

Percepcija onkoloških bolesnika o primjeni medicinske konoplje

Vlašić, Anita

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

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:163:304146>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-01**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Anita Vlašić

PERCEPCIJA ONKOLOŠKIH BOLESNIKA O
PRIMJENI MEDICINSKE KONOPLJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Borislav Belev, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 11.7.2019. na Zavodu za farmakognoziju, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pred Povjerenstvom za obranu završnog specijalističkog rada u sastavu:

1. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević
2. doc. dr. sc. Borislav Belev
3. izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

Rad ima 92 stranice.

SAŽETAK

Konoplja (*Cannabis sativa* L.) ima dugu povijest kao tip rekreativne droge i kao dio tradicionalne medicine. U prošlosti je predstavljala vrijedan izvor vlakna i hrane, a potom i biljni lijek koji se koristio za mnoge bolesti. Kroz povijest njezina uporaba je polagano nestajala iz konvencionalne medicine. Danas mnogi ljudi u svijetu koriste medicinsku konoplju kako bi ublažili ili uklonili simptome različitih bolesti.

Glavna prekretnica u znanstvenim istraživanjima biljke konoplje je otkriće delta-9-tetrahidrokanabinola 1964. godine. Od tada broj znanstvenih istraživanja na temu konoplje i njenih konstituenata (kanabinoida) ubrzano raste.

Ciljevi ovog specijalističkog rada su obraditi karakteristike konoplje kao biljke sa fokusom na aktivne tvari prisutne u biljci koje su odgovorne za terapijski učinak. Također, obrađen je endokanabinoidni sustav i mehanizam djelovanja THC-a koji predstavljaju srž u razumijevanju utjecaja pripravaka medicinske konoplje na organizam.

Istraživanje je provedeno anketnim upitnikom. Ispitali smo stav pacijenata o pripravcima medicinske konoplje dostupnim za njihovo liječenje. Bilo nam je važno detektirati smatraju li pacijenti pripravake medicinske konoplje terapijskim lijekom za svoja onkološka oboljenja ili koriste za ublažavanje simptoma osnovne bolesti. S obzirom da je specijalistički rad rađen na Klinici za onkologiju, željeli smo ispitati konzultiraju li se pacijenti sa svojim liječnikom onkologom neposredno prije ili tijekom konzumacije pripravaka medicinske konoplje, što je vrlo važno za proces liječenja. Ovim radom htjeli bismo pridonijeti boljoj edukacije onkoloških pacijenata o učincima pripravaka medicinske konoplje na njihovo liječenje.

Rezultati provedenog istraživanja su grafički prikazani i komentirani u poglavlju Rezultati. U istraživanju su sudjelovale 33 osobe ženskog spola i 67 osoba muškog spola. Većinom su to bile osobe starije životne dobi (56 ispitanika je bilo starije od 60 godina), što je za očekivati s

obzirom na ispitivanu kategoriju onkoloških bolesnika i prevalenciju bolesti u općoj populaciji. Od svih pacijenata koji su se izjasnili da su koristili pripravke medicinske konoplje tijekom svog liječenja, niti jedan se nije posavjetovao sa liječnikom onkologom niti zatražio liječnički recept liječnika opće medicine za legalnu nabavku lijeka. Pacijenti nam dolaze do pripravaka medicinske konoplje na tzv. crnom tržištu, preko „posrednika“. Takvim pripravcima ne znamo ni sadržaj aktivne tvari, način ekstrakcije, čistoću pripravka, uvjete pakiranja i skladištenja, odnosno niti jedan parametar sigurne primjene pripravka nije zadovoljen. U Republici Hrvatskoj pripravak medicinske konoplja je legalan, a dostupan je u ljekarnama od studenog 2016. godine, u obliku "Ulje kanabisa u bočicama – TilrayDrops (Cannabis Sativa Oil)" – 2,5 mg THC/2,5 mg CBD po 1 mL ulja i 5 mg THC/5mg CBD po 1 mL ulja.

S obzirom na rezultata provedenog istraživanja, ostaje nam još puno prostora za edukaciju. Edukaciju stručnog kadra koji dolaze u kontakt sa pacijentom (liječnici, farmaceuti) i edukaciju naših pacijenata. Pacijenti su o temi 'medicinska konoplja' informirani većinom putem medija i usmenom predajom (prijatelj, drugi pacijenti u bolnici...). Vrlo mali broj ispitanika se izjasnio da se za savjet obratio stručnoj osobi, liječniku ili farmaceutu. Kao zdravstveni radnik, smatram da nam preostaje još puno prostora i vremena za edukaciju o navedenoj temi.

SUMMARY

Cannabis sativa L. is a plant species that has a long history as a type of recreational drug and as part of traditional medicine. In ancient times it represented a valuable source of fibre and food, and soon after that a type of a herbal medicine. Throughout the history, use of medical cannabis started to disappear from the conventional medicine. Nowadays, many people in the world use medical cannabis to relieve pain and symptoms of many other diseases.

The main turning point in scientific research of *Cannabis sativa* is discover of delta-9-tetrahydrocannabinol in 1964. From that point, the number of researches on the topic of cannabis and his constituents is growing rapidly.

In this postgraduate diploma theses objectives are: the characteristics of *Cannabis sativa* L. as a plant species with focus on the active substances present in the plant responsible for therapeutic effect. The endocannabinoid system and mechanism of THC was also elaborated to understand influence of medical cannabis on human organism.

With a questionnaire, our goal was to examine the patients knowledge about medical cannabis available for their treatment. It was important to detect is the medical use od cannabis treated as therapeutic drug for their oncological diseases whether just to relieve the pain. Since this postgraduate diploma theses was done on Oncology Department UHC Zagreb, it was important for us to find out if patients consult their oncologist before or during the consumption of medical cannabis. We would like to contribute better education for patients about the effects of medical cannabis on their health.

The results of the research are presented graphically and commented in the section Results.

The study included 33 women and 67 men. Most of these were elder persons (56 subjects is older than 60 years), which is expected with regard to the examined category of oncological patients and the prevalence of disease in the general population. Of all patients who used

medical cannabis during their treatment, none of them had consulted oncologist or their general practitioner for the recipe. Patients are buying medical cannabis at so-called black market. For these drug formulations it is not known the content of the active substance, the way of extraction, the purity of the formulation, the conditions of packaging and storage, eather is not satisfied the parameter of safe application. In Croatia it is legal to use composition of medical cannabis and available in community pharmacy since November 2016. Available forms are: "Cannabis Oil in Bottles – Tilray Drops (Cannabis Sativa Oil)" - 2.5 mg THC / 2.5 mg CBD per 1 mL oil and 5 mg THC / 5mg CBD per 1 mL oil.

Considering the results of the research, there is still plenty of room for education. To educate medical professionals (doctors, pharmacists) and to educate our patients. Patients are not enought informed about the medical cannabis use, mostly through the media and other patients in the hospital or friends. Very few of them consult a doctor or pharmacist for advice. As a medical professional, I consider that there is still plenty of room and time for education.

SADRŽAJ:

| | | |
|---------|---|----|
| 1. | UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA | 9 |
| 1.1. | UVOD U SPECIJALISTIČKI RAD | 9 |
| 1.2 | OSNOVNE KARAKTERISTIKE KONOPLJE KAO BILJKE | 10 |
| 1.2.1 | TAKSONOMIJA KONOPLJE | 10 |
| 1.2.2 | FARMAKOBOTANIČKA OBILJEŽJA | 14 |
| 1.2.3 | KEMIJSKI SASTAV KONOPLJE | 16 |
| 1.3 | RAZLIKA IZMEĐU KONOPLJE I MARIHUANE | 20 |
| 1.4 | AKTIVNE TVARI PRISUTNE U KONOPLJI | 22 |
| 1.4.1 | KANABINOIDI | 24 |
| 1.4.1.1 | BIOSINTEZA KANABINOIDA | 26 |
| 1.4.1.2 | THC | 28 |
| 1.4.1.3 | CBD | 29 |
| 1.4.1.4 | CBN | 29 |
| 1.5 | ENDOKANABINOIDNI SUSTAV | 30 |
| 1.5.1 | KANABINOIDNI RECEPTORI | 32 |
| 1.5.2 | MEHANIZAM DJELOVANJA ENDOGENIH KANABINOIDA I THC-a | 33 |
| 1.6. | POVIJEST PRIMJENE KONOPLJE | 36 |
| 1.7. | PRAKTIČNA PRIMJENA MEDICINSKE KONOPLJE | 39 |
| 1.7.1 | NAČINI PRIMJENE MEDICINSKE KONOPLJE | 40 |

| | | |
|----------|---|----|
| 1.7.1.1 | KONZUMACIJA INHALACIJOM: PUŠENJE I VAPORIZIRANJE | 40 |
| 1.7.1.2. | ORALNA PRIMJENA: ČAJ I PRIPREMA U JELIMA | 43 |
| 1.7.1.3. | FARMACEUTSKI OBLICI LIJEKA ZA ORALNU PRIMJENU: SPREJ I KAPSULE..... | 45 |
| 1.7.1.4. | PRIPRAVCI MEDICINSKE KONOPLJE ZA VANJSKU PRIMJENU | 47 |
| 1.8 | NEŽELJENI UČINCI MEDICINSKE KONOPLJE..... | 48 |
| 1.8.1 | KONTRAINDIKACIJE UPOTREBE MEDICINSKE KONOPLJE | 48 |
| 1.8.2 | RIZICI UPOTREBE MEDICINSKE KONOPLJE..... | 50 |
| 1.9 | PRIMJENA KONOPLJE U MEDICINI S FOKUSOM NA ONKOLOGIJU | 52 |
| 1.10 | DOSTUPNOST MEDICINSKE KONOPLJE U HRVATSKOJ | 55 |
| 2 | CILJ ISTRAŽIVANJA | 57 |
| 3 | ISPITANICI I METODE | 58 |
| 3.1 | PRIMJER UPITNIKA | 59 |
| 3.2 | PRIMJER INFORMIRANOG PRISTANKA | 63 |
| 4 | REZULTATI PROVEDENE ANKETE „PERCEPCIJA ONKOLOŠKIH BOLENIKA O PRIMJENI MEDICINSKE KONOPLJE“ | 66 |
| 5 | RASPRAVA..... | 81 |
| 6 | ZAKLJUČAK | 84 |
| 7 | LITERATURA..... | 86 |
| 8 | ŽIVOTOPIS | 89 |

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. UVOD U SPECIJALISTIČKI RAD

Biljka *Cannabis* (konoplja) jedna je od najistraživanijih biljaka današnjice te je ujedno jedna od najstarijih psihoaktivnih biljaka poznatih čovjeku. Samim time, povezujući stara saznanja o liječenju sa novim dokazima suvremene znanosti, njezina medicinska primjena u fokusu je istraživanja današnje znanstvene zajednice.

Nakon desetljeća istraživanja i medicinskih dokaza, farmakološka svojstva biljke i dalje su osporavana i potiskivana. Sve do otkrića endokanabinoidnog sustava (Allyn Howlett i kolege, 1992. u laboratoriju dr. Mechoulama, Izrael). Endokanabinoidi i njihovi receptori otkriveni su u mozgu, brojnim organima, vezivnom tkivu, žlijezdama, imunim stanicama te čine kanabinoidni sustav, čiji je osnovni zadatak održavanje homeostaze organizma. Funkcionalan kanabinoidni sustav esencijalan je za zdravlje jer kanabinoidi imaju ključnu ulogu u jačanju imunološkoga sustava, zaštiti stanica protiv bolesti, zaštiti mozga i živčanoga sustava, te olakšavaju bolove i upalne bolesti, a koriste se i u liječenju neurodegenerativnih bolesti.

U opsežnim *in vivo* i *in vitro* kliničkim istraživanjima otkrivena su anti-tumorska svojstva fito-kanabinoida, poput delta-9-tetrahidrokanabinola (THC), glavne psihoaktivne komponente konoplje. Zloćudna novotvorevina (neoplazma, tumor) ili rak, u razvijenim zemljama bi uskoro mogla biti jedan od vodećih uzročnika smrti. Pozitivni učinci kanabinoida očituju se u inhibitornom protutumorskom učinku poput smanjenja upalnih procesa, proliferacije i preživljavanja kancerogenih stanica kod različitih vrsta raka.

Fokus ovog rada biti će istražiti znanstvene teze o učinku medicinske konoplje na liječenje onkoloških bolesnika. Biti će prikazani rezultati provedene ankete o informiranosti pacijenata o pripravcima medicinske konoplje i eventualnim iskustvima pri primjeni iste.

1.2 OSNOVNE KARAKTERISTIKE KONOPLJE KAO BILJKE

1.2.1 TAKSONOMIJA KONOPLJE

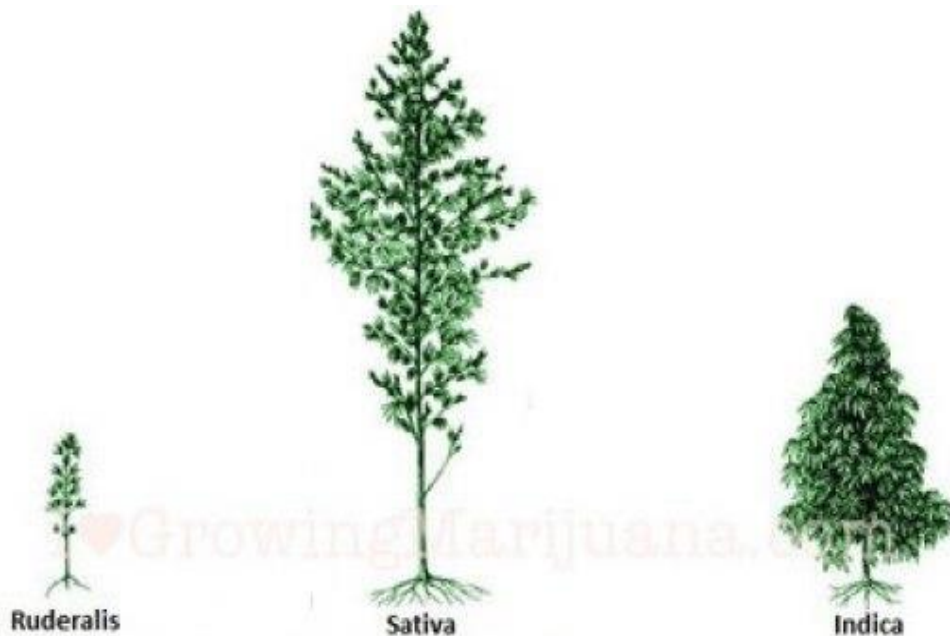
Kao rezultat stoljetnog uzgoja, selekcije i križanja, danas u svijetu postoji velik broj sorata ili kultivara konoplje. Prema Snoijeru (2001.) opisano je preko 700 različitih kultivara konoplje. Biljka konoplja u botaničkom svijetu ima dvojaku klasifikaciju. Većina botaničara svrstava je u obitelj *Cannabaceae*, rod *Cannabis*, a dijele na tri vrste (Schultes i sur. 1974.), na osnovu razvitka i oblika mahuna sjemenke i na osnovu perioda rasta i cvjetanja:

- 1) *Cannabis sativa* – najraširenija vrsta; biljka visine do 6 m, dugih i ukošenih listova. Dobro uspijeva na otvorenom. Nativne lokacije rasta na područjima ispod 30 stupnjeva sjeverne geografske širine (Indija, Meksiko, Kolumbija). Sadrži veći postotak THC-a nego CBD-a.
- 2) *Cannabis indica* – biljka visine 90-120 cm, grmolikog rasta i gustih grana, širih listova. Biljka bolje uspijeva u zatvorenom prosoru. Nativne lokacije rasta su područja iznad 30 stupnjeva sjeverne geografske širine (Libanon, Afganistan, Maroko, Nepal). Kod pušača uzrokuje jači sedativni učinak s obzirom na veći postotak CBD-a.
- 3) *Cannabis ruderalis* – biljka visine do 60 cm, vrlo malo razgranata. Raste u hladnim predjelima, sazrijeva brzo. Nivo THC-a je niži od ostalih podvrsta konoplje te je zbog toga svrstan pod obitelj industrijske konoplje (*Cursus stuppea*). Legalna u svim zemljama EU, Sjeverne i Južne Amerike te većine Azije.



Slika 1.: Razlike u izgledu lista *C.sativa*, *C.indica* i *C.ruderalis*

(<https://azarius.net/encyclopedia/85/cannabis-types-sativa-indica-ruderalis/>)



Slika 2.: Razlike između vrsti roda *Cannabis* – prikaz stabljike

(<https://magazine.grasscity.com/marijuana-types-sativa-indica-ruderalis-2375/>)

Dio znanstvene zajednice priklonio se novijoj klasifikaciji prema kojoj postoji samo jedna vrsta *Cannabis sativa*, koja se dijeli na tri podvrste:

- 1) *C. sativa subspec. Sativa* – industrijska konoplja
- 2) *C. sativa subspec. Indica* ((Lam.) E. Small& A. Cronquist) - indijska konoplja
- 3) *C. sativa var. Ruderalis* ((Janisch.) S.Z. Liou) – ruderalna konoplja

No unatoč predloženim klasifikacijama globalno je uvaženo da je konoplja monotipična biljka koja ima samo jednu vrstu *Cannabis sativa* L. (Beutler i Der Marderosian, 1978.).

Tablica 1.: Klasifikacija *Cannabis sativa* L. (Lehmann i Brenneisen, 1995.) (izvor: Cannabis; Extractingthe medicine, Hazekamp, 2007.)

| | |
|-------------|---------------------------|
| Pododjeljak | Kritosjemenjače |
| Razred | Dvosupnice |
| Podrazred | Hamamelidae |
| Red | Ružolike |
| Porodica | Konopljovke |
| Rod | <i>Cannabis</i> |
| Vrsta | <i>Cannabis sativa</i> L. |

Konačna validacija odnosno potvrda klasifikacije konoplje još uvijek čeka na buduća kemotaksonomska i genetska istraživanja (Hazekamp, 2008/2009).

Za forenzičke i zakonodavne svrhe vrlo je bitno da se razlikuju dva tipa konoplje, onaj za proizvodnju droge ili lijeka i tip za industrijske svrhe. U Republici Hrvatskoj konoplju sa zakonodavnog stajališta dijelimo na industrijsku konoplju i indijsku konoplju. Glavna i najbitnija razlika između ova dva tipa je udio psihoaktivnog delta-9-tetrahidrokanabinola (Δ^9 -THC). Ukoliko taj udio prelazi 0,2% THC-a u suhoj tvari onda se konoplja smatra tipom za proizvodnju droge/lijeka, ukoliko ne prelazi navedenu granicu onda se takva konoplja smatra industrijskom.

1.2.2 FARMAKOBOTANIČKA OBILJEŽJA

Konoplja (*Cannabis sativa* L.) je jednogodišnja, dvodomna, zeljasta biljka podrijetlom iz sjeverozapadnog dijela Himalaje. Listovi su dlanasti, na jednoj stapci, prstasto razdvojeni, a svaki pojedini listak je zašiljen, pilastog ruba, dlakav i s gornje strane točkast od žlijezda. Broj takvih listaka na pojedinom listu varira od pet do sedam (ovisno o genetici i uvjetima okoliša) (Slika 3.). Prvi parovi listova imaju obično samo jedan listak, sredina biljke standardno 5-7 listaka, te se prema vrhu izboja s cvjetovima broj listaka ponovno smanjuje na samo jedan listak po listu.



Slika 3.: Prikaz lista *Cannabis sativa* L. (<https://www.thestreet.com/lifestyle/difference-between-indica-vs-sativa-14637324>)

U pravilu, cvjetovi konoplje su dvodomni, no opisane su i jednodomne biljke. Muški cvjetovi su labavo složeni u obliku metlice, dok su ženski grozdasto složeni. Kod primjeraka koji su jednodomni, pojavljuju se različito grupirani cvjetovi: ponekad su i muški i ženski na jednoj stapci, a ponekad su na odvojenim stapkama. Neugledni jednospolni cvjetovi imaju šiljaste ovršne listiće i srasle lapove koji obavijaju plodnicu tučka.

Plodovi su oraščići veličine oko 4 mm.

Sve poznate oblike konoplje oprašuje vjetar. U prirodi konoplja jednopolna ($2n=20$); poliploidne biljke su umjetno uzgojene.

Vrsta koja raste u Indiji (*C. sativa* L. subsp. *Indica*) uzgaja se radi sastavnica narkotičkog djelovanja. Tvari koje imaju halucinogena svojstva biljka izlučuje u "dlačicama" koje se u većim nakupinama pojavljuju na svim dijelovima cvjetova ženskih biljka. U prometu se razlikuje više vrsta ove biljne droge, poznate pod nazivom *Herba cannabis indicae* – marihuana. Oficinalne su samo droge koje su skupljene u toplijim krajevima i predstavljaju vršne cvatuće dijelove ženske biljke s nešto plodova i listova. Vršci su smeđe-zeleni, slijepljeni od izlučene smole.

