

# Terapijski potencijal kanabinoida u neurološkim oboljenjima

---

Mišković, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:670823>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Marija Mišković**

**Terapijski potencijal kanabinoida u neurološkim  
oboljenjima**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakognozija 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakognoziju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Sande Vladimir-Knežević.

*Dragoj mentorici, dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević hvala na pomoći i savjetima prilikom izrade diplomskog rada. Bez prijatelja studiranje ne bi bilo isto, a bez obitelji ništa ovo ne bi bilo moguće, stoga im od srca hvala. U znak svoje ljubavi i zahvalnosti ovaj rad sam posvetila njima.*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Botanički podaci o vrsti <i>Cannabis sativa</i> L. (Cannabinaceae) .....	1
1.2. Primjena konoplje i uloga sekundarnih metabolita .....	3
1.3. Zakonska regulativa primjene konoplje u medicinske svrhe.....	6
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	8
3. MATERIJALI I METODE .....	9
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	10
4.1. Fitokemijski sastav konoplje .....	10
4.1.2. Nekanabinoidne sastavnice .....	13
4.2. Mehanizam djelovanja kanabinoida na središnji živčani sustav .....	14
4.2.1. Kanabinoidni receptori .....	14
4.2.2. Učinak kanabinoida na neurotransmisiju .....	15
4.2.3. Interakcija fitokanabinoida s kanabinoidnim receptorima .....	16
4.3. Terapijski potencijal medicinske konoplje u neurološkim oboljenjima .....	17
4.3.1. Multipla skleroza .....	17
4.3.2. Epilepsija .....	23
4.4. Posebnosti primjene kanabisa.....	26
4.4.1. Farmakokinetička svojstva .....	26
4.4.2. Nuspojave i interakcije .....	27
4.4.3. Psihijatrijska upozorenja i intoksikacija .....	28
5. ZAKLJUČAK .....	29
6. LITERATURA.....	30
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	34
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD .....	35

# 1. UVOD

## 1.1. Botanički podaci o vrsti *Cannabis sativa* L. (Cannabinaceae)

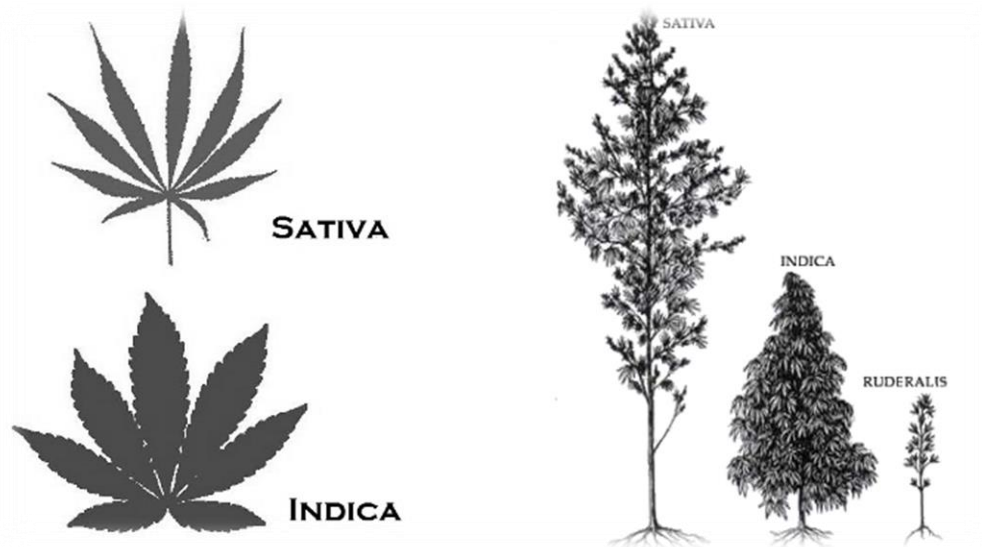
Konoplja (*Cannabis sativa* L., Cannabinaceae) je jednogodišnja dvodomna zeljasta biljka podrijetlom iz Južne Azije. Jedina je vrsta roda *Cannabis*, a prema nekim autorima dijeli se na dvije podvrste i dva varijeteta (slika 1):

1. *Cannabis sativa* L. subsp. *indica* (Lam.) E. Small & Cronquist - indijska konoplja (slika 2)

2. *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* - industrijska konoplja (slika 3)

a) *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* var. *sativa*

b) *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* var. *spontanea* Vavilov, sinonim: *C. ruderalis* – ruderalna konoplja (ruska ili divlja konoplja).



Slika 1. Prikaz nižih svojti vrste *Cannabis sativa* L. ([www.leafscience.com](http://www.leafscience.com))



Slika 2. *Cannabis sativa* L. subsp. *indica* ([www.cannagramma.com](http://www.cannagramma.com))



Slika 3. *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* ([www.plants.usda.gov](http://www.plants.usda.gov))

## **Kemotipovi konoplje prema sastavu i sadržaju kanabinoida**

Kvalitativna karakterizacija konoplje uključuje određivanje omjera kanabinoida tetrahidrokanabinola i kanabidiola (THC/CBD) u biljci i pridruživanje istog određenom kemijskom fenotipu (kemotipu). Fetterman i suradnici (1971) razlučili su dva kemotipa. Jednom kemotipu pripadaju biljke za medicinsku primjenu i rekreaciju u kojima je omjer THC/CBD veći od 1, dok je u industrijskom kemotipu omjer THC/CBD manji od 1. Small i Beckstead (1973) su u ovu podjelu uvrstili i treći kemotip u kojem je THC/CBD omjer približno 1. Količina kanabinoida ovisi o brojnim biotičkim i abiotičkim čimbenicima uključujući spol i starost biljke, duljinu dana, temperaturu, UV intenzitet kojem je biljka izložena i tlo u kojem se uzgaja. Udio CBD-a i THC-a u zreloj ženskoj biljci može doseći do 10% suhe mase, dok je u mladim listovima ta količina manja od 1 % ([www.plants.usda.gov](http://www.plants.usda.gov); Hillig i Mahlberg, 2004; Barni-Comparini i sur., 1984).

### **1.2. Primjena konoplje i uloga sekundarnih metabolita**

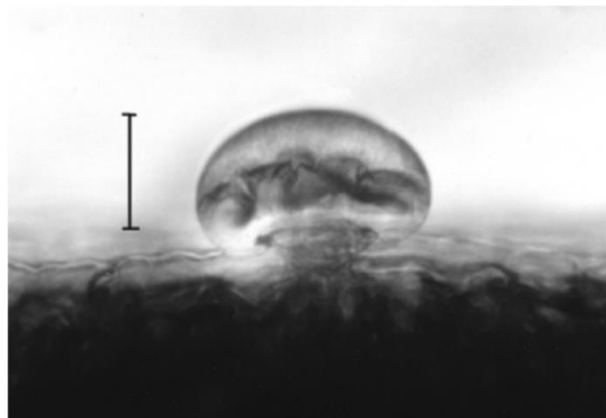
Konoplja je dokazano prva kultivirana biljka i povijest njena uzgoja seže u daleku prošlost (10 tisuća godina). Zbog nutritivnog sastava sjemenki, konoplja se od davnina koristi u prehrani. Sjemenke sadrže esencijalne aminokiseline i masne kiseline, bogat su izvor dijetetskih vlakana te osiguravaju značajne količine B i E vitamina i minerala, posebice kalcija, kalija, željeza i magnezija. Konopljino platno je također prvi proizvod ljudskih ruku. Vrsta *Cannabis sativa*, kako joj i samo ime govori (lat. *sativa*, korisna), industrijski je vrlo korisna. Vrlo kratki rok dozrijevanja i minimalni troškovi za početak uzgoja te održivi uzgoj bez pesticida i herbicida predstavljaju veliki potencijal. Osim što poboljšava kvalitetu tla prirodnim putem, moguće ju je iskoristiti u proizvodnji konopca, tkanine, platna, papira, odjeće, goriva i građevinskih materijala ([www.cannabio.hr](http://www.cannabio.hr)).

Najstariji sačuvani drevni kineski, indijski, grčki i rimski zapisi navode ljekovita svojstva konoplje. Biološki učinak konoplje bio je podloga za njenu primjenu u religijske, medicinske i rekreacijske svrhe preko 4800 godina, no tek su u posljednjih stotinjak godina identificirani kemijski spojevi odgovorni za te učinke. Te su tvari nazvane fitokanabinoidima, a predstavljaju sekundarne metabolite sintetizirane u trihomima.

Kanabinoidi nisu ravnomjerno raspoređeni u biljci. Osušeni listovi ženske biljke sadrže najveću količinu THC-a i to uglavnom 2-3%, zatim slijede donji listovi gdje je sadržaj manji od 1% i stabiljka s udjelom  $\leq 0,3\%$ , dok u sjemenkama i korijenu kanabinoidi nisu prisutni. Razlike u koncentracijama posljedica su prisutnosti žljezdanih dlaka (Potter, 2004).

U ženskoj biljci razlikujemo tri vrste žljezdanih dlaka: papilozne koje su najmanje i čija uloga nije razjašnjena te glavičaste sa stalkom i bez stalka (sjedeće). One se međusobno razlikuju prema rasporedu u biljci i sastavu kanabinoida koje proizvode. U muškoj biljci još susrećemo i četvrti tip žljezdane dlake nazvan anterijalni.

Sjedeće žljezdane dlake (slika 4) sastoje se od smolaste glavice sa sekretornim stanicama i slabo vidljivog stalka kojim se veže za pokrovno tkivo. U mezofilu lista fotosintezom se proizvodi šećer koji se doprema do sekretornih stanica dlaka gdje služi kao polazna supstanca za sintezu kanabinoida i terpena (Mahlberg i sur., 1984). Pretpostavlja se da je uloga sekundarnih metabolita zaštita od predatora. Kanabigerolna i tetrahidrokanabinolna kiselina uzrokuju apoptozu stanica u insektima, a osim kanabinoida, u dlakama se sintetiziraju i seskviterpeni koji gorkim okusom odbijaju nametnike.



Slika 4. Dlaka sa sjedećom glavicom (Pertwee, 2014)

Glavičaste dlake s višestaničnim stalkom nalazimo na čaški, laticama, peteljka i listovima ženske biljke, dok su manje prisutne kod muških oblika. Nezrelu dlaku teško je razlučiti od sjedećeg oblika sve dok se ne razvije višestanični stalak. Zrela glavičasta dlaka s višestaničnim stalkom dva puta je šira te osam puta većeg volumena od sjedećeg oblika, što omogućuje puno veću pohranu kanabinoida (slika 5).





