

13.

KANABINOIDI

Jernej Benedik, Slavica Lahajnar Čavlovič

Recenzenta: Samo Rožman, Maja Ebert Moltara

Konopljo človeštvo uporablja že tisočletja. Uporabni so vsi deli rastline. V konoplji je več kot 100 različnih kanabinoidov in drugih aktivnih substanc. Prvi znanstveni podatki o njeni uporabnosti so bili objavljeni v prvi polovici prejšnjega stoletja. Kasneje, v šestdesetih in sedemdesetih letih prejšnjega stoletja, so odkrivali vedno nove klinične učinke kanabinoidov. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja je bil odkrit človeški endo-kanabinoidni sistem. Pri nekaterih rakih je bil ugotovljen in vitro učinek kanabinoidov na rakave celice, vendar pa klinične učinkovitosti pri zdravljenju raka niso dokazali, zato njihova uporaba za zdravljenje raka ni primerna. Pri zdravljenju bolnikov z rakom jih uporabljamo v sklopu paliativnega zdravljenja, a nikoli ne kot zdravilo prvega izbora, temveč kot dodano (*ad on*) zdravilo. Imajo relativno ozko, zelo individualno pogojeno terapevtsko okno, odmerki pa so bistveno nižji kot pri zlorabi marihuane.

Konoplja je rastlina, ki jo človeštvo uporablja že veliko let v industrijske in zdravstvene namene. Uporabni so vsi deli rastline, ki vsebujejo več kot 100 različnih kanabinoidov in drugih aktivnih substanc (1).

Prvi znanstveni podatki o njeni uporabnosti so bili objavljeni v prvi polovici prejšnjega stoletja. V šestdesetih in sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so odkrivali vedno nove klinične učinke kanabinoidov. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja je bil odkrit človeški endokanabinoidni sistem (2).

Pri zdravljenju bolnikov z rakom kanabinoide uporabljamo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja za blaženje simptomov napredovale bolezni. Učinkovitost

zdravljenja s kanabinoidi je odvisna od številnih dejavnikov. Navadno kanabinoidi niso prvi izbor zdravljenja za noben simptom pri napredovali bolezni, jih pa lahko zelo dobro vključimo, kadar standardna zdravila niso dovolj učinkovita. S pravilno titracijo se lahko izognemo veliko neželenim učinkom, zato je ta ključnega pomena. Za pravilno titracijo mora biti sodelovanje med zdravnikom in bolnikom dobro. Namen in cilji zdravljenja s kanabinoidi morajo biti jasni.

Čeprav je bil na celicah nekaterih rakov *in vitro* ugotovljen vpliv na rast malignih celic, njihova klinična učinkovitost za zdravljenja raka ni dokazana (3). Uporabo kanabinoidov za zdravljenje raka zato odsvetujemo (4).

Tabela 13.1: Seznam izrazov s področja kanabinoidov.

IZRAZ	Razlaga
konoplja	• do šest metrov visoka rastlina z več podvrstami; največ se uporabljata navadna (<i>Cannabis sativa</i> L. ali <i>Cannabis sativa</i> L. ssp. <i>sativa</i>) in indijska konoplja (<i>Cannabis indica</i> ali <i>Cannabis sativa</i> L. ssp. <i>indica</i>)
endokanabinoidni sistem	• fiziološki sistem v telesu, ki vključuje endogene kanabinoide in njihove receptorje
kanabinoidi	• naravne ali sintezne kemične snovi, ki se vežejo na kanabinoidne receptorje v telesu
endogeni kanabinoidi (endokanabinoidi)	• snovi, ki nastajajo v tkivih vretenčarjev in nekaterih sesalcev (tudi pri človeku) in aktivirajo kanabinoidne receptorje
fitokanabinoidi	• kanabinoidi, ki izvirajo iz rastlin (konoplja, ameriški slamnik) in so po kemijski strukturi tako podobni endokanabinoidom, da v našem telesu aktivirajo iste receptorje
sintezni kanabinoidi	• kanabinoidi, pridobljeni na sintezen način, navadno v laboratoriju
tetrahidrokanabinol delta 9 (Δ ⁹ -TH) – krajše THC	• eden izmed kanabinoidov, odgovoren za psihotropne učinke konoplje; njegova uporaba je uravnavana in nadzorovana z zakonodajo o prepovedanih drogah
dronabinol	• mednarodno nelastniško ime za THC transdelta 9
kanabidiol (CBD)	• eden od kanabinoidov, ki nima psihotropnih učinkov, zato se v čisti obliki ne uvršča med prepovedane droge
industrijska konoplja	• konoplja, ki vsebuje največ 0,2 % tetrahidrokanabinola (THC) v suhi snovi rastline in jo uporabljamo pri izdelavi vrvi, tkanin, živil in kozmetičnih izdelkov (kot je konopljinno olje, pridobljeno iz semen); gojiti je dovoljeno le sorte konoplje, ki so našete v Skupnem katalogu sort poljščin (Evropska sortna lista), objavljenem vsako leto v Uradnem listu Evropske unije in na spletni strani Uprave za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin in na podlagi dovoljenja Ministrstva za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano
psihoaktivna konoplja	• konoplja, uvrščena v skupino II seznama skupin prepovedanih drog, ki je priloga Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog (Uradni list RS, št. 45/14, 22/16, 14/17 in 4/19), ki vsebuje več kot 0,2 % tetrahidrokanabinola (THC) v suhi snovi rastline in se v Sloveniji ne sme gojiti

IZRAZ	Razlaga
marihuana (gandža, trava, kanabis)	<ul style="list-style-type: none"> • ulično ime za psihoaktivno konopljo v obliki posušenih cvetov, listov in manjših delov stebel, ki jo najdemo na črnem trgu
hašiš	<ul style="list-style-type: none"> • smola iz listnih in cvetnih žlez psihoaktivne konoplje, iz katere pridobimo hašiševo olje s stiskanjem in ekstrakcijo
konoplja za medicinske namene (medicinska konoplja)	<ul style="list-style-type: none"> • standardizirani cvetni ali plodni vršički rastline konoplje, iz katerih smola ni bila iztisnjena, za uporabo v medicini; ustrezati mora farmakopejski monografiji za cvet konoplje; predpisuje se lahko kot magistralno zdravilo, katerega sestavo predpiše zdravnik na posebni recept v dvojniku na svojo osebno odgovornost
motnje v uporabi kanabinoidov (cannabis use disorder)	<ul style="list-style-type: none"> • vedenjski, kognitivni in fiziološki simptomi, ki nastanejo po ponavljajoči se uporabi psihoaktivne konoplje in pripravkov iz nje; kažejo se kot izguba nadzora nad uporabo, toleranca, nevarna uporaba, socialne/medosebne motnje, uporaba večjih odmerkov ali daljše obdobje, kot je treba, ponavljajoči se poskusi prenehanja jemanja in hrepenenje po ponovnem jemanju
rekreativna uporaba konoplje	<ul style="list-style-type: none"> • izraz, ki se uporablja namesto izraza zloraba marihuane
odvisnost od kanabinoidov	<ul style="list-style-type: none"> • del širšega koncepta motnje v uporabi kanabinoidov

ZGODOVINA KONOPLJE

Cannabis sativa L. izvira s planot osrednje Azije severno od Himalaje, kjer se je zaradi lastnosti vlaken, semen in olja uporabljala že več kot 5000 let pr. n. št. Prvi dokazi o uporabi konoplje kot medicinskega pripravka izvirajo iz obdobja kitajskega cesarja Fu Hsija 2900 let pr. n. št. Prve zapise o njeni uporabi pa najdemo v prvi kitajski farmakopeji leta 100. Na Kitajskem jo še danes uporabljajo kot enega pripravkov tradicionalne kitajske medicine, predvsem za zdravljenje bolečine in razpoloženja (5, 6). Zaradi svojih psihoaktivnih substanc se je začela uporabljati v Indiji, kjer je prvič omenjena okoli leta 2000 pr. n. št. (5). V Perziji in Asiriji jo zasledimo okoli leta 800 pr. n. št., kjer je bila znana kot kanabas ali quanabu. V starem Egiptu je niso poznali. Grki in Rimljani so konopljo uporabljali zaradi vlaken za izdelavo vrvi in jader. V srednjem veku se je znova povečala uporaba konoplje zaradi njenih psihoaktivnih učinkov na Bližnjem vzhodu. Islam namreč izrecno prepoveduje uporabo vina, ne pa konoplje (6, 7). V Brazilijo so kajenje konoplje prinesli sužnji, ki so jih

portugalski trgovci pripeljali iz Afrike v 17. stoletju. Portugalski naseljenci in staroselci niso prevzeli te navade zaradi uporabe drugih, bolj potentnih substanc (5).

