drogami pri sočasni izpostavljenosti.

Kronična toksičnost

Dokaze o kroničnih učinkih konoplje lahko najdemo pri njenih rednih uživalcih. Kljub temu, da je kakovost dokazov zelo različna in je uživanje konoplje močno povezano z uživanjem tobaka, alkohola in drugih prepovedanih drog, med katerimi imajo vsi potencialno škodljive učinke na človekovo zdravje, pa so dokazi zadostni, da lahko rečemo, da je redno uživanje konoplje, ki traja daljši čas, dejavnik tveganja za nekatere kronične učinke oziroma stanja in lahko povzroči:

- odvisnost, toleranco⁷⁸ z odtegnitvenimi simptomi;⁷⁹
- povečano tveganje za ponovni akutni miokardni infarkt;⁸⁰
- pri ‚močnih uživalcih‘ deficit pri verbalnem učenju, spominu in pozornosti.^{76,81}

Obstajajo tudi dokazi, da redno kajenje konoplje lahko povzroči kronični bronhitis in poslabša imunski odziv v dihalih.⁸² Občasno kajenje pa ni povezano s poslabšano pljučno funkcijo.⁸³

Kanabinoidi in psihoze

Kanabinoidi povečujejo tveganje za razvoj psihoz, obenem pa so povezani s poslabšanjem simptomov pri že obstoječi psihozi in lahko sprožijo ponovitev.⁸⁴⁻⁸⁷ Psihozomimetični učinek je povezan s THC, ki deluje preko receptorjev CB₁, ki so prisotni v vseh predelih možganov. To je potrdila tudi študija na 64 zdravih moških, pri katerih so s specifičnim antagonistom receptorjev CB₁ preprečili učinke marihuane.⁸⁸ Zanimivo pa je, da ima druga sestavina konoplje, kanabidiol, antipsihotične učinke. Čeprav so psihozomimetični učinki THC pri ljudeh odvisni od odmerka, pa se pri nekaterih pojavi močan odziv že pri zmernem odmerku. Verjetno so določeni posamezniki bolj dovzetni za psihozomimetičnost.⁸⁹ Zanimivo je tudi, da ljudje s shizofrenijo pogosteje posegajo po konoplji kot splošna populacija in si s tem sami poslabšajo potek bolezni predvsem zaradi poslabšanja pozitivnih simptomov. Ena od razlag je ta, da si osebe s shizofreno motnjo s konopljo pomagajo pri negativnih simptomih, pri katerih jim konoplja v določenih meri pomaga. Takšno zdravljenje ni optimalno, zato se ne priporoča.^{90,91} Drug problem je ta, da so raziskave usmerjene predvsem v preučevanje pozitivnih, ne pa negativnih in kognitivnih simptomov. Slednje je tudi težje preučevati, ker so lahko začetni simptomi zelo nespecifični. Kljub temu, da so si izsledki nasprotujoči, pa so številne kohortne študije enotne, da obstaja povezava med uživanjem konoplje v najstniškem obdobju in pojavom shizofrenije kasneje v življenju.^{84,87,92,93} Arsenault s sodelavci je ugotovil, da je tveganje za razvoj shizofrenije pri

starosti 26 let pri tistih, ki so uživali kanabis v najstniških letih, 10 % v primerjavi s 3 % pri preostalih v kohorti.⁸⁴ Na individualni ravni bi morali zato posameznike poučiti o povečanem tveganju za razvoj shizofrenije zaradi izpostavljenosti kanabinoidom, predvsem pri tistih z družinsko obremenjenostjo, ali če so se pri njih že pojavile prehodne psihotične epizode.⁹⁴

Odvisnost in toleranca

Ocenili so, da se odvisnost pojavi pri enem od desetih uživalcev konoplje in pri 50 % tistih, ki jo uživajo vsak dan. Odtegnitveni simptomi so podobni tistim pri nikotinu. V primerjavi z odtegnitvenimi simptomi pri opioidih in alkoholu so blažji in trajajo krajši čas. Lahko se pojavi strah, nespečnost, motnje apetita in depresivnost.^{78,79} Toleranca se razvije pri ponavljajoči se uporabi kanabinoidov zaradi zmanjšanja števila kanabinoidnih receptorjev.^{95,96}