Slika 5. Glavičasta dlaka sa stalkom (Pertwee, 2014)

Sadržaj u smolastim glavicama žljezdanih dlaka mijenja boju tijekom razvoja. Tako je na početku proziran, na vrhuncu razvoja mliječno bijeli i pred kraj posmeđi te se glavica postupno odvaja od stalka. Tijekom proizvodnje hašiša, smolaste glavice potpuno se odvajaju od stalka, a pripravci s najsnažnijim djelovanjem sadrže samo smolaste glavice žljezdanih dlaka. One su gusto poredane i služe kao fizička barijera nametnicima te biljku mehanički štite od hladnoće, vjetra i štetnog zračenja (slika 6).



Slika 6. Glavičaste dlake sa stalkom kao mehanička barijera (Pertwee, 2014)

Različiti omjeri i sastav kanabinoida i terpena u glavičastim dlakama na cvijetu i listovima ukazuju na potrebu kontrole biljnog materijala za medicinsku primjenu (Pertwee, 2014).

### **1.3. Zakonska regulativa primjene konoplje u medicinske svrhe**

Konoplja je zbog svojeg psihoaktivnog djelovanja od davnina korištena u religijske i medicinske svrhe. No unatoč toj činjenici oduvijek je bila zanemarena od strane medicinske struke. Njena uloga u olakšavanju mnogobrojnih stanja poput spazama, boli, epilepsije, mučnine, nesаницe i nedostatka apetita pada u drugi plan otkrićem sintetskih molekula koje je farmaceutska industrija svakodnevno izbacivala na tržište. Zapadna medicina nije pokazivala interes ni znanje o primjeni konoplje u terapijske svrhe sve dok irski liječnik William O'Shaughnessy nije 1840-ih objavio svoje rezultate istraživanja primjene konoplje u smanjenju boli, spazama, mučnine i vrtoglavice. Nakon toga, popularnost konoplje počinje se širiti po Europi i Sjevernoj Americi. Kako se radi o biljnom materijalu, bilo je vrlo teško identificirati farmakološki aktivne tvari, pogotovo kada one djeluju sinergistički. Tako su pripravnici često bili nestandardizirani i nestabilni, a pacijentov odgovor na pripravak bio je nepredvidiv i individualan, što je već ionako skeptične liječnike udaljavalo od propisivanja takvih pripravaka.

Tijekom 20. stoljeća sve više pravne pozornosti privlačila je primjena opijuma, a zatim i konoplje pa je nakon brojnih internacionalnih konvencija i pokušaja ograničavanja primjene tih pripravaka 1961. godine donesena Jedinствена konvencija UN-a o opojnim drogama koja je psihoaktivne supstance svrstavala u četiri nivoa, od kojih je četvrti bio najstrože reguliran. U četvrti nivo smješten je i kanabis, odnosno smolaste cvjetne glavice kanabisa, kao droga s vrlo visokim rizikom zloupotrebe, velikom opasnosti za javno zdravlje, a s vrlo malom ili beznačajnom terapijskom vrijednosti. Ekstrakti i tinkture našli su se u prvom nivou i bili su dozvoljeni za upotrebu u medicinske i znanstvene svrhe, međutim nisu bili u fokusu medicinske struke, tako da je njihova upotreba bila fiktivno dozvoljena. Nakon Jedinствene konvencije donesene 1961., godine 1971. slijedila je nova Konvencija UN-a o psihotropnim tvarima u kojoj su droge također podijeljene u četiri nivoa, ali sada je prvi bio najstrože kontroliran (Pertwee, 2014).

Kanabis ili marihuana se i dalje nalazi u prvom nivou kontroliranih supstanci dok su sintetski analozi THC-a za oralnu primjenu poput dronabinola (3. nivo kontroliranih supstancija) i nabilona (2. nivo kontroliranih supstancija) 1985. dopušteni kao antiemetska terapija u onkoloških bolesnika koji ne odgovaraju na konvencionalnu terapiju. Godine 1992. dronabinol je indiciran za liječenje anoreksije povezane s gubitkom težine u bolesnika s AIDS-om (Borgel i sur.,2013).

Nabiximol, ekstrakt medicinske konoplje s definiranim omjerom THC-a i CBD-a, dolazi u obliku oralnog spreja i indiciran je za liječenje i olakšanje simptoma spastičnosti u pacijenata oboljelih od multiple skleroze refraktornih na konvencionalnu terapiju, a prema podacima iz baza koje su dostupne na HALMED-u, lijek se nalazi u prometu u Njemačkoj, Austriji, UK, Danskoj, a dodatno se navode Kanada i Švicarska. U siječnju 2015. prema evidenciji Ureda za suzbijanje zlouporabe droga 12 zemalja Europske unije omogućilo je upotrebu kanabisa u medicinske svrhe: Češka, Finska, Rumunjska, Italija, Španjolska, Nizozemska, Francuska, Austrija, Portugal, Njemačka, Velika Britanija i zadnja Slovenija. Svaka od navedenih zemalja je potpisnica Jedinствене konvencije UN o opojnim drogama iz 1961., Konvencije UN o psihotropnim tvarima iz 1971., Konvencije UN protiv nedozvoljenoga prometa i psihotropnim supstancama iz 1988., jednako kao i Republika Hrvatska. Konvencije su sastavljene sa svrhom suzbijanja zlouporabe droge i ujednačavanja pristupa ovom problemu na globalnoj razini. U samoj preambuli konvencije izričito dopuštaju uporabu droga u medicinske svrhe, a štoviše Konvencija iz 1971. jasno propisuje da „uporaba droge u medicinske svrhe jest nužna i ne smije biti bezrazložno ograničena“ ([www.zdravlje.gov.hr](http://www.zdravlje.gov.hr)).

Radna skupina Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za medicinsku marihuanu detaljno je proučila građu o uporabi i dobrobiti uporabe medicinske marihuane, te je u ljeto 2015. izašla u javnost sa svojim prijedlozima za koje simptome bi uporaba medicinske marihuane bila opravdana i za koje postoji dovoljna količina kliničkih istraživanja. Tako je nakon provedene javne rasprave, 15. listopada 2016. godine na snagu stupio *Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept* kojim je Hrvatska postala 13. zemlja Europske unije u kojoj će se omogućiti propisivanje lijekova baziranih na indijskoj konoplji. Stupanjem Pravilnika na snagu, lijekove koji sadržavaju THC ili nabilon (sintetski kanabinoid) mogu prepisivati izabrani liječnici u djelatnosti opće/obiteljske medicine te zdravstvene zaštite predškolske djece i zdravstvene zaštite žena po preporuci doktora medicine specijalista neurologije, internista onkologije, onkologije i radioterapije, infektologije i specijalista pedijataru sa supspecijalizacijom iz neuropedijatrije i to na neponovljivi recept na teret bolesnika. Liječnik na recept smije propisati količinu potrebnu za liječenje najviše do 30 dana, a ukupna količina propisanog THC-a ne smije biti veća od 7,5 g. Pripravci koji sadrže navedene psihoaktivne tvari mogu se propisivati za ublažavanje tegoba kod multiple skleroze, karcinoma, epilepsije i AIDS-a ([www.hljk.hr](http://www.hljk.hr)).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Primjena konoplje u medicinske svrhe danas je sve popularnija tema koja izaziva podijeljena mišljenja. Terapijski potencijal fitokanabinoida još nije u potpunosti razjašnjen niti dokazan, no činjenice govore u korist primjene kod olakšavanja simptoma spastičnosti, boli i konvulzija. Na taj način se kvaliteta života neurološkim bolesnicima može značajno poboljšati.

Ovaj rad donosi pregled najnovijih kliničkih ispitivanja o primjeni medicinske konoplje u bolesnika s neurološkim oboljenjima koja su često progresivne prirode te uzrokuju nepovratno oštećenje motoričkih i kognitivnih funkcija.

Činjenica je da teško oboljeli ilegalno nabavljaju kanabis te time ugrožavaju svoje zdravlje i krše zakon. Legalizacijom medicinske konoplje u Republici Hrvatskoj napravljen je korak naprijed u pružanju potpunije zdravstvene skrbi. Na taj način bolesnicima je omogućeno da dobiju standardizirani pripravak provjerene kakvoće, a medicinskoj struci da takvu primjenu kontroliraju.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U ovom diplomskom radu teorijskog karaktera korištena je stručna i znanstvena literatura koja obrađuje biljnu vrstu *Cannabis sativa* L. i njenu medicinsku primjenu kod neuroloških bolesti. Prikupljene su informacije iz različitih izvora, od dostupnih knjiga iz područja botanike, farmacije i medicine preko znanstvenih članaka do internetskih stranica. Najveći dio podataka donosi knjiga „Handbook of Cannabis“ R. G. Pertwee iz 2014. koja sistematično i detaljno potkrjepljuje gotovo sva područja vezana za medicinsku konoplju. Odabrani znanstveni članci rezultat su pretraživanja bibliografskih baza podataka poput ScienceDirect, PubMed Central. Od pomoći su bile i internetske stranice kao što su stranice Hrvatske ljekarničke komore, Ministarstva zdravlja i United States Department of Agriculture.

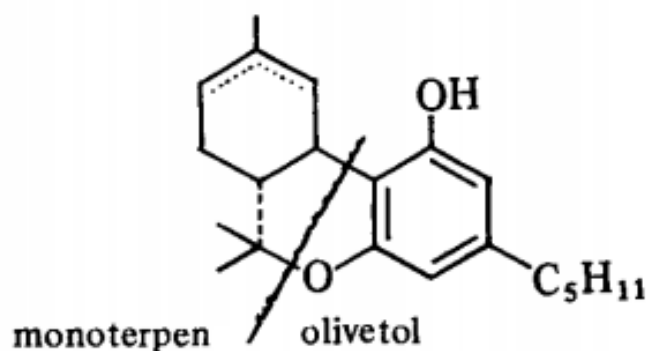
## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Fitokemijski sastav konoplje

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća broj identificiranih i izoliranih sastavnica kanabisa kontinuirano je rastao. Danas je u biljci identificirano 545 sastavnica koje smo podijelili u dvije kemijske skupine: kanabinoide (104) i nekanabinoidne sastavnice (441) (Pertwee 2014). Sadržaj glavnih kanabinoida u biljnom materijalu značajno varira ovisno o sortama konoplje, starosti biljke i uvjetima uzgoja, stoga je identifikacija sastavnica i standardizacija pripravka na sadržaj glavnih kanabinoida ključna kako bi ljekoviti biljni pripravak udovoljavao kriterijima farmaceutske kvalitete ([www.hljk.hr](http://www.hljk.hr)).