V Severni Ameriki so jo začeli uporabljati kot industrijsko rastlino že v dvajsetih letih 18. stoletja, kot zdravilna učinkovina pa je bila zapisana v ameriško farmakopejo leta 1850. V začetku 19. stoletja so prepovedali njeno uporabo in uvoz, zaradi česar je bila konoplja uvrščena na seznam prepovedanih substanc. Prva ameriška država, ki je znova dovolila njeno uporabo v medicinske namene, je bila Kalifornija leta 1996. To se je v zadnji letih močno razširilo tudi na druge ameriške države. Danes v nekaterih državah dopuščajo tudi rekreativno uporabo (8, 9).

V Evropi se je konoplja v medicinske namene uporabljala že v 19. stoletju, vendar so jo pozneje opuščali zaradi učinkovitejših substanc (10). Danes je uporaba kanabinoidov v medicinske namene urejena v večini držav Evrope, le nekatere pa imajo urejeno tudi uporabo medicinske konoplje (vršičkov) (11).

ENDOKANABINOIDNI SISTEM

Endokanabinoidni sistem je bil odkrit v osemdesetih letih prejšnjega stoletja (2). Razumevanje njegovega delovanja in njegov pomen kot nevromodulatorni sistem se iz leta v leto povečujeta. Endokanabinoidni sistem pri človeku sestavljajo endokanabinoidni receptorji, ligandi in encimi za njihovo sintezo in razgradnjo (12, 13).

Endokanabinoidni receptorji

Glavna kanabinoidna receptorja v človeškem telesu sta dva: kanabinoidni receptor 1 (CB 1) in kanabinoidni receptor 2 (CB 2).

Receptorje CB 1 najdemo pretežno v centralnem živčnem sistemu (možganska skorja, bazalni gangliji, mali možgani, hipokampus in jedra možganskega debla), deloma pa tudi na periferiji (vaginalni živec, zrele adipozne celice, reproduktivni organi) (12).

Receptorji CB 2 se nahajajo predvsem na periferiji, v imunskih in krvnih celicah, kjer delujejo imunomodulatorno. Prisotni so tudi v keratinocitih ter celicah mikroglije in v žilju. Receptorji CB 2 so zelo inducibilni, saj se njihovo število po poškodbi tkiva ali ob vnetju lahko poveča tudi za 100-krat (12).

Oba receptorja spadata v skupino receptorjev, vezanih z G-proteinom. Aktivacija kanabinoidnih receptorjev običajno zavira adenilatno ciklazo in stimulira proteinske kinaze, aktivirane z mitogenom (MAPK), ter vpliva na kalcijeve in kalijeve kanalčke. Učinki aktivacije receptorjev CB 1 in CB 2 se tako lahko odražajo v številnih fizioloških procesih celice (sinaptični prenos, transkripcija genov, celična gibljivost in podobno).

V endokanabinoidni sistem štejemo tudi nekaj drugih receptorjev, kot sta TRP (transient receptor potential channel) in PPAR (peroxisome proliferator activated receptors) (13).

Na receptorje endokanabinoidnega sistema se vežejo endogeni in eksogeni kanabinoidi.

Endogeni kanabinoidi

Endogeni kanabinoidi so lipidni živčni prenašalci, ki se vežejo in aktivirajo endokanabinoidne receptorje. Najbolj raziskana sta anandamid (arahidonoiletanolamid) in 2-arahidonoil glicerol (2-AG). Oba imata prekursorja, ki sta vezana v celični membrani. V nasprotju z nevrotansmitorji, ki so že prej sintetizirani in shranjeni v celici, se ob aktivaciji celice (običajno prek enega izmed G-receptorjev ali ob depolarizaciji celice) endokanabinoida hitro sintetizirata in sprostita v medceličnino. S prisotnostjo drugih, manj raziskanih endokanabinoidov (virodamin in 2-arahidonoilgliceroleter) se lahko poveča razpon njihovih učinkov, vendar te interakcije še niso dobro raziskane. Ob prisotnosti močnejših agonistov za kanabinoidne receptorje delujejo endogeni kanabinoidi kot antagonisti (13).

KONOPLJA IN KANABINOIDI

Konoplja se deli na tri glavne vrste: navadna oziroma industrijska konoplja (*Cannabis sativa* L., *ssp. sativa*), indijska konoplja (*Cannabis sativa* L. *ssp. indica*) in konoplja, avtohtona v Rusiji (*Cannabis sativa* L. *ssp. ruderalis*). Z navzkrižnim križanjem so razvili pet kemotipov C. sative. Kemotip I je tip rastline z visoko vsebnostjo THC, kemotip V ne vsebuje psihoaktivnih kanabinoidov, kemotipi II, III ter IV pa so vmesne različice s padajočo vsebnostjo psihoaktivnih kanabinoidov (14).

Splošne značilnosti kanabinoidov in drugih aktivnih substanc konoplje

Konoplja vsebuje več kot 100 različnih kanabinoidov in drugih aktivnih substanc (flavonoidi, terpeni). Najpomembnejša in najbolj raziskana kanabinoida sta THC in CBD. Terpeni dajejo rastlini značilen vonj, vplivajo

na propustnost hematoencefalne bariere in modulirajo afiniteto CB 1 za THC (15). Tako vplivajo na analgetične in psihotropne učinke kanabinoidov. Flavonoidi imajo protivnetni in nevroprotektivni učinek, inhibirajo P450 v jetrih in tako vplivajo na farmakokinetiko THC (14).

THC

THC se veže na receptor CB 1 in CB 2 ter s tem vpliva na zaznavanje bolečine, spastičnost, slabost, nespečnost in izgubo teka. Večino svojih psihoaktivnih učinkov povzroča vezava na receptorje CB 1, vezava na receptorje CB 2 pa sproža predvsem imunomodulatorne učinke.

Neželene učinki

Najpogostejša neželena učinka THC sta omotičnost in utrujenost. Pogosti so tudi: palpitacije, tahikardija, vazodilatacija, abdominalna bolečina, evforija, zaspanost in motnje spanja, slabost, bruhanje, driska, suha usta, glavobol, motnje koncentracije, paranoidne reakcije, evforija, halucinacije. Pojavijo pa se lahko tudi mrzlica, hipotenzija, bolečine v mišicah, kašelj, potenje (16-18).

Neželene učinke lahko razvrstimo tudi med akutne in kronične.

Med akutne štejemo tiste, ki se pojavijo hitro po zaužitju (na primer napadi anksioznosti, evforija, občutek vznemirjenosti, sedacija, paranoidne reakcije, disforija, dezorientacija, zmedenost, motnje zbranosti, omotica, vrtočevica in miselna disociacija). Pojavijo se lahko tudi tahikardija, ortostatska hipotenzija, kar zviša tveganje za akutni koronarni sindrom, in hemoragično kap (15, 19, 20).