Hašiš je smola koja se odjeljuje od vršaka biljke. To je smeđe - crna masa koja grijanjem postaje ljepljiva u kojoj se većinom nalaze sastojci odgovorni za medicinsku djelotvornost. Smola ima funkciju zaštite biljke od vrućine i očuvanje vlage pa biljke najbogatije smolom rastu u vrućim predjelima poput Indije, Meksika, Srednjeg Istoka (Grinspoon i Bakalar, 1997.)

Sjeme konoplje koristi se već najmanje 2000 godina kao hrana za ptice, ponekad i kao ljudska hrana, dok su vlakna bila najvažnija sirovina za izradu konopa do razvoja sintetskih vlakana. (Grinspoon i Bakalar, 1997.) Sjemenke sadrže svih 20 esencijalnih aminokiselina.

1.2.3 KEMIJSKI SASTAV KONOPLJE

Konoplja je jedna od najviše istraživanih biljaka u povijesti znanosti. Do sada je objavljeno više od 10 000 znanstvenih radova u kojima se raspravlja o medicinskoj upotrebi konoplje kao i o njenoj zloupotrebi. Identificirano je već više od 500 kemijskih komponenata u konoplji i njezinim proizvodima diljem svijeta. Najpoznatiji su kanabinoidi, uključujući THC. Međutim, prisutne su i mnoge druge skupine kemijskih tvari, poput terpena, flavonoida i alkaloida. Još se uvijek povremeno otkrije neka nova komponenta. Budući da terapijske vrijednosti mnogih komponenata nikada nisu bile pravilno opisane, neki znanstvenici konoplju smatraju “zapostavljenom farmakološkom riznicom” (Hazekamp, 2007.).

Najzanimljiviji sastojci za medicinsku uporabu konoplje nalaze se u izlučevinama sitnih žljezdanih dlaka kojih ima po čitavoj biljci tzv. trihomi. Trihomi proizvode ljepljivu smolu koja se nakuplja u malim “kuglicama” na vrhovima svih trihoma, a toliko su mali da su vidljivi tek pod mikroskopom (Slika 4). Može ih se naći i na muškim i na ženskim biljkama, međutim najzastupljeniji su u ženskim cvjetovima konoplje. Zbog toga su uzgajivači konoplje usredotočeni isključivo na uzgoj ženskih biljaka. Ljekovita vrijednost cvijeta konoplje ovisi o točnom omjeru sastojaka koje proizvodi. Većina znanstvenika smatra kanabinoide i terpene u tom pogledu najrelevantnijim. (Hazekamp, 2007.).



Slika 4.: Fotografija trihoma kanabisa (izvor: Potter, 2013.)

Smola koju izlučuju trihomi sadrži velik broj konstituenata koji imaju vrlo važnu ulogu u raznim biološkim aktivnostima u biljci konoplji. Među njima su terpenoidi, kanabinoidi i flavonoidi. Funkcija tih izlučevina trihoma još uvijek nije potpuno razjašnjena, iako smola ima velik utjecaj na obranu od insekata i gljivičnih infekcija. Zbog psihoaktivnog djelovanja smole konoplje, dolazi do kultivacije biljke konoplje, čime se znatno povećala njezina zastupljenost diljem svijeta. (Sirikantaramas i sur., 2005.).

Kanabinoidi se smatraju glavnim terapijski aktivnim sastojcima biljke konoplje. THC je spoj svojstven konoplji. Trenutno je identificirano više od 100 kanabinoida čije kemijske strukture vrlo nalikuju jedne drugima. Konoplja uzgojena u zatvorenim prostorijama općenito ima veći postotak kanabinoida u suhoj tvari u usporedbi s biljkama konoplje koje se uzgajaju na otvorenom. Uzgoj u optimalnim uvjetima može rezultirati ženskim cvjetovima sa sadržajem THC-a do 30% suhe težine. (Hazelkamp, 2007.).

Terpeni su kemijski spojevi koji daju konoplji njezin specifičan miris i okus. Do danas je analizom konoplje pronađeno više od 10 različitih terpena. Sve glavne terpenoide kao što su mircen, alfa-pinen, beta-karifilen, možemo u izobilju naći u prirodi. Terpeni koji se nalaze u konoplji imaju širok raspon djelovanja koji bi mogao biti ključan u moduliranju nekih neželjenih učinaka THC-a kao što su umanjenje kratkotrajnog pamćenja ili anksioznosti koje nastaju kao posljedica korištenja konoplje. Terpeni mogu proizvest vlastite farmakološke učinke; neki od njih su moćni antibiotici ili mogu imati analgetička svojstva. S obzirom da postoji toliko puno terpena, postoji i mnogo različitih kombinacija u kojima oni mogu biti prisutni u biljci.

Različiti tipovi konoplje imaju jedinstven kemijski sastav kanabinoida i terpena, što čini njihov spektar ljekovitog djelovanja vrlo širokim (Hazekamp, 2007.).

Uz najvažnije kanabinoide, ostali kemijski spojevi identificirani analizom konoplje su prikazani u Tablici 2. (Hazekamp, 2007).

Tablica 2.: Spojevi u konoplji osim kanabinoida (Hazeekamp, 2007).

| Naziv | Broj |
|----------------------------------|-------------|
| Terpenoidi | 120 |
| Ugljikovodici | 50 |
| Šećeri i slične tvari | 34 |
| Dušični spojevi | 27 |
| Ne-kanabinoidni fenoli | 25 |
| Masne kiseline | 22 |
| Jednostavne kiseline | 21 |
| Flavonoidi | 21 |
| Aminokiseline | 18 |
| Jednostavni ketoni | 13 |
| Jednostavni esteri | 13 |
| Jednostavni aldehidi | 12 |
| Proteini, glikoproteini i enzimi | 11 |
| Steroidi | 11 |
| Elementi | 9 |
| Jednostavni alkoholi | 7 |
| Pigmenti | 2 |
| Vitamini | 1 |

1.3 RAZLIKA IZMEĐU KONOPLJE I MARIHUANE

Konoplja se odnosi na biljku *Cannabis sativa* koja je uzgojena posebno za vlakna koja se koriste za odjeću i graditeljstvo. Ima visoku nutritivnu vrijednost, a upotrebljava se za različite svrhe koje ne mogu dovesti do trovanja

Naziv 'marihuana' je sleng izraz koji se koristi za opisivanje biljke *Cannabis sativa* L. posebno uzgajane kako bi se dobile potentne smolne žlijezde (trihomi – sitne dlačice ili druge izrasline na vanjskom sloju biljke) koje rastu na cvijeću odnosno vrhovima i lišću biljke.

Naziv marihuana došao je u SAD iz Meksika 30.-ti godina 20.stoljeća. Naziv marihuana, koji se danas rabi u gotovo cijelom svijetu, dolazi iz američkog govornog područja, gdje se uvriježio zbog prisutnosti u meksičkim imigrantskim zajednicama. Znanstvenik Alan Piper objavio je opsežno istraživanje o etimologiji naziva „marihuana“ i rad objavio 2005. godine u akademskom časopisu *Sino-Platonic Papers*, te je zaključio da naziv potječe još iz drevne Kine. (<https://www.thestranger.com/news/2016/04/13/23948555/the-word-marijuana-versus-the-word-cannabis>)

Medicinska konoplja i marihuana su zapravo ista stvar. Iako su obje, kao što smo ih poznajemo iz istog roda *Cannabis*, one su također dio iste vrste, *Cannabis sativa*. Znanstvena razlika između onoga što mi nazivamo konoplja i marihuana dolazi ovisno iz svrhe zbog koje je uzgajana.



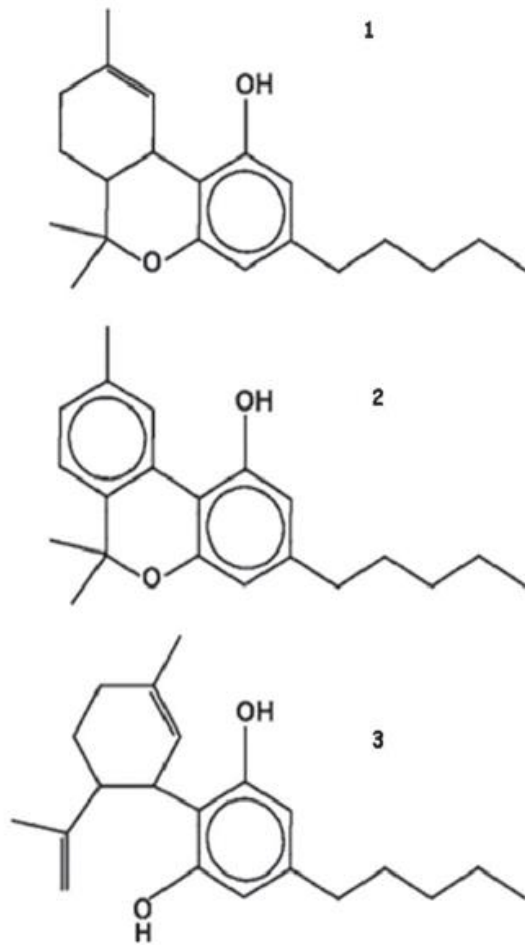
Slika 5.: Osušena *Cannabis sativa* (<https://www.alamy.es/foto-marihuana-seca-y-hojas-verdes-54770498.html>)

1.4 AKTIVNE TVARI PRISUTNE U KONOPLJI

Znanstveni podaci o farmakološkim svojstvima medicinske konoplje temelje se na studijama tek od kraja 19., odnosno početka 20. stoljeća. Iako je biljka *Cannabis sativa* kultivirana i koristi se više od tisuću godina, prije nisu postojali „alati“ za kvalitetno znanstveno istraživanje i dokazivanje.

Prvi izoliran fito-kanabinoid je kanabinol (Wood, 1899.), otkriven je u ekstraktu ulja konoplje te je 1930-te razjašnjena njegova kemijska struktura. Tada se pretpostavljalo da je to glavna aktivna tvar odgovorna za psihoaktivni učinak (Mechoulam and Hanus, 2000.). Zatim su znanstvenici Mechoulam and Shivo 1963. godine otkrili kanabidiol (CBD), dok je već sljedeće godine 1964. otkrivena i izolirana glavna aktivna tvar delta-9-tetrahidrokanabinol (Δ -9-THC) (Gaoni and Mechoulam, 1964.). Mechoulam i sur., (1967.) su definirali kanabinoide kao grupu spojeva s 21 ugljikovim atomom koji su tipični za *C. sativa* uključujući njihove karboksilne kiseline, analogne spojeve i produkte transformacije.

Tim otkrićem dolazi do porasta interesa brojnih znanstvenoistraživačkih grupa u svrhu proučavanja kemijskih i farmakoloških svojstava ovog spoja (Slika 6.).



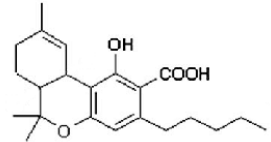
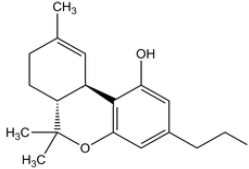
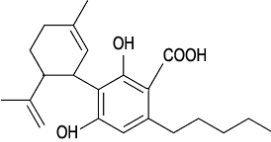
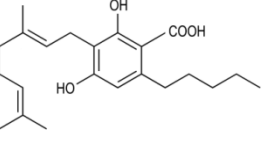
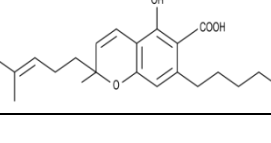
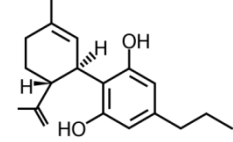
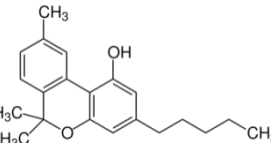
Slika 6.: Kemijske strukture glavnih spojeva biljke *C. sativa* L. : Δ^9 -tetrahidrokanabinol(1), kanabinol (2) i kanabidiol(3)

1.4.1 KANABINOIDI

Kanabinoidi se smatraju najvažnijim biološki aktivnim spojevima u biljci *C. sativa*. Najpoznatiji kanabinoid i glavna aktivna tvar raznih preparata na bazi konoplje je THC. Raznim analizama u proteklih dvadesetak godina otkriveno je i opisano oko 66 drugih kanabinoida od kojih su neki prikazani u Tablici 2.

S kemijskog aspekta fitokanabinoide smatramo terpenofenolskim spojevima, koji se vrlo često nalaze u prirodi. Kanabinoidi se nakupljaju u žlijezdanim dlačicama biljke konoplje, gdje čine oko 80% svih subkutikularnih izlučevina. U pravilu svi dijelovi biljke sadrže određene količine kanabinoida, osim sjemena. Tragovi kanabinoida na sjemenu najčešće su rezultat kontaminacije smolom s cvjetova. Zapravo kvalitativne razlike u spektru kanabinoida među različitim dijelovima biljke nema, postoji samo kvantitativna razlika. Najveća koncentracija kanabinoida (u postocima u suhoj tvari biljnog materijala) se može pronaći u smoli na površini cvjetova biljke. Na listovima ta koncentracija je niska, na stabljici još niža, dok na korijenu nisu nikad zabilježeni nikakvi tragovi kanabinoida. O obzirom da je biljka kultivirana za uzgoj u zatvorenom prostoru (staklenik, plastenik i dr.), biljke iz unutrašnjeg uzgoja uvijek imaju veću koncentraciju kanabinoida u odnosu na iste uzgajane na otvorenom. Kad su uzgajane kao visoko tehnološki usjev u umjetnim uvjetima (najčešće optimizirani za uzgoj konoplje) koncentracija kanabinoida se penje i do 25-30%, u velikoj većini slučajeva taj postotak se odnosi na delta-9-tetrahidrokanabinol (THC). Spoj THC, kao psihoaktivni spojivi sadrži atome dušika te ga iz tog razloga ne možemo smatrati alkaloidom, što je vrlo neuobičajeno za psihoaktivne spojeve (Hazekamp, 2007.)

Tablica 3.: Popis najpoznatijih kanabinoida, njihova struktura, fiziološki učinak i indikacija (izvor: Mintz i sur., 2015.)

| IME | SKRAĆENICA | STRUKTURA | EFEKT | INDIKACIJE |
|-----------------------|-------------|---|---|---|
| Tetrahidrokanabinol | THC |  | Psihoaktivan, blagi analgetik, stimulator apetita, neuroprotektivan, smanjuje neuroupalu, stimulira neurogenezu | Bol, mučnina, karcinom |
| Tetrahidrokanabivarin | THCV |  | Nije psihoaktivan, antiepileptik, protuupalan | Epilepsija, bolesti centralnog živčanog sustava |
| Kanabidiol | CBD |  | Nije psihoaktivan, ublažava grčenje, upalu, anksioznost i mučninu | Šizofrenija, epilepsija, karcinom |
| Kanabigerol | CBG |  | Nije psihoaktivan, smanjuje intraokularni tlak, protuupalan, neuroprotektivan, antiemetik | Multipla skleroza, glaukoma, crijevne bolesti |
| Kanabikromen | CBC |  | Nije psihoaktivan, protuupalan, analgetik | Bol i karcinom |
| Kanabidivarin | CBDV |  | Nije psihoaktivan, antiepileptik, protuupalan | Epilepsija |
| Kanabinol | CBN |  | Slabo psihoaktivan, imunosupresiv, antiepileptik | Epilepsija |

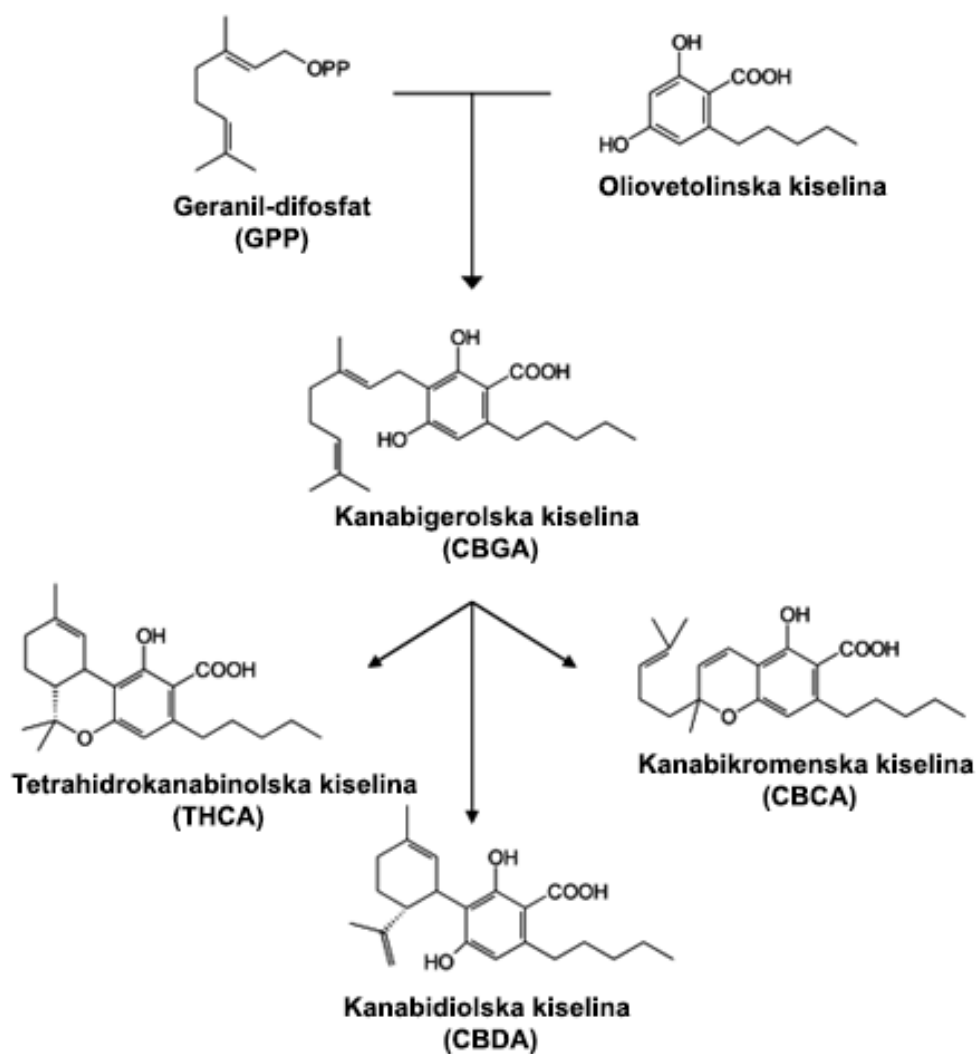
1.4.1.1 BIOSINTEZA KANABINOIDA

Kanabinoidi se u biljci javljaju isključivo u obliku kiselina (THCA, CBDA, CBCA) dok je prekursor sinteze tih kiselina kanabigerolska kiselina (CBGA) (Slika 7.). S obzirom da molekule u kiselom obliku imaju supstituent $-\text{COOH}$ skupinu koja je vrlo nestabilna i lako se pretvara u CO_2 , pod utjecajem topline ili svjetla dolazi do dekarboksilacije i nastaje neutralan oblik molekule. Na ovaj način se primjerice THCA uz prisustvo topline pretvara u psihoaktivni THC. To je upravo razlog zašto se sve rekreativne forme konzumiranja konoplje temelje na upotrebi nekog izvora topline (pušenje, vaporizacija, izrada raznih čajeva, kolača) (Hazekamp, 2007.).

S obzirom na proces biosinteze i kemijski oblik molekule, kanabinoidi su svrstani u tri skupine:

- 1) Kiseli oblik kanabinoida – proizvedeni od strane metabolizma biljke
- 2) Neutralni kanabinoidi – nastaju procesom dekarboksilacije pod utjecajem topline
- 3) Kanabinoidi koji se javljaju kao rezultat degradacije (oksidacija, izomerizacija, utjecaj UV-svjetla)

Skupina kanabinoida koja nastaje zbog procesa degradacije molekule (oksidacija, izomerizacija, utjecaj UV-svjetla) zanimljiva je zato što nam ukazuje na nepredvidive i promjenjive uvjete koji se javljaju kroz čitav proizvodni lanac, od kultivacije, skladištenja te krajnje korištenja proizvoda. Važno je uočiti da utjecajem vanjskih faktora, odnosno degradacijom molekule dolazi do smanjenja psihotropnog djelovanja THC-a jer nastaje kanabinol (CBN) koji ima uvelike smanjen psihotropni učinak. (Tablica 3.) (Hazekamp, 2007.).