Kancerogenost

Na razpolago sta dve 2-letni študiji kancerogenosti na podganah in miškah za (-)-*trans*- Δ^9 -THC, ki je glavna izomera THC. Snov so živalim dajali peroralno. Pri študiji na podganah tudi pri odmerku 50 mg/kg/dan ni bilo nobenih dokazov o kancerogenosti. Pri študiji na miškah pa so bili rezultati o kancerogeni aktivnosti dvoumni. Pri odmerku 125 mg/kg/dan se je pri obeh spolih povečala incidenca folikularnega adenoma ščitnice, vendar učinek ni bil odvisen od odmerka.⁹⁷ Dim konoplje sicer vsebuje mnogo kancerogenov, vendar so epidemiološke študije o povezanosti kajenja konoplje z rakom na pljučih pri človeku dale nasprotujoče si rezultate.⁹⁸ Poleg raka na pljučih je na razpolago tudi študija, ki je pokazala povezanost med konopljo in povečanim tveganjem za raka na testisih pri človeku.⁹⁹ Mednarodna agencija za raziskavo raka (IARC) je v poročilu, v katerem podaja delovne prioritete za obdobje 2015–2019, dala konoplji nizko prioriteto.¹⁰⁰ Razlogi za nizko prioriteto so nasprotujoči si podatki za človeka, negativne študije na poskusnih živalih in odsotnost mutagenega potenciala tako konoplje kot THC. Pozitivni *in vitro* preskusi

genotoksičnosti so zaradi citotoksičnega in ne mutagenega učinka kanabinoidov.¹⁰⁰

Učinki na reprodukcijo

Uživanje konoplje med nosečnostjo je povezano z manjšo težo novorojenčka in prezgodnjim porodom. Glede na dosedanje podatke konoplja ne povečuje tveganja za splav ali nenormalnosti plodu.¹⁰¹ Nekatere raziskave kažejo, da imajo otroci, ki so bili *in utero* izpostavljeni konoplji, nekoliko slabše razvite višje kognitivne procese, kot so perceptivna organizacija in načrtovanje.¹⁰² Dokazi o povezanosti med prenatalno izpostavljenostjo konoplji in postnatalnim vedenjem pa zaenkrat niso zadostni.¹⁰³ THC prehaja v materino mleko, vendar so študije o povezanosti med perinatalno izpostavljenostjo otroka in dolgodobnimi učinki dale nasprotujoče si rezultate.¹⁰⁴ Raziskave tudi kažejo, da konoplja zmanjšuje libido in število semenčic tako pri človeku kot pri poskusnih živalih.¹⁰⁵

Vožnja z avtom pod vplivom konoplje

Konoplja podaljša reakcijski čas in s tem poveča tveganje za prometno nesrečo. Ostali dejavniki tveganja so zamegljen vid, slaba presoja in zaspanost. Učinke povečuje sočasno pitje alkohola.¹⁰⁶

Sintetski kanabinoidi

Sintetski kanabinoidi so kemijsko heterogena skupina spojin, ki so jih razvili v raziskovalne namene, in sicer za preučevanje endokanabinoidnega sistema in kot potencialna zdravila, vendar njihova toksičnost ni bila nikoli ustrezno preizkušena. Rekreativna uporaba sintetskih kanabinoidov se je začela po letu 2000 kot ‚varnejša‘ alternativa konoplji in zato, ker se njihovega uživanja ni dalo odkriti s standardnimi testi. Dosegljivi so pod različnimi imeni, najpogosteje v obliki zeliščne zmesi za kajenje, po kateri so napršeni v raztopljeni obliki. So polni ali delni agonisti receptorjev CB₁ in CB₂. Večina sintetičnih kanabinoidov pa ima v primerjavi z Δ^9 -THC večjo afiniteto za vezavo na receptor CB₁, s čimer bi lahko razlagali resnejše akutne klinične učinke, kot so prej

opisani. Čeprav je bila večina uživalcev sintetskih kanabinoidov, ki so bili sprejeti na urgentne oddelke, odpuščenih v roku 24 ur, so nekateri ostali v bolnišnici tudi dva tedna zaradi kardiotoksičnosti, akutne okvare ledvic ali psihoze. V prihodnosti potrebujemo predvsem študije, ki bi ovrednotile njihove kronične učinke in *in utero* izpostavljenost.^{107,108}