Ob kronični uporabi, zlasti ob rekreativni rabi, se pri približno petini uživalcev kanabinoidov razvije odvisnost. Bolj ogroženi so moški, tisti, ki pogosto uporabljajo kanabinoide, in tisti, ki začnejo z uporabo v mladosti. Med kronične zaplete štejemo tudi sindrom kanabinoidne hiperemeze, amotivacijski sindrom in depersonalizacijo zaradi dolgotrajne uporabe (21-23). Pogosti uživalci imajo tudi večjo verjetnost, da bodo zboleli za rakom mod (24).

CBD

CBD je šibek agonist kanabinoidnih receptorjev. Ob prisotnosti THC deluje celo kot antagonist receptorjev CB 1. Njegova glavna dejavnost ni posledica vezave na receptorje CB 1 in CB 2, ampak modulacija učinka THC. Tako zmanjšuje neželene učinke THC, deluje protivnetno, antioksidantno, nevroprotektivno, anksiolitično in protikonvulzivno (15).

Pri CBD so ugotavljali tudi antiproliferativno in proapoptotično delovanje. Dokazan je *in vitro* učinek na tumorske celice nekaterih rakov (rak dojke, debelega črevesja, možganskih tumorjev, rak prostate in drugih) (4). CBD vpliva na apoptozo z zviševanjem oksidativnega stresa v celici in tvorbo prostih radikalov. Prek receptorjev TRPV 1/2 (receptor poddružine 1 in 2, vezan na kationski kanalček), CB 2 in GPR 55 (receptor 55, povezan z G-proteinom) zavira signalno pot ERK, vpliva na remodelacijo citoskeleta in zavira migracijo celice (14). Vendar do zdaj ni objavljena nobena randomizirana klinična raziskava, ki bi dokazala klinično pomemben učinek na zdravljenje raka (3).

Neželene učinki

Neželene učinki CBD so: suha usta, zaspanost, utrujenost, hipotenzija in omotičnost. Pri velikih odmerkih (več kot 20 mg/kg) lahko nastopijo še: slabost, bruhanje, driska, povišana telesna temperatura, somnolenca in patološki jetrni testi (15, 25, 26).

FARMAKOLOŠKE ZNAČILNOSTI KANABINOIDOV

Farmakokinetika in farmakodinamika kanabinoidov sta odvisni od več dejavnikov, na primer od poti vnosa, odmerka, načina uporabe (12, 27, 28).

Poti vnosa

Poti vnosa kanabinoidov so številne: peroralno, s kajenjem, vaporizacijo, oralno (aplikacija v ustno votlino), intranazalno, rektalno, dermalno in transdermalno. Vsak način vnosa ima svoje značilnosti, prednosti in slabosti (28, 29).

Absorpcija

Kadar se THC uporablja peroralno, se psihoaktivni učinki zaznajo po 30 do 90 minutah, največji učinek delovanja pa je dosežen 2 do 3 ure po zaužitju. Učinek traja 4 do 8 ur. V primerjavi z vaporizacijskimi oblikami je pri peroralni uporabi začetek delovanja poznejši, serumske koncentracije v krvi so nižje, trajanje pa daljše. Absorpcija peroralnega odmerka je boljša, kadar se THC/CBD zaužije z mastnim obrokom (30).

Distribucija

Po absorpciji se kanabinoidi distribuirajo po celotnem telesu. Zaradi metabolizma prvega prehoda v jetrih le 10 do 20 % odmerka pride v sistemski krvni obtok (28, 29, 31). Največ THC-ja se nalaga v maščobnem tkivu in organih z dobro prekrvavitvijo (možgani, srce, pljuča, jetra), močno pa so vezani tudi na plazemske proteine (28, 31).

Metabolizem

Presnova večinoma poteka v jetrih, vrsta in količina posameznih metabolitov pa sta odvisni od poti vnosa. V metabolizem THC-ja je vključen citokrom P450 (CYP2C9, CYP3A4).

Izločanje

Najpomembnejši organ za izločanje kanabinoidov so jetra. Najpomembnejši metabolit zaradi svojih psihoaktivnih lastnosti je 11-hidroksi THC delta 9. Njegov razpolovni čas je 25 do 36 ur. Metabolite THC-ja lahko odkrijemo v urinu še več tednov po zadnji uporabi (28, 31).

UPORABA KANABINOIDOV PRI BOLNIKI Z RAKOM

Osnovna načela zdravljenja s kanabinoidi

Kanabinoide v onkologiji uporabljamo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja. Glavni namen je blaženje simptomov napredovale bolezni. Kanabinoidi ne spadajo v prvo linijo zdravljenja za noben simptom, lahko pa jih vključimo, kadar standardna zdravila niso dovolj učinkovita.

Vedno najprej opravimo pregled bolnika, preučimo njegovo zdravstveno dokumentacijo, osebno in družinsko anamnezo, ocenimo koristi za bolnika ter morebitno škodo in se o tem z njim odkrito pogovorimo. Šele nato sledi priprava načrta zdravljenja. Kadar so na voljo druge možnosti zdravljenja motečega simptoma ali je velika verjetnost nastanka odvisnosti od kanabinoidov, se dodatno posvetujemo.

Pred začetkom zdravljenja z bolnikom sklenemo terapevtski dogovor, ki vsebuje tudi nadzor nad jemanjem kanabinoidov in seznanitev o varnem shranjevanju zdravila, da preprečimo uporabo drugim. V dogovoru navedemo tudi, da kanabinoidi vplivajo na delovne in vozne sposobnosti. Odločitev za zdravljenje s kanabinoidi, predpisani odmerki in potek zdravljenja skrbno zapisujemo v zdravstveno dokumentacijo bolnika (tabela 13.2) (15, 19).

Zdravljenje s kanabinoidi naj poteka po pravilu »začni nizko, zvišuj počasi in ostani nizko« (32). Za klinično pomemben učinek so lahko zadovoljivi že majhni odmerki kanabinoidov (15).

Tabela 13.2: Osnovna načela vodenja bolnika na zdravljenju s kanabinoidi.

Pred uvedbo zdravljenja s kanabinoidi je potreben odkrit pogovor z bolnikom (in bližnjimi) glede ciljev takšnega zdravljenja, pomena jemanja že predpisanih zdravil in o pričakovanih učinkih.

Bodite pozorni na morebitne kontraindikacije (tabela 13.3).

Vedno začnite titracijo z nizkimi odmerki, ki jih postopoma dvigujete. Uporabljajte najnižje delujoče odmerke.

Pri načrtovanju zdravljenja se zavedajte, da se učinki zdravljenja s kanabinoidi lahko pokažejo šele po nekaj tednih.

Načrtujte redno spremljanje bolnikov na zdravljenju s kanabinoidi (učinek, neželeni sopojavi).

Opozorite bolnika na prepoved vožnje motornih vozil in upravljanja strojev.

Tabela 13.3: Kontraindikacije predpisovanja kanabinoidov.**KONTRAINDIKACIJE**

- starost manj kot 18 let
- nosečnost, dojenje
- shizofrenija
- psihoze ob rekreativni uporabi
- resnejše srčno obolenje, aritmije
- akutna obolenja jeter in ledvic
- anamneza odvisnosti (alkohol, droge)

Pazljivost pri uporabi kanabinoidov je potrebna tudi ob sočasnem zdravljenju s sedativi ali hipnotiki, ob hipertenziji, močnem kajenju zaradi povečanja tveganja za razvoj artritisa in uporabi močnih inhibitorjev ter induktorjev CYP3A4.

Zaradi nepredvidenega vpliva kanabinoidov na delovanje človeka sta vožnja motornih vozil in upravljanje strojev osebam pod vplivom THC prepovedana.