Slika 7.: Glavne faze u biosintezi kanabinoida (izvor: Hazekamp, 2007.)

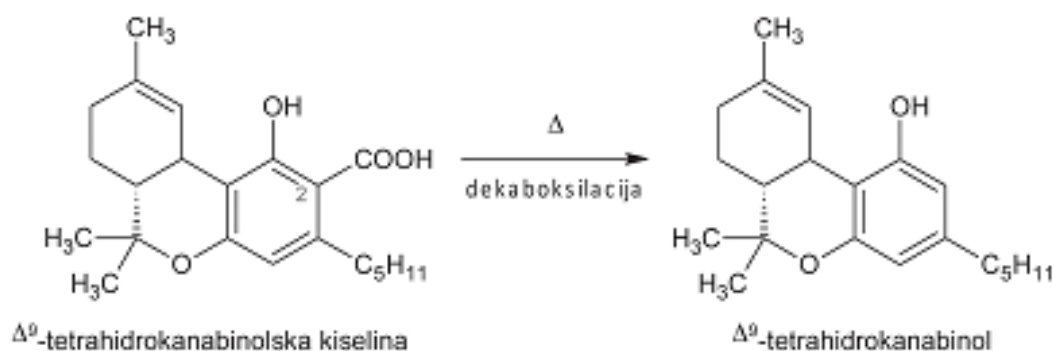
Tablica 4.: Prikaz pretvorbe kanabinoida pod utjecajem vanjskih faktora(izvor: Hazekamp, 2007.)

| Biosinteza | THCA | CBDA | CBGA | CBCA |
|------------------|--------------------------|----------|----------|------------|
| Dekarboksilacija | ↓ THC | ↓ CBD | ↓ CBG | ↓ CBC |
| Degradacija | CBNA → CBN ← Delta-8-THC | | | CBL ← CBLA |

1.4.1.2 THC

Tetrahidrokanabinol (THC) je primarni psihoaktivni spoj konoplje koji izložena na zraku, svjetlu i toplini prelazi u kanabinol (CBN). Po konzistenciji je viskozna smola koja se može kristalizirati. U čistom obliku na hladnom je čvrst i staklast, a ugrijan postaje ljepljiv i viskoznan. THC je vrlo slabo topljiv u vodi, ali je vrlo topljiv u većini organskih otapala poput etanola ili heksana. Također posjeduje svojstvo visoke apsorpcije UV-B svjetla (280-315 nm) štiteći tako biljku od štetne radijacije.

S aspekta *apsorpcije*, pušenje je glavni način primjene konoplje jer omogućava brzo djelovanje zbog brzog dotoka aktivnih tvari u središnji živčani sustav. Pušenjem se karboksilna kiselina THCA-a gotovo u potpunosti dekarboksilira i prelazi u THC.



Slika 8.: Dekarboksilacija THCA

Utjecaj THC-a na psihomotorni i kognitivni učinak dokazan je brojnim eksperimentalnim studijama. THC djeluje na temelju endogenoga kanabinoidnog sustava (EKS) koji modulira mnoge fiziološke procese uključujući bol, upalu, pamćenje, pažnju i dr. Endokanabinoidni sustav će biti detaljnije obrađen u nastavku rada. Kanabinoidi THC-a pokazuju učinkovitost u tretiranju stanja poput kemoterapijom inducirane mučnine i povraćanja, kao i u tretmanima simptoma bolesti poput anoreksije i pretilosti.

1.4.1.3 CBD

Kanabidiol čini do 40% ekstrakta biljke. Izoliran je 1940. godine, a njegova struktura je objašnjena 1963. Mechoulam R, Lumir H. (2002.) što je izazvalo prvi val znanstvenih interesa za ovaj spoj. Kanabidiol ima jako nizak afinitet za CB1 i CB2 receptore, no djeluje kao indirektni antagonist njihovih agonista. Ima ljekovite učinke, ali ne daje osjećaj 'napušenosti', nije psihoaktivan. Upravo suprotno, CBD zapravo smanjuje neke neželjene učinke izazvane višim dozama THC-a. Studije pokazuju da CBD može biti učinkovit u olakšavanju simptoma raznih stanja koja je teško kontrolirati kao što su reumatoidni artritis, PTSP, anksiozni poremećaj.

1.4.1.4 CBN

Kanabinol (CBN) je blago psihoaktivan, nalazi se samo u tragovima u konoplji, uglavnom je prisutan kao metabolit THC-a koji nastaje degradacijom molekule pod utjecajem vanjskih faktora (McCallum i dr., 1975.). Ima veći afinitet za CB2 receptor, no puno niži u usporedbi s THC-om.

1.5 ENDOKANABINOIDNI SUSTAV

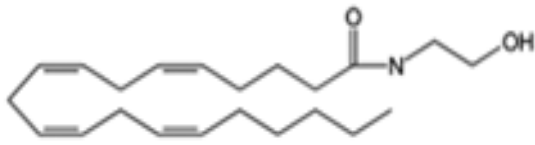
Donedavno je bilo nepoznato kako konoplja djeluje na mozak. Isprva se pretpostavljalo da kanabinoidi poput THC-a zbog svojstva lipofilnosti stvaraju nespecifične interakcije sa staničnim membranama mijenjajući njihovu fluidnost i strukturu te da tako utječe na većinu staničnih tipova. Otkrićem strukture THC-a 1964. godine, dolazi do porasta interesa znanstvene zajednice i formiranja mnogih znanstvenoistraživačkih grupa koje se bave proučavanjem kemijskih i farmakoloških svojstava spoja.

U 1990-ima je otkriven ljudski endokanabinoidni sustav te smo saznali da su mnoge naše tjelesne funkcije pod kontrolom tvari sličnih kanabinoidima proizvedenih u mozgu, imunološkom sustavu i drugim organima. Allyn Howlett i kolege 1990. godine otkrivaju kanabinoidni CB-1 receptor u mozgu, te su ubrzo u laboratoriju dr. Mechoulama u Izraelu, izolirana dva glavna endogena kanabinoid:

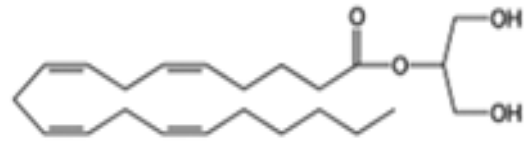
- 1) Arahidonoil-etanolamin ili anandamid (na sanskrtu *ananda* znači unutarnje blaženstvo) (1992.)
- 2) 2-arahidonoil glicerol – 2-AG (1995.).

Navedeni spojevi su unutarnji ligandi, derivati arahidonske kiseline (ω -6), te je ubrzo pojašnjena njihova biosinteza i razgradnja.

Kanabinoidni receptori i njihovi prirodni ligandi zajedno čine ono što se naziva endokanabinoidni sustav.



Arahidonil-etanolamin ili anandamid



2-arahidonil glicerol – 2-AG

Slika 9.: Prikaz molekula endokanabinoida.

1.5.1 KANABINOIDNI RECEPTORI

Kanabinoidni receptori mogu se naći po cijelom tijelu, ali više dolaze do izražaja u nekim organima.

- 1) *Centralni ili CB-1 receptor* otkriven 1990., indiciran je kao terapijska meta mnogih bolesti, kao npr. pretilosti, ovisnosti o alkoholu, Parkinsonove bolesti, kod osjeta boli i mnogih drugih. CB-1 receptor pretežno je prisutan u središnjem živčanom sustavu (mozak i leđna moždina), posebno u onim područjima mozga koja reguliraju funkcije koje obično povezujemo s korištenjem konoplje, poput spavanja, apetita, percepcije vremena i boli, memorije, itd. Prestimuliranost CB-1 receptora dovodi do osjećaja opijenosti.
- 2) *CB-2 receptor* je prisutan uglavnom u stanicama našeg imunološkog sustava gdje može utjecati na bol, upalu i oštećenje tkiva (Hazekamp, 2007.). Selektivni CB2 receptorni ligandi imaju potencijalnu terapijsku primjenu kao modulatori imuniteta za supresiju tumora. CB2 receptorni agonisti (kemijske tvari koje se vežu za receptore stanica i potiču odgovor stanice) dovode do analgezije (uklanjanja ili odsustva boli bez gubitka svijesti) neuropatskih bolova. To je zanimljivo otkriće s obzirom na smještaj CB2 receptora izvan središnjeg živčanog sustava, stoga agonisti koji selektivno aktiviraju CB2 receptor (periferni) dovode do efektivne analgezije bez neželjenih psihoaktivnih učinaka na središnji živčani sustav. Ekspresija CB2 receptora većinom je ograničena na imunosna tkiva (slezina, krajnici) i hematopoetske matične stanice.

1.5.2 MEHANIZAM DJELOVANJA ENDOGENIH

KANABINOIDA I THC-a

Otkriće prethodno opisanih kanabinoidnih receptora omogućilo je razumijevanje fiziološke funkcije endokanabinoidnog sustava te njegove potencijalne uključenosti u različite patofiziološke procese. Kanabinoidni receptori su receptori na membrani stanice spregnuti s G-proteinom. CB-1 se primarno nalaze na membranama neurona u središnjem i perifernom živčanom sustavu, CB-2 primarno u stanicama imunološkog sustava.

Kao fiziološki agonist receptora CB1 otkriven je *arahidonoil etanolamid* odnosno anandamid – prvi endokanabinoid. Na razini CB2 receptora utvrđeno je da je fiziološki ligand ester *2-arahidonoil glicerol (2-AG)*.

Da bi došlo da aktivacije endokanabinoidnog sustava prethodno se mora sintetizirati anandamid – ligand koji se veže za CB-1 receptor na membrani stanice. Preteča u sintezi anandamida je N-acil-fosfatidil-etanolamin (NAPE) koji nastaje kondenzacijom glicerofosfolipida i fosfatidil-etanolamina djelovanjem N-acil-transferaze (NAT). Iz sintetizirane NAPE anandamid može nastati na dva načina: 1) hidrolizom N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE) djelovanjem enzima NAPE-selektivne fosfolipaze D (PLD) ili 2) preko fosfo-anandamida katalitičkim djelovanjem NAPE-fosfolipaze C (PLC) i fosfataze. Djelovanjem fosfolipaze C glicerofosfolipid se prevodi u acil-arahidonoil glicerol iz kojeg, djelovanjem diacil-glicerol lipaze (DAGL) nastaje 2-arahidonoil glicerol (2-AG). Biosinteza endokanabinoida odvija se u neuronima kao odgovor na poticaj. Važnu ulogu u tome ima kalcij, čija se koncentracija unutar postsinaptičke stanice povećava kao odgovor na djelovanje ekscitacijskog neurotransmitora, primjerice glutamata.

Izlučeni anandamid i 2-arahidonoil glicerol vežu se na endokanabinoidni receptor CB1 na presinaptičkom neuronu te inhibiraju oslobađanje glutamata, GABA-e i drugih

neurotransmitora u sinaptičku pukotinu. Zbog toga se endokanabinoidi nazivaju i retrogradnim sinaptičkim glasnicima.

Razgradnja anandamida odvija se u postsinaptičkoj stanici djelovanjem hidrolaze viših masnih kiselina (FAAH), odnosno u presinaptičkoj stanici djelovanjem monoacilglicerol lipaze (MAGL). Razgradnje produkt endokanabinoida arahidonska kiselina, jak medijator upale. (Lončar Z., Rotim K. Bol, peti vitalni znak)

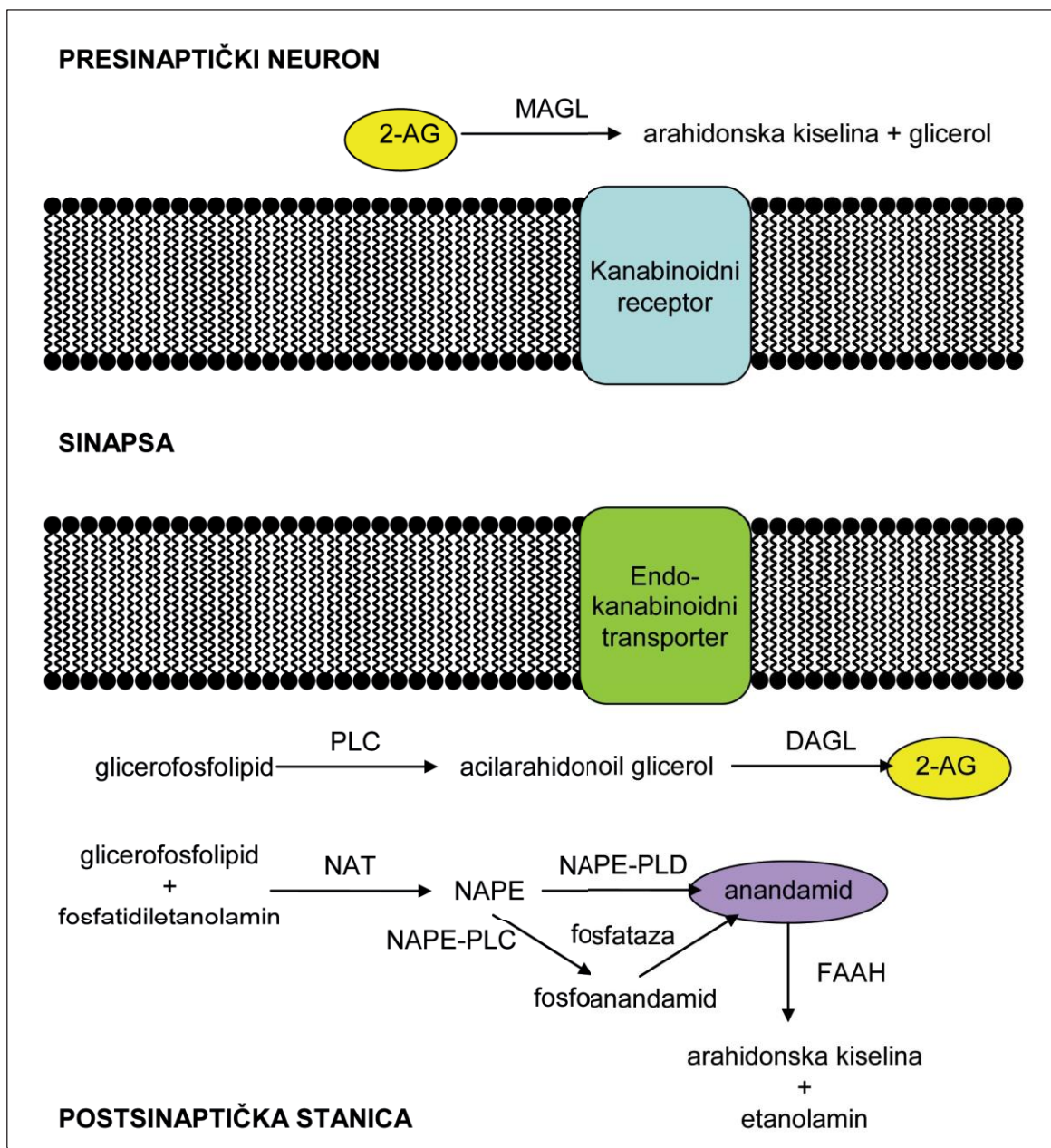
Farmakološki učinak anandamida i 2-arahidonoil glicerola sličan je THC-u. THC se veže na dva G-protein kanabinoidna receptora CB1 i CB2. Anandamid je parcijalni agonist CB1 i CB2 receptora i pokazuje smanjenu intrinzičku aktivnost i afinitet za CB2 u odnosu na CB1. 2-AG, čije su koncentracije u mozgu 170 puta veće od koncentracija anandamida, pravi je agonist CB receptora.

Tri glavne skupine liganada aktiviraju kanabinoidne receptore:

- 1) endokanabinoidi (anandamid, 2-AG) – to su prirodni signalni lipidi koji se vežu za kanabinoidne receptore
- 2) biljni kanabinoidi (poput THC-a, kanabidiola i kanabinola)
- 3) sintetičkih kanabinoida (kao što je neselektivni agonist HU-210).

Svi endokanabinoidi i biljni kanabinoidi jesu lipofilnoga karaktera.

Endokanabinoidni sustav prisutan je u cerebralnom korteksu, hipotalamusu, hipokampusu, centralnom segmentalnom području, supstanciji nigri i cerebellumu. Uloga mu je u različitim dijelovima mozga različita, a njegova lokalna aktivacija na stimulus služi za uspostavljanje homeostaze. Endokanabinoidni sustav prisutan je i u regijama mozga uključenima u nocicepciju. Aktivnost sustava povećava se uslijed akutne boli, stresa, ali i u modelima kronične boli.



Slika 10.: Grafički prikaz biosinteze i razgradnje endokanabinoida.

1.6. POVIJEST PRIMJENE KONOPLJE

Sjemenke konoplje pronađene su u ostacima kineske hrane koja potječe iz razdoblja 8 500 godina prije Krista. Također, prve medicinske i farmakološke primjene konoplje spominju se u kineskim spisima naziva *Chinese materia medica* koji datiraju od 2 737. godine pr. Kr. Još jedan od vrlo bitnih dokumenata datira od 2350. godine prije Krista, zapisan na kamenu koji se nalazi na području nekadašnjeg Egipatskog carstva u blizini Memfisa. Na dokumentu je naglašena upotreba konoplje kao anti-inflamatornog i antibakterijskog biljnog lijeka. Kasnije, oko 1700. godine prije Krista njezina se upotreba u medicini spominje u velikom broju Egipatskih papirusa od Ramzesa III. Nakon Kine i Egipta medicinska vrijednost konoplje je istaknuta od strane Grka i Rimljana. Grčki liječnik Diocorides je u prvom stoljeću poslije Krista objavio „*De materia Medica*“, u kojoj je sjemekonoplje preporučeno za liječenje otalgije (bol u uhu). Od Rimljana, Bausanius i Glen bili su prvi koji su isticali upotrebu konoplje za primjenu u medicini (2 st. pr. Kr.) (Farag i Kayser,2015.).

Smatra se kako su biljku konoplju prvi u Europu uveli Skiti, nomadski narodi i plemena iranskoga podrijetla, kako je zabilježio Herodot 430. godine pr. Kr. Dioskorid (100. g. po. Kr.), smatrao je konoplju rimskom medicinskom biljkom, dok je Galen jasno istaknuo njena psihotropna svojstva (170. g. po. Kr.). Smatra se kako je popularnost konoplje u srednjem vijeku u Europi rasla zahvaljujući putovanjima Marca Pola, koji je među ostalim izvještavao i o korištenju hašiša u Aziji od strane Hasana ibn al-Sabbaha i njegovih hašašina (eng. *assasin*). Kanabis se većinom koristio kao medicinski lijek u Engleskoj, te kao industrijska konoplja za izradu papira i tkanine. Na najfinijem konopljinom papiru u Mainzu tiskana 1445. godine Biblija Johanna Gutenberga. U 16. stoljeću (1545. g.), španjolski osvajači uvode kultivaciju konoplje u države Južne Amerike, poput Čilea i Perua.

Upotreba herbalnih lijekova na bazi indijske konoplje javlja se u europskoj literaturi na kraju 19. stoljeća. Prvi koji je započeo proučavanje medicinskih svojstava konoplje bio je William O'Shaughnessy (1840.). Njegova prva zapažanja dotakla su se upotrebe lijekova na bazi indijske konoplje za liječenje bjesnoće, reumatskih bolesti, epilepsije i tetanusa (Waldo, 2006.). U sljedećih nekoliko desetljeća konoplja se vrlo brzo proširila na ostale Europske države i Sjedinjene Američke Države, što je u konačnici rezultiralo uključanjem konoplje u nacionalnu Farmakopeju (Russo, 2011.). Na vrhuncu popularnosti postojalo je deseta krazličitih medicinskih proizvoda od konoplje koji su se koristili kao sredstva za ublažavanje menstrualnih bolova, za astmu, kašljanje, nesanicu, pomoć pri porodu, migrene, upalu grla iza skidanje s opijuma (Hazekamp, 2007.).

No, unatoč mnogim medicinskim i industrijskim primjenama ove biljke, godine 1925., Ženevska konvencija svrstava konoplju i hašiš na listu opasnih i zabranjenih droga. U SAD-u, kanabis je bio korišten u medicinske svrhe od 1843. godine. Kao umirujuća supstanca, kanabis je bio uvršten u američku farmakopeju 1937. godine, no zahvaljujući novom zakonu o porezu (*Marijuana Tax Act*) otkupna cijena proizvoda koji sadrže konoplju nemilosrdno je rasla. Tijekom 20. st. konoplja se primjenjuje za liječenje drugih ovisnosti, poput opijuma.