#### 4.1.1. Kanabinoidi

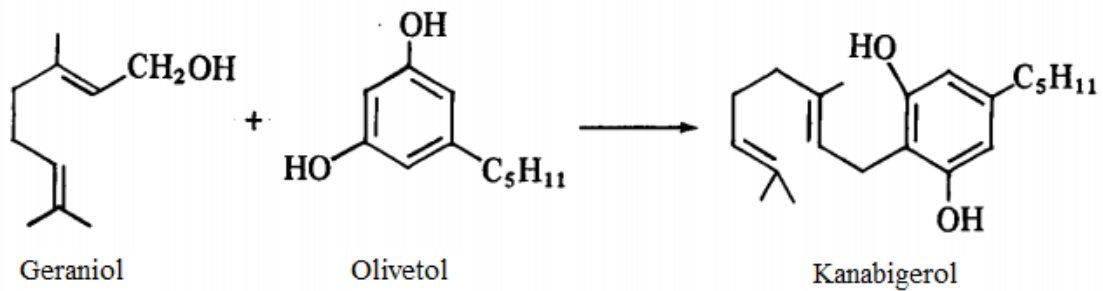
Kanabinoidi su jedinstveni ciklički terpeniski spojevi s 21 ugljikovim atomom u strukturi. U tu se skupinu ne ubrajaju samo spojevi izolirani iz vrste *Cannabis sativa* L., već i njihovi derivati i metaboliti. Stotinu i četiri fitokanabinoida izolirana iz konoplje možemo podijeliti u 11 tipova: (-)-delta-9-trans-tetrahidrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC), kanabidiol (CBD), (-)-delta-8-trans-tetrahidrokanabinol ( $\Delta^8$ -THC), kanabigerol (CBG), kanabikromen (CBC), kanabinodiol (CBND), kanabinol (CBN), kanabitriol (CBT) i dr. Uglavnom se u povišenim koncentracijama nalaze u vršnim dijelovima ženske biljke. Sintetiziraju se u žljezdanim dlakama, kondenzacijom optički aktivnog monoterpena i olivetola (slika 7). Položaj dvostruke veze ovisi o izboru monoterpena i uvjetima u kojima dolazi do reakcije (Razdan, 2007).



Slika 7. Shematski prikaz kondenzacije kanabinoida (Razdan, 2007)

## Kanabigerol (CBG)

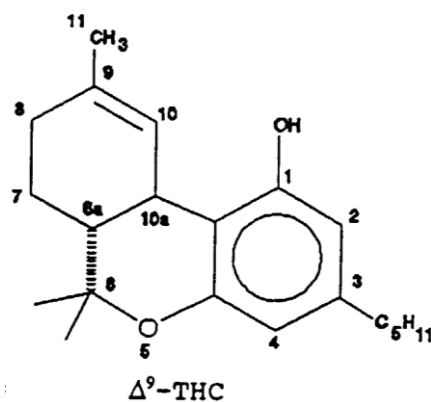
Prva je sastavnica koja je u čistom obliku izolirana iz konoplje. Nastaje kondenzacijom geraniola i olivetola (slika 8). Svi tipovi kanabinoida dolaze od kanabigerolnog tipa i razlikuju se po načinu ciklizacije tog prekursora, a u prirodi dolaze u obliku kiselina koje dekarboksilacijom pod utjecajem topline, lužine ili svjetla prelaze u svoje aktivne oblike (Gaoni i Mechoulam, 1964).



Slika 8. Sinteza kanabigerola (Razdan, 2007)

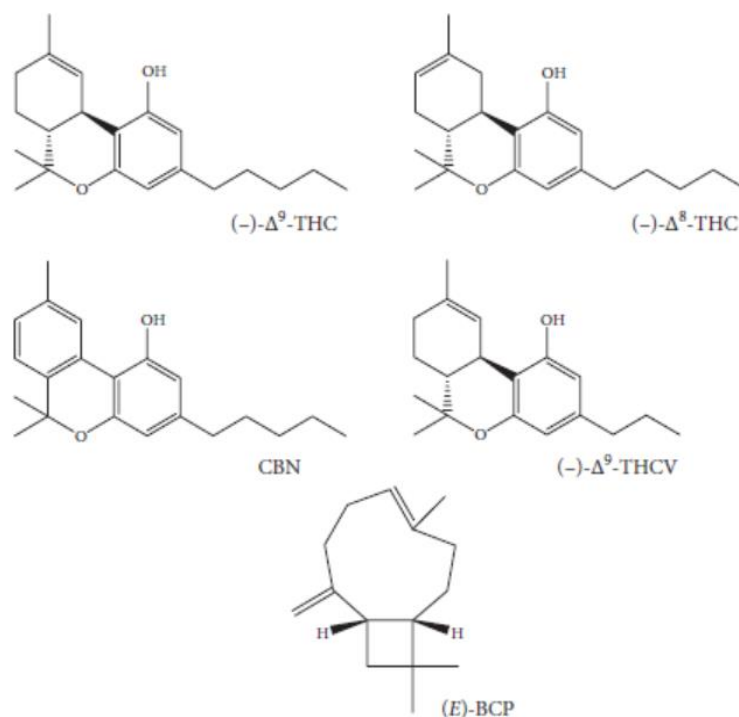
## (-)- $\Delta$ -9-trans-tetrahidrokanabinol

To je najzastupljeniji i glavni psihoaktivni fitokanabinoid koji utječe na raspoloženje, emociju i percepciju i zbog kojeg se konoplja našla na popisu opojnih droga. Lipofilna je i lako hlapljiva viskozna tekućina, slabo topljiva u vodi, pKa vrijednosti 10,6.



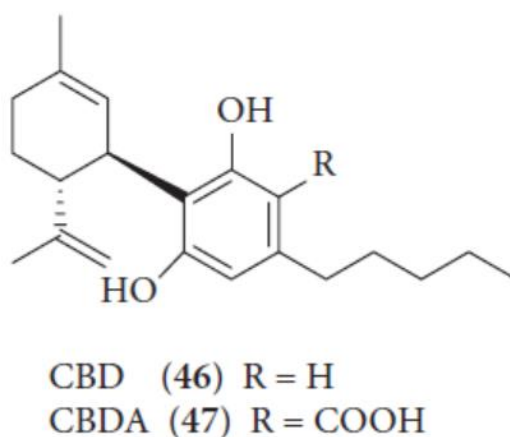
Slika 9. (-)- $\Delta$ -9-trans-tetrahidrokanabinol (Razdan, 2007)

Psihoaktivno djelovanje ostvaruje se aktivacijom kanabinoidnih receptora, a osim tetrahidrokanabinola ( $\Delta^9$  THC), njih mogu aktivirati: kanabinol (CBN),  $\Delta$ -8-tetrahidrokanabinol ( $\Delta^8$  THC),  $\Delta$ -9-tetrahidrokanabivarin ( $\Delta^9$  THCV) i seskviterpen (E)- $\beta$ -kariofilen (E-BCP) (slika 10).



Slika 10. Kemijski prikaz značajnijih psihoaktivnih sastavnica konoplje (Pertwee, 2014)

Ostali fitokanabinoidi uglavnom ne pokazuju psihoaktivna svojstva, a među njima se biološkom aktivnošću i udjelom ističe kanabidiol (CBD) (slika 11). Iako ne posjeduje psihoaktivna svojstva, njegov je terapijski potencijal značajan. Neuroprotektivna, protuupalna i antioksidativna uloga čini ga neizostavnom sastavnicom pripravaka (Pertwee, 2014).



Slika 11. Kanabidiol i kanabidiolna kiselina (Pertwee, 2014)



#### **4.1.2. Nekanabinoidne sastavnice**

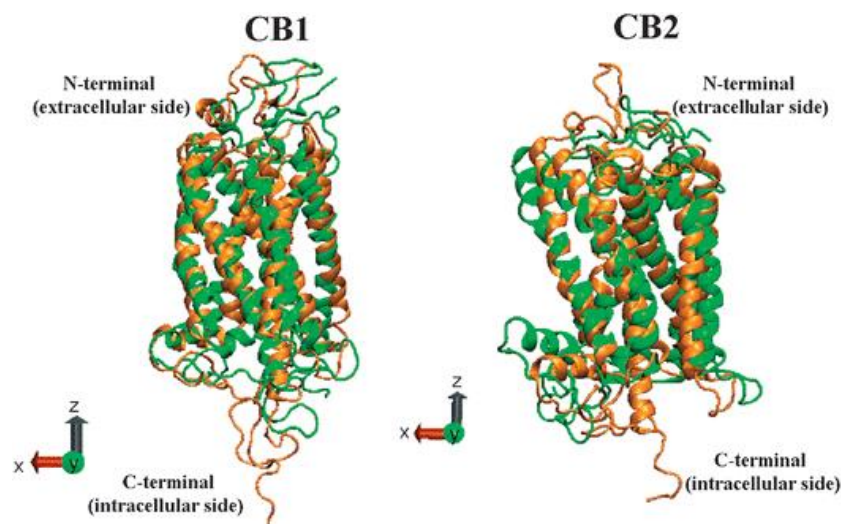
Osim kanabinoida, u konoplji pronalazimo različite skupine molekula koje doprinose terapijskom učinku biljke, tzv. "entourage" efektom gdje svaka od sastavnica svojim djelovanjem upotpunjuje i zaokružuje djelovanje druge. Stotinu nekanabinoidnih sastavnica izoliranih iz konoplje možemo svrstati u osam fitokemijskih skupina, a to su: flavonoidi, steroli, fenantreni, masne kiseline, spiroindani, ksantoni, dušični spojevi i bifenili.

Konoplja stvara oko 20 različitih flavonoida. Kvercetin, apigenin i kanaflavin A pokazuju antioksidativno, protuupalno, analgetsko svojstvo. Zadržavaju djelovanje prilikom sagorjevanja, štoviše tek produkti izgaranja pokazuju protuupalno svojstvo (Pertwee, 2014).