ZDRAVILA NA OSNOVI KANABINOIDOV

Dostopnost zdravil s kanabinoidi v Sloveniji

V Sloveniji je dostop do zdravil s kanabinoidi omogočen z magistralnimi zdravili, katerih sestavo predpiše zdravnik na posebni recept v dvojniku na svojo osebno odgovornost, kadar želenega terapevtskega učinka pri posameznem bolniku ne more doseči z zdravili z dovoljenjem za promet (dovoljenju za promet z zdravilom pogovorno rečemo registracija ali avtorizacija).

Dovoljenje za promet z zdravilom pomeni, da so neodvisni pristojni organi za zdravila ugotovili ustrezno, ponovljivo kakovost zdravila in koristnost njegove uporabe ob sprejemljivem tveganju.

V posebnih primerih je možen tudi uvoz oziroma vnos zdravil s kanabinoidi, ki v Sloveniji nimajo dovoljenja za promet z zdravilom, imajo pa ga v drugih državah. Skladno z določili Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14) na podlagi zahteve zdravnika in mnenja odgovorne osebe klinike ali inštituta, kadar se oceni, da pri določenih resnih zdravstvenih stanjih z zdravili z dovoljenjem za promet v Sloveniji ni mogoče doseči ustreznih terapevtskih učinkov, lahko Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke izda dovoljenje za uvoz oziroma vnos zdravila v Slovenijo za potrebe enega ali več posameznih bolnikov.

Zdravilo na osnovi kanabinoidov z dovoljenjem za promet v EU, ki je trenutno na voljo, se imenuje:

- oralno pršilo Sativex, ki vsebuje dva prečiščena izvlečka konoplje (standardizirani THC Δ 9 in CBD – kombinacija ima splošno ime nabixsimols) (18, 33).

Zdravila z dovoljenjem za promet v ZDA pa so:

- Marinol®, Syndros®, ki vsebujeta sintezni THC delta 9 (dronabinol) (16),
- Cesamet, ki vsebuje nabilon (17),

- oralno pršilo Sativex (18, 33),
- Epidiolex, ki vsebuje CBD (25).

Za vsa navedena zdravila je mogoč vnos oziroma uvoz, kot je opisano zgoraj.

Tabela 13.4: Seznam zdravil na osnovi kanabinoidov.

	Ime zdravila	Farmacevtska oblika	Pot vnosa	Začetek delovanja	Trajanje učinka
SINTEZNI KANABINOIDI					
kapljice s kanabinoidi (THC : CBD)	magistralno zdravilo	peroralne kapljice	peroralno	30–60 min.	4–6 ur
nabilon	Cesamet [®]	kapsule	peroralno	60–90 min.	8–12 ur
dronabinol	Marinol [®]	kapsule	peroralno	30–60 min.	4–6 ur
fitokanabinoidi					
kanabidiol	Epidiolex [®]	peroralna raztopina	peroralno		
standardizirani izvleček s THC : CBD (nabiximols)	Sativex [®]	oralno pršilo	oralno	15–40 min.	4–6 ur
cvetni in plodni vršički medicinske konoplje	magistralno zdravilo	posušena rastlinska snov	vaporizacija	5 min.	2–4 ure

PERORALNA ZDRAVILA S KANABINOIDI

Magistralna zdravila

Kapljice s kanabinoidi

Od leta 2014 je v Sloveniji dovoljeno predpisovati izolirane ali sintezno pridobljene kanabinoide. Kot magistralno zdravilo najpogosteje predpisujemo kapljice s kanabinoidi, ki vsebujejo kombinacijo THC in CBD (1, 38).

Indikacije za predpis kapljic s kanabinoidi so simptomi ob napredovalem raku.

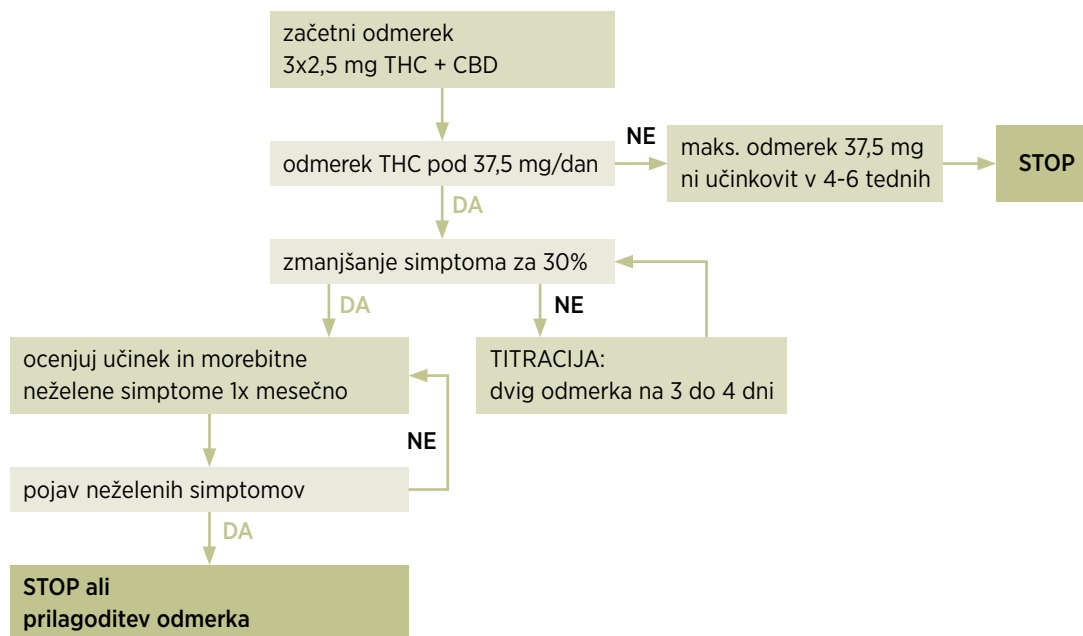
Optimalno razmerje med THC in CBD še ni povsem znano, zato to vprašanje ostaja predmet prihodnjih raziskav. Za lajšanje bolečine običajno svetujemo razmerje 1 proti 1. V pozni fazi paliativnega podpornega zdravljenja, ko je izraženo kronično vnetje in z njim povezani številni simptomi (na primer inapetenca, hujšanje, nespečnost, bolečine, slabost), pa svetujemo uporabo razmerja 1 proti 2 (1, 15, 32).

Tabela 13.5: Receptura za predpisovanje kapljic s kanabinoidi

Receptura THC : CBD = 1 : 1	Receptura THC : CBD = 1 : 2
dronabinol 0,25g	dronabinol 0,25g
kanabidiol 0,25 g	kanabidiol 0,50 g
miglyol ad 27,78 g	miglyol ad 27,78 g
M. F. Sol.	M. F. Sol.
S: 3-krat dnevno 10 kapljic (2,5 mg THC)	S: 3-krat dnevno 10 kapljic (2,5 mg THC)

Zdravljenje začnemo z najmanjšimi odmerki in titriramo navzgor. V klinični praksi se je izkazal kot učinkovit začetni odmerek 3-krat dnevno 10 kapljic (1 kapljica vsebuje 0,25 mg THC), kar je 7,5 mg THC-ja na dan. Po potrebi titriramo do 3-krat dnevno 50 kapljic, kar je 37,5 mg THC-ja na dan, kar je največji dovoljeni odmerek (slika 13.1).

Slika 13.1: Titracija peroralnih kanabinoidov.



Sledi štiritedensko obdobje poskusnega zdravljenja. Če je bolnik s takim zdravljenjem zadovoljen, nadaljujemo zdravljenje s kanabinoidi. Po potrebi lahko odmerek zmanjšamo ali povečamo.