Godine 1941. Američka Vlada u potpunosti uklanja odobrenje za njezinu upotrebu. Njeno mjesto zauzeli su lijekovi na bazi opijuma, poput morfija i kodeina. Medicinska upotreba postupno je nestajala iz svih zapadnih Farmakopeja u razdoblju nakon 1937. Godine (Hazekamp, 2007.).

1960-ih godina rekreativna konzumacija indijske konoplje je postala širom poznata na zapadu, što ju je aktualiziralo i u znanstvenim krugovima. U tom desetljeću dolazi do prve izolacije THC-a (delta-9-tetrahidrokanabinola) od strane Raphaela Mechoulama i Yechia

Gaonia na Weizmann institutu u Rehovotu u Izraelu (1964.) (Farag i Kayser, 2015.). Usprkos novim saznanjima, u „Jedinstvenom sporazumu o opojnim drogama“ koji je prihvaćen 1961. godine na konferenciji UN-a, indijska konoplja i proizvodi od indijske konoplje su definirani kao opasni narkotici s visokim potencijalom za zlouporabu i bez priznate medicinske vrijednosti. (Hazekamp, 2007.).

Nakon prve izolacije delta-9-tetrahidrokanabinola (Δ^9 THC) 1960-ih najvažniji događaj u svijetu konoplje je otkriće endokanabinoidnog sustava (CB-1 i CB-2 receptora) sredinom 1990-ih. Ovo otkriće potaknulo je znanstvenike da receptorima endokanabinoidnog sustava pronađu njima prirodne ligande koji bi se trebali proizvoditi negdje u ljudskom tijelu (Hazekamp, 2007.).

Godine 1986. Američki ured za hranu i lijekove (Food and Drug Administration Agency) odobrio sintetički THC –*dronabinol*, pod nazivom *Marinol*[®], kao stimulator apetita u slučaju anoreksije povezane s gubitkom težine kod pacijenata koji imaju HIV/AIDS. Osim toga, *Marinol*[®] je odobren kao antiemetik za pacijente s rakom koji prolaze kroz kemoterapiju. *Marinol*[®] je tretiran kao ne-narkotička droga s vrlo slabim rizikom za fizičku i mentalnu ovisnost, propisan na recept.

Analog drobaninolu, *nabilol*, dostupan je u Kanadi pod trgovačkim nazivom *Cesament*[®], a proizvodi ga tvrtka Valeant. *Cesament*[®] je također dobio odobrenja FDA za dostupnost u SAD-u.

U travnju 2015. godine, Kanada je odobrila *Sativex*[®], raspršivač za usta za oboljele od multiple skleroze za olakšanje boli. *Sativex*[®] sadrži tetrahidrokanabinol zajedno sa kanabidiolom. Proizvodi ga tvrtka GW Pharmaceuticals i to je prvi lijek u svijetu zasnovan na medicinskoj konoplji.

1.7. PRAKTIČNA PRIMJENA MEDICINSKE KONOPLJE

Medicinska konoplja je Zakonom dozvoljena za upotrebu u terapijske svrhe u nekim državama, za točno određene indikacije. Dostupna je za primjenu u različitim oblicima ostavljajući pacijentu opciju da sam ili uz konzultaciju sa liječnikom, odabere oblik koji je najučinkovitiji za njega i njegovu bolest.

Na promjenu izvornog kemijskog profila biljnog materijala utječe način konzumacije biljke. Grijanje je zajednički korak većine načina konzumacije. Kanabinoidi se u biljci javljaju isključivo u obliku kiselina. Pod utjecajem topline ili svjetlosti, nestabilna –COOH skupina se lako pretvara u CO₂. Na ovaj način se primjerice THCA uz prisustvo topline pretvara u psihoaktivni THC. To je upravo razlog zašto se sve rekreativne forme konzumiranja konoplje temelje na upotrebi nekog izvora topline (pušenje, vaporizacija, izrada raznih čajeva, kolača). Hlapljive komponente poput terpena mogu se izgubiti isparavanjem, primjerice kada kipi čaj ili kada se izoliraju komponente hlapljivim otapalom. Uz to, svaki način primjene ima određeni učinak i vlastiti skup specifičnih metabolita koji nastaju nakon konzumacije. Posebno je važna razlika između oralne (gutanje) i pulmonalne (inhaliranje) primjene. Uostalom, inhalirani kanabinoidi i terpeni ulaze u krvotok izravno i u nepromijenjenom obliku, dok su procesi kod unosa gutanjem znatno sporiji, a sami spojevi su izmijenjeni radom crijeva i jetre. Kombinacija ovih čimbenika može dovesti do različitih učinaka i njihovog različitog trajanja za svaki lijek na bazi medicinske konoplje zasebno. (Hazekamp, 2007.)

1.7.1 NAČINI PRIMJENE MEDICINSKE KONOPLJE

1.7.1.1 KONZUMACIJA INHALACIJOM: PUŠENJE I VAPORIZIRANJE

Kanabinoidi i terpeni brzo se apsorbiraju u plućima i prošire tijelom kada se konzumiraju inhalacijom. Prvi učinci obično nastupaju u roku od nekoliko minuta i postupno nestaju tijekom tri do četiri sata. Inhalacija stoga najviše može pogodovati pacijentima s iznenadnim simptomima, kao što su određene vrste boli, grčevi povezani s multiplom sklerozom i epilepsijom te mučnina i povraćanje. Inhaliranjem je vrlo lako kontrolirati dozu primijenjenog pripravka. Ukoliko je učinak nakon nekoliko minuta nezadovoljavajući, nastavi se udisati dok se ne postigne željeni učinak ili dok se ne počnu osjećati nuspojave. Medicinska konoplja se inhalira na dva osnovna načina, pušenjem ili vaporiziranjem.

1) PUŠENJE

Pušenje je najraširenija metoda primjene medicinske konoplje, jer djelovanje nastupa brzo i pacijent sam određuje dozu koja mu je potrebna do postizanja željenog terapijskog učinka. Loša strana ovakvog načina primjene je što je pušenje samo po sebi, bez obzira jesu li u pitanju nikotinske cigarete ili marihuana, štetno za pluća i može izazvati bolesti respiratornog sustava. Ovaj način primjene je prihvatljiv kod određene skupine pacijenata: za akutnu primjenu ili za primjenu kod osoba koje boluju od neizlječivih bolesti i trpe jake bolove.

Osobama koje primjenjuju marihuanu pušenjem, liječnici savjetuju da koriste što kvalitetniju marihuanu, s većim udjelom THC-a, kako bi bila potrebna kraća primjena do postizanja učinkovitosti. Također, stručnjaci upozoravaju da je dugo zadržavanje dima vrlo štetno za

pluća, a neće dovesti do bržeg, jačeg ili dugotrajnijeg djelovanja marihuane. (www.unitedpatientsgroup.com)

Marihuana se može pušiti i pomoću lule. Na ovaj način izbjegava se inhalacija kemikalija prisutnih u papiru za izradu cigareta marihuane, tzv. *jointova*, a dim je hladniji i manje iritira grlo i respiratorni sustav. Primjenom lule bolje je apsorpcija aktivnih sastavnica marihuane nego primjenom *jointa*. (Potter i Joy, 1998.)



Slika 11.: Cigareta koja sadrži marihuanu – *joint* (<http://edition.cnn.com>)

2) VAPORIZIRANJE

Vaporiziranje je metoda koja se temelji na zagrijavanju medicinske konoplje na visokoj temperaturi bez spaljivanja biljnog materijala. Na taj se način kanabinoidi i terpeni otpuštaju u obliku pare koja se izravno može inhalirati. Vaporiziranje ima sve prednosti koje pruža konzumacija inhaliranjem kao što su brzi učinak i točno doziranje. Kod ove metode nema maloprije opisanih rizika svojstvenih pušenju. Iako je na tržištu dostupno mnogo različitih uređaja za vaporizaciju samo su neki od njih bili podvrgnuti ispitivanju kvalitete. Volcano[®]

Medic vaporizer (Slika 12.) trenutno jedini ima status ovlaštenog medicinskog proizvoda u Kanadi i Njemačkoj, što pokazuje da je pouzdan i učinkovit uređaj za primjenu kanabinoida. MiniVap[®] je još jedan od vaporizatora koji trenutno prolazi kroz ispitivanje kvalitete. Budući da se biljni materijalne spaljuje tijekom vaporizacije, nema gubitka aktivnih sastojaka i može se iskoristiti potpuni potencijal konoplje. (Hazekamp, 2007.)



Slika 12.: Volcano[®] Medic vaporizer – jedini isparivač medicinske konoplje odobren kao medicinski uređaj i koji je korišten u kliničkim studijama.

1.7.1.2. ORALNA PRIMJENA: ČAJ I PRIPREMA U JELIMA

Kada se konoplja uzima oralno, potrebno je barem 30 do 90 minuta do pojave bilo kakvih učinaka. Učinci dostižu svoj vrhunac nakon dva ili tri sata, a popuštaju za četiri do osam sati. Čaj i jestivi proizvodi od medicinske konoplje (kolačići, bomboni, itd.) su dva vrlo česta načina oralne konzumacije kanabisa. Ti proizvodi obično ne izgledaju niti imaju miris poput konoplje. Spori početak djelovanja, u kombinaciji s dugim trajanjem, čini oralnu primjenu uglavnom prikladnom prije svega za liječenje kroničnih tegoba koje zahtijevaju stalnu dozu tijekom dana.

1) ČAJ

Moguće je kuhati konoplju u vodi i tako pripremiti čaj. Postoji veliki broj receptura za pripremu čaja od konoplje. U Nizozemskoj se pacijentima savjetuje da čaj pripreme tako da u 1 litru kipuće vode dodaju 1 gram konoplje i lagano kuhaju 15 minuta te na kraju filtriraju talog cjedilom za čaj ili filter papirom. Istraživanja su pokazala da prosječna šalice čaja od konoplje sadrži oko 5 puta više THCA nego THC-a. Razlog je u tome što kipuća voda nije toliko vruća kao toplina primijenjena kod pečenja, pušenja ili vaporiziranja. Prema tome, čaj od konoplje se smatra slabim oblikom konzumacije THC-a.

2) PRIPREMA U JELIMA

Ne postoje znanstveno odobrene metode dostupne za analizu kanabinoida i/ili terpena u jelima koja sadrže konoplju ili njegov ekstrakt.

Učinci marihuane unesene prehranom, npr. u obliku kolačića, umaka ili juhe, nastupaju sporije i traju duže od učinaka marihuane primijenjene putem isparivača ili pušenjem. Ovakvom primjenom marihuane lakše je unijeti preveliku dozu, pa se pacijentima preporuča da počnu sa unosom manjih količina, pričekaju sat-dva do pojave učinka, a zatim odluče je li učinak zadovoljavajući ili je potrebno unijeti još ovako pripremljene hrane.

(www.unitedpatientsgroup.com)

Važno je napomenuti da se u pripremi obroka ne koristi sirova marihuana, jer ona nema terapijski učinak. Koriste se ulje i maslac koji su dobiveni grijanjem biljke u biljnom ulju ili maslacu, u trajanju od nekoliko sati. Ovaj proces omogućava transfer THC-a i ostalih aktivnih komponenti u ulje ili maslac, koji se onda koriste za pripremu različitih vrsta hrane.

(www.unitedpatientsgroup.com)

1.7.1.3. FARMACEUTSKI OBLICI LIJEKA ZA ORALNU

PRIMJENU: SPREJ I KAPSULE

U državama u kojima je upotreba medicinske konoplje zakonski dopuštena, farmaceutske tvrtke razvile su lijekove koji u sebi sadrže prirodne ili sintetske kanabinoide.

1) *Sativex*[®] - oralni sprej

Sativex[®] oralni sprej sadrži THC i CBD, koji su dobiveni ekstrakcijom iz biljke *Cannabis sativa* L. Dvije glavne aktivne supstance su fitokanabinoidi delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD); svaka doza sadrži 2,7 mg THC-a i 2,5 mg CBD-a. Lijek proizvodi tvrtka GW Pharma sa sjedištem u Ujedinjenom Kraljevstvu. (Slika 13.) *Sativex*[®] je registriran kao ekstrakt biljke konoplje koji je odobren za tretiranje multiple skleroze i simptome povezane s rakom u 27 država izvan SAD-a (Španjolska, Italija, Njemačka, Ujedinjeno Kraljevstvo, Slovenija, itd.) (Mintz i sur., 2015.). Indikacije za propisivanje ovog lijeka su ublažavanje neuropatske boli i mišićnog spazma kod pacijenata oboljelih od multiple skleroze, te ublažavanje boli kod odraslih pacijenata oboljelih od karcinoma. (www.medicalmarijuana.procon.org)



Slika 13.: Sativex[®] - proizvod na bazi THC i CBD tvrtke GW Pharmaceuticals
(<http://www.medicalmarijuana.eu/wp-content/uploads/2016/04/sativexpack.png>)

2) Marinol[®] - kapsule

Kapsule *Marinola*[®] sadrže sintetski THC, a indicirane su za liječenje mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom, za stimulaciju apetita kod osoba oboljelih od AIDS-A, te ublažavanje neuropatske boli kod osoba oboljelih od multiple skleroze.
(www.medicalmarijuana.procon.org)

1.7.1.4. PRIPRAVCI MEDICINSKE KONOPLJE ZA VANJSKU

PRIMJENU

Balzami, kreme, losioni i masti na bazi konoplje izrađuju se pomoću ulja konoplje, a apliciraju se direktno na kožu. Mogu biti vrlo učinkoviti kao analgetici i antiinflamatorici. Indikacije za koje se preporučuju ovi pripravci su otekline, opekline, bolovi u mišićima, osipi, artritis, kao i post-herpetička neuralgija. Dokazano je da masti i kreme koji sadrže aktivne komponente medicinske konoplje imaju antibakterijsko djelovanje te ubrzavaju zacjeljivanje rana. (www.unitedpatientsgroup.com)

1.8 NEŽELJENI UČINCI MEDICINSKE KONOPLJE

Primjena medicinske konoplje u suvremenom društvu još uvijek nosi stigmatu nedovoljno istražene supstance. Zbog svog psihotropnog djelovanja, kroz povijest primjene, ljudi su joj dodjeljivali „nadnaravne moći“. Neželjene učinke medicinske konoplje na organizam ćemo prikazati u ovom poglavlju.

1.8.1 KONTRAINDIKACIJE UPOTREBE MEDICINSKE KONOPLJE

1) Utjecaj medicinske konoplje na srce

Brzo nakon pušenja marihuane, njezina aktivna komponenta, THC, ubrzava rad srca za 30-60 otkucaja po minuti. Ovo stanje nazivamo tahikardijom, traje otprilike sat vremena, a najvjerojatnije je povezano sa antikolinergičkim učinkom marihuane. Ubrzanje rada srca koje izaziva THC jednako je ubrzanju rada srca koje bi izazvalo trčanje, tako da nema opravdanih razloga za strah kod osoba normalnog zdravlja, ali kod srčanih bolesnika potreban je oprez. Studije provedene na srčanim bolesnicima koji su pretrpjeli infarkt miokarda, te nakon toga koristili marihuanu, pokazala je povišen rizik od smrtnosti. (Gieringer i sur., 2008.)

THC ima utjecaj i na krvni tlak, ali ne na točno određen i dosljedan način. Kratko nakon konzumacije marihuane, dolazi do porasta krvnog tlaka, koji kroz nekoliko minuta prelazi u sniženi krvni tlak. Korisnici marihuane ponekad osjećaju posturalnu hipotenziju, tj. vrtoglavicu ukoliko naglo ustanu. (Gieringer i sur., 2008.)

Nedavne studije provedene na životinjama sugeriraju da kanabidiol, jedan od kanabinoida u marihuani, ima kardioprotektivno djelovanje. Istraživanje je pokazalo da CBD ima jak protuupalni učinak, a na miševima na kojima su vršena ispitivanja uočen je smanjen rizik od oštećenja srca povezanog sa srčanim udarom. (Gieringer i sur., 2008.)

2) Trudnoća i dojenje

Svim trudnicama savjetuje se izbjegavanje lijekova tijekom trudnoće, što uključuje i medicinsku konoplju. Nekoliko studija pokazalo je da djeca majki, koje su za vrijeme trudnoće upotrebljavale konoplju, mogu imati blago reduciranu porođajnu težinu, ali znanstvenici nisu uspjeli ovu pojavu povezati isključivo s primjenom marihuane. (Gieringer i sur., 2008.)

Tetrahidrokanabinol, aktivna komponenta marihuane, je lipofilan, pa se manje količine mogu izlučiti u majčinu mlijeku (oko 1% doze koju je uzela majka).

Rezultati studija o utjecaju medicinske konoplje na fetus i dojenčad često su bili kontradiktorni, pa se ne može sa sigurnošću tvrditi da je upotreba marihuane za vrijeme trudnoće i dojenja potpuno bezopasna. (Gieringer i sur., 2008.)

3) Alergijske reakcije

Rijetki pojedinci iskusili su ozbiljnu alergijsku reakciju kao posljedicu uzimanja marihuane. Kod osoba alergične na marihuanu može doći do ubrzanja pulsa, vrtoglavice, obamrlosti, glavobolje i osipa. Alergijska reakcija ne mora nužno nastupiti odmah, već se može pokazati nakon uporabe marihuane kroz duži vremenski period. Tada se preporučuje prestati s upotrebom. (Gieringer i sur., 2008.)

1.8.2 RIZICI UPOTREBE MEDICINSKE KONOPLJE

Iako je medicinska konoplja iznimno sigurna kada se primjenjuje umjereno, mogućnost pojave težih nuspojava povećava se s duljinom primjene i primijenjenom dozom.

1) Mogućnost pojave respiratornih bolesti

Rizik od nastanka respiratornih bolesti kod osoba koje medicinsku konoplju primjenjuju pušenjem cigareta, tzv. *jointova*, najveći je rizik vezan uz upotrebu medicinske konoplju. Istraživanje koje je proveo *Centar za istraživanje zdravlja* uspoređivalo je zdravstvene kartone 450 nepušača koji su upotrebljavali marihuanu sa zdravstvenim kartonima 450 nepušača koji nisu konzumirali marihuanu. Rezultati su pokazali da osobe koje su pušile marihuanu imaju 19% veće šanse za razvoj bolesti respiratornog trakta, što je potvrdilo da pušenje marihuane ima, uz pozitivne učinke, i negativne učinke na zdravlje koji su slični negativnim učincima nikotinskih cigareta. (Gieringer i sur., 2008.)

Kako je konoplju moguće primijeniti u različitim oblicima, ovaj rizik moguće je ukloniti odabirom oblika koji ne uključuje pušenje. (Gieringer i sur., 2008.)

2) Mogućnost interakcija marihuane i konvencionalnih lijekova

Zbog mogućeg povećanog apetita uslijed primjene medicinske konoplje, učinkovitost *antidijabetika* može biti smanjena. Zabilježen je slučaj ketoacidoze kod muškarca dijabetičara nekoliko sati nakon što je u organizam unio marihuanu u obliku kolača. (Brown, 1998.)

Istovremena primjena *atropina* i konoplje dovodi do značajnog ubrzanja rada srca. Istraživanje provedeno na osobama koje su, 30 minuta nakon injekcije atropina, pušile marihuanu pokazalo je povećanje broja otkucaja srca za 50/min. (Brown, 1998.)

Kombinacija *barbiturata* i konoplje također se ne preporučuje, jer je dokazano da izaziva teške psihotropne nuspojave kod pacijenata, u obliku halucinacija, anksioznosti i paranoje. Istraživanje je pokazalo da kanabinoidi inhibiraju metabolizam ovih lijekova, što je dovelo do navedenih nuspojava. (Brown, 1998.)

Rezultati istraživanja koje je pratilo učinke istovremene primjene *opioidnih analgetika* i konoplje pokazali su da THC, kanabinoid prisutan u marihuani, može pojačati depresiju disanja koju izazivaju opiodi, što može biti opasno po život. (Brown, 1998.)

3) *Interakcija medicinske konoplje i alkohola*

Istovremena upotreba konoplje i alkohola može imati različite nuspojave, kao što su znojenje, vrtoglavica, mučnina, povraćanje, paranoja i anksioznost. Stupanj izraženosti ovih nuspojava ovisi o količini supstanci koje su unesene u organizam, ali i o tome je li osoba prvo uzela alkohol, pa zatim marihuanu ili obrnuto. Prvi slučaj, konzumacija alkohola prije upotrebe marihuane, češće dovodi do gore navedenih nuspojava. (www.psychologytoday.com)

O ovoj interakciji nije provedeno mnogo studija, ali dosadašnja saznanja dovoljna su kako bismo shvatili da je potrebno izbjegavati istovremenu primjenu.