## 4.2. Mehanizam djelovanja kanabinoida na središnji živčani sustav

### 4.2.1. Kanabinoidni receptori

U potrazi za farmakološkom pozadinom psihoaktivnog djelovanja kanabisa znanstvenici su 1990-ih došli do otkrića dvaju novih G-protein spregnutih receptora, nazvanih kanabinoidni receptori, CB1 i CB2 (slika 12). Kanabinoidni receptori građeni su od sedam transmembranskih domena (heliksa) spregnutih s G-proteinom do čije aktivacije dolazi nakon vezanja liganda (kanabinoida/endokanabinoida) s ekstracelularne strane receptora, što pokreće daljnju unutarstaničnu signalizaciju.



Slika 12. Kanabinoidni receptori ([www.pubs.rsc.org](http://www.pubs.rsc.org))

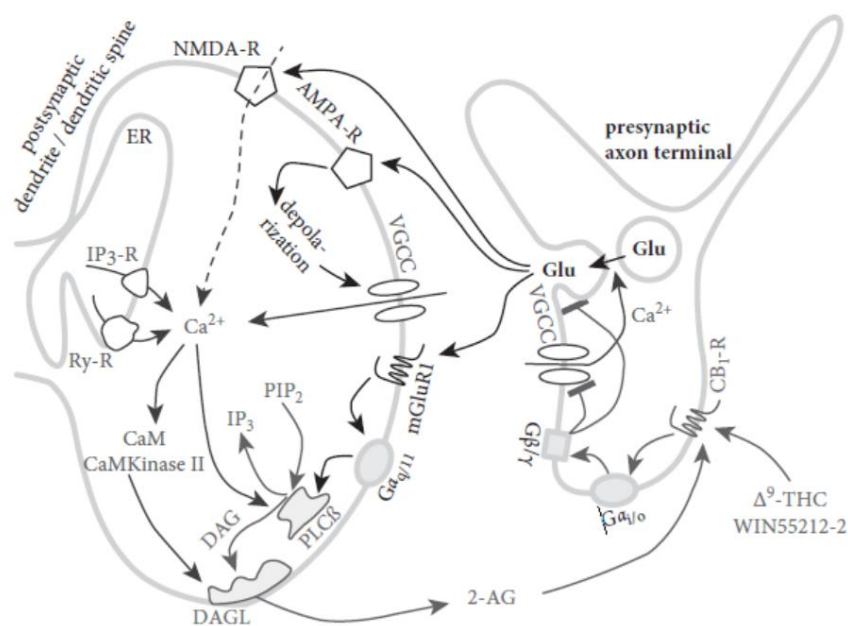
CB1 receptori nalaze se na presinaptičkim završecima središnjih i perifernih neurona gdje posreduju u inhibiciji oslobađanja mnogobrojnih neurotransmitora, kako ekscitacijskih tako i inhibicijskih. U središnjem živčanom sustavu nalazimo ih u područjima odgovornim za motoričku aktivnost (bazalni ganglij), motoričku koordinaciju (mali mozak), kratkoročno pamćenje (hipokampus), razmišljanje (neokorteks), apetit, raspoloženje i sedaciju (hipotalamus i limbički sustav). U manjoj mjeri CB1 receptore pronalazimo u dorzalnog rogu leđne moždine i stanicama imunskog sustava kao i perifernim tkivima; srcu, jetri, masnom tkivu, želucu i testisima. U usporedbi s ostalim G-protein spregnutim receptorima u mozgu, CB1 receptori su najzastupljeniji.

Nakon sinteze u somatodendritičkoj regiji neurona, receptori su prebačeni do završetka aksona, na čijoj membrani su pronađeni u visokoj koncentraciji. CB2 receptori su primarno pronađeni u stanicama i tkivima imunskog sustava (tonzile, slezena, koštana srž) pa aktivirani posjeduju protuupalnu i imunosupresivnu aktivnost. Također, novija istraživanja pokazuju njihovu prisutnost i u neuronima, ali u malim koncentracijama (Pertwee, 2014; Borgelt i sur., 2013).

Kanabinoidne receptore, osim egzogenih, mogu aktivirati i endogeni kanabinoidi poput N-arahidonoiletanolamina (anandamid) i 2-arahidonoil glicerola (2-AG) koji se sintetiziraju u neuronima, a utječu na niz fizioloških funkcija, od kontrole apetita do regulacije imunskog sustava (www.hljk.hr).

#### 4.2.2. Učinak kanabinoida na neurotransmisiju

Aktivacijom CB1 receptora u središnjem i perifernom živčanom sustavu dolazi do inhibicije sinaptičke transmisije. Smanjeno je oslobađanje glutamatne i gama-aminobuterne kiseline (GABA), a dolazi do inhibicije kolinergičke te noradrenergičke neurotransmisije. Inhibicija se temelji na smanjenju oslobađanja neurotransmitora iz vezikula u presinaptičkim aksonima kao posljedica inhibicije voltažnih  $Ca^{2+}$  kanala, direktne inhibicije oslobađanja iz vezikula ili hiperpolarizacije presinaptičkog aksona (slika 13).



Slika 13. Inhibicija sinaptičke transmisije egzogenim ( $\Delta^9$  THC, sintetski kanabinoid WIN55212-2) i endogenim kanabinoidima (2-AG) (Pertwee, 2014)

Nakon vezanja liganda dolazi do aktivacije CB1 receptora spregnutim s  $G\alpha_{i/o}$  proteinom i inhibicije adenilat ciklaze, što za posljedicu ima smanjenu koncentraciju cAMP u stanici. Odvojena  $G\beta/\gamma$  podjedinica inhibira voltažne  $Ca^{2+}$  kanale te tako inhibira oslobađanje glutamatne kiseline iz presinaptičkog aksona. Endokanabinoidi su proizvedeni u postsinaptičkom neuronu i kroz sinaptičku pukotinu dolaze do presinaptičkog aksona aktivirajući tako CB1 receptore. Sinteza endokanabinoida potencirana je povišenjem unutarstanične koncentracije  $Ca^{2+}$  iona, koji ulaze u stanicu preko voltažnih  $Ca^{2+}$  kanala ili NMDA receptora (glutamatni receptor), ili  $G\alpha_{q/11}$  glutamatnog receptora (Szabo,2004).

Uloga CB2 receptora u sinaptičkoj inhibiciji još nije razjašnjena, ali se pretpostavlja da je vrlo slična ulozi CB1 receptora (Atwood i sur., 2012).

#### **4.2.3. Interakcija fitokanabinoida s kanabinoidnim receptorima**

##### ***Učinak $\Delta^9$ -THC-a***

Učinak je ispitivan u hipokampalnom tkivu i hipokampalnim neuronskim kulturama, a rezultati su pokazali kako je  $\Delta^9$ -THC, kao i  $\Delta^8$ -THC, parcijalni agonist CB1 i CB2 receptora, jer je njegov učinak na te receptore značajno manji u usporedbi s pravim agonističkim djelovanjem kojeg pokazuju njegov metabolit 11-hidroksi- $\Delta^9$ -THC, endokanabinoidi i sintetički kanabinoidi, poput nabilona.  $\Delta^9$ -THC može istovremeno aktivirati i blokirati kanabinoidne receptore, ovisno o količini u kojoj je prisutan u stanici. Maksimalno djelovanje  $\Delta^9$ -THC proizvodi u tkivima gdje su kanabinoidni receptori eksprimirani u velikoj mjeri, dok u tkivima smanjene ekspresije učinak  $\Delta^9$ -THC-a izostaje ili antagonizira djelovanje pravih agonista. Posljedično,  $\Delta^9$ -THC djeluje kao pravi agonist u GABAergičkim sinapsama, ali kao parcijalni agonist u glutamatnim sinapsama. Djelovanje  $\Delta^9$ -THC-a na periferni živčani sustav je inhibicijsko, blokirajući neurotransmisiju između simpatičkih i parasimpatičkih neurona i inerviranih tkiva (Pertwee, 2014).

##### ***Učinak kanabidiola i $\Delta^9$ -THCV-a***

Kanabidiol (CBD) kao glavna nepsihotropna komponenta djeluje antagonistički na CB1, odnosno kao inverzni agonist na CB2 receptore, umanjujući tako psihotropni učinak  $\Delta^9$ -THC. Također, CBD djeluje antagonistički na G-protein spregnut receptor 55(GPR55), receptor čija je funkcija nerazjašnjena, ali je mjesto djelovanja nekoliko fitokanabinoida, endokanabinoida i sintetskih kanabinoida.

Delta-9-tetrahidrokanabivarin ( $\Delta^9$ -THCV) antagonizira inhibiciju GABAeričke neurotransmisije uzrokovane sintetskim kanabinoidnim agonistom (WIN 55,212-2) pa se smatra da je učinak ovog kanabinoida na receptore antagonistički (Pertwee, 2014).

Fitokanabinoidi posjeduju afinitet za mnoge druge receptore, ionske kanale, transportere i enzime. Daljna istraživanja pokušavaju razotkriti mjesto vezanja onih fitokanabinoida koji ne pokazuju afinitet za CB1 i CB2 receptore, a GPR55, G-protein receptori spregnuti s opioidnim receptorima, kanali prolaznih receptorskih potencijala pokazali su se kao potencijalna mjesta djelovanja nepsihotropnih sastavnica konoplje (Borgelt i sur., 2013).

### **4.3. Terapijski potencijal medicinske konoplje u neurološkim oboljenjima**

#### **4.3.1. Multipla skleroza**

Multipla skleroza je upalna, demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava i najčešći uzrok netraumatske nepokretnosti među mladim ljudima. Karakteriziraju ju relapsirajuće epizode u kojima dolazi do propadanja neurološke funkcije i koje s vremenom prelaze u kroničnu progresivnu fazu bez razdoblja remisije. Kronična progresivna faza rezultat je atrofije središnjeg živčanog sustava. Kako bolest napreduje, leukociti i makrofagi infiltriraju kroz oštećenu živčano-moždanu barijeru u moždani parenhim i uništavaju mijelinsku ovojnicu, što dovodi do gubitka neuronalnih aksona i prekida normalne neurotransmisije. To sve dovodi do nastanka simptoma poput inkontinencije, tremora, seksualne disfunkcije, boli, spazama, spastičnosti i umora, te na kraju ozbiljne onesposobljenosti čime je kvaliteta života ovih bolesnika jako narušena. Progresija bolesti posljedica je gubitka neurona. Tijekom upalnih epizoda zabilježene su povećane koncentracije glutamata kojeg neuroni povećano proizvode kako bi kompenzirali nedostatak neurona, što rezultira glutamatnom ekscitotoksičnošću koja dovodi do daljnjeg gubitka preostalih neurona. Funkcija kanabinoidnog sustava je kontrola neurotransmisije preko CB1 receptora, što ostavlja prostor terapijskoj intervenciji za kontrolu navedenih simptoma.