Zdravljenje ukinemo, če se pojavijo moteči neželeni učinki ali če ne dosežemo zmanjšanja simptoma za vsaj 30 % pri uporabi največjega dnevnega odmerka v 4 do 6 tednih. Zdravljenje s kanabinoidi naj bi prekinili tudi ob znakih akutne psihotične reakcije. Ta se kaže v spremenjenem mišljenju in obnašanju bolnika, to je z izgubo stika z resničnostjo, izgubo spomina, nezmožnostjo zbranosti, s halucinacijami ali samomorilnimi mislimi.

Če se pri bolniku razvijejo znaki motnje v uporabi kanabinoidov (cannabis use disorder), se posvetujemo s specialistom za zdravljenje odvisnosti.

Industrijska zdravila

Kanabinoidi v obliki kapsul

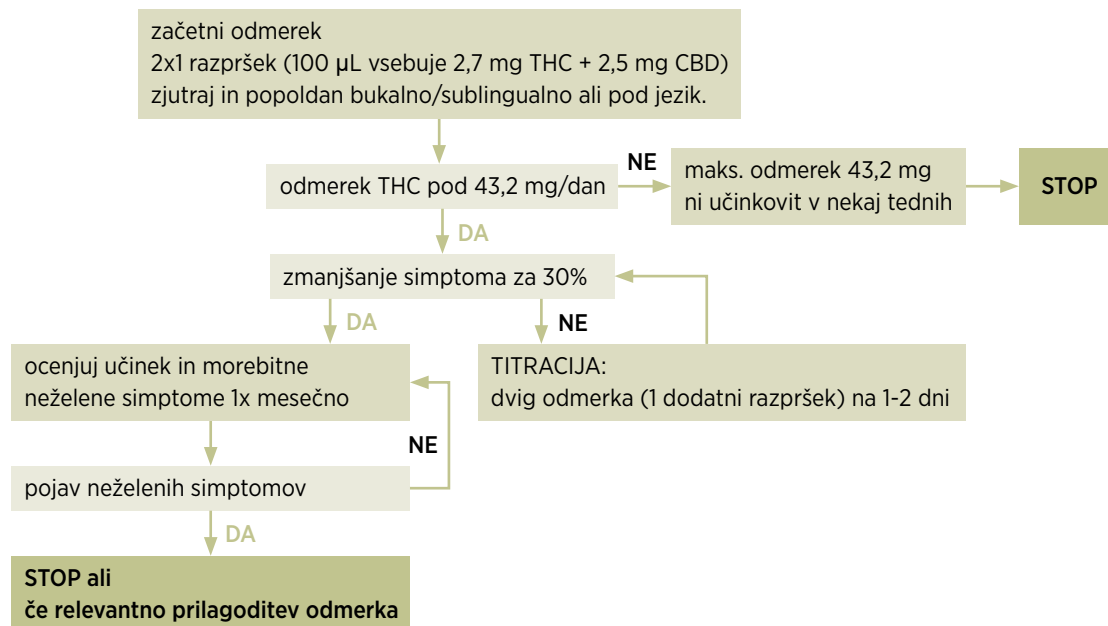
V nekaterih državah so na voljo tudi sintezna kanabinoidna zdravila v obliki kapsul (dronabinol – Marinol® in nabilon – Cesamet®). V Sloveniji Marinol® in Cesamet® nimata dovoljenja za promet z zdravilom. Po zaužitju je začetek delovanja v 30 do 60 minutah in traja 4 do 6 ur pri dronabinolu ter 8 do 12 ur pri nabilonu (31). Uporaba in titracija potekata, kot je prikazano na sliki 13.1.

Kanabinoidi v obliki oralnega pršila

Zdravilo z naravnima prečiščenima izvlečkoma konoplje (nabiximols) v obliki oralnega pršila ima dovoljenje za promet z zdravilom le v nekaterih državah Evrope, ne pa tudi v Sloveniji. Kljub temu je za posamično zdravljenje možen uvoz oziroma vnos zdravila.

Ob uporabi pršila se THC in CBD absorbirata prek ustne sluznice. Začetek delovanja je že v 15 do 40 minutah in traja 2 do 4 ure. Ta pot vnosa je zelo primerna za hitro titracijo odmerka THC-ja (27).

Slika 13.2: Titracija kanabinoidov v obliki pršila.



Oralno pršilo nabiksimols uporabljajo bolniki v velikem razponu dnevni odmerkov, od 1 odmerka (1 razpršek je 100 µL in vsebuje 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD) do 16 odmerkov dnevno (43,2 mg THC + 40 mg CBD). Titracijo odmerka THC-ja z nabiksimolsom izvajamo počasi, kot kaže slika 13.2. Prvi dan naj bolnik začne zdravljenje z enim odmerkom zjutraj in popoldne, bukalno ali pod jezik. Če ni učinka po nekaj dneh, se doda po en dodatni odmerek dnevno do ustreznega učinka oziroma pojavov neželenih učinkov. Največji dnevni odmerek je 16 razprškov (43,2 mg THC/dan). Največ bolnikov potrebuje med 8 in 12 razprškov. Odmerki naj bodo razporejeni čez dan z najmanj 15-minutnimi presledki. Ob neželenih učinkih (omotica, drugi simptomi centralnega živčnega sistema) odmerkov ne povečujemo več.

Kanabinoidi, ki se uporabljajo z uparjanjem (vaporizacija)

V tujini je za tako uporabo na voljo več vrst medicinske konoplje – cvetnih in plodnih vršičkov rastline konoplje z različnimi vsebnostmi THC-ja (1–22 %) in CBD-

ja (0,05–9 %). Za medicinsko uporabo je primerna le konoplja, ki ustreza standardom farmacevtske kakovosti, in v primerih uparjevanja le z ustreznim certificiranim uparjalnikom (35).

V Sloveniji je medicinsko konopljo dovoljeno predpisovati na poseben recept v dvojniku kot magistralno zdravilo, vendar taka uporaba še ni vpeljana v rutinsko uporabo.

Prednost take uporabe je hiter učinek, saj nastopi že po 5 minutah in traja 3 do 4 ure. Biološka uporabnost pri taki uporabi je večja od peroralne in podobna kot pri kajenju. Glavna razlika med uparjanjem in kajenjem je, da se pri vaporizaciji izloča manj toksičnih produktov. Kajenje konoplje prinaša tudi druge zaplete, znane pri kajenju tobaka, zato se kajenje konoplje močno odsvetuje (36).

Titracija je zahtevna in jo izvajamo zelo postopoma. Enkratna količina konoplje, ki jo bolnik vstavi v uparjalnik, je odvisna od vsebnosti THC-ja v konoplji in

vrste pripomočka. Giblje se od 50 do 500 mg konoplje, ki lahko vsebuje do 22 % THC-ja (31). Pri taki uporabi je zato zelo pomembno dodatno znanje o titraciji medicinske konoplje z uparjanjem. S spreminjanjem količine konoplje, vsebnosti THC-ja, temperature v uparjalniku ter globine vdiha in hitrosti izdiha titriramo odmerek, ki ima želeni učinek ter nima učinka na kognitivne funkcije bolnika.

INDIKACIJE ZA UPORABO KANABINOIDOV V ONKOLOGIJI

Kanabinoidi se pri bolnikih z rakom uporabljajo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja (37). Pred uvedbo zdravljenja je potreben odkrit pogovor z bolnikom (in bližnjimi) glede ciljev takšnega zdravljenja, pomena jemanja že predpisanih zdravil in o pričakovanih učinkih, kot je razvidno iz tabele 13.1 (15, 38).