Ostali mogući rizici upotrebe medicinske konoplje utvrđeni različitim istraživanjima, kao što su kognitivni deficiti, smanjena mogućnost pamćenja, nemogućnost koncentracije. Pojava psihoze i različitih mentalnih poremećaja vezani su uz nekontroliranu, rekreativnu i medicinski neindiciranu upotrebu konoplje u dozama većim od terapijskih doza.

1.9 PRIMJENA KONOPLJE U MEDICINI S FOKUSOM NA ONKOLOGIJU

Količina znanstvenih dokaza o učinkovitosti pripravaka medicinske konoplje u liječenju različitih bolesti raste svakoga dana. Posljednjih godina, kliničke studije su pokazale da se konoplja i njezini pripravci mogu koristiti za liječenje mučnine i gubitka apetita uzrokovanih kemoterapijom, liječenje boli kod HIV-a/AIDS-a, kao terapija multiple skleroze, te raznih drugih stanja. Važno je napomenuti da su tijekom ovih ispitivanja zamijećene vrlo blage, privremene nuspojave, te nije zabilježen ozbiljan toksični učinak, što se ne može reći za većinu konvencionalnih lijekova koji se danas koriste. (Gieringer i sur., 2008.)

Indikacije za uporabu medicinske konoplje mogu se podijeliti na nekoliko područja, a njezina glavna djelovanja su:

- Antiemetičko djelovanje i stimulacija apetita
- Spazmolitičko i antikonvulzivno djelovanje
- Analgetičko djelovanje
- Protuupalno djelovanje i modulacija imunskog sustava
- Anksiolitičko i antidepresivno djelovanje
- Liječenje artritisa
- Liječenje karcinoma

U ovom radu ćemo se usmjeriti i detaljnije obraditi učinke medicinske konoplje kod onkoloških bolesnika.

Sveučilište Washington provelo je 2018. godine najopsežniju studiju globalne stope oboljelih od raka. Studija je obuhvatila 195 zemalja i 29 vrsta raka te se temelji na podacima za 2016. godinu. Te godine broj oboljelih od raka bio je oko 17.2 milijuna ljudi što je 28% više nego deset godina prije. Zabilježeno je 8.9 milijuna smrtnih slučajeva od raka. Studija je otkrila da se smanjio broj smrtnih slučajeva, ali se povećala incidencija dijagnosticiranja bolesti.

Zloćudna novotvorina (neoplazma, tumor) ili rak bi uskoro, u razvijenim zemljama, mogla biti jedna od vodećih uzročnika smrti, čak ispred srčanih bolesti. Kanabinoidi pokazuju palijativne učinke kod oboljelih od raka, tako što smanjuju mučninu, povraćanje i bol, stimuliraju apetit i poboljšavaju kvalitetu spavanja. Osim toga, laboratorijska ispitivanja na laboratorijskim životinjama i izoliranim stanicama raka pokazala su sposobnost kanabinoida da u određenim uvjetima i na razne načine inhibiraju razvoj stanica raka. Kanabinoidi i modulatori endokanabinoidnoga sustava proizvode inhibitorne protutumorske učinke, npr. smanjenje upalnih procesa, proliferacije i preživljavanja kancerogenih stanica kod različitih vrsta raka. Pozitivan utjecaj kanabinoida proučavan je kod raka prostate, dojki te raka kostiju. Učinci glavnoga sastojka THC-a ističu se njegovim djelovanjem na ključne CB-1 i CB-2 endokanaboidne receptore kao što je opisano pod mehanizmom djelovanja THC-a.

Medicinska konoplja može imati jake učinke na mučninu i povraćanje uzrokovane kemoterapijom i zračenjem koji se koriste u liječenju raka, hepatitisa C i HIV infekcije ili AIDS-a. Već je 1986. godine Američki ured za hranu i lijekove (Food and Drug Administration Agency) odobrio sintetički THC - pod nazivom Marinol[®], kao stimulator apetita u slučaju anoreksije povezane s gubitkom težine kod pacijenata koji imaju HIV/AIDS. Osim toga, Marinol[®] je odobren kao antiemetik za pacijente s rakom koji prolaze kroz kemoterapiju. Rezultati nekih studija pokazuju da dodatak THC-a neposredno prije i poslije kemoterapije može pružiti više dobrobiti nego korištenje samo konvencionalnih lijekova (Hazekamp, 2013.).

Rak se ističe nekontroliranim dijeljenjem stanica i staničnom smrću (apoptoza), koja proizlazi iz kumulativnog oštećenja važnih regulatornih gena. Mnoštvo gena reba biti oštećeno kako bi došlo do rasta malignih stanica i njihova širenja (metastaze). Rak može biti nasljedan (naslijeđene mutacije, hormoni, metaboličke mutacije) ili uzrokovan vanjskim faktorima (duhan, kemikalije, zračenje, infektivni organizmi i drugo).

Prva svojstva THC-a zabilježena su prije 35 godina, kadaje bilo utvrđeno kako unos THC-a inhibira rast plućnih adenokarcinomalnih stanica *in vivo* i *in vitro*. THC inhibira induciran rast i migraciju receptora epidermalnoga faktora rasta (eng. *Epidermal growth factor receptor*, EGFR) koji se nalazi na površini mnogih tumorskih stanica, čijom aktivacijom se potiče rast i razmnožavanje tumorske stanice. Rak pluća koji eksprimira receptor epidermalnoga faktora rasta obično je izuzetno agresivan i otporan na kemoterapiju. Naši znanstvenici, dr. Ivan Đikić i dr. Igor Štagljar otkrili su citoplazmatsku lizin deacetilazu, tj. protein HDAC6 (histondeacetilaza 6), koja aktivira signalne procese uključene u ključne stanične odgovore, te tako koči i usporava rast određenih tumora u ljudi koji uzrokuju rak pluća, dojki, gušterače i debeloga crijeva, mehanizmom kombiniranog blokiranja EGF receptora i novootkrivene molekule. (Tomašić Paić, A., 2012.)

In vivo studije pokazuju kako kanabinoidi reduciraju rast tumora i metastaze kao i staničnu proliferaciju i angiogenezu (stvaranje krvnih žila) putem CB1 i CB2 ovisnih mehanizama kod miševa u kojih su injektirane različite vrste sojeva raka dojki. Mehanizmi kojima kanabinoidi/kanabinoidni receptori utječu na proliferaciju, migraciju i apoptozu kancerogenih stanica su prilično kompleksni i još uvijek nedovoljno poznati. Iako su u tijeku istraživanja diljem svijeta, trenutno nema čvrstih dokaza kliničkih ispitivanja koji bi podržali takve tvrdnje.

1.10 DOSTUPNOST MEDICINSKE KONOPLJE U HRVATSKOJ

U Republici Hrvatskoj donedavno važeći Zakoni nisu dopuštali korištenje konoplje u medicinske svrhe što je dovelo do situacije da su pacijenti kazneno gonjeni zbog upotrebe medicinske konoplje za olakšanje osobnih zdravstvenih tegoba. Odlukom Ministarstva zdravlja iz 2015. godine, dr. sc. Siniša Varga, tadašnji Ministar zdravlja, osnovano je *Povjerenstvo za analizu i preporuke primjene indijske konoplje/kanabinoida u medicinske svrhe*. Za predsjednika Povjerenstva imenovan dr. sc. Ognjen Brborović s Katedre za socijalnu medicinu i organizaciju zdravstvene zaštite Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Povjerenstvo je donijelo odluku da se u redovitim vremenskim intervalima (6-12 mjeseci) trebaju razmatrati novi znanstveni dokazi o pozitivnim utjecajim amedicinske konoplje na čovjekovo zdravlje. Na temelju novih znanstvenih spoznaja predlagati će se dopune ili izmjene postojećih Zakona. U svibnju 2015. godine Povjerenstvo je donijelo odluku da se medicinska konoplja može upotrebljavati za olakšavanje simptoma sljedećih oboljenja: multipla skleroza, maligne bolesti, HIV/AIDS, ostala neurološka oboljenja (Huntingtova bolest, Tourettov sindrom, epilepsija, Parkinsonova bolest) (Ministarstvo zdravlja, 2015.). Odlukom Povjerenstva preporučena je izrada magistralnih i galenskih pripravaka na bazi medicinske konoplje što bi bila prijelazna faza, dok farmaceutska industrija ne registrira lijekove koji sadrže THC i druge kanabinoide.

No da bi se omogućilo izdavanje medicinske konoplje na recept kao magistralni ili galenski pripravak potrebno je promijeniti odredbe *Pravilnika o mjerilima za razvrstavanje lijekova te Pravilnika o propisivanju i izdavanju lijekova na recept* što je i učinjeno 30. rujna 2015. godine odlukom Ministarstva zdravlja RH (NN 86/2013, 90/2014 i 102/2014). Također, ubrzo je upućen zahtjev Ministarstva zdravlja Hrvatskoj ljekarničkoj komori za uvrštavanje

medicinske konoplje na Listu magistralnih i galenskih pripravaka. Tako su 2015. godine osigurane sve zakonske mjere za legalnu dostupnost medicinske konoplje pacijentima.

Prva pošiljka lijeka na bazi medicinske konoplje zaprimljena je u Imunološkom zavodu 14. lipnja 2016. godine. Lijek je bio dostupan u formulaciji kapsule s tekućim punjenjem *C.sativa* 5,0 mg THC-a/ 5,0 mg CBD-a po kapsuli i *C. sativa* s 2,5 mg THC-a/ 2,0 mg CBD-a po kapsuli. No u kolovozu iste godine Imunološki zavod, na temelju preporuke proizvođača Tilray iz Kanade, povlači lijek iz prometa zbog tehničkih oštećenja kapsula u transportu. U studenom 2016. godine u Hrvatsku je stigla nova pošiljka lijeka na bazi medicinske konoplje. Lijek je u obliku ulja u bočicama od 25 mL s dozatorom. Lijek se izdaje na liječnički recept i dostupan je u dvije formulacije:

- 1) Ulje kanabisa u bočicama –Tilray Drops (Cannabis Sativa Oil) - 5,0 mg THC-a/ 5,0 mg CBD-a po 1 mL ulja – lijek na B listi lijekova HZZO-a i doplata za pacijente je 1015,00 kn.
- 2) Ulje kanabisa u bočicama –Tilray Drops (Cannabis Sativa Oil) - 2,5 mg THC-a/ 2,5 mg CBD-a po 1 mL ulja - lijek na B listi lijekova HZZO-a i doplata za pacijente je 760,00 kn.

U lipnju 2016. godine izdane su „Preporuke za doziranje krutih oralnih pripravaka kanabinoida“ sukladno smjernicama Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske. Potpisuje ih prof. dr. sc. Vladimir Trkulja, profesor farmakologije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Kako bi se omogućio uzgoj medicinske konoplje u Republici Hrvatskoj potrebna je promjena Zakona o zlouporabi droga (NN 107/01, 87/02, 163/03, 141/04, 40/07, 149/09, 84/11, 80/13) koji je u nadležnosti Ministarstva zdravlja.

2 CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je pregledom stručne i znanstvene literature sagledati stav društva o medicinskoj konoplji kroz percepciju bolesnika kao najosjetljivije skupine. Također smo željeli istražiti njezina potencijalna terapijska djelovanja pri liječenju onkoloških bolesti te nedostatke primjene u medicinske svrhe.

Anketnim upitnikom ispitali smo stav pacijenata o pripravcima medicinske konoplje dostupnim za njihovo liječenje. Važno nam je bilo detektirati smatraju li pacijenti pripravke medicinske konoplje terapijskim lijekom za svoja onkološka oboljenja ili koriste za ublažavanje simptoma osnovne bolesti. S obzirom da je specijalistički rad rađen na Klinici za onkologiju, željeli smo ispitati i prikazati da li onkološki pacijenti koriste pripravke medicinske konoplje bez konzultacije sa specijalistom onkologom, što je vrlo važno za sami tijek i uspjeh liječenja.

Ovim radom htjeli bismo pridonijeti boljoj edukacije onkoloških pacijenata o učincima pripravaka medicinske konoplje na njihovo liječenje.

3 ISPITANICI I METODE

U ovom specijalističkom radu korištena je literatura vezana uz primjenu medicinske konoplje u terapijske svrhe. Korištena literatura rezultat je pretraživanja bibliografskih baza podataka kao što su ScienceDirekt i PubMed Central prema ključnim riječima vezanim uz temu, te drugih dostupnih stručnih i znanstvenih knjiga i članaka.

Uz pomoć mentora, izrađen je Upitnik koji su ispunjavali pacijenti Dnevne bolnice Klinike za onkologiju KBC-a Zagreb, pod stručnim nadzorom mentora doc.dr.sc. Borislava Beleva. Svakom pacijentu je prilikom ispunjavanja Upitnika, uručen i Informirani pristanak na potpis koji mu je prethodno detaljno objašnjen. U istraživanju je sudjelovalo 100 ispitanika, a odgovori su prikupljeni u vremenskom razdoblju od 4. srpnja do 3. listopada 2018. godine. Rezultati su prikazani i analizirani u poglavljima Rezultati i Rasprava.

3.1 PRIMJER UPITNIKA

Percepcija onkoloških bolesnika o primjeni medicinske konoplje

Spol: M Ž

Dob:

- a) 30-40 godina
- b) 40-50 godina
- c) 50-60 godina
- d) 60-70 godina
- e) više od 70 godina

Molimo Vas da na skali označite koliko se slažete sa tvrdnjama 1.-9., uzimajući u obzir

slijedeće:

- 1 uopće se ne slažem
- 2 uglavnom se ne slažem
- 3 niti se slažem niti se ne slažem
- 4 uglavnom se slažem
- 5 u potpunosti se slažem

1. Upoznat/a sam s mogućim terapijskim djelovanjem medicinske konoplje.

1 2 3 4 5

2. Marihuana i njezini pripravci mogu imati terapijsku učinkovitost pri liječenju onkoloških bolesti.

1 2 3 4 5

3. Upoznat/a sam s Zakonom o upotrebi medicinske konoplje u terapijske svrhe.

1 2 3 4 5

4. Upoznat/a sam s farmaceutskim oblicima marihuane (tablete, ulje, tonici, ekstrakti...).

1 2 3 4 5

5. Nužna je preporuka liječnika, odnosno liječnički recept za izdavanje medicinske konoplje

1 2 3 4 5

6. Jedna od težih nuspojava primjene marihuane i njezinih pripravaka u terapijske svrhe može biti ovisnost.

1 2 3 4 5

7. Primjena marihuane i njezinih pripravaka, iako u terapijske svrhe, može biti put prema težim drogama (heroin, kokain...).

1 2 3 4 5

8. Upotreba marihuane i njezinih pripravaka opravdana je za primjenu kod bolesnika u terminalnoj fazi teških bolesti.

1 2 3 4 5

9. Primjena marihuane i njezinih pripravaka u terapijske svrhe mogla bi otvoriti prostor njihovim zloupotrebama.

1 2 3 4 5

Molimo Vas da na sljedeća pitanja odgovorite sa DA/NE :

10. Da li ste koristili / ili koristite pripravke medicinske konoplje prilikom svog liječenja?

DA

NE

11. Smatrate li da medicinska konoplja ima terapijski učinak na Vaše liječenje?

DA

NE

12. Jeste li za navedeni pripravak zatražili preporuku liječnika specijalista, odnosno recept liječnika opće obiteljske medicine?

DA

NE

13. Smatrate li da bi pripravci medicinske konoplje trebali biti financijski dostupniji pacijentima?

DA

NE

14. Na koji način ste se informirali o mogućnostima primjene medicinske konoplje u terapijske svrhe:

- mediji
- usmenom predajom od ljudi koji su koristili medicinski kanabis
- znanstvena literatura
- moj liječnik specijalist
- liječnik obiteljske medicine
- farmaceut u ljekarni

15. Ukoliko ste bili u prilici koristiti pripravke medicinske konoplje, na koji način ste „dolazili“ do pripravaka:

- receptom u ljekarni
- preko posrednika
- nisam koristio

3.2 PRIMJER INFORMIRANOG PRISTANKA

INFORMIRANI PRISTANAK

NAZIV ISTRAŽIVANJA

„Percepcija onkoloških bolesnika o primjeni medicinske konoplje“

GLAVNI ISTRAŽIVAČ

Anita Vlašić, mag.pharm.

Bolnička ljekarna – Klinička ispitivanja lijekova i medicinskih proizvoda, KBC Zagreb

Poštovani,

Molimo Vas pažljivo pročitajte ovaj Informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju u kojem se objašnjava zašto se istraživanje provodi. Istraživanje je dobrovoljno i bez novčane naknade. Voditelj istraživanja je Anita Vlašić, magistra farmacije. Istraživanje će se provesti na Klinici za onkologiju KBC-a Zagreb. Istraživanje se provodi u svrhu izrade završnog specijalističkog rada na poslijediplomskom specijalističkom studiju.

U slučaju da ne razumijete bilo koji dio Informiranog pristanka molimo Vas da se za objašnjenje obratite Ispitivaču u istraživanju. Vaše sudjelovanje u ovom ispitivanju je dobrovoljno. Ukoliko odlučite sudjelovati u ovom istraživanju od Vas će se tražiti da potpišete Informirani pristanak. Istraživač koji provodi ovo ispitivanje neće primiti nikakvu financijsku naknadu. Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Etičkog povjerenstva Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

PODACI O ISTRAŽIVANJU

Cilj istraživanja je ispitati smatraju li onkološki bolesnici pripravke medicinske konoplje terapijskim lijekom za svoja onkološka oboljenja ili koriste za ublažavanje simptoma osnovne bolesti.

MATERIJAL I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Provest će se anketa na 100 pacijenata u Dnevnoj bolnici Klinike za onkologiju KBC-a Zagreb, pod stručnim nadzorom mentora doc.dr.sc. Borislava Beleva. Provedenom anketom želimo saznati više o Vašem stavu o primjeni medicinske konoplje, Vašu informiranost o učincima te dosadašnja iskustvima kod korištenja.

POVJERLJIVOST I ZAŠTITA OSOBNIH PODATAKA

Vaši osobni podaci neće se javno iznositi i biti će poznati samo istraživačima.

KORIST ZA ISTRAŽIVAČA

Rezultati istraživanja bit će korišteni isključivo u svrhu izrade specijalističkog rada voditelja istraživača.

DOBROVOLJNO SUDJELOVANJE

Sudjelovanje u ovome istraživanju je u potpunosti dobrovoljno. Vaša odluka o tome da li želite ili ne želite sudjelovati u ovom istraživanju ni na koji način neće utjecati na način, postupke i tijek Vašeg liječenja.