6. Regulacijski vidiki uporabe kanabinoidov

Kanabinoidi so, podobno kot opiodi, že našli svoje mesto v farmakoterapiji. Na trgu obstaja več zdravil, ki so uspešno prestala zahtevni postopek avtorizacije, to je pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom. Za to, da se posamezni kanabinoidi lahko uporabljajo kot zdravilo, so morali preiti stopnje razvoja, ki veljajo za vsa zdravila in jih ureja zakonodaja – v Sloveniji je le-ta usklajena z evropsko zakonodajo.

Uporaba kanabinoidov se v javnosti pogosto obravnava v povezavi z drogami ali prepovedanimi substancami in zakonodajo, ki ureja to področje, njena interpretacija pa je prepogosto zmedena ali napačna. Vzrok nesporazumov vsaj deloma tiči že v terminologiji; beseda droga ima namreč več pomenov in definicij: a) v farmacevtskem smislu je droga posušen rastlinski ali živalski del; b) Slovar slovenskega knjižnega jezika drogo razlaga kot surovino rastlinskega ali živalskega izvora, ki se uporablja v zdravilstvu; c) rumeni tisk smatra drogo za snov, ki se uporablja kot mamilo; č) v angleškem jeziku beseda »drug« lahko pomeni »zdravilo« ali mamilo. Besedna zveza »prepovedane droge« v slovenski zakonodaji pomeni: »rastline ali substance naravnega ali sintetičnega izvora, ki imajo psihotropne učinke ter lahko vplivajo na telesno ali duševno zdravje ali ogrožajo primerno socialno stanje ljudi.«¹⁰⁹

Velika ovira pri razumevanju problematike v zvezi z uporabo zdravil, ki vsebujejo učinkovine konoplje, je dejstvo, da laična javnost nima ustreznega vedenja o zahtevah, ki morajo biti izpolnjene, da neka snov postane zdravilo. Vsi, zdravstveni delavci in uporabniki zdravil, smo zainteresirani, da imamo možnost hitrega dostopa do kako-

vostnih, varnih in učinkovitih zdravil. V tem okviru obstajajo standardi. Povzema jih zakonodaja, ki ureja avtorizacijo in promet z zdravili. Vsak izdelek lahko postane zdravilo šele takrat, ko ima dokazano ustrezno kakovost, pa tudi koristnost uporabe ob sprejemljivem tveganju. Razmerje med koristjo in tveganjem je mogoče ugotoviti šele na podlagi podatkov, ki jih pridobimo iz ustreznih nekliničnih in kliničnih študij določene učinkovine ali kombinacije učinkovin. Šele na tej podlagi se lahko odobrijo indikacije za klinično uporabo, vključno z odmerjanjem.