Uporaba kanabinoidov pri lajšanju simptomov raka

Kanabinoidi niso nikoli zdravila prvega izbora. Uporabljamo jih le pri refraktarnih simptomih, torej kot tretjo ali četrto izbiro (19, 31). Ker je malo dobro zastavljenih raziskav, večina podatkov izhaja iz metaanaliz, vendar tudi te ne dajejo vedno trdnih zaključkov. Zato je še vedno prisotna klinična negotovost o pravilni uporabi kanabinoidov in pravih indikacijah. V nadaljevanju so naštetih posamezni simptomi in podatki iz različnih virov glede učinkovitosti zdravljenja s kanabinoidi (15, 31, 39-43).

Bolečina

Raziskav s področja uporabe kanabinoidov pri bolnikih z bolečino je veliko. Najpogosteje sta bila za lajšanje bolečine uporabljena oralno pršilo nabiximols ali kajenje marihuane. Večinoma so bolniki jemali kanabinoide sočasno z drugimi zdravili za zdravljenje bolečine. Bolečina se je zmanjšala, vendar ne statistično pomembno glede na placebo. Kanabinoidi niso izboljšali

bolnikove ocene kakovosti življenja. Veliko bolnikov se je prenehalo tako zdraviti zaradi nezadostnega analgetičnega učinka in/ali neželenih učinkov, kot so slabost, oslabelost, spremenjeno vedenje, halucinacije in vazovagalna reakcija (39, 44).

Kanabinoidi in opiodi delujejo sinergistično na nocicepico, kar so dokazali že v predkliničnih raziskavah. Leta 2015 pa je metaanaliza do takrat opravljenih raziskav pokazala, da so kanabinoidi lahko koristni za zdravljenje bolnikov s kronično bolečino zaradi raka, predvsem pri bolnikih z nevropatsko bolečino in bolečino zaradi spazmov pri multipli sklerozi (39). Dodatek kanabinoidov pri zdravljenju bolečine bi lahko tako vsaj teoretično zmanjšal potrebo po opioidih in s tem njihove neželene učinke. Nekatere klinične raziskave namreč tega učinka niso potrdile (31, 40). Uvajanje kanabinoidov pri bolnikih s kronično bolečino naj poteka v več korakih, kot je prikazano na slikah 13.1-2 (31).

PRIPOROČILO

- Bolečino pri bolnikih z napredovalim rakom lahko zdravimo z dodatkom kanabinoidov, vendar le, če s standardnimi zdravili in s postopki ne dosežemo zadovoljivega lajšanja bolečine.
- Presojajo o tem mora opraviti specialist ustrezne stroke.
- Prvi izbor v zdravljenju bolečine so še vedno zdravila, ki imajo jasno potrjeno indikacijo lajšanja bolečine, kanabinoidi pa so uporabni pozneje (45).

Tek in izguba teže

Izguba teka in upad telesne teže sta pogosta simptoma napredovalega raka (46). Čeprav iz rekreativne uporabe kajenja konoplje poznamo vpliv na povečan tek, takega učinka pri bolnikih z rakom niso dokazali.

Izvedenih je bilo sicer nekaj raziskav s peroralnimi kanabinoidi, ki kažejo nasprotujoče si rezultate. Nekaj manjših raziskav je ugotovilo izboljššan tek in v nekaterih primerih tudi povečanje telesne teže (47, 48). Randomizirana dvojno slepa raziskava, v kateri so primerjali uporabo izvlečka konoplje s THC-jem in placebo, pa ni pokazala izboljšanja teka in povečanja

telesne teže (49). Tudi v primerjavi z megestrol acetatom ni bilo ugotovljenega pomembnega izboljšanja teka (50). Zato je sklep vseh do zdaj izpeljanih raziskav, da kanabinoidi pri bolniku z rakom ne pripomorejo pomembno k pridobivanju teka in telesne teže (15, 19, 24, 40, 41, 51), čeprav lahko pri posameznikih izboljšajo čut okusa in voha ter pripomorejo k večjemu užitku pri hranjenju (24).

Sistematični pregledi in metaanalize do zdaj izvedenih raziskav ocenjujejo kakovost dokazov kot zelo nizko (41).

PRIPOROČILO

- Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za izboljšanje apetita in povečanje telesne teže je nizka.
- Kanabinoidov zato v ta namen ne uporabljamo kot zdravilo prvega izbora.

Slabost in bruhanje

Slabost in bruhanje povzročena s kemoterapijo (*chemotherapy induced nausea and vomiting* – CINV), sta simptoma, ki se ju bolniki zelo bojijo (52). Poznamo akutno, pozno in anticipatorno slabost in bruhanje. Večino je mogoče dobro uravnati s standardnimi kombinacijami antiemetikov (serotoninski antagonisti, NK1 antagonisti, kortikosteroidi), obstaja pa podskupina bolnikov, pri katerih bi svoje mesto lahko imeli tudi kanabinoidi.

Raziskav na tem področju je razmeroma veliko, vendar jih je večina z nizko stopnjo dokazov (15, 19, 24, 41, 53). Metaanaliza raziskav iz leta 2008 je pokazala, da so kanabinoidi učinkovitejši kot placebo in nevroleptiki, vendar analiza ne vključuje novejših raziskav (54). V novejši metaanalizi so opozorili na veliko verjetnost pristranskosti v starejših raziskavah in raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov pri CINV ocenili kot nizko (39). Danes vemo, da so kanabinoidi enako učinkoviti pri preprečevanju pozne slabosti kot ondansetron in da z ondansetronom nimajo sinergističnega delovanja (55). Izkušnje pa nakazujejo učinkovitost tudi pri anticipatorni slabosti (56).

Na področju lajšanja slabosti in bruhanja so potrebne dodatne raziskave v kombinaciji z novejšimi antiemetiki (24).

PRIPOROČILO

- Kanabinoide lahko uporabljamo za preprečevanje pozne slabosti in bruhanja, kadar standardna terapija ne učinkuje.
- Kanabinoidi so lahko učinkoviti za anticipatorno slabost, vendar uporabo priporočamo šele kot drugi izbor (po benzodiazepinih).

Nespečnost

Glede na znane podatke kanabinoidi nimajo učinka na spanje pri bolnikih z rakom. So pa raziskave pokazale ugoden učinek na spanje pri bolnikih s kronično bolečino in z multiplo sklerozo (15, 24, 40, 41, 53).

PRIPOROČILO

- Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje nespečnosti je nizka, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

Anksioznost in depresija

Uporabe kanabinoidov za to indikacijo pri bolnikih z rakom ne podpira nobena raziskava. V nekaterih raziskavah se kaže celo trend poslabšanja teh simptomov. Trend pozitivnega vpliva na prestrašenost so opazili pri nekaterih raziskavah pri bolnikih s kronično bolečino in socialno anksiozno motnjo (15, 19, 24, 40, 53).

PRIPOROČILO

- Dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje anksioznosti in depresije ni, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

Vpliv na kakovost življenja

Zagotavljanje čim boljše kakovosti življenja je eden glavnih ciljev paliativne oskrbe. Kljub temu so le redke raziskave ocenjevale vpliv uporabe kanabinoidov na kakovost življenja. Večina ni dokazala vpliva na izboljš-

šanje kakovosti življenja pri bolnikih z rakom (40, 41). Izboljšano kakovost življenja je ugotovila le ena raziskava na neizbrani populaciji bolnikov z rakom (15).

PRIPOROČILO

- Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov na kakovost življenja je nizka, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

Uporaba kanabinoidov pri zdravljenju raka

Na podlagi raziskav, ki so ugotavljale močno izražene kanabinoidne receptorje v nekaterih celicah raka, so se začela pojavljati vprašanja glede vpliva kanabinoidov na rast celic raka. Večina do zdaj izvedenih raziskav je bila izvedena na celičnih linijah ali na laboratorijskih živalih, kliničnih raziskav na človeku pa skoraj ni bilo. Raziskave, ki so bile izvedene na človeku, so bile slabše zasnovane in izvedene na majhnem številu bolnikov. Dokazov za protitumorno delovanje kanabinoidov in tako klinično uporabo z namenom zdravljenja raka zato ni (3, 4).