PITANJA O ISPITIVANJU I KONTAKT PODACI

Za dodatna pitanja o samom istraživanju možete se obratiti liječniku i/ili glavnom istraživaču:

- Anita Vlašić, mag.pharm – anita.vlasic@kbc-zagreb.hr
- doc.dr.sc. Borislav Belev – borislav.belev@kbc-zagreb.hr

Svojim potpisom potvrđujem da sam informiran/a o :

- Podacima istraživanja - ciljevima, prednostima i rizicima
- Materijalima i metodologiji istraživanja
- Povjerljivosti i zaštiti podataka
- Koristi za istraživača

Pristankom na sudjelovanje u istraživanju također potvrđujem da razumijem da time nisam zaknut za svoja prava u sustavu osnovnog zdravstvenog osiguranja. Vlastoručnim potpisom potvrđujem dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

Ime i Prezime ispitanika: _____

Potpis ispitanika _____

U Zagrebu, _____

Ime i prezime istraživača: Anita Vlašić

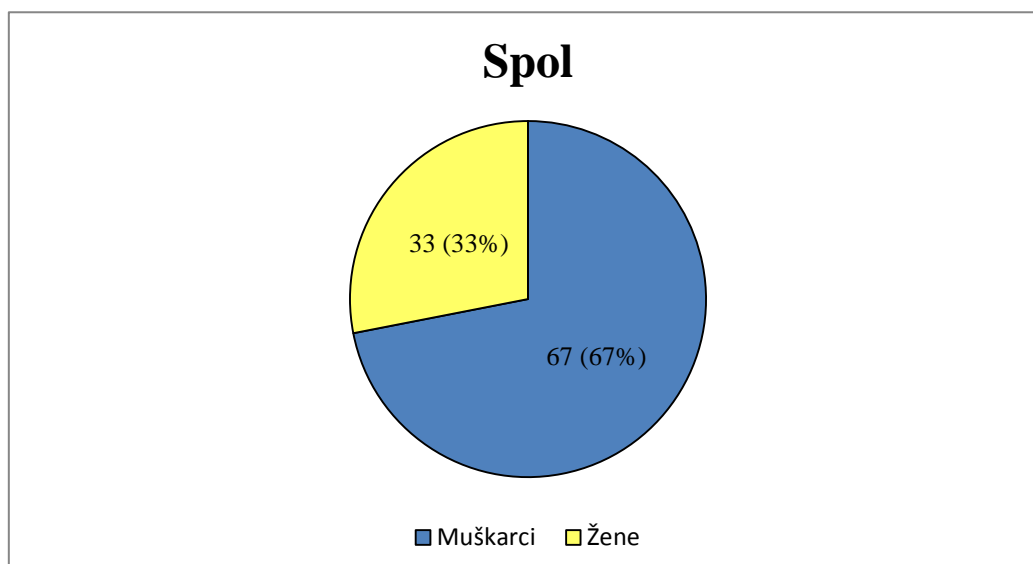
Potpis istraživača _____

U Zagrebu, _____

4 REZULTATI PROVEDENE ANKETE „PERCEPCIJA ONKOLOŠKIH BOLENIKA O PRIMJENI MEDICINSKE KONOPLJE“

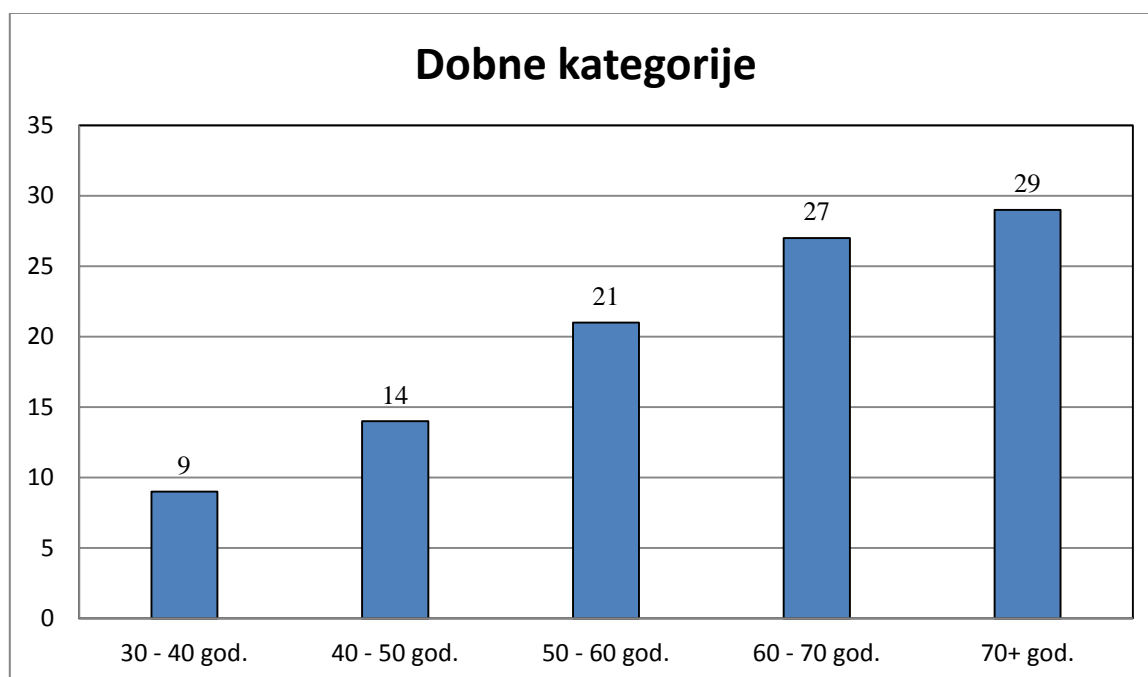
Prilikom statističke obrade podataka dobivenih provedenim Upitnikom, prvo ćemo prikazati sociodemografske deskriptivne podatke da vidimo točno na koju skupinu ispitanika nam se odnosi istraživanje. Važno je napomenuti da su svi ispitanici pacijenti doc.dr.sc. Borislava Beleva sa Klinike za onkologiju KBC-a Zagreb, mentora ovog specijalističkog rada. Pacijenti nisu bili hospitalizirani već su dolazili kod svog liječnika onkologa na redovite preglede i tamo bili anketirani.

U provedenom istraživanju sudjelovalo je 100 ispitanika, od kojih je su bile 33 osobe ženskog spola i 67 osoba muškog spola.



Graf 1.: Raspodjela ispitanika prema spolu.

U ispitivanju su sudjelovale uglavnom osobe starije životne dobi. U grafičkom prikazu možemo vidjeti da je 56 ispitanika bilo starije od 60 godina (skupine 60-70 god. i 70+ god.), dok je tek 9 ispitanika bilo u kategoriji do 40 godina. Dobivena dobna raspodjela ispitanika je očekivana s obzirom na ispitivanu kategoriju onkoloških bolesnika i prevalenciju bolesti u općoj populaciji.

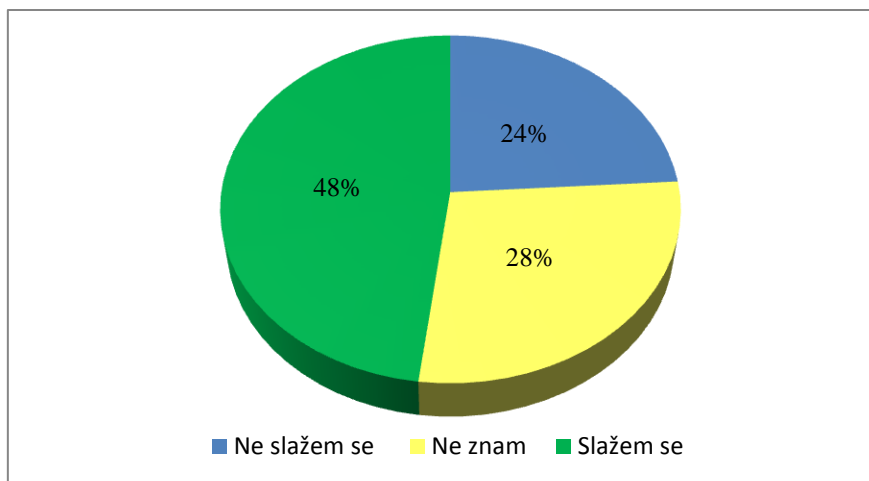


Graf 2.: Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama.

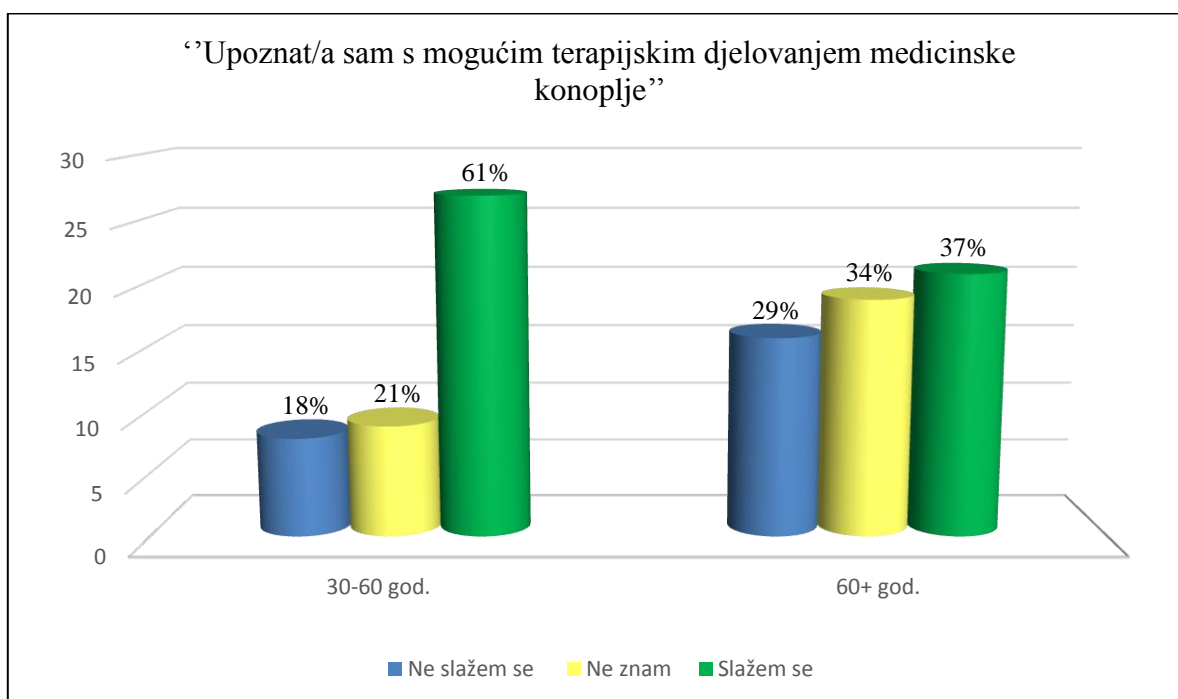
Prvi dio ankete sastoji se od 9 pitanja na koja su ispitanici trebali odgovoriti, odnosno zaokružiti graduiranu skalu s obzirom koliko se slaži ili ne slažu s tvrdnjom vezanu uz temu anketiranja – medicinsku konoplju:

- 1 uopće se ne slažem
- 2 uglavnom se ne slažem
- 3 niti se slažem niti se ne slažem
- 4 uglavnom se slažem
- 5 u potpunosti se slažem

Prvi pitanjem- „Upoznat/a sam s mogućim terapijskim djelovanjem pripravaka medicinske konoplje“ – htjeli smo ispitati opću informiranost pacijenata o medicinskoj konoplji. Prilikom obrade podataka, grupirali smo odgovore 'uopće se ne slažem' i 'uglavnom se ne slažem' kao negacijsku stranu i odgovore 'uglavnom se slažem' i 'u potpunosti se slažem' kao afirmacijsku. Dobili smo podatak da je 48% ispitanika upoznato s mogućim terapijskim djelovanjem medicinske konoplje. (Graf 3.) Zatim nas je, s obzirom da nam je ispitivana skupina uglavnom starije životne dobi, zanimala raspodjela informiranosti pacijenata o pripravcima medicinske konoplje s obzirom na životnu dob. Naša pretpostavka je bila da su mlađe i srednje životne dobi (do 60 godina) informiraniji o ispitivanoj temi od starijih pacijenata, što smo ovim istraživanjem i potvrdili. 61% ispitanika do 60 godina se izjasnio da je upoznat sa medicinskom konopljom, dok je to izjavilo samo 37% ispitanika starije životne dobi (60+ godina). (Graf 4.)



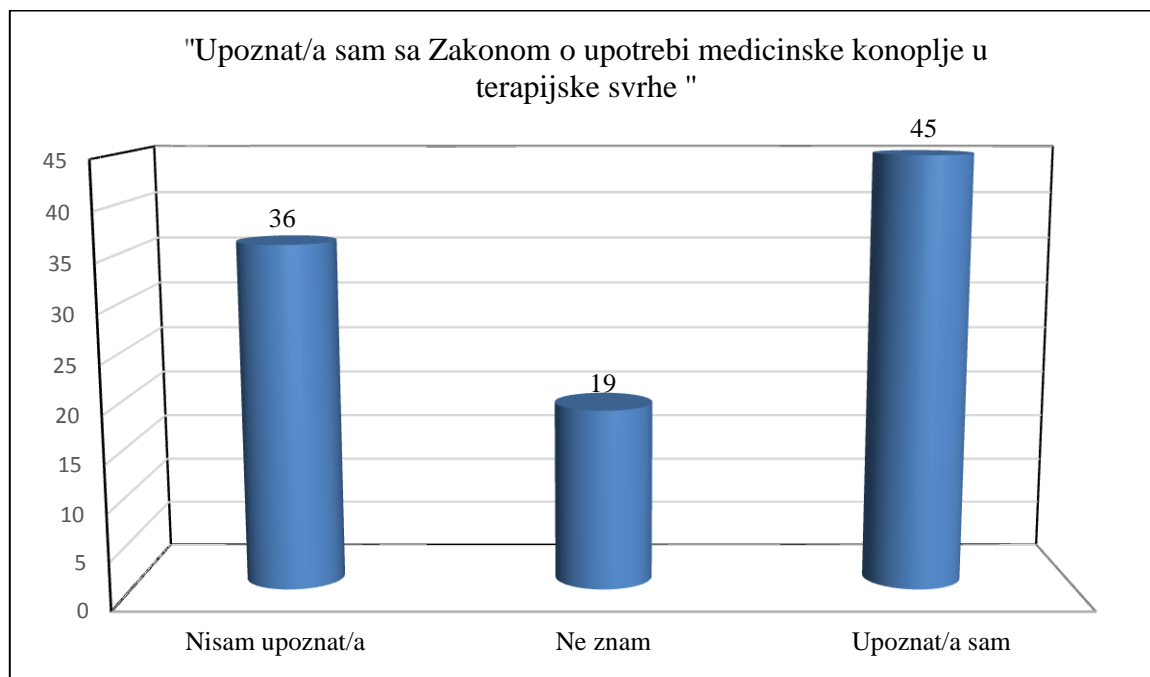
Graf 3.: Informiranost ispitanika o medicinskoj konoplji.



Graf 4.: Informiranost ispitanika o temi o obzirom na životnu dob.

Hi-kvadrat test je pokazao da postoji statistički trend, u smislu da u starijoj dobnoj skupini je veći postotak pacijenata koji se u manjoj mjeri slažu s ovom tvrdnjom (tj. manje su upoznati s medicinskom konopljom). Povezanosti između dvije dobne skupine i stupnja slaganja s tvrdnjom je index 6 ($\chi^2=5.629$, $p=0.060$).

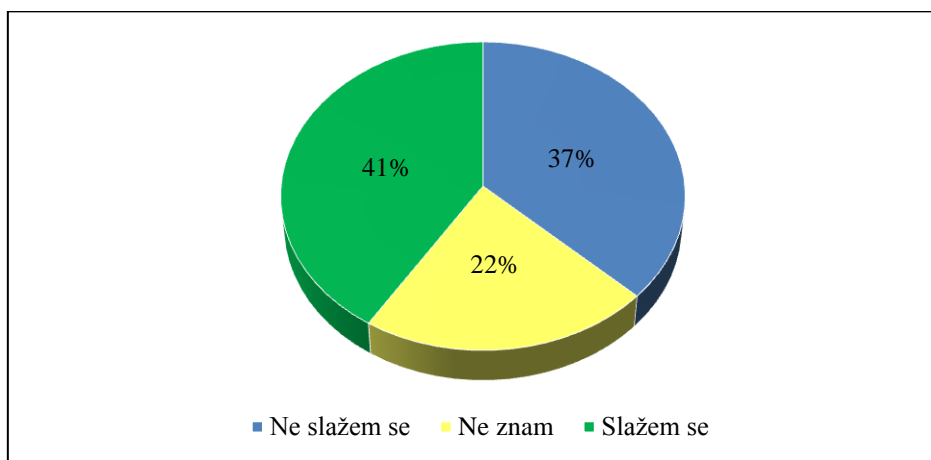
Na pitanje o upoznatosti sa Zakonom o upotrebi medicinske konoplje u terapijske svrhe, 45 ispitanika je odgovorilo da je upoznato sa Zakonom te se to uvelike replicira na ispitanike mlađe populacije (do 60 godina), a to smo uvidjeli i na Grafu 4.



Graf 5.: Upoznatost ispitanika sa Zakonom o upotrebi medicinske konoplje u terapijske svrhe.

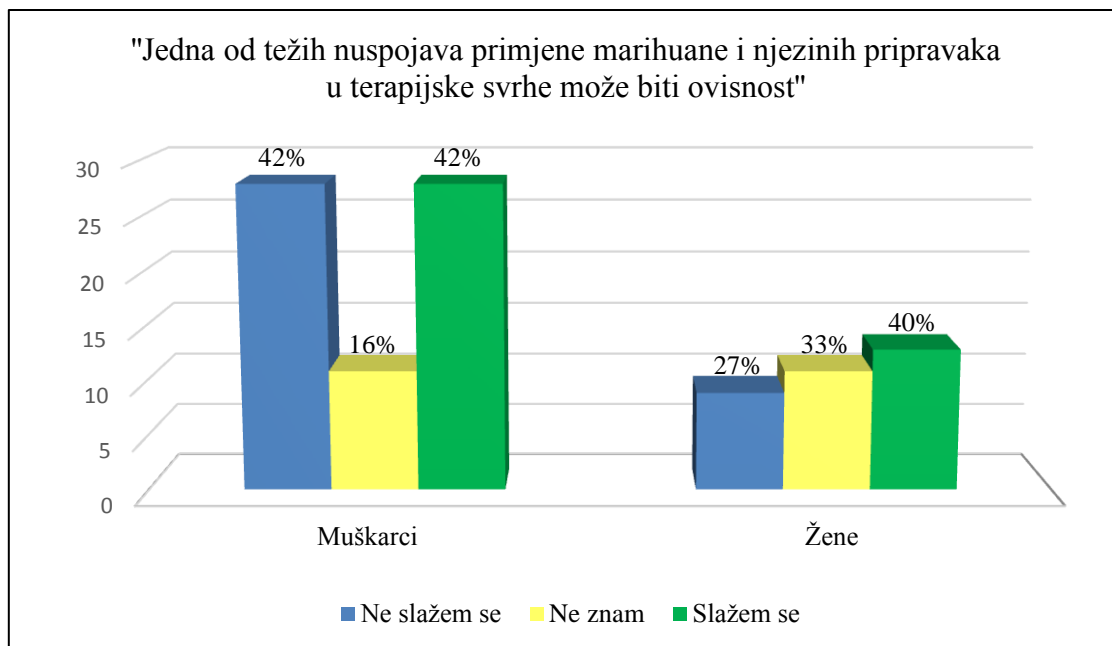
Sljedećim pitanjima, odnosno tezama, htjeli smo ispitati smatraju li naši ispitanici medicinsku konoplju farmaceutski standardiziranim oblikom lijeka ili još uvijek nosi stigmatu psihoaktivnog droge sa negativnom konotacijama u društvu.

Teza 1: "Jedna od težih nuspojava primjene marihuane i njezinih pripravaka u terapijske svrhe može biti ovisnost."

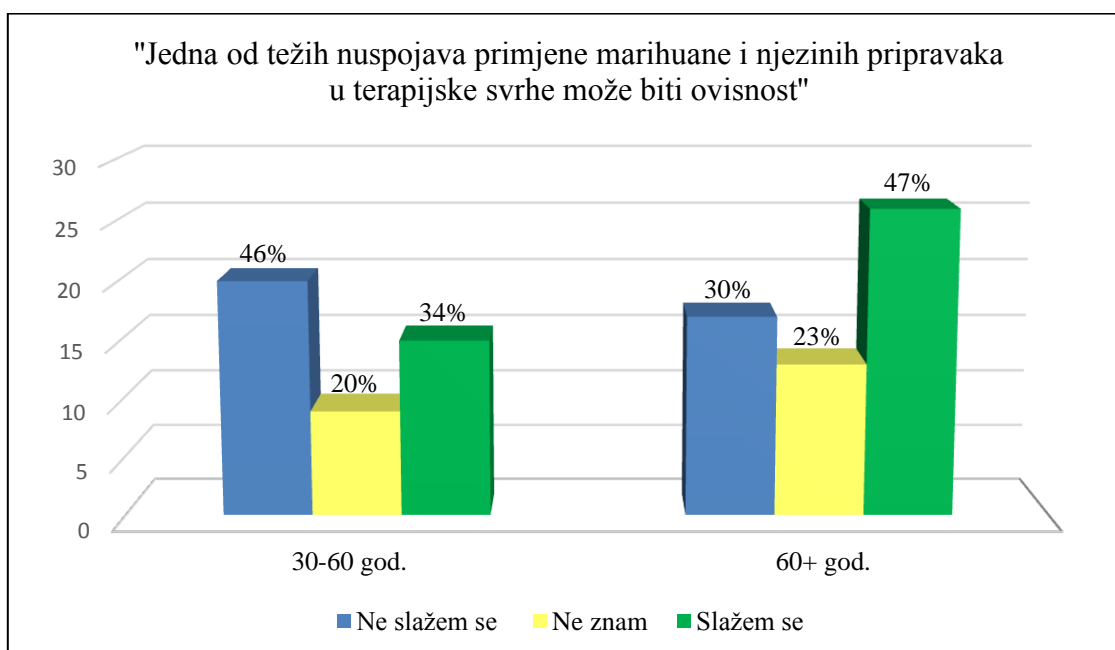


Graf 6.: Nuspojava primjene marihuane u terapijske svrhe može biti ovisnost.