Enako pot morajo opraviti tudi zdravila, ki vsebujejo zdravilne učinkovine iz konoplje. Tukaj izjeme niso možne, ker bi lahko privedle do neakovostnih, nevarnih in/ali neučinkovitih izdelkov. Zakonodaja se zato usmerja k temu, da prepreči uporabo učinkovin brez nadzora kakovosti (npr. individualna priprava). Pri tem ne smemo pozabiti, da pri pripravi standardov, smernic in/ali zakonov nismo neodvisni, temveč smo vpeti v pravila, ki veljajo za celotno EU, in se preko Evropske agencije za zdravila usklajujejo tudi s Severno Ameriko in Japonsko. Slovenija je tudi podpisnica Konvencij Združenih narodov, in sicer Enotne konvencije o mamilih¹¹⁰ iz leta 1961 ter Konvencije o psihotropnih snoveh¹¹¹ iz leta 1971. V nacionalni zakonodaji področje zdravil urejata Zakon o zdravilih¹¹² in Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini,¹¹³ dodatno pa problematiko prepovedanih drog še Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami,¹⁰⁹ Uredba o razvrstitvi prepovedanih drog,¹¹⁴ Pravilnik o postopkih za izdajo dovoljenj za promet s prepovedanimi drogami,¹¹⁵ Pravilnik o obliki in načinu vodenja evidenc in poročil o prepovedanih drogah¹¹⁶ in Pravilnik o tehničnih in sanitarnih pogojih ter načinu zavarovanja prostorov za hrambo in izdajanje prepovedanih drog iz skupin I in II.¹¹⁷ Skladno z zakonodajo se v Sloveniji lahko predpisujejo/tržijo vsa zdravila, ki so avtorizirana po nacionalnem postopku, in tudi vsa zdravila, ki so avtorizirana po centraliziranem ali decentraliziranem postopku v Evropski uniji. Omogočeno je tudi predpisovanje magistralnih zdravil, torej zdravil, katerih sestavo predpiše zdrav-

nik, vključno z odobrenimi učinkovinami konoplje. Nekatere slovenske lekarne že nudijo kanabinoide (dronabinol in THC), ki se predpišejo magistralno na recept v dvojniki. V vsakem primeru nosi odgovornost optimalne izbire zdravila zdravnik, ki mora poznati tudi vsa tveganja uporabe zdravila.

V tej luči je potrebno poiskati odgovore na razne civilne iniciative, ko si laična javnost želi neovirano uporabljati »naravno« konopljo (vršičke, smolo, ekstrakte) in seveda v ta namen ustrezno spremeniti pravila izdelave, trga in uporabe zdravil. Čeprav si vsi želimo čim več dobrih zdravil, zagotovo ni prava pot, da prepustimo gojenje in pravo izdelkov ter njihovo uporabo laični javnosti. Razmere pri gojenju konoplje, kot so temperatura, vlažnost, svetloba, sestava tal in ostalo, namreč vplivajo na kakovostno in količinsko sestavo konoplje.¹¹⁸ Izguba nadzora nad rastiščem neke rastline zato pomeni neznanko, kakšno sestavo/kombinacijo učinkovin bo neka rastlina vsebovala. Izolacija/ekstrakcija učinkovin ter njihova kakovostna in količinska analiza zahtevajo visoko usposobljeno stroko in ustrezen nadzor in so zato danes v rokah farmacije. Brez ustrezne karakterizacije in kvantifikacije učinkovin ter študij njihove varnosti in učinkovitosti je nemogoče napovedati koristnost uporabe izdelka, niti ni mogoče napovedati morebitnega tveganja, zato je ob vseh možnostih, ki jih imamo danes, takšen pristop iz znanstvenega vidika nesprejemljiv. V tej luči so vprašanja, kot je »Zakaj je uporaba naravne konoplje (vršičkov, smole, ekstraktov) kot zdravilo še vedno prepovedana?« zgolj hipotetična.

7. Zaključek

V farmakologiji kanabinoide uporabljamo kot farmakološka orodja, snovi s potencialnim terapevtskim učinkom in kot zdravila. Za slednja želimo, da so kakovostna, učinkovita in varna. Terapevtske indikacije, način jemanja in odmerek se določi na podlagi rezultatov kliničnih študij.