PRIPOROČILO

- Dokazov o klinični učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje raka ni, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

NEŽELENI UČINKI

Zdravljenje s kanabinoidi je ob pravilni uporabi razmeroma varno in ne povzroča veliko neželenih učinkov. Pri dobri tretjini bolnikov se pojavijo resni neželeni učinki, slaba petina bolnikov pa zaradi tega zdravljenje opusti (15). Največ neželenih učinkov je posledica delovanja THC-ja. Vloga CBD-ja je modulacija delovanja THC-ja. Neželeni učinki THC-ja so odvisni od odmerka in ustrezne titracije. S titracijo »začni nizko, dviguj postopno, ostani nizko« lahko uspešno izkoristimo sposobnost hitre adaptacije in tolerance telesa na psihoaktivne učinke, medtem ko sočasne tolerance na sam učinek ni. THC ostaja pri zdravljenju simptomov učinkovit dolgo časa (57).

Tabela 13.6: Profil neželenih učinkov – Sativex® (18)

Neželeni učinek	Zelo pogosto ≥ 1/10	Pogosto ≥ 1/100 do < 1/10	Redko ≥ 1/1000 do < 1/100
utrujenost/zaspanost	X		
vertoglavica	X		
suha usta		X	
prebavne motnje (zaprtje, driska)		X	
anksioznost		X	
depresija		X	
slabost		X	
vpliv na kognitivne dejavnosti		X	
evforija		X	
meglen vid		X	
glavobol		X	
vpliv na tek (+/-)		X	
hipotenzija/hipertenzija			X
psihoza/preganjavica			X
tahikardija (po fazi titracije)			X
palpitacije			X
ataksija/izguba koordinacije			X
hiperemeza			X
driska			X

INTERAKCIJE KANABINOIDOV Z ZDRAVILI

Interakcija med zdravili je definirana kot sprememba medikamentoznega ali kliničnega odgovora na zdravilo zaradi sočasnega jemanja drugega zdravila (58). Poznamo medikamentoznega interakcije, ki se merijo s spremembami farmakokinetičnih parametrov, in tiste, pri katerih sočasno uporabimo zdravila z enakim ali nasprotno učinkom. Interakcija lahko zveča ali zmanjša učinek zdravila, lahko pa pripelje do nepričakovanih neželenih učinkov (15, 59).

THC in CBD se presnavljata prek encimov CYP, torej sta njihova substrata. THC predvsem prek CYP3A4 in CYP2C9, CBD pa prek CYP3A4 in CYP2C19. Inhi-

bitorji ali induktorji encimov CYP3A4, CYP2C9 in CYP2C19 bodo spremenili sistemsko izpostavljenost THC-ju in CBD-ju.

THC in CBD sta hkrati tudi inhibitorja encimov CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19. Zato ob njihovi uporabi lahko pričakujemo višje serumske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo s temi encimi (59).

Med pomembnejšimi farmakodinamičnimi interakcijami kanabinoidov je pomembno poudariti kombinacije z zaviralci osrednjega živčevja (hipnotiki, anksiolitiki, sedativi, opioidi, triciklični antidepresivi, alkohol), ki povečajo neželene učinke na centralni živčni sistem, kot so zaspanost, zmedenost, sedacija. Opisane so tudi interakcije z varfarinom (60).

Pred kratkim je bila objavljena tudi retrospektivna opazovalna raziskava, v kateri se nakazuje, da konoplja morda zmanjšuje učinkovitost imunoterapije (61).

DODATNA OPOZORILA

Konoplja in njeni pripravki so v današnjem času ena najpogostejše zlorabljenih substanc. Tako tudi številni bolniki z rakom posegajo po kanabinoidnih pripravkih, ki so pogosto pripravljene v nenadzorovanih pogojih. Ob tem se je treba zavedati nevarnosti take uporabe, saj taki pripravki ne morejo zagotavljati ne ustrezne učinkovitosti in ne varnosti.

Akutna toksičnost

Letalni (smrtni) odmerek (LD50) THC je trenutno ocenjen na 30 mg/kg. Dolgo ni bilo poročil o smrtih zaradi prevelikega odmerka, leta 2014 pa sta bili v kratkem času objavljeni dve taki smrti (62). Ob uporabi vedno bolj koncentriranih pripravkov s THC-jem, ki se pojavljajo na črnem trgu, je to lahko razlog za zaskrbljenost. Odmerki, ki jih predpisujemo v okviru zdravljenja simptomov napredovelega raka, so daleč od letalnih odmerkov.

Pozna toksičnost

Nobena raziskava ni spremljala učinkovitosti in neželenih učinkov pri dolgotrajni medicinski uporabi pri bolnikih z rakom, to je več mesecev ali let. Potrebne so nadaljnje raziskave, izvedene v skladu s predpisanimi farmacevtsko-medicinskimi znanstvenimi standardi, v katerih bodo spremljali večje število bolnikov daljše obdobje (39).

NOVA SPOZNANJA 2022:

- Čedalje več je podatkov o kanabinoidnih receptorjih, o ligandih in vpetosti endokanabinoidnega sistema v delovanje telesa (63-65).
- Razmerje med THC in CBD je klinično pomembno. Obstaja razlika med "čistimi" (medicinska stopnja čistosti - farmakološki preparati) kanabinoidi in kanabisom, kjer je prisotnih več različnih kanabinoidov in ostalih snovi (63, 65-67).
- Vaporacija je najbolj učinkovit način vnosa kanabinoidov, najbolj nevaren je vnos z električnimi cigaretami (poškodba pljuč) ali kajenjem (nevarnost okužbe z *Aspergillus spp*) (63, 66).
- Obstaja individualna percepcija učinkov kanabinoidov pri različnih bolnikih, vendar o tem zaenkrat še ni dovolj podatkov (65, 66).

Literatura

1. Červek J, Červek M. Uporaba kanabinoidov onkologiji. *Farm vestn* 2016; 67(2/3): 80–6.
2. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258(5090): 1946–9. doi: 10.1126/science.1470919.
3. Grošelj B, Oražem M, Kovač V. Učinkovitost kanabinoidov pri zdravljenju raka – mit ali resnica? *Onkologija* 2018; 1(22): 8–11.
4. Ramer R, Hinz B. Cannabinoids as Anticancer Drugs. *Adv Pharmacol* 2017; 80: 397–436. doi: 10.1016/bs.apha.2017.04.002.
5. Kočevar Glavač N. Zgodovina uporabe konoplje in kanabinoidov. *Farm vestn* 2016; 67: 63–8.
6. Zias J, Stark H, Sellgman J, Levy R, Werker E, Breuer A et al. Early medical use of cannabis. *Nature* 1993; 363(6426): 215. doi: 10.1038/363215a0.
7. Brand EJ, Zhao Z. Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids? *Front Pharmacol* 2017; 8: 108. doi: 10.3389/fphar.2017.00108.
8. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P T* 2017; 42(3): 180–8.
9. Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, Hladun O, Torres-Moreno MC, Muga R et al. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci* 2018; 15(12): 1286–95. doi:10.7150/ijms.27087.
10. Nahas GG, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S, ur. *Marihuana and Medicine*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 1999: 273-8.
11. Abuhasira R, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products - Regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med* 2018 Mar; 49: 2-6. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.001.
12. Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M, Žiberna L, Stanovnik L, Černe K. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn* 2015; 84, 456–71.
13. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry* 2016; 79(7): 516–25. doi:10.1016/j.biopsych.2015.07.028.
14. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int* 2018;1691428. doi: 10.1155/2018/1691428.
15. Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, Balneaves LG, Daeninck P, Néron A et al. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Ann Palliat Med* 2018; 7(4): 463–77. doi: 10.21037/apm.2018.06.04.
16. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Marinol [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10. 10. 2019 s spletne strani dosegljivo na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf.
17. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Cesamet [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10. 10. 2019 s spletne strani dosegljivo na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf.
18. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Sativex [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10. 10. 2019 s spletne strani dosegljivo na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/602/smpc>.
19. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician* 2018; 64(2): 111–20.
20. Drevenšek G. Toksični učinki kanabinoidov v srčno-žilnem sistemu. V: Zbornik 4. kongresa slovenskega toksikološkega društva. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, 2019 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10. 10. 2019 s spletne strani