Spastičnost je najučestaliji simptom kojeg osjeća 50% bolesnika, ponekad u toj mjeri koja onemogućuje normalno funkcioniranje u svakodnevnom životu. Trenutne terapije za spastičnost uključuju lijekove poput agonista GABA receptora baklofena ili benzodiazepina koji povećavaju osjetljivost GABA receptora za  $\gamma$ -aminomaslačnu kiselinu te tiazidina kao agonista središnjih  $\alpha_2$  adreneričkih receptora. Kliničke studije su pokazale učinkovitost antikonvulziva gabapentina i lokalne primjene botulina u olakšanju spastičnosti.

Ekperimentalni podaci u MS mišjim modelima dokazali su antispastične i antitremorske učinke kanabinoida i agonista CB1 receptora, štoviše antagonisti kanabinoidnih CB1 receptora pokazali su pogoršanje gore navedenih simptoma. Sativex<sup>®</sup>, prvi lijek baziran na ekstraktu medicinske konoplje, dokazao je smanjenje spastičnosti (Pertwee, 2014). Djelatna tvar je nabixsimol, odnosno ekstrakt s definiranim omjerom THC-a i CBD-a. Indiciran je za liječenje i poboljšanje simptoma kod odraslih bolesnika sa srednje do teškim spasticitetom zbog multiple skleroze i to u onih bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na drugu antispastičku terapiju te u onih kod kojih dođe do značajnog poboljšanja u liječenju spasticiteta za vrijeme inicijalne terapije (Trkulja, 2015).

### ***Klinički dokazi***

Spastičnost povezujemo s bolnim spazmima, poremećajem spavanja i povećanim morbiditetom. Pretpostavljen mehanizam patofiziologije spastičnosti objašnjava se gubitkom inhibitorne sprege u kralješničkoj moždini kao rezultat pretjeranog djelovanja ekscitacijskih molekula.

Stošezdeset pacijenata oboljelih od MS sa simptomima spastičnosti, inkontencije, tremora i boli bili su uključeni u dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje. Oromukozalni sprej, placebo i biljni ekstrakt koji sadržava jednake količine THC-a i CBD-a (2,5-120 mg/dan), svakodnevno je primjenjivan u podijeljenim dozama. Vizualna analogna ljestvica za individualno najteži simptom korištena je kao procjena djelotvornosti. Spastičnost terapijske skupine u odnosu na placebo bila je značajno smanjena. Nisu zapaženi značajni učinci na percepciju i raspoloženje. U drugom dvostruko slijepom randomiziranom ispitivanju bilo je uključeno 189 MS pacijenata sa spasticitetom. Tijekom šest tjedana, 124 pacijenta dobivalo je nabixsimol, a 65 pacijenata placebo. Četrdeset posto pacijenata koji su odgovorili na inicijalnu terapiju nabixsimolom osjetili su poboljšanje za više od 30%. Osam ispitanika se povuklo zbog nuspojava, šestoro koji su primali aktivnu supstancu, a dvoje koji su primali placebo (Borgelt i sur., 2013).

Opravdanost korištenja oromukozalnog spreja potvrdila je 3. faza kliničkog ispitivanja. Prvih mjesec dana svi sudionici su dobivali djelatnu tvar kako bi se utvrdilo koji od njih odgovara na početnu terapiju (responder). Kriterij je bio da postignu poboljšanje  $\geq 20\%$  na numeričkoj ljestvici procjene spastičnosti. Pacijenti koji su ispunili kriterij pristupili su randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana.

Smanjene spastičnosti prema numeričkoj ljestvici značajno je išlo u korist terapijskoj skupini. Klinički značajni rezultati uključivali su poboljšanje simptoma spastičnosti za  $\geq 30\%$  na numeričkoj ljestvici, i taj je rezultat zapažen u 74% pacijenata terapijske skupine te u 51% pacijenata kontrolne skupine. Najčešće nuspojave bile su: vrtoglavica, umor, mišični spazmi i urinarne infekcije (Novotna i sur., 2012).

Novija opservacijska istraživanja na ljudima potvrdila je djelotvornost i opravdanost svakodnevnog korištenja THC:CBD spreja (Sativex<sup>®</sup>-a). Takve studije nose naziv "MOVE-2" (MObility ImproVEment - poboljšanje mobilnosti), a svrha im je procijeniti poboljšanje simptoma spastičnosti praćenjem pacijenata kroz tri mjeseca korištenja Sativex<sup>®</sup>-a. Studija je osmišljena tako da odabrani pacijenti dolaze na pregled nakon jednomjesečne terapije i ukoliko postignu zadovoljavajuće rezultate (smanjene spastičnosti za 20% na numeričkoj ljestvici) promatraju se tijekom tri mjeseca. Prva takva studija provedena je u Njemačkoj i uključivala je 300 pacijenata iz 42 specijalizirana MS centra diljem Njemačke. Nakon jednomjesečne terapije 237 pacijenata nastavilo je koristiti THC:CBD sprej, dok je nakon trećeg mjeseca korištenja klinički značajno smanjenje od 30% zabilježeno u 40% pacijenata. To je za pacijente značilo poboljšanje kvalitete sna zbog smanjena bolnih spazama, smanjenje boli, bolja kontrola mokraćnog mjehura i veća mogućnost samostalnog obavljanja uobičajenih aktivnosti koje uključuju mobilnost. Naposljetku, 55% početnih ispitanika ispunilo je uvjet za nastavak terapije Sativex<sup>®</sup>-om (Flachenecker i sur., 2014).

U travnju 2015., 322 pacijenta diljem Italije uključeno je u MOVE-2 studiju. Važno je napomenuti da se THC:CBD sprej koristio kao dodatak standardnoj terapiji te da je polovica ispitanika (49,8%) odlazila na fizikalnu terapiju. Nakon jednomjesečne kontrole, 82,9% pacijenata osjetilo je poboljšanje za  $\geq 20\%$  na numeričkoj ljestvici procjene spastičnosti te nastavilo terapiju. Nakon tri mjeseca terapije spastičnost je smanjena od 6,8 na 5,5 prema numeričkoj ljestvici procjene spastičnosti (0-10), što je značilo poboljšanje od 19,1%, dok je 24,6% pacijenata postiglo klinički značajno smanjenje  $\geq 30\%$ . Za vrijeme analize 37% rezultata, odnosno 119 pacijenata još nije bilo obrađeno, stoga se u završnoj analizi očekuju još bolji rezultati. Nuspojave koje su uključivale vrtoglavicu, mučninu, povraćanje i somnolenciju prijavio je 41 (13,1%) ispitanik. U odnosu na studiju iz 3. faze kliničkog ispitivanja, u MOVE-2 studijama korištene su manje doze (za 1/3 manje) te su sukladno tome nuspojave bile manje. Dosljednost rezultata ovih opservacijskih studija dokazuje kako uporaba manjih doza postiže bolju podnošljivost i jednako djelotvorne učinke, što je vrlo važno kod svakodnevne uporabe.

U tijeku je MOVE-2 studija koja se provodi u Europskoj uniji i uključivat će preko 1000 pacijenata, a rezultati se očekuju tijekom 2017. godine (Trojano, 2016).

Svrha sljedećeg ispitivanja bila je ustanoviti sigurnost i učinkovitost dugotrajnog korištenja oromukozalnog spreja, Sativex®, koji je sadržavao ekstrakt kanabisa s 27 mg/mL THC i 25 mg/mL CBD. Svaka aktivacija pumpice dostavljala je 0,1 mL (2,7 mg THC i 2,5 mg CBD). Inicijalna doza individualno se titrirala, a maksimalno korištenje pumpice je 48 puta na dan. U ispitivanju je sudjelovalo 137 MS pacijenata refraktornih na standardnu terapiju, a placebo kontrolirano ispitivanje trajalo je 10 tjedana. Pacijenti su se procjenjivali svakih 8 tjedana koristeći vizualne analogne ljestvice u kojima su opisivali simptome te su bili praćeni prosječno 434 dana. Ukupno 53 bolesnika (42,3%) povuklo se iz ispitivanja zbog neučinkovitosti (24), nuspojava (17), povlačenja pristanka (6) i drugih razloga. Pacijenti su prijavili 292 neželjena učinka koji uključuju vrtoglavicu, proljev i povraćanje. Troje pacijenata imalo je pet ozbiljnih nuspojava koji su uključivali napadaje, pad i aspiracijsku pneumoniju. Planirani prekid terapije na dva tjedna u 25 pacijenata (62 uključeno) nije uzrokovao simptome apstinencije, dok je 11 pacijenata prijavilo barem jedan od simptoma kao što su umor, valunzi, emocionalna labilnost, poteškoće sa spavanjem i smanjen apetit. Dvadeset dva pacijenata je nastavilo terapiju Sativex-om jer su osjećali olakšanje simptoma. Dugotrajnom uporabom spreja zadržavao se učinak u pacijenata koji su inicijalno osjećali simptome olakšanja spastičnosti, mišićnih spazama i drugih simptoma poput neuropatske boli i inkontinencije (Wade i sur., 2006).

Oralni ekstrakt medicinske konoplje koji je evaluiran u smislu ublažavanja boli središnjeg porijekla i bolnih spazama u MS jest Cannador (1 želatinska kapsula sadrži ekstrakt kanabisa s 2,5 mg THC-a i 0,8-1,8 mg CBD-a, najčešće deklarirano kao 1,25 mg CBD-a). Jedina studija koja je ciljano ispitala učinak pripravka Cannador na mišićne spazme bila je mala, 2x2 križna i uključivala je 57 bolesnika u kojih su mišićni spazmi bili istaknuti simptom. Subjektivni osjećaj „poboljšanja“ boli nakon 12-14 tjedana liječenja zabilježen je u 30-50% bolesnika na Cannadoru i oko 20-30% bolesnika na placebo. Za bolne spazme, „poboljšanje“ je uočeno u 30-50% bolesnika na Cannadoru i oko 15-40% bolesnika na placebo (Zajicek i sur., 2012).