Tudi če je snov naravnega (rastlinskega) izvora in ima biološke učinke, moramo uporabnost za zdravljenje in sprejemljivo varnost za bolnika dokazati v nekliničnih

preizkušanjih in kliničnih študijah, dovolj-
nje za promet pa mora izdati ustrezen or-
gan. Nekateri kanabiodi (Sativex®, Marinol®,
Cesamet®) so to preizkušnjo že prestali in
so avtorizirani kot zdravila. Ni pa nujno, da
se bodo kot zdravila uporabljali vsi kanabi-
noidi rastline *Cannabis*. Predvsem pri tistih

kanabinoidih, ki učinkujejo psihozogeno, bo
predpisovanje verjetno omejeno le na dolo-
čene indikacije. Glede na znane mehanizme
delovanja pa lahko sklepamo, da je delova-
nje kanabinoidov simptomatsko. Torej bodo
lahko zgolj olajšali nekatere simptome, ne
bodo pa ozdravili osnovne bolezni.

Literatura

- Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(2): 195–209.
- Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 1996; 91(11): 1585–1614.
- Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. Endogenous cannabinoids revisited: a biochemistry perspective. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2013; 102–103: 13–30.
- Alger BE, Kim J. Supply and demand for endocannabinoids. *Trends in neurosciences*. 2011; 34(6): 304–315.
- Oddi S, Fezza F, Pasquariello N, et al. Evidence for the intracellular accumulation of anandamide in adiposomes. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2008; 65(5): 840–850.
- Muccioli GG. Endocannabinoid biosynthesis and inactivation, from simple to complex. *Drug Discov Today*. 2010; 15(11–12): 474–483.
- Liu J, Wang L, Harvey-White J, et al. Multiple Pathways Involved in the Biosynthesis of Anandamide. *Neuropharmacology*. 2008; 54(1): 1–7.
- Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides medical journal*. 2013; 4(4):e0022.
- Zogopoulos P, Vasileiou I, Patsouris E, Theocharis SE. The role of endocannabinoids in pain modulation. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2013; 27(1): 64–80.
- Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological reviews*. 2003; 83(3): 1017–1066.
- Fong TM. Constitutive activity in cannabinoid receptors. *Advances in pharmacology*. 2014; 70: 121–133.
- Howlett AC. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase: relative activity of constituents and metabolites of marihuana. *Neuropharmacology*. 1987; 26(5): 507–512.
- Devane WA, Dysarz FA, 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology*. 1988; 34(5): 605–613.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990; 346(6284): 561–564.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365(6441): 61–65.
- McPartland JM, Glass M. Functional mapping of cannabinoid receptor homologs in mammals, other vertebrates, and invertebrates. *Gene*. 2003; 312: 297–303.
- Galiegue S, Mary S, Marchand J, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European journal of biochemistry / FEBS*. 1995; 232(1): 54–61.
- Skaper SD, Buriani A, Dal Toso R, et al. The ALI-Amide palmitoylethanolamide and cannabinoids, but not anandamide, are protective in a delayed postglutamate paradigm of excitotoxic death in cerebellar granule neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996; 93(9): 3984–3989.
- Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*. 2005; 310(5746): 329–332.
- Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Progress in neurobiology*. 2001; 63(5): 569–611.
- Luongo L, Maione S, Di Marzo V. Endocannabinoids and neuropathic pain: focus on neuron-glia and endocannabinoid-neurotrophin interactions. *The European journal of neuroscience*. 2014; 39(3): 401–408.
- Costa B, Giagnoni G, Franke C, Trovato AE, Colleoni M. Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. *British journal of pharmacology*. 2004; 143(2): 247–250.
- Wang W, Cao X, Liu C, Liu L. Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits TRPV1 in trigeminal ganglion neurons via PKA and PKC pathways. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2012; 33(1): 79–85.
- Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British journal of pharmacology*. 2007; 152(7): 1092–1101.
- Moriconi A, Cerbara I, Maccarrone M, Topai A. GPR55: Current knowledge and future perspectives of a purported “Type-3” cannabinoid receptor. *Current medicinal chemistry*. 2010; 17(14): 1411–1429.
- Mechoulam R, Hanus L, Fride E. Towards cannabinoid drugs—revisited. *Progress in medicinal chemistry*. 1998; 35: 199–243.
- Mechoulam R, Fride E, Di Marzo V. Endocannabinoids. *European journal of pharmacology*. 1998; 359(1): 1–18.
- De Petrocellis L, Bisogno T, Ligresti A, Bifulco M, Melck D, Di Marzo V. Effect on cancer cell proliferation of palmitoylethanolamide, a fatty acid