S obzirom da smo dobili otprilike jednaki broj afirmativnih i negativnih odgovorana ovo pitanje, pokušali smo ga detaljnije analizirati tezu sagledavši dobivene rezultate po životnoj dobi ispitanika i po spolu. Na prikazanom grafu analize rezultata po spolu, možemo vidjeti da puno više muškaraca smatra da nuspojava primjene marihuane u terapijske svrhe može biti ovisnost (42%), u odnosu na 27% žena sa istim mišljenjem. Hi-kvadrat test je pokazao da postoji statistički trend povezanosti između spola i stupnja slaganja s tvrdnjom 6 ($\chi^2=4.166$, $p=0.125$). (Graf 7.) Analizom iste teze po dobi, vidimo da smo najveći postotak afirmativnih odgovora dobili kod starije populacije ispitanika (60+ god.) (Graf 8.)

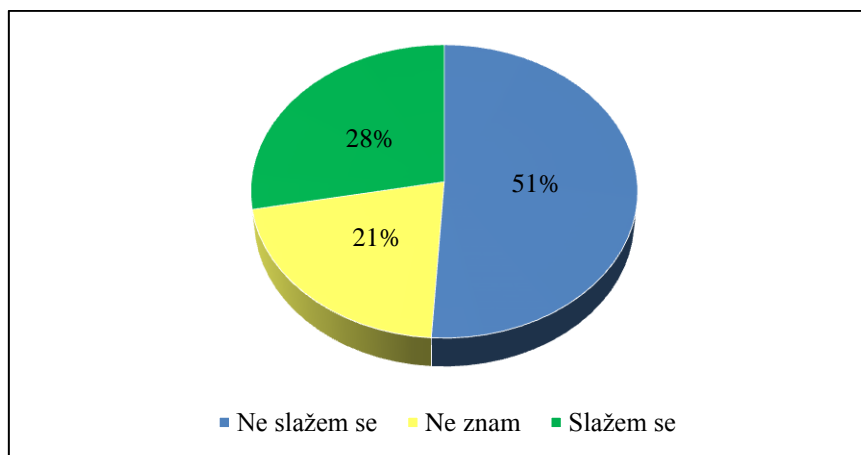


Graf 7.: Nuspojava primjene marihuane u terapijske svrhe može biti ovisnost – analiza po spolu.



Graf 8.: Nuspojava primjene marihuane u terapijske svrhe može biti ovisnost – analiza po dobi.

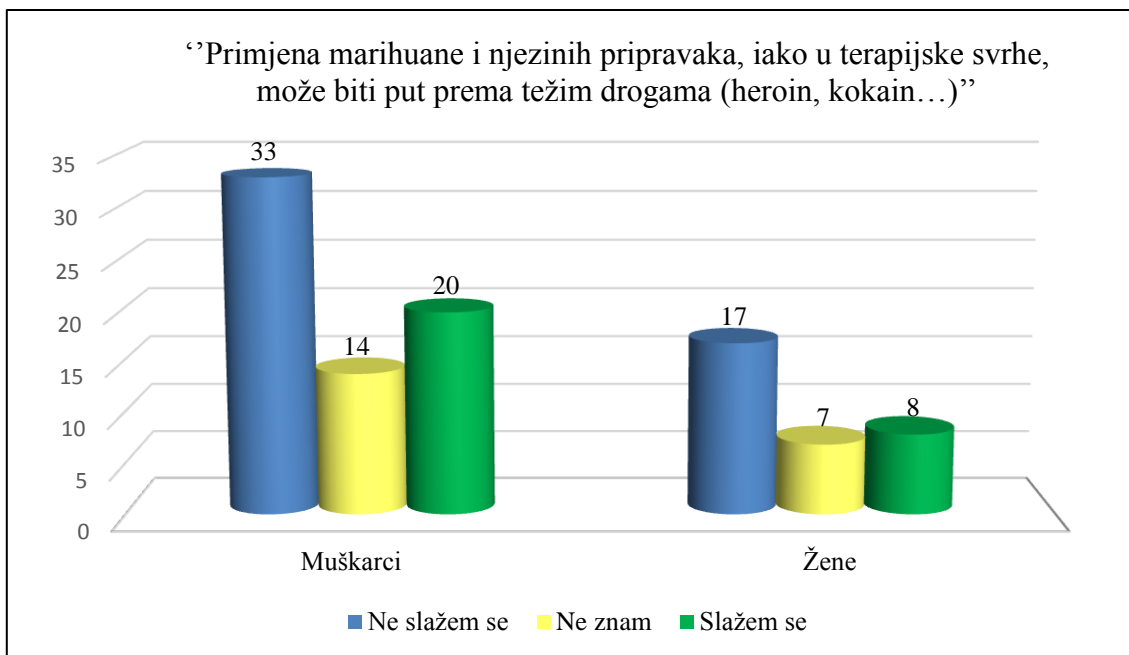
Teza 2: "Primjena marihuane i njezinih pripravaka, iako u terapijske svrhe, može biti put prema težim drogama (heroin, kokain...)"



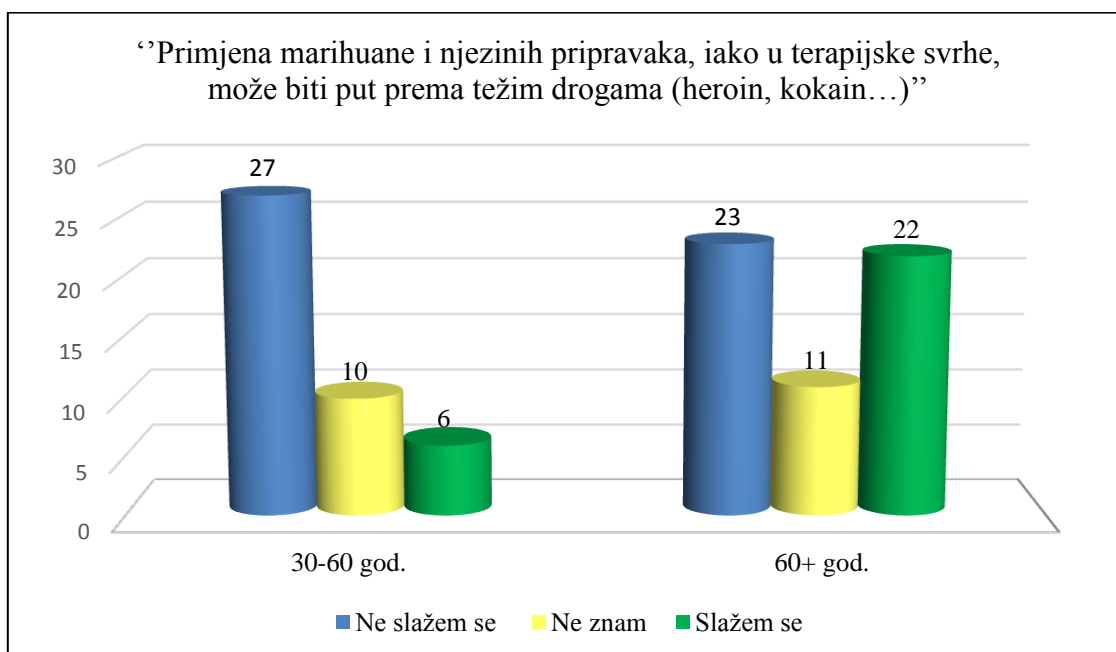
Graf 9.: Primjena marihuane u terapijske svrhe može biti put ka težim drogama.

Više od polovice ispitanik (51%) ne slaže se s tezom (Graf 9.), no nas zanima mišljenje ispitanika po životnoj dobi i spolu. Kao i kod prethodnog pitanja, uočavamo da veći broj muškaraca (33 ispitanika) smatra da primjena marihuane u terapijske svrhe može biti put ka težim drogama, u odnosu na 17 ispitanica ženskog spola. (Graf 10.)

Analizom prema spolu uočena je značajna korelacija afirmativnog odgovora ispitanika i dobi. Kod ispitanika starije životne dobo (60+ god.), 22 ih smatra da primjena marhuane u terapijske svrhe može biti put ka težim drogama, dok to smatra samo 6 pacijenata mlađe životne dobi. Hi-kvadrat test pokazao je da postoji statistički značajna povezanost između dvije dobnih skupina i stupnja slaganja s tvrdnjom 7 ($\chi^2=7.940$, $p=0.019$). Rezultati govore kako se pacijenti u starijoj dobnoj skupini u većoj mjeri slažu sa ispitivanom tezom. (Graf 11.)

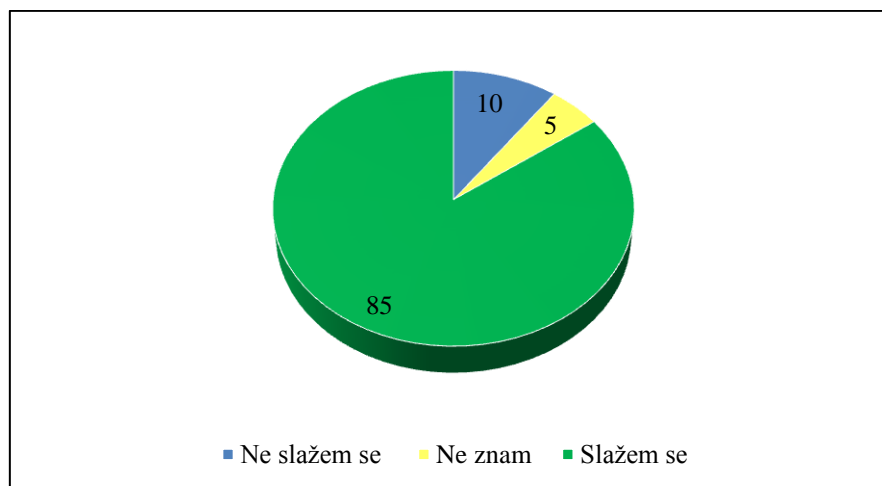


Graf 10.: Primjena marihuane u terapijske svrhe može biti put ka težim drogama – podjela po spolu.



Graf 11.: Primjena marihuane u terapijske svrhe može biti put ka težim drogama – podjela po dobi.

Teza 3: "Upotreba marihuana i njezinih pripravaka opravdana je za primjenu kod bolesnika u terminalnoj fazi teških bolesti"

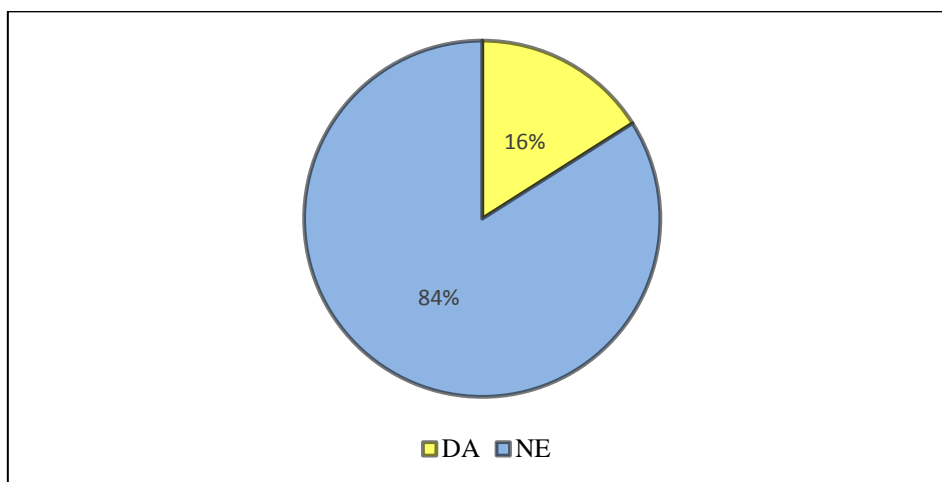


Graf 12.: Upotreba medicinske konoplje opravdana je u terminalnoj fazi teških bolesti.

Ovako veliki postotak pozitivnih odgovora na pitanje o opravdanosti upotrebe medicinske konoplje u terminalnim fazama bolesti (85%) je vrlo jasan s obzirom da nam je ispitivana skupina onkološki bolesnici. To su pacijenti koji se puno informiraju o samoj bolesti i svjesni su tijekom bolesti. Također, u razgovoru sa pacijentima prilikom provođenja ankete, često su isticali kvalitetu života kao bitnu stavku u borbi sa bolešću.

Kod sljedećih pitanja, tražili smo od ispitanika egzaktne odgovore DA/NE. S obzirom da je anketa bila anonimna (većina ispitanika nije htjela na formularu Informiranog pristanka upisati svoje puno ime i prezime već samo inicijale ili potpis), pitali smo ih osobna pitanja o konzumaciji pripravaka medicinske konoplje i načinu nabavke istih.

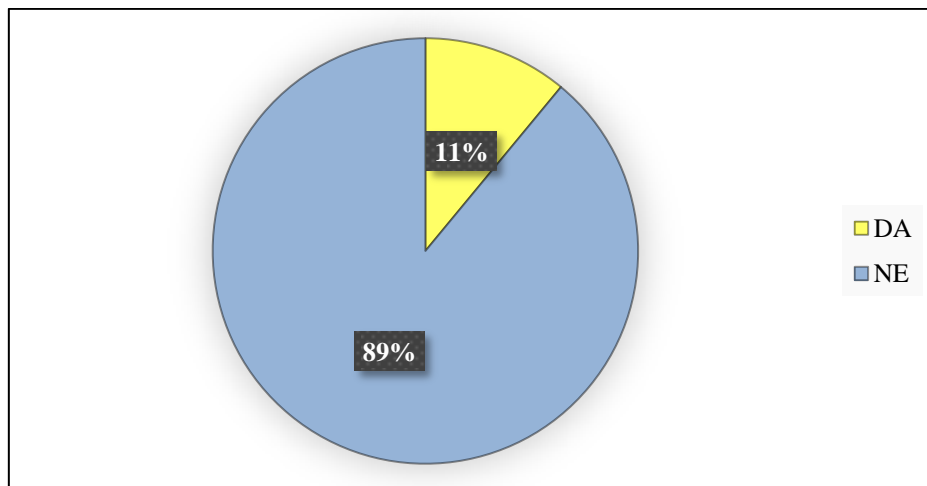
Pitanje 1: ‘‘Da li ste koristili ili koristite medicinsku konoplju prilikom svog liječenja?’’



Graf 13.: Odgovori ispitanika na pitanje o korištenju medicinske konoplje.

Da je koristilo medicinsku konoplju prilikom svog liječenja, očitovao nam se 16 ispitanika, od toga je bilo 11 muškaraca i 5 žena. S obzirom da sam u razgovoru s mentorom doc. Belevom saznala da pacijenti često prešućuju korištenje drugih metoda liječenja uz konvencionalne, zanimalo me je koliko pacijenata je razgovaralo sa svojim liječnikom onkologom o mogućnostima primjene preparata medicinske konoplje i zatražilo liječnički recept.

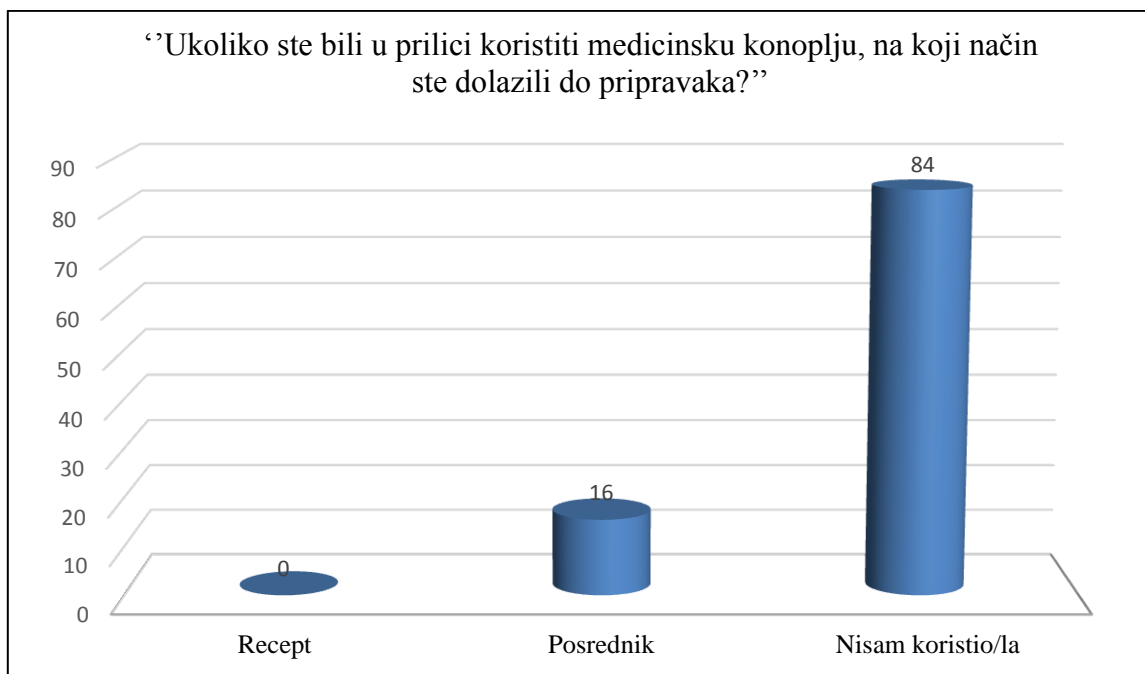
Pitanje 2: "Jeste li za navedeni pripravak zatražili preporuku liječnika specijalista, odnosno recept liječnika opće medicine?"



Graf 14.: Odgovori ispitanika o savjetovanju s liječnikom prilikom korištenju medicinske konoplje.

Od 16 ispitanika koji su se očitovali da su konzumirali pripravke medicinske konoplje, samo 11% je izjavila da se konzultiralo sa svojim liječnikom onkologom. Ovaj podatak nam je vrlo bitan te pokazuje koliko je upotreba medicinske konoplje još uvijek stigmatizirana u društvu. S obzirom da pacijenti ne kažu liječnicima koje sve pripravke koriste prilikom svog liječenja, uz konvencionalne metode liječenja, dovodi se u pitanje sam ishod liječenja s obzirom da liječnik nema sve dostupne podatke o svom pacijentu.

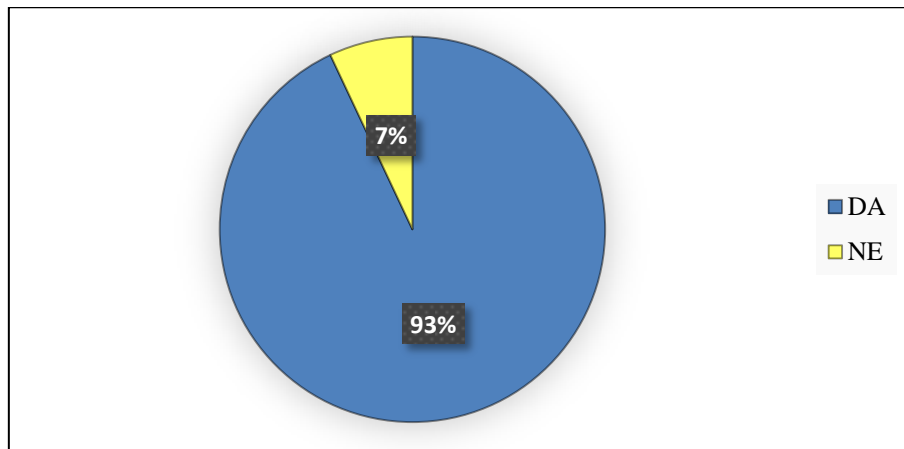
Pitanje 3: "Ukoliko ste bili u prilici koristiti medicinsku konoplju, na koji način ste dolazili do pripravaka?"



Graf 15.: Način nabavke pripravaka medicinske konoplje.

Od 16 ispitanika koji su koristili pripravke medicinske konoplje u svom liječenju, niti jedan nije zatražio preporuku specijalista onkologa i recept liječnika opće prakse za kupnju lijeka u ljekarni s obzirom da je na listi HZZO-a dostupan pacijentima. Vrlo je važno za uočiti i fokusirati se na činjenicu da nam pacijenti dolaze do pripravaka medicinske konoplje na tzv. crnom tržištu, preko „posrednika“. Takvim pripravcima ne znamo ni sadržaj aktivne tvari, način ekstrakcije, čistoću pripravka, uvjete pakiranja i skladištenja, odnosno niti jedan parametar sigurne primjene pripravka nije zadovoljen.

Pitanje 4: "Smatrate li da bi pripravci medicinske konoplje trebali biti financijski dostupniji pacijentima?"