Lijek Sativex® je zbog svoje cijene nedostupan većini pacijenata, stoga je *Povjerenstvo za analizu i preporuke primjene indijske konoplje i kanabinoida u RH u medicinske svrhe* na temelju obrađivanja dosadašnjih studija odobrilo korištenje „magistralnog pripravka ekstrakta kanabisa“ kao alternativa Sativex®-u. „ 1. Pripravak treba biti za oralnu primjenu, po mogućnosti kapsulirana uljna otopina ekstrakta, 2. Biljna droga treba biti standardizirana na način da jedinična doza (kapsula) sadrži 2.5 mg THC (u rasponu +/- 10%), i CBD oko 1,25 mg (prihvatljiv je širi raspon). Ostalih kanabinoida treba biti <5% (w/w).“ (Trkulja, 2015).

Prikazane studije pokazuju djelotvornost Sativex®-a u ispitanika koji odgovaraju na terapiju, no za refraktorne pacijente i dalje se traži djelotvoran lijek koji će im olakšati simptome i poboljšati kvalitetu života. Retrospektivna opservacijska studija provedena u Italiji uključivala je pacijente koji nakon 28 dana terapije nabixsimolom ne postižu smanjenje spacititeta za 20% na numeričkoj ljestvici (tzv. "non-responderi"). Trinaest pacijenata iz specijaliziranih centara odgovaralo je tom kriteriju i dobivali su tijekom 28 dana Bedrocan® koji sadrži 22 % THC-a i manje od 1% CBD-a. Jedanaest pacijenata lijek je uzimalo oralnim putem, usitnjen i konzumiran s nekim masnim medijem (maslac, kikiriki maslac, kondenzirano mlijeko), dok se troje pacijenata odlučilo za pušenje kao način primjene. Pacijenti su se procjenjivali svaka tri mjeseca, tijekom 205±182 dana. Nakon 28 dana, 11 pacijenata (85%) odgovorilo je na terapiju Bedrocan®-om, dok je učinkovitost zadržana u 9 pacijenata (70%) tijekom praćenja. Veći inicijalni odgovor na terapiju u odnosu na nabixsimol pripisuje se većem udjelu THC-a i smanjenom antagonističkom djelovanju CBD-a. Oralni put primjene zadržava THC u obliku kiseline koja nema psihoaktivne učinke čineći tako Bedrocan® podnošljivijim za primjenu. Od ostalih sastavnica, u većoj koncentraciji zastupljeni su kanabigerol (CBG) i terpen mircen, čije uloge nisu u potpunosti razjašnjene. Smatra se da kanabigerol posjeduje analgetički i antidepresivni učinak, dok se za mircen pretpostavlja da djeluje analgetski, miorelaksirajuće i sedativno. Prve studije daju obećavajuće rezultate, no potrebno je puno više kontroliranih studija s većim brojem ispitanika kako bi medicinska konoplja postala terapijska opcija za refraktorne pacijente (Sacca i sur., 2016).

## ***Neuroprotektivno djelovanje kanabinoida u MS***

Neurotoksični mehanizmi koji dovode do oštećenja i gubitka neurona su: oksidativno oštećenje mitohondrija, otpuštanje prouupalnih citokina, otpuštanje dušičnog oksida iz aktiviranih makrofaga te ekscitotoksičnost uzrokovana pretjeranim otpuštanjem glutamata, što dovodi do toksičnih razina influksa iona  $Ca^{2+}$  u stanicu. Već opisana uloga kanabinoida u regulaciji neurotransmisije i inhibicije ekscitotoksičnosti nagnala je znanstvenike da istraže može li korištenje kanabinoida usporiti progresiju bolesti (Pertwee, 2014).

### ***Klinički dokazi***

Jedna multicentrična studija u Ujedinjenom Kraljevstvu za cilj je imala istražiti potencijal THC-a u usporavanju neurodegeneracije (Zajicek i sur., 2013). Četiri stotine i trideset MS pacijenata s primarnim ili sekundarnim progresivnim MS-om prikupljeno je iz 27 centara diljem UK između 2006. i 2008. godine. Preduvjet za pristupanje ispitivanju sastojao se u činjenici da MS utječe na sposobnost hodanja, ali da ispitanici i dalje mogu hodati. Ispitanicima su nasumično davane THC ili placebo kapsule tijekom tri godine. Terapijsku skupinu činila su 329 pacijenta, a kontrolnu 164 pacijenta. Tijekom prva četiri tjedna titracijom se ustanovila najbolje podnošljiva doza za pojedinog sudionika. Ova randomizirana, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa studija nije pronašla znanstveni dokaz da THC ima učinak na ishod progresije unatoč mnogim eksperimentalnim dokazima koji dokazuju neuroprotektivan učinak kanabinoida.

Mnoge studije rađene su na ljudima gdje je bolest već uznapredovala, stoga primjena THC-a u smislu neuroprotekcije nije dala pozitivnu promjenu. Pitanje može li ranija terapijska intervencija usporiti progresiju bolesti ostavljeno je za daljnja istraživanja. Lijekovi bazirani na medicinskoj konoplji, zbog cijene i neželjenih učinaka, prvenstveno psihotropnih, nisu poželjni niti dostupni pacijentima. To je dovelo do hipoteze koja se ispituje i pokušava naći odgovor na pitanje može li spastičnost biti endogeno regulirana povišenjem koncentracije endokanabinoida, odnosno inhibicijom ponovnog unosa u sinapsi ili inaktivacijom enzimske razgradnje, jer bi se na taj način izbjeglo psihotropno djelovanje egzogenih kanabinoida. Sljedeća strategija je razviti agonist CB1 receptora čije je djelovanje ograničeno na aktivaciju perifernih kanabinoidnih receptora, poput onih na neuromuskularnim sinapsama, za kontrolu spastičnosti. Eksperimentalni dokazi pokazuju učinkovitost takvih pripravaka, no potrebno ih je temeljito klinički ispitati (Pertwee, 2014).

### 4.3.2. Epilepsija

Epilepsija je ozbiljan neurološki poremećaj koji pogađa 1% svjetske populacije. Karakterizirana je rekurentnim, spontanim napadajima ili konvulzijama koje dovode do gubitka svijesti i oštećenja neurona, a rezultat su pretjerane neuralne aktivnosti uslijed poremećene ravnoteže između inhibicijske i ekscitacijske transmisije. Iako korišten tisućama godina za kontrolu napadaja, kanabis je tek 1840-te dobio "znanstveni dokaz" za to djelovanje. Irski liječnik William O'Shaughnessy objavio je publikaciju u kojoj opisuje kako je uspješno kontrolirao napadaje u dojenčadi tinkturom kanabisa. Nažalost danas imamo samo brojna pretklinička ispitivanja (na životinjama) koja potvrđuju to djelovanje, a vrlo malo kliničkih studija koje bi potvrdile učinkovitost i uvrstile kanabis u antikonvulzivnu terapiju. Postojeća terapija uključuje više od 20 antikonvulzivnih lijekova kojima pacijenti uspješno postižu remisiju, no čak 30% pacijenata doživi napadaje bez obzira na korištenu terapiju. Upravo zbog toga, velika je potreba za otkrićem i razvojem novih lijekova koji će biti učinkovitiji i bolje podnošljivi (Pertwee, 2014).

#### *Klinički dokazi*

Kanabidiol je jedini fitokanabinoid čija je antikonvulzivna učinkovitost ispitana klinički. U prvoj studiji, iz 1980-ih, 15 bolesnika koji su imali barem jedan generalizirani napad tjedno tijekom barem jedne godine, nasumično je primilo CBD (200 ili 300 mg u suncokretovom ulju/dan) (n=8) ili placebo (n=7) svakodnevno tijekom 4,5 mjeseca. Od 8 bolesnika na CBD-u, 4 ih nije imalo napade. Slični rezultati proizašli su iz desetomjesečne terapije s dozama od 900-1200 mg/dan. S druge strane, 12 bolesnika s nekontroliranom epilepsijom primalo je CBD 300 mg/dan ili placebo u 2x2 križnoj studiji, uz svoju standardnu terapiju, tijekom 6 mjeseci. Nisu uočene razlike u učestalosti napada. Postojeće studije su stare i ispitane na malom broju bolesnika da bi mogli apsolutno zaključiti o učinkovitosti CBD kao antikonvulziva, no potencijal postoji i potrebno ga je opsežnije istražiti (Pertwee, 2014; Trkulja, 2015).

Subjektivna izvješća pokazuju pozitivan učinak na smanjenje napadaja u dječjoj epilepsiji. Prikupljeni su podaci upitnika u koje je bilo uključeno 19 roditelja djece od 2 do 16 godina s epilepsijom refraktornom na standardnu terapiju. Djeci su oralno davani CBD u dozi od 0,5-28,6mg/kg/dan i THC u dozi od 0,0-0,8mg/kg/dan.

Trinaest bolesnika imalo je Dravetov sindrom (DS), četiri Dooseov sindrom, jedan Lennox-Gastaut sindrom (LGS) te je jedno dijete imalo epilepsiju idiopatskog porijekla. Od 13 DS respondera, u petero djece zabilježeno je smanjenje frekvencije napadaja za više od 80%. Roditelj djeteta s LGS-om prijavio je također smanjenje frekvencije napadaja za više od 80%. Sveukupno, 16 roditelja prijavilo je smanjenje u učestalosti napadaja, a dvoje roditelja reklo je kako napadaja više nije bilo. Prijavljene nuspojave bile su ošamućenost i umor. Sva djeca, osim jednog, koja su pristupila istraživanju prethodno nije odgovarala više od tri godine na standardnu antikonvulzivnu terapiju. Djeca s Dravetovim i Lennox-Gastautovim sindromom imaju značajne probleme s neurološkim razvojem, uključujući mentalnu retardaciju i autizam. Napadaji su često refraktorni na standardnu terapiju, a trenutno niti jedan lijek nije odobren za navedene indikacije (Yap i sur, 2015).