- amide interacting with both the cannabinoid and vanilloid signalling systems. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2002; 16(4): 297–302.
29. Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2012; 367(1607): 3216–3228.
 30. Clinical Trials. Dosegljivo 29. 4. 2015 s spletne strani: <https://clinicaltrials.gov/>.
 31. Pacher P, Mechoulam R. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Progress in lipid research*. 2011; 50(2): 193–211.
 32. Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life sciences*. 1999; 65(6–7): 665–673.
 33. Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, et al. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *The oncologist*. 2007; 12(3): 291–300.
 34. Bland TM, Haining RL, Tracy TS, Callery PS. CYP2C-catalyzed delta9-tetrahydrocannabinol metabolism: kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin. *Biochemical pharmacology*. 2005; 70(7): 1096–1103.
 35. Wall ME, Perez-Reyes M. The metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man. *Journal of clinical pharmacology*. 1981; 21(8–9 Suppl): 178S–189S.
 36. Lemberger L, Tamarkin NR, Axelrod J, Kopin IJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol: metabolism and disposition in long-term marijuana smokers. *Science*. 1971; 173(3991): 72–74.
 37. Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacology & therapeutics*. 2012; 133(1): 79–97.
 38. Karler R, Turkani SA. The cannabinoids as potential antiepileptics. *Journal of clinical pharmacology*. 1981; 21(8–9 Suppl): 437S–448S.
 39. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014; 55(6): 791–802.
 40. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 6:CD009270.
 41. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AEt, et al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Molecular pharmaceutics*. 2006; 3(6): 773–777.
 42. Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M, Izzo AA. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *Journal of neurochemistry*. 2004; 89(1): 134–141.
 43. Martin-Moreno AM, Brera B, Spuch C, et al. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers beta-amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *Journal of neuroinflammation*. 2012; 9: 8.
 44. Esposito L, Raber J, Kekonius L, et al. Reduction in mitochondrial superoxide dismutase modulates Alzheimer's disease-like pathology and accelerates the onset of behavioral changes in human amyloid precursor protein transgenic mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006; 26(19): 5167–5179.
 45. Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(2):CD007204.
 46. Lyman WD, Sonett JR, Brosnan CF, Elkin R, Bornstein MB. Delta 9-tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neuroimmunology*. 1989; 23(1): 73–81.
 47. Arevalo-Martin A, Vela JM, Molina-Holgado E, Borrell J, Guaza C. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003; 23(7): 2511–2516.
 48. Baker D, Pryce G, Croxford JL, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*. 2000; 404(6773): 84–87.
 49. McDonough P, McKenna JP, McCreary C, Downer EJ. Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2014; 55: 72–78.
 50. Stempelj M, Bavec A, Ferjan I. Regulation of nerve growth factor induced histamine and arachidonic acid release from rat mast cells by cannabinoids. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*. 2006; 55 Suppl 1: S09–10.
 51. Parolaro D, Rubino T, Vigano D, Massi P, Guidali C, Realini N. Cellular mechanisms underlying the interaction between cannabinoid and opioid system. *Current drug targets*. 2010; 11(4): 393–405.
 52. Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handbook of experimental pharmacology*. 2015; 227: 119–143.
 53. Anikwue R, Huffman JW, Martin ZL, Welch SP. Decrease in efficacy and potency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by chronic delta(9)-tetrahydrocannabinol administration. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002; 303(1): 340–346.
 54. Hermanson DJ, Gamble-George JC, Marnett LJ, Patel S. Substrate-selective COX-2 inhibition as a novel strategy for therapeutic endocannabinoid augmentation. *Trends in pharmacological sciences*. 2014; 35(7): 358–367.
 55. Noyes R, Jr, Brunk SF, Avery DA, Canter AC. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1975; 18(1): 84–89.
 56. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *Bmj*. 2008; 336(7637): 199–201.
 57. Martin-Sanchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain medicine*. 2009; 10(8): 1353–1368.
 58. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *The jour-*