- dosegljivo na: <http://tox.si/wp-content/uploads/2019/01/Zbornik4kongslotox2019-e-zbornik.pdf>.
21. Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ et al. Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des* 2014; 20(25): 4112–8. doi: 10.2174/13816128113199990620.
 22. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review. *J Med Toxicol* 2017; 13(1): 71–87. doi: 10.1007/s13181-016-0595-z.
 23. Lac A, Luk JW. Testing the Amotivational Syndrome: Marijuana Use Longitudinally Predicts Lower Self-Efficacy Even After Controlling for Demographics, Personality, and Alcohol and Cigarette Use. *Prev Sci* 2018; 19(2): 117–26. doi: 10.1007/s11121-017-0811-3.
 24. Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis for cancer - illusion or the tip of an iceberg: a review of the evidence for the use of Cannabis and synthetic cannabinoids in oncology. *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28(3): 285–96. doi: 10.1080/13543784.2019.1561859.
 25. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Epidolex [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10. 10. 2019 s spletne strani dosegljivo na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2103651bl.pdf.
 26. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res* 2017; 7(2): 61–76. doi:10.14581/jer.17012.
 27. Savage SR, Romero-Sandoval A, Schatman M, Wallace M, Fanciullo G, McCarberg B et al. Cannabis in pain treatment: clinical and research considerations. *J Pain* 2016; 17(6): 654–68. doi: 10.1016/j.jpain.2016.02.007.
 28. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 2007; 4(8): 1770–804. doi: 10.1002/cbdv.200790152.
 29. Newmeyer MN, Swortwood MJ, Barnes AJ, Abulseoud OA, Scheidweiler KB, Huestis MA. Free and glucuronide whole blood cannabinoids' pharmacokinetics after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration in frequent and occasional cannabis users: Identification of recent cannabis intake. *Clinical Chemistry* 2016; 62(12): 1579–92. doi: 10.1373/clinchem.2016.263475.
 30. Zgair A, Wong JC, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan KM et al. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabisbased medicine. *Am J Transl Res* 2016; 8(8): 3448–59.
 31. Abramovici H, Lamour SA, Mammen G. Health Canada. Information for Health Care Professionals. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10. 10. 2019 s spletne strani dosegljivo na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html>.
 32. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* 2018; 49: 12–9. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004.
 33. Sativex oromucosal spray [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10. 10. 2019 s spletne strani dosegljivo na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/602/pil>.
 34. Čufar A. Regulatorni vidik predpisovanja kanabinoidov. *Farm vestn* 2016; 67: 91–96.
 35. JAZPM. Konoplja in kanabinoidi [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10. 10. 2019 s spletne strani dosegljivo na: <https://www.jazmp.si/za-paciente-in-javnost/konoplja-in-kanabinoidi/>.
 36. Madras BK. Update of cannabis and its medical use. Report to the WHO expert committee on drug dependence. 2015 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10. 10. 2019 s spletne strani dosegljivo na: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf.
 37. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(2): 220–34. doi: 10.1002/jcsm.12273.
 38. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Curr Oncol* 2016; 23(6): 398–406. doi: 10.3747/co.23.3487.
 39. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(24): 2456–73. doi:10.1001/jama.2015.6358.
 40. Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüss M, Radbruch L, Häuser W. Cannabinoide in der palliativen Versorgung. *Schmerz* 2016; 30: 25–36.
 41. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(2): 220–234. doi: 10.1002/jcsm.12273.
 42. Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in pain management and palliative medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(38): 627–34. doi: 10.3238/arztebl.2017.0627.
 43. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* 2018; 49: 12–9. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004.
 44. Health products regulatory authority. Cannabis for medical use. A scientific review. [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 10. 10. 2019 s spletne strani dosegljivo na: <https://www.gov.ie/en/collection/fb8912-cannabis-for-medical-use/?referrer=/wp-content/uploads/2017/02/hpra-report-final.pdf/>.

45. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA* 2015; 313(24): 2474–83. doi: 10.1001/jama.2015.6199.
46. Tchekmedyan NS, Zahyna D, Halpert C, Heber D. Clinical aspects of nutrition in advanced cancer. *Oncology* 1992; 49(Suppl 2): 3–7. doi: 10.1159/000227118.
47. Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care* 1994; 10(1): 14–8.
48. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lane M, Shepard KV, Wadleigh RG. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40(3): 695–700. doi: 10.1016/0091-3057(91)90385-f.
49. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexiacachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the cannabisin-cachexia-study-group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3394–400. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1847.
50. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A north central cancer treatment group study. *J Clin Oncol* 2002; 20(2):567–73. doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.567.
51. Reuter SE, Martin JH. Pharmacokinetics of cannabis in cancer cachexia-anorexia syndrome. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55(7): 807–12. doi: 10.1007/s40262-015-0363-2.
52. Navari RM. Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Focus on recent developments. *Drugs* 2009; 69(5): 515–33. doi: 10.2165/00003495-200969050-00002.
53. Abrams ID. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med* 2018; 49: 7–11. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.003.
54. Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care* 2008; 17 (5): 431–43. doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.00917.x.
55. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(3): 533–43. doi: 10.1185/030079907x167525.
56. Parker LA, Kwiatkowska M, Mechoulam R. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reactions elicited by a lithium-paired context in *Suncus murinus*: an animal model of anticipatory nausea and vomiting. *Physiol Behav* 2006; 87(1): 66–71.
57. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP, COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain* 2015; 16(12): 1233–42. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.014.
58. Thanacoody HKR. Drug interactions. V: Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012: 50–62.
59. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines (Basel)*. 2018; 6(1): 3. doi:10.3390/medicines6010003.
60. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritzsch M, Pottegård A. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124(1): 28–31. doi: 10.1111/bcpt.13152.
61. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist* 2019; 24(4): 549–54. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0383.
62. Hartung B, Kaufenstein S, Ritz-Timme S, Daldrup T. Sudden unexpected death under acute influence of cannabis. *Forensic Sci Int* 2014; 237: e11–3. doi: 10.1016/j.forsciint.2014.02.001.
63. Sexton M, Garcia JM, Jatoi A, Clark CS, Wallace MS. The Management of Cancer Symptoms and Treatment-Induced Side Effects With Cannabis or Cannabinoids. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2021 Nov 28;2021(58):86-98
64. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, Krane E, Rice ASC, Rowbotham M, Wallace M, Eccleston C. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2021 Jul 1;162(Suppl
65. Roychoudhury P, Kapoor AK, Walsh D, Cortes H, Clarke H. State of the science: cannabis and cannabinoids in palliative medicine-the potential. *BMJ Support Palliat Care*. 2021 Sep;11(3):299-302.
66. Braun IM, Abrams DI, Blansky SE, Pergam SA. Cannabis and the Cancer Patient. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2021 Nov 28;2021(58):68-77.
67. Köstenberger M, Nahler G, Jones TM, Neuwersch S, Likar R. The Role of Cannabis, Cannabidiol and Other Cannabinoids in Chronic Pain. The Perspective of Physicians. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021 Aug 31. doi: 10.1007/s11481-021-10010-x. Epub ahead of print. PMID: 34467511.