Iako pokazuju pozitivne rezultate, podaci koji su prikupljeni često su subjektivni i nepotpuni, stoga sve veća popularnost CBD-a u liječenju dječje epilepsije iziskuje veći broj ispitanika i kontroliranih ispitivanja koji će te rezultate znanstveno poduprijeti. Tijekom 2014. godine u centrima za epilepsiju u Izraelu provedeno je retrospektivno opservacijsko ispitivanje. Ispitivanje je uključivalo 74 pacijenta u dobi od 1 do 18 godina koji su prethodno klinički praćeni najmanje 12 mjeseci. Nakon što antikonvulzivna terapija (5-7 lijekova), ketogena dijeta niti stimulacija vagusa nije dala rezultata, liječnik im je ponudio uljni ekstrakt medicinske konoplje obogaćen CBD-om. Tijekom tri mjeseca pacijenti su uzimali medicinsku konoplju pod liječničkom kontrolom. Pripravak je bio dokazane kakvoće s jasno deklariranim sastavom, pripremljen prema farmakopejskim smjernicama. Omjer CBD/THC iznosio je 20:1. Dnevne doze CBD-a iznosile su od 1 do 20 mg/kg, dok dnevna doza THC-a nije prelazila 0,5 mg/kg. Pojedine doze za pacijente titrirane su ovisno o učinkovitosti i nuspojavama. Osamdeset devet posto pacijenata prijavilo je smanjenje učestalosti napadaja, od toga 18% ocijenilo je smanjenje za 75-100%. Sedmomjesečna beba sa stečenom hipoksično-ishemijskom ozljedom, neprestanim spazmima i parcijalnim kompleksnim napadajima, dnevnom dozom od 2 mg/kg riješila se napadaja. Napredak je kod bebe potvrđen elektroencefalogramom, što je omogućilo smanjenje doza ostale antikonvulzivne terapije.

Nuspojave su prijavila 34 pacijenta. Pet pacijenata osjetilo je pojačanje napadaja tijekom korištenja konoplje i prestalo s terapijom. Od ostalih nuspojava zabilježene su somnolencija, umor i gastrointestinalne tegobe. Važno je napomenuti kako je medicinska konoplja bila dodatak terapiji koja je uključivala najmanje dva antikonvulzivna lijeka pa se ne može isključiti mogućnost interakcije kao uzrokom nuspojava.

Osim smanjenja učestalosti napadaja, 44 pacijenta su prijavila pozitivne učinke na ponašanje i budnost kao i na poboljšanje sna te komunikacijskih i motoričkih vještina (Tzadok i sur., 2016).

GW Pharmaceuticals objavila je u ožujku 2016. godine pozitivne rezultate faze 3 prvog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog kliničkog ispitivanja lijeka Epidiolex®, za liječenje Lennox-Gastautovog sindroma. Objavila je također pozitivne podatke prve faze 3 za liječenje Dravetovog sindroma. Epidiolex® je oralna formulacija pročišćenog 98%-tnog uljnog ekstrakta CBD-a, kojeg tvrtka GW Pharmaceuticals ispituje u liječenju brojnih rijetkih epilepsija koje nastupaju u dječjoj dobi. Bolesnici u dobi od 2 do 55 godina s potvrđenom dijagnozom Lennox-Gastautovog sindroma refraktornih na jedan ili više antikonvulzivnih lijekova pristupili su fazi 3 ovog istraživanja. Stotinu sedamdeset i jednom pacijentu je nasumično dan Epidiolex (20 mg/kg/dan) ili placebo, uz zadržavanje trenutne antikonvulzivne terapije. Prosječna dob bolesnika bila je 15 godina. Tijekom 14 tjedana, pacijentima koji su dobivali aktivnu tvar mjesečna učestalost napadaja smanjena je za 44% , dok je smanjenje od 22% uočeno u pacijenata koji su uzimali placebo. Najčešće zabilježene nuspojave bile su: proljev, smanjen apetit, povraćanje i somnolencija. Daljnji podaci bit će predstavljeni u budućim publikacijama i kongresima ([www.gwpharm.com](http://www.gwpharm.com)).

## 4.4. Posebnosti primjene kanabisa

### 4.4.1. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva kanabinoida opisana su u malim kliničkim farmakološkim ispitivanjima. Poluvrijeme distribucijske faze iznosi 0,5 sati, a poluvrijeme eliminacijske faze iznosi 30 sati. THC i CBD su slične lipofilnosti, ali  $t_{1/2}$  CBD-a iznosi 9 sati. Postoje dokazi da se THC akumulira u mozgu jer serumske koncentracije ne koreliraju s učinkom koji u mozgu traje duže nego što su povišene serumske koncentracije i učinak na periferni kardiovaskularni sustav. Pušenje kanabisa pretvara 50% THC-a u dim, a većina udahnutog dima opet se izdahne ili prolazi lokalni metabolizam u plućima. Bioraspoloživost THC nakon takve primjene iznosi 0,10-0,25. Apsorpcija udahnutog THC događa se unutar par minuta. Iako je pušenje najučestaliji način primjene medicinske konoplje, vaporizirani ekstrakti biljne droge postaju sve popularniji. Kako su kanabinoidi hlapljivi, temperatura pri kojoj isparavaju manja je od temperature sagorijevanja biljke te tako mogu biti inhalirani bez stvaranja dima. Bioraspoloživost oralno primijenjenog THC-a iznosi 5-20% u kontroliranim uvjetima, ali je u stvarnosti manja zbog varijacija u želučanoj razgradnji i ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaza. Bioraspoloživost CBD-a također varira, 13-19%. Vršne koncentracije postižu se 1-3 sata kasnije oralnom primjenom THC-a, u odnosu na intravensku primjenu ili inhalaciju. Oralna primjena kanabisa predstavlja izazov zbog individualnih razlika u apsorpciji, koja može biti nepotpuna ili odgođena, zbog čega je vrlo teško pronaći odgovarajuću dozu za pojedinog bolesnika. Dugotrajno i uzastopno korištenje THC-a dovodi do stvaranja tolerancije uslijed smanjena broja receptora na površini aksona na koji kanabinoidi djeluju. Postoje dokazi da je velika vjerojatnost nastanka tolerancije već nakon uzastopnog korištenja tijekom 4 dana. Doze THC-a potrebne za dobivanje učinka u središnjem živčanom sustavu iznose: manje od 7 mg (niska doza), 7-18 mg (srednja doza) i više od 18 mg (visoka doza) (Agurell i sur., 1986; Borgelt i sur., 2013).

#### 4.4.2. Nuspojave i interakcije

Sistematskim pregledom 31 studije prijavljeno je 4779 nuspojava u pacijenata koji su uzimali kanabinoide tijekom 8-12 mjeseci. Većina (96,6%) nuspojava nije bila ozbiljna, a najčešće su prijavljivane mučnine. Od ozbiljnijih nuspojava bio je relaps MS, povraćanje i infekcije urinarnog trakta.

Mali broj informacija dostupan je o interakcijama i kontraindikacijama vezanih uz primjenu medicinske konoplje. Primjena dronabinola kontraindicirana je kod hipersenzitivnosti na lijek. Poznata je interakcija s antiretrovirotikom ritonavirod gdje dolazi do povišenja serumskih koncentracija dronabinola, što može dovesti do potencijalne toksičnosti. Kontraindikacije za primjene nabiksimola su sljedeće: alergija ili sumnja na alergiju na pomoćne tvari i sastavnice, ozbiljne kardiovaskularne bolesti (ishemijska bolest srca, aritmije, nekontrolirana hipertenzija, zatajenje srca), povijest shizofrenije ili bilo kojeg drugog psihičkog poremećaja, primjena kod djece mlađe od 18 godina, žena i muškaraca koji planiraju imati djecu, trudnica i dojilja. Ozbiljno upozorenje potrebno je bolesnicima koji koriste sedative, droge sa sedirajućim i psihotropnim učinkom i hipnotike, jer istodobna primjena s nabiksimolom rezultira kumulativnim učinkom. Primjena alkohola s nabiksimolom može dovesti do poremećaja u koordinaciji i koncentraciji te do usporenih reakcija. Iako nema klinički dokazanih interakcija, postoji potencijalni rizik istodobne primjene nabiksimola kao CYP inhibitora s lijekovima koji su supstrati CYP3A4 i CYP2C19 enzima (Borgelt i sur., 2013).

#### **4.4.3. Psihijatrijska upozorenja i intoksikacija**

Psihotropni učinak ovisi o dozi, vrsti i učestalosti korištenja medicinske konoplje. Većina korisnika osjeća blagu euforiju, relaksaciju, povećan apetit, pojačanu senzornu osjetljivost, ali oslabljenu kognitivnu sposobnost te poremećaj pažnje i pamćenja. Neki osjećaju anksioznost, disorijentaciju, paranoju i psihozu. Vrste s većim udjelom CBD-a umanjuju navedene psihotropne učinke. Učestala primjena marihuane u adolescenciji povezana je s većom incidencijom shizofrenije. Tijekom tog razdoblja dolazi do promjena u formiranju sinapsa i neurotransmisije, procesu u kojem je uloga endokanabinoida vrlo važna. Učestalom konzumacijom marihuane dolazi do poremećaja prirodne regulacije kanabinoidnog sustava, što rezultira štetnim neurološkim razvojem u hipokampusu i malome mozgu. Važno je naglasiti da marihuana ne uzrokuje shizofreniju, već samo ubrzava nastup i povećava rizik početka shizofrenih epizoda u predisponiranih bolesnika. Kronična i učestala uporaba dovodi do teških kognitivnih poremećaja, poremećaja u pamćenju i depresivnih epizoda.

Hiperaktivnost endokanabinoidnog sustava povezuje se s povećanom impulzivnosti i suicidalnosti. Kronična i neregulirana uporaba nosi rizik nastanka ovisnosti, koji je nizak (8-10% korisnika), ali ipak prisutan. Povećana dostupnost kanabinoida u državama koje su legalizirale medicinski kanabis povećava mogućnost intoksikacije, posebice u djece.

Akutna toksičnost manifestira se smanjenom koordinacijom, smanjenom mišićnom snagom, letargijom, sedacijom, usporenim govorom i vremenom reagiranja te problemima s koncentracijom. Ostali učestali simptomi intoksikacije su tahikardija i suhoća usta. Uzimajući u obzir gore navedene simptome i upozorenja, uporaba kanabisa treba biti kontrolirana i sigurna, kako si bi se nuspojave i nesretni slučajevi sveli na minimum (Pertwee, 2014; Borgelt i sur., 2013).



## 5. ZAKLJUČAK

U ovom radu opisan je fitokemijski sastav biljne vrste *Cannabis sativa* L. i njezino djelovanje na središnji živčani sustav. Proučavajući ulogu kanabinoidnog sustava i patofiziologiju neuroloških oboljenja dolazimo do zaključka kako je uloga kanabinoida, kao i endokanabinoida, još nedovoljno istražena, ali ima veliki terapijski potencijal.