- nal of pain : official journal of the American Pain Society. 2013; 14(2): 136–148.
59. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. *Journal of oral & facial pain and headache*. 2015; 29(1): 7–14.
 60. de Vries M, van Rijckevorsel DC, Wilder-Smith OH, van Goor H. Dronabinol and chronic pain: importance of mechanistic considerations. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2014; 15(11): 1525–1534.
 61. Reynolds TD, Osborn HL. The use of cannabinoids in chronic pain. *BMJ case reports*. 2013; 2013.
 62. Romero-Zerbo SY, Bermudez-Silva FJ. Cannabinoids, eating behaviour, and energy homeostasis. *Drug testing and analysis*. 2014; 6(1–2): 52–58.
 63. Koch M, Varela L, Kim JG, et al. Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature*. 2015; 519(7541): 45–50.
 64. Osei-Hyiaman D. Endocannabinoid system in cancer cachexia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2007; 10(4): 443–448.
 65. Engeli S. Central and peripheral cannabinoid receptors as therapeutic targets in the control of food intake and body weight. *Handbook of experimental pharmacology*. 2012(209): 357–381.
 66. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007; 370(9600): 1706–1713.
 67. The European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Acomplia. *European Medicines Agency*; 2008. Dosegljivo 25. 4. 2015 s spletne strani: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500014774.pdf.
 68. National Toxicology P. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1-Trans-Delta(9)-Tetrahydrocannabinol (CAS No. 1972–08–3) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *National Toxicology Program technical report series*. 1996; 446: 1–317.
 69. Chan PC, Sills RC, Braun AG, Haseman JK, Bucher JR. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*. 1996; 30(1): 109–117.
 70. Oesch S, Gertsch J. Cannabinoid receptor ligands as potential anticancer agents—high hopes for new therapies? *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2009; 61(7): 839–853.
 71. Pourkhalili N, Ghahremani MH, Farsandaj N, et al. Evaluation of anti-invasion effect of cannabinoids on human hepatocarcinoma cells. *Toxicology mechanisms and methods*. 2013; 23(2): 120–126.
 72. Torres S, Lorente M, Rodriguez-Fornes F, et al. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Molecular cancer therapeutics*. 2011; 10(1): 90–103.
 73. Velasco G, Carracedo A, Blazquez C, et al. Cannabinoids and gliomas. *Molecular neurobiology*. 2007; 36(1): 60–67.
 74. Rosenkrantz H. Cannabis, marihuana, and cannabinoid toxicological manifestations in man and animals. In: Fehr KO, Kalant H. *Cannabis and Health Hazards: Proceedings of an ARF/WHO Scientific Meeting on Adverse Health and Behavioral Consequences of Cannabis Use*: Toronto: Addiction Research Foundation; 1983. p. 91–175.
 75. Vaziri ND, Thomas R, Sterling M, et al. Toxicity with intravenous injection of crude marijuana extract. *Clinical toxicology*. 1981; 18(3): 353–366.
 76. Schonwald S. *Marijuana and Cannabinoids*. In: Schonwald S. *Medical toxicology: a synopsis and study guide*: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 193–199.
 77. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*. 2009; 374(9698): 1383–1391.
 78. Budney AJ, Hughes JR. The cannabis withdrawal syndrome. *Current opinion in psychiatry*. 2006; 19(3): 233–238.
 79. Allsop DJ, Copeland J, Norberg MM, et al. Quantifying the clinical significance of cannabis withdrawal. *PLoS one*. 2012; 7(9): e44864.
 80. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001; 103(23): 2805–2809.
 81. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *Jama*. 2002; 287(9): 1123–1131.
 82. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2007; 167(3): 221–228.
 83. Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, et al. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *Jama*. 2012; 307(2): 173–181.
 84. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *Bmj*. 2002; 325(7374): 1212–1213.
 85. Castle DJ. Cannabis and psychosis: what causes what? *F1000 medicine reports*. 2013; 5: 1.
 86. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of general psychiatry*. 1994; 51(4): 273–279.
 87. Zammit S, Arseneault L, Cannon M, Murray R. Does cannabis cause schizophrenia? In: Castle D, Murray RM, D'Souza C. *Marijuana and Madness*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. p. 169–183.
 88. Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, et al. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Archives of general psychiatry*. 2001; 58(4): 322–328.
 89. Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychological medicine*. 2003; 33(1): 23–32.
 90. James W, Castle D. Addressing cannabis use in people with psychosis. In: Castle D, Murray RM, D'Souza C. *Marijuana and Madness*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. p. 225–233.

91. Lubman DI, King JA, Castle DJ. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. *International review of psychiatry*. 2010; 22(2): 191–201.
92. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987; 2(8574): 1483–1486.
93. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological psychiatry*. 2005; 57(10): 1117–1127.
94. Hall W, Degenhardt L. What are the policy implications of the evidence on cannabis and psychosis? In: Castle D, Murray RM, D'Souza C. *Marijuana and Madness*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. p. 55–65.
95. Lichtman AH, Martin BR. Cannabinoid tolerance and dependence. *Handbook of experimental pharmacology*. 2005(168): 691–717.
96. Gonzalez S, Cebeira M, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2005; 81(2): 300–318.
97. National Toxicology Program. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1-trans-delta9-tetrahydrocannabinol (CAS No. 1972-08-3) in F334/N rats and B6C3F1 mice. NTP TR 446.: Research Triangle Park; 1996.
98. Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol*. 2005; 35(3): 265–275.
99. Lacson JC, Carroll JD, Tuazon E, Castela EJ, Bernstein L, Cortessis VK. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer*. 2012; 118(21): 5374–5383.
100. International Agency For Research On Cancer (IARC). Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for IARC Monographs during 2015–2019. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Lyon, France: World Health Organization; 2014. p. 16.
101. Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatric research*. 2012; 71(2): 215–219.
102. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicology and teratology*. 2001; 23(1): 1–11.
103. Macleod J, Oakes R, Copello A, et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet*. 2004; 363(9421): 1579–1588.
104. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol C, Jansson LM. ABM clinical protocol #21: Guidelines for breastfeeding and the drug-dependent woman. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. 2009; 4(4): 225–228.
105. Russo E, Mathre ML, Byrne A, et al. Chronic Cannabis Use in the Compassionate Investigational New Drug Program: An Examination of Benefits and Adverse Effects of Legal Clinical Cannabis. *J Cannabis Therapeutics*. 2002; 2(1): 3–58.
106. Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H, et al. The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. Accident; analysis and prevention. 2004; 36(2): 239–248.
107. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and alcohol dependence*. 2014; 144: 12–41.
108. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicology letters*. 2010; 197(3): 157–162.
109. Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami. Ur l 108/1999, 44/2000, 47/2004.
110. UN. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961: UN General Assembly; 1961.
111. UN. Convention on Psychotropic Substances, 1971: United Nations; 1971.
112. Zakon o zdravilih Ur l 17/2014.
113. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. Ur l 59/2003, 114/2003, 86/2008, 45/2010.
114. Uredba o razvrstitvi prepovedanih drog. Ur l 49/2000, 49/2001, 78/2002, 53/2004, 122/2007, 102/2009, 95/2010, 58/2011.
115. Pravilnik o postopkih za izdajo dovoljenj za promet s prepovedanimi drogami. Ur l 8/2002.
116. Pravilnik o obliki in načinu vodenja evidenc in poročil o prepovedanih drogah. Ur l 131/2006.
117. Pravilnik o tehničnih in sanitarnih pogojih ter načinu zavarovanja prostorov za hrambo in izdajanje prepovedanih drog iz skupin I in II. Ur l 124/2007.
118. Pate DW. Chemical ecology of Cannabis. *Journal of the International Hemp Association* 1994; 2(29): 32–37.