Od neuroloških oboljenja detaljnije su opisane multipla skleroza i epilepsija, jer za iste postoje klinički dokazi. Eksperimentalni dokazi pokazuju potencijalno neuroprotektivno djelovanje fitokanabinoida koji svojom antioksidativnom i protuupalnom aktivnošću te smanjenjem ekscitacijske citotoksičnosti usporavaju neurodegeneraciju u Alzheimerovoj, Parkinsonovoj, Huntingtonovoj bolesti i ALS-u. No, potrebno je provesti klinička ispitivanja na puno većem broju bolesnika. Načini dostave kanabinoida i intraindividualni odgovori na terapiju također su područja koja zahtijevaju više istraživanja kako bi pripravci bili bolje podnošljivosti i kvalitete.

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća broj identificiranih sastavnica konoplje kontinuirano se povećavao, međutim, učinak je ispitan samo manjem broju fitokanabinoida. Široki raspon sastavnica daju ovoj biljci veliki terapijski potencijal i zasigurno veliki farmakološki značaj koji će tek biti otkriven.

## 6. LITERATURA

Agurell S, Halldin M, Lindgren JE. Pharmacokinetics and metabolism of delta-1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev*, 1986, 38, 21-43.

Atwood BK, Straiker A, Mackie K. CB2 cannabinoid receptors inhibit synaptic transmission when expressed in cultured autaptic neurons. *Neuropharmacol*, 2012, 63, 514–523.

Barni-Comparini I, Ferri S, Centini F. Cannabinoid level in the leaves as a tool for the early discrimination of cannabis chemiovariants. *Forensic Sci Int*, 1984, 24, 37-42.

Bilten hrvatske ljekarničke komore 2015/2016.,

[http://www.hljk.hr/Portals/0/Users/009/09/9/Bilten\\_03-04-2015\\_web.pdf](http://www.hljk.hr/Portals/0/Users/009/09/9/Bilten_03-04-2015_web.pdf), pristupljeno 31.7.2016.

Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*, 2013, 33, 195-209.

CannaBio, 2016., <http://www.cannabio.hr/spoznaje> , pristupljeno 20.7.2016.

Flachenecker P, Henze T, Zettl UK: Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex® ) in clinical practice -results of a multicenter,non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol*, 2014, 71, 271–279.

Gaoni Y, Mechoulam R. Hashish. III. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*, 1964, 86, 1646-1647.

Gardner EL. Cannabinoids and addiction. U: Handbook of Cannabis, Pertwee RG, Oxford University, 2014, str. 181.

GW Pharmaceuticals 2016.,

<http://www.gwpharm.com/GW%20Pharmaceuticals%20Announces%20New%20Physician%20Reports%20of%20Epidiolex%20Treatment%20Effect%20in%20Children%20and%20Young%20Adults%20with%20Treatment-Resistant.aspx>, pristupljeno 10.8.2016.

Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in cannabis. *Am Journal Bot*, 2004, 91, 966–975.

Javier FR, De Lago E, Gomez-Ruiz M, Garcia C, Sagredo O, Garcia-Arencibia M. Neurodegenerative disorders other than multiple sclerosis. U: Handbook of cannabis, Pertwee RG, Oxford University, 2014, str. 505-508.

Leaf Science, 2016., <http://www.leafscience.com/2014/06/19/indica-vs-sativa-understanding-differences/> , pristupljeno 20.7 .2016.

Mahlberg PG, Hammond CT, Turner JC, Hemphill JK. Structure, development and composition of glandular trichomes of *Cannabis sativa* L. U: Biology and chemistry of plant trichomes. Rodriguez EO, Healey L, Mehta I, urednici, London, Plenum Press, 1984, str. 23-51.

Mahmoud E, Waseem G. Constituents of *Cannabis sativa*. U: Handbook of cannabis, Pertwee RG, Oxford University, 2014, str. 4-19.

Mead AP. International control of cannabis. U: Handbook of cannabis, Pertwee RG, Oxford University, 2014, str. 44-53.

Morphology of cannabis sativa L., 1914.,

<http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=3898&context=etd> , pristupljeno 26.7.2016.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O i sur. Controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols \* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2011, 18, 1122–1131.

Pertwee RG, Cascio MG. Known pharmacological actions of delta-9 tetrahydrocannabinol and of four other chemical constituents of cannabis that activate cannabinoid receptors. U: Handbook of cannabis, Pertwee RG, Oxford University, 2014, str. 115-124.

Potter DJ. Cannabis horticulture. U: Handbook of cannabis, Pertwee RG, Oxford University, 2014, str. 66-72.

Potter DJ. Growth and morphology of medicinal cannabis. U: The Medicinal uses of cannabis and cannabinoids. Guy GW, Whittle BA, Robson PJ, urednici, London, Pharmaceutical Press, 2004, str. 17-54.

Pryce G, Baker D. Cannabis and multiple sclerosis. U: Handbook of cannabis, Pertwee RG, Oxford University, 2014, str. 487-496.

Razdan RK. The Total Synthesis of Cannabinoids 2007.

Sacca F, Pane C, Carotenuto A, Massarelli M, Lanzillo R, Florio EB, Bresciamorra V. The use of medical-grade cannabis in patients non-responders to nabiximols, *J Neurol Sci*, 2016, 368, 349-51.

Szabo B. Effects of phytocannabinoids on neurotransmission in the central and peripheral nervous systems. U: Handbook of cannabis, Pertwee RG, Oxford University, 2014, str. 157-167.

Trkulja V. Medicinska upotreba kanabisa u multiploj sklerozi 2015., [www.zdravlje.gov.hr](http://www.zdravlje.gov.hr), pristupljeno 31.7.2016.

Trkulja V. Medicinska upotreba kanabisa u neurološkim bolestima osim multiple skleroze 2015., [www.zdravlje.gov.hr](http://www.zdravlje.gov.hr), pristupljeno 31.7.2016.

Trojano M. THC:CBD Observational Study Data: Evolution of resistant MS spasticity and associated symptoms. *Eur Neurol*, 2016, 12, 4-8.

Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Menascu OE, Shai, Nissenkorn A, Yosef OB, Hyman E, Granot D, Dor M, Lerman-Sagie T, Ben-Zeev B. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. The current Israeli experience. *SEIZURE: Eur J Epilepsy*, 2016, 35, 41-4.

United States Department of Agriculture, 2016,  
[http://plants.usda.gov/java/largeImage?imageID=casa3\\_004\\_ahp.jpg](http://plants.usda.gov/java/largeImage?imageID=casa3_004_ahp.jpg), pristupljeno 25.7.2016.

United States Department of Agriculture, 2016.,  
<http://plants.usda.gov/java/ClassificationServlet?source=profile&symbol=CASA3&display=31>, pristupljeno 25.7.2016.

Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. U: Multiple sclerosis, DT Wade i sur., 2006, str. 639-645.

Williams CM, Jones NA, Whalley BJ. Cannabis and epilepsy. U: Handbook of cannabis, Pertwee RG, Oxford University, 2014, str. 547, 549.

Yap M, Easterbrook L, Connors J, Koopmans L. Use of cannabis in severe childhood epilepsy and child protection considerations. *J Paediatrics Child Health*, 2015, 491–496.

Zajicek JP, Hobart JC, Slade A. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83, 1125-32.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

Konoplja (*Cannabis sativa* L., Cannabinaceae) je biljka koja se tisućama godina koristi u ljekovite svrhe. Dosadašnja istraživanja identificirala su nekoliko stotina bioaktivnih sastavnica, među kojima se ističu kanabinoidi. Aktivacijom CB1 i CB2 kanabinoidnih receptora kanabinoidi ostvaruju brojne učinke. U ovom radu pozornost je usmjerena na njihovo djelovanje u središnjem živčanom sustavu gdje regulacijom sinaptičke transmisije pomažu u olakšavanju teških simptoma u pacijenata oboljelih od MS i epilepsije. Iako su dosadašnji eksperimentalni podaci o terapijskom potencijalu kanabinoida u drugim neurološkim oboljenjima pozitivni, potrebna su daljnja klinička istraživanja.

*Cannabis* (*Cannabis sativa* L., Cannabinaceae) is a plant used thousands of years for medicinal purposes. Previous studies have identified hundreds of bioactive components, including prominent cannabinoids. By activating CB1 and CB2 cannabinoid receptors, cannabinoids generate numerous effects. In this work the focus is on their activity in the central nervous system where regulation of synaptic transmission helps relieve severe symptoms in patients suffering from MS and epilepsy. Although the current experimental data on the therapeutic potential of cannabinoids in other neurological disorders are positive, further clinical trials are needed.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Zavod za farmakognoziju  
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## Terapijski potencijal kanabinoida u neurološkim oboljenjima

**Marija Mišković**

### SAŽETAK

Konoplja (*Cannabis sativa* L., Cannabinaceae) je biljka koja se tisućama godina koristi u ljekovite svrhe. Dosadašnja istraživanja identificirala su nekoliko stotina bioaktivnih sastavnica, među kojima se ističu kanabinoidi. Aktivacijom CB1 i CB2 kanabinoidnih receptora kanabinoidi ostvaruju brojne učinke. U ovom radu pozornost je usmjerena na njihovo djelovanje u središnjem živčanom sustavu gdje regulacijom sinaptičke transmisije pomažu u olakšavanju teških simptoma u pacijenata oboljelih od MS i epilepsije. Iako su dosadašnji eksperimentalni podaci o terapijskom potencijalu kanabinoida u drugim neurološkim oboljenjima pozitivni, potrebna su daljnja klinička istraživanja.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 36 stranica, 13 grafičkih prikaza i 35 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *Cannabis sativa*, medicinska konoplja, multipla skleroza, epilepsija, neurološka oboljenja

Mentor: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Biljana Blažeković**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Željka Vanić**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan, 2016.

# Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Department of Pharmacognosy  
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

## The therapeutic potential of cannabinoids in neurological diseases

Marija Mišković

### SUMMARY

Cannabis (*Cannabis sativa* L., Cannabinaceae) is a plant used thousands of years for medicinal purposes. Previous studies have identified hundreds of bioactive components, including prominent cannabinoids. By activating CB1 and CB2 cannabinoid receptors, cannabinoids generate numerous effects. In this work the focus is on their activity in the central nervous system where regulation of synaptic transmission helps relieve severe symptoms in patients suffering from MS and epilepsy. Although the current experimental data on the therapeutic potential of cannabinoids in other neurological disorders are positive, further clinical trials are needed.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 36 pages, 13 figures and 35 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *Cannabis sativa*, medical cannabis, multiple sclerosis, epilepsy, neurological diseases

Mentor: **Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Biljana Blažeković, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Željka Vanić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September, 2016.