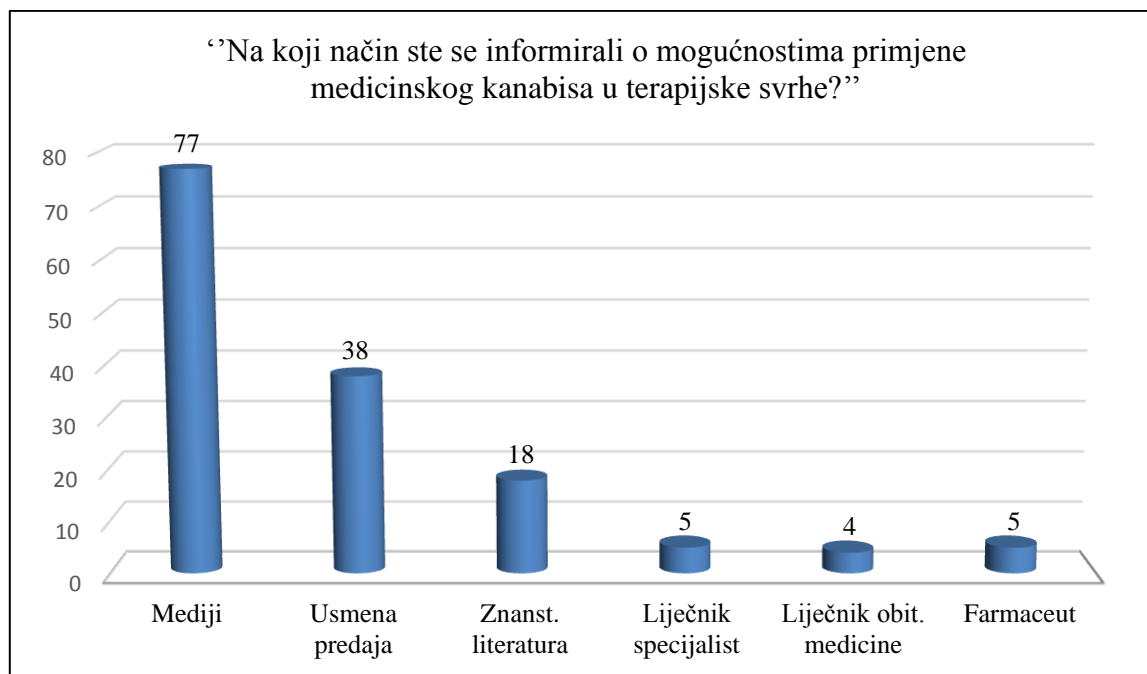


Graf 15.: Financijska dostupnost pripravaka medicinske konoplje.

Pacijenti smatraju cijenu pripravaka medicinske konoplje previsokom (93%). Kao što je navedeno u poglavlju 'Dostupnost medicinske konoplje u Hrvatskoj', lijek na bazi medicinske konoplje je dostupan u ljekarnama na recept od studenog 2016.godine. Cijene i dostupne formulacije lijeka su:

- Ulje kanabisa u bočicama –TilrayDrops (Cannabis Sativa Oil) - 5,0 mg THC-a/ 5,0 mg CBD-a po 1 mL ulja – lijek na B listi lijekova HZZO-a i doplata za pacijente je 1015,00 kn.
- Ulje kanabisa u bočicama –TilrayDrops (Cannabis Sativa Oil) - 2,5 mg THC-a/ 2,5 mg CBD-a po 1 mL ulja- lijek na B listi lijekova HZZO-a i doplata za pacijente je 760,00 kn.

Pitanje 5: „Na koji način ste se informirali o mogućnostima primjene medicinske konoplje u terapijske svrhe“



Graf 16.: Način informiranja pacijenata o mogućnostima primjene medicinske konoplje.

(napomena: Ukupni zbroj pojedinih odgovora na ovo pitanje prelazi $N = 100$, iz razloga što je dio ispitanika odabrao više mogućih odgovora.)

Iz priloženog grafa vidimo da su nam pacijenti o temi 'medicinska konoplja' informirani većinom putem medija i usmenom predajom (prijatelj, drugi pacijenti u bolnici...). Vrlo mali broj ispitanika se izjasnio da se za savjet obratio stručnoj osobi, liječniku ili farmaceutu.

5 RASPRAVA

Ovim specijalističkim radom htjeli smo ispitati informiranost onkoloških pacijenata o medicinskoj konoplji, njihovo mišljenje o navedenoj temi i eventualna iskustva pri primjeni. Budući da je liječenje pripravcima medicinske konoplje vrlo aktualno u javnosti, smatrali smo bitnim ispitati i prikazati stvarno stajalište pacijenata. Sagledati ćemo dobivene rezultate sa medicinskog gledišta s obzirom da nam je zdravlje pacijenata na prvom mjestu. No također osvrnuti ćemo se i na socio-ekonomske aspekte koje liječenje medicinskom konopljom za sobom povlači.

Anketirano je 100 pacijenata doc.dr.sc. Borislava Beleva sa Klinike za onkologiju KBC-a Zagreb tijekom tri mjeseca istraživanja. Pacijenti nisu bili hospitalizirani već su dolazili u Dnevnu bolnicu na redovne kontrole. Anketni upitnik je sastavljen u suradnji s mentorom s ciljem dobivanja što „šire slike“ percepcije naših bolesnika o primjeni medicinske konoplje. Rezultati su grafički prikazani i komentirani u poglavlju Rezultati.

U provedenom istraživanju sudjelovale su 33 osobe ženskog spola i 67 osoba muškog spola. Većinom su to bile osobe starije životne dobi (56 ispitanika je bilo starije od 60 godina), što je za očekivati s obzirom na ispitivanu kategoriju onkoloških bolesnika i prevalenciju bolesti u općoj populaciji.

Prvo nam je bilo važno detektirati smatraju li pacijenti pripravke medicinske konoplje terapijskim lijekom za svoja onkološka oboljenja ili ih percipiraju kao pripravke za ublažavanja simptoma osnovne bolesti. Na pitanje da li se slažu s mogućim terapijskim učincima pripravaka medicinske konoplje i učinkovitosti pri liječenju onkoloških bolesti, 48% ispitanika je odgovorilo potvrdno. Većinom su to bili ispitanici mlađe životne dobi (do 60 godina) – 61%, dok manji postotak starije populacije se s time slaže – 37%. Možemo

zaključiti da je starija populacija ispitanika (+ 60 godina) uglavnom i manje informirana o medicinskoj konoplji općenito pa je time jasna razlika u dobivenim rezultatima.

Zatim smo povezali dobivene rezultate o informiranosti pacijenata o medicinskoj konoplji i mogućoj učinkovitosti za liječenje onkoloških bolesti, sa rezultatima koje smo dobili na postavljeno pitanje o izvorima informiranja o navedenoj temi. Najveći broj pacijenata, njih 77% je reklo da se informiralo putem medija i usmenom predajom (rodbina, prijatelji, drugi pacijenti u bolnici...). Vrlo mali broj ispitanika se izjasnio da se za savjet obratio stručnoj osobi, liječniku (4 ispitanika) i farmaceutu (5 ispitanika). Uočavamo koliko su bitni mediji i pravovaljano informiranje javnosti. Naši pacijenti su važna skupina društva i trebali bismo poraditi na njihovoj edukaciji od strane stručnih osoba.

Sljedećim blokom pitanja smo htjeli ispitati smatraju li ispitanici medicinsku konoplju farmaceutski standardiziranim oblikom lijeka ili još uvijek nosi stigmatu psihoaktivnog droge sa negativnom konotacijama u društvu. Na tezu "Jedna od težih nuspojava primjene marihuane i njezinih pripravaka u terapijske svrhe može biti ovisnost.", dobili smo puno veći broj afirmativnih odgovora od muškog spola (42%), u odnosu na 27% žena sa istim mišljenjem. Analizom po dobi, više je afirmativnih odgovora kod pacijenata starije populacije (njih 47%) što smo pripisali slabijoj informiranosti starije skupine ispitanika o navedenoj temi. Također smo pitali pacijente jesu li upoznati sa farmaceutskim oblicima medicinske konoplje (kapsule, ulje, tonici, ekstrakti...) što je većina pacijenata odgovorila negativno ili da ne zna. Iz dobivenih odgovora možemo zaključiti da medicinska konoplja još uvijek nosi djelomično negativnu stigmatu u društvu što također može biti posljedica nedovoljno stručnog informiranja javnosti.

U ovom istraživanju nam se 16 ispitanika (11 muškaraca i 5 žena) očitovalo da koristi ili je koristilo pripravke medicinskog kanabisa prilikom svog liječenja. Od svih pacijenata koji su se izjasnili da su koristili pripravke medicinske konoplje tijekom svog liječenja, niti jedan se nije posavjetovao sa liječnikom onkologom niti zatražio recept liječnika opće medicine za legalnu nabavku lijeka. Ovaj podatak nam je vrlo bitan jer pokazuje koliko je upotreba medicinske konoplje još uvijek stigmatizirana u društvu. S obzirom da pacijenti ne kažu liječnicima koje sve pripravke, uz konvencionalne metode, koriste prilikom svog liječenja, dovodi se u pitanje ishod liječenja s obzirom da liječnik nema sve dostupne podatke o svom pacijentu.

Na pitanje o načinu nabavke pripravaka medicinske konoplje, svih 16 ispitanika se očitovalo da do pripravaka dolaze na tzv. crnom tržištu, preko „posrednika“. Takvim pripravcima ne znamo ni sadržaj aktivne tvari, način ekstrakcije, čistoću pripravka, uvjete pakiranja i skladištenja, odnosno niti jedan parametar sigurne primjene pripravka nije zadovoljen. Niti jedan ispitanik se nije odvažio zatražiti recept liječnika opće medicine za kupnju lijeka u ljekarni s obzirom da je na listi HZZO-a dostupana onkološkim bolesnicima na preporuku specijalista onkologa. Ovo nam je najvažnije za apostrofirati.

Osnivanjem *Povjerenstva za analizu i preporuku primjene indijske konoplje / kanabinoida u medicinske svrhe* 2015. godine, učinjeni su prvi koraci ka sigurnijoj i dostupnijoj primjeni pripravaka medicinske konoplje za naše bolesnike. Prvenstveno se željelo osigurati legalan način dolaska do farmaceutski ispravnog oblika lijeka. Ovim istraživanjem, četiri godine kasnije, smo dokazali da u tome nismo uspjeli. Zašto je to tako? Nepovjerenje pacijenata u zdravstveni sustav, financijska nedostupnost legalne nabavke pripravaka medicinske konoplje za pacijente ili nedovoljna stručna informiranost javnosti? Svaka od ovih ponuđenih premisa nosi svoju težinu, a na nama zdravstvenim radnicima je da ju u što kraćem vremenu pokušamo apsolvirati za dobrobit naših pacijenata.

6 ZAKLJUČAK

Konoplja ima dugu povijest kao tip rekreativne droge i kao dio tradicionalne medicine. Danas mnogi ljudi u svijetu koriste medicinsku konoplju kako bi ublažili ili uklonili simptome različitih bolesti.

U proteklom stoljeću o medicinskom efektu konoplje nije bilo nikakvih rasprava s obzirom da se bilo kakvo korištenje biljke ili uzgoj smatrao ilegalnim. Time su sva istraživanja vezana za terapijski potencijal konoplje drastično otežana. Danas, nakon desetljeća fokusiranja na negativne utjecaje konoplje na zdravlje i društvo, znanstvenici polako uvažavaju činjenicu da konoplja posjeduje izniman terapijski potencijal. Veliki broj farmaceutskih tvrtki razvija nove lijekove na bazi izoliranih konstituenata konoplje, njihovih sintetiziranih analoga i derivata. Dodatna istraživanja koja bi omogućila dokaze o pozitivnom i negativnom utjecaju medicinske konoplje na ljudsko zdravlje ključna su za buduća klinička istraživanja koja bi ju konačno definirala kao lijek.

Anketa provedena među onkološkim pacijentima Klinike za onkologiju KBC-a Zagreb nam je pokazala vrlo bitne stavove pacijenata o navedenoj temi. Velika većina pacijenata (85%) smatra primjenu medicinske konoplje opravdanu u terminalnim fazama bolesti. To nam ukazuje na činjenicu koliko je pacijentima važna kvaliteta života, kada su i sami svjesni tijeka svoje bolesti.

Od svih pacijenata koji su se izjasnili da su koristili pripravke medicinske konoplje tijekom svog liječenja, niti jedan se nije posavjetovao sa liječnikom onkologom niti zatražio liječnički recept liječnika opće medicine za legalnu nabavku lijeka. Pacijenti nam dolaze do pripravaka medicinske konoplje na tzv. crnom tržištu, preko „posrednika“. Takvim pripravcima ne znamo ni sadržaj aktivne tvari, način ekstrakcije, čistoću pripravka, uvjete pakiranja i skladištenja, odnosno niti jedan parametar sigurne primjene pripravka nije zadovoljen.

Zadnja i najbitnija stavka na kojoj moramo poraditi je edukacija. Edukacija stručnog kadra koji dolaze u kontakt sa pacijentom (liječnici, farmaceuti) i edukacija naših pacijenata. Pacijenti su o temi 'medicinska konoplja' informirani većinom putem medija i usmenom predajom (prijatelj, drugi pacijenti u bolnici...). Vrlo mali broj ispitanika se izjasnio da se za savjet obratio stručnoj osobi, liječniku ili farmaceutu.

Dužnost liječnika je da procijeni stanje bolesnika, rizike i prednosti primjene ovakve vrste terapije, da informira pacijenta o eventualnim nuspojavama primjene medicinske konoplje te savjetuje o utjecaju iste na njegovu bolest.

Dužnost farmaceuta je da bude spreman odgovoriti na sva pitanja pacijenata prilikom preuzimanja lijeka, „razbiti stereotipe“ provjerenim informacijama, savjetovati pacijenta i na taj način doprinijeti uspjehu implementacije medicinske konoplje u sustav liječenja.

7 LITERATURA

1. Snoijer W. A check list of some Cannabaceae cultivars, Part 1. Cannabis. Leiden/Amsterdam: Centre for drug research; 2001, The Netherlands.
2. Small E, Cronquist A., A Practical and Natural Taxonomy for Cannabis, Taxon; 1976, str. 405-435.
3. Schultes RE, Klein WM, Plowman T, Lockwood TE (1974) Cannabis, an example of taxonomic neglect. Harvard University; 1974, str. 337-367
4. Beutler J, Der Marderosian A. (1978). Crossbreeding between *C. sativa* and *C. ruderalis*, with analysis of cannabinoid content. Econ. Bot.; 1978, str. 378-394.
5. Lehmann T, Brenneisen R. Highperformance liquid –chromatographic profiling of cannabis products. J.Liq.Chrom; 1995., str. 689-700.
6. Hazekamp A. Cannabis; Extracting the medicine. Leiden University; 2007
7. Hazekamp A. Medicinal use of Cannabis. Leiden University; 2008/2009
8. Grinspoon L, Bakalar J. Marihuana – the forbidden medicine. Yale University Press; 1997
9. Sirikantaramas S, Taura F, Tanaka Y, Ishikawa Y, Morimoto S, Shoyama Y. Tetrahydrocannabinolic acid synthase, the enzyme controlling marijuana psychoactivity, is secreted into the storage cavity of the glandular trichomes. Plant Cell Physiol.; 2005, str. 1578-1582
10. Mintz CS, Nison E, Fabrizio A. Cannabis - Derived Pharmaceuticals. Journal of Commercial Biotechnology; 2015, str. 16-31.
11. Mechoulam R, Gaoni Y. Recent advances in the chemistry of hashish. Fortsch. Chem. Org. Naturst.; 1967, str. 175-213
12. Lončar Z., Rotim K. Bol, peti vitalni znak.; Indijska konoplja – nova nada za neizlječive. Maleš Ž, Bojić M, Bach-Rojecky L. Poglavlje 22. Zdravstveno veleučilište Zagreb, 2016

13. Farag S, Kayser O. (2015). Cultivation and breeding of Cannabis sativa L. For preparation of Standardized Extracts for medicinal purposes.; 2015, str. 165-186
14. Russo E. Taming TCH: potential cannabis synergy and phytocannabinoid terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol; 2011, str. 1344-1364
15. GW Pharmaceuticals. Cultivation. Available at: <http://www.gwpharm.com/cultivation.aspx>. Accessed September 27, 2018
16. Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova narecept, Narodne novine br. 86/2013, 90/2013 i 102/2014. Available at: http://narodnenovine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_10_107_2092.html. Accessed August 13, 2018
17. Ministarstvo zdravlja: Primjena indijske konoplje u liječenju. Available at: <https://zdravlje.gov.hr/istaknute-teme/primjena-indijske-konopljeu-lijecenju/zakljucipovjerenstva/1990>. Accessed August 15, 2018
18. Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove, Narodne novine br. 121/2003 i 177/2004. Available at: <http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/288316.html>. Accessed August 13, 2018
19. Zakona o suzbijanju zlouporabe opojnih droga, Narodne novine br. 107/01, 87/02, 163/03,141/04, 40/07, 149/09, 84/11, 80/13; Available at: <http://www.zakon.hr/z/293/Zakon-o-suzbijanjuzlouporabe-droga>. Accessed August 15, 2018
20. Potter DJ. A review of the cultivation and processing of cannabis (Cannabis sativa L.) for production of prescription medicines in the UK. Drug testing and analysis; 2013
21. How to use a vaporizer, Available at: www.megahowto.com. Accessed January 10, 2019

22. Marijuana as Medicin. Available at:
<https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/marijuana-medicine>. Accessed February 1, 2019
23. Gieringer D, Rosenthal E, Carter GT. Marijuana Medical Handbook- practical guide to the therapeutic uses of marijuana. Quick trading company, 2008
24. Brown DT. Cannabis – The genus *Cannabis*. Amsterdam, 1998
25. European Pharmacopoeia 8th edition. EDQM Council of Europe, 2014
26. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability - Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016, A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553-1568. doi:10.1001/jamaoncol.2018. Accessed September 15, 2018
27. Martin M, Rosenthal E, Carter GT. Medical marijuana. Oakland, Quick American publishing, 2011
28. Tomašić Paić A.: Svojstva kanabinoidnih receptora ljekovite biljke *Cannabis sativa*. *Med Vjesn*: 2012, str. 147-162
29. Zuardi AW, Crippa JAS, JHallak JEC, Moreira FA, Guimarães FS. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial.
30. Waldo A. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr*; 2006, str. 153-157

8 ŽIVOTOPIS



Europass Životopis

Osobni podaci

Prezime / Ime **Vlašić Anita**
E-mail avlasic11@gmail.com
Državljanstvo Hrvatsko
Datum rođenja 14.08.1987.
Spol Žensko

Radno iskustvo

Datumi Veljača 2017. → sada

Zanimanje ili radno mjesto Magistar farmacije – klinička ispitivanja lijekova i medicinskih proizvoda

Glavni poslovi i odgovornosti

- koordinacija i priprema provođenja kliničkih ispitivanja sa Sponzorima ispitivanja, glavnim ispitivačima, Klinikama i Kliničkim zavodima
- nadzor provođenja ugovorenih kliničkih ispitivanja, (izvršene pretrage, naplata po ugovoru, obavještanje Sponzora i KBC-a Zagreb od strane glavnog ispitivača),
- sudjelovanje u radu Povjerenstva za lijekove KBC-a Zagreb
 - kontrola medicinske dokumentacije neophodne za rad Povjerenstva za lijekove sukladno smjernicama Osnovne/Dopunske liste lijekova HZZO-a
 - organiziranje i kontrola dostavljanje medicinske dokumentacije za PSL u Povjerenstvo za lijekove HZZO-a,
- suradnja s Povjerenstvom za lijekove HZZO-a

Ime i adresa poslodavca Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Vrsta djelatnosti ili sektor Zdravstvena ustanova – djelatnosti bolnica

| | |
|-------------------------------|--|
| Datumi | Studeni 2015. → veljača 2017. |
| Zanimanje ili radno mjesto | Voditelj odjela za klinička ispitivanja lijekova i medicinskih proizvoda |
| Glavni poslovi i odgovornosti | <ul style="list-style-type: none"> • koordinacija i priprema provođenja kliničkih ispitivanja sa Sponzorima ispitivanja, glavnim ispitivačima, Klinikama i Kliničkim zavodima • nadzor provođenja ugovorenih kliničkih ispitivanja, (izvršene pretrage, naplata po ugovoru, obavještanje Sponzora i KBC-a Zagreb od strane glavnog ispitivača), • sudjelovanje u radu Povjerenstva za lijekove KBC-a Zagreb <ul style="list-style-type: none"> - kontrola medicinske dokumentacije neophodne za rad Povjerenstva za lijekove sukladno smjernicama Osnovne/Dopunske liste lijekova HZZO-a - organiziranje i kontrola dostavljanje medicinske dokumentacije za PSL u Povjerenstvo za lijekove HZZO-a, • suradnja s Povjerenstvom za lijekove HZZO-a |
| Ime i adresa poslodavca | Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb |
| Vrsta djelatnosti ili sektor | Zdravstvena ustanova – djelatnosti bolnica |
| Datumi | Srpanj 2014. → listopad 2015. |
| Zanimanje ili radno mjesto | Product manager |
| Glavni poslovi i odgovornosti | Vođenje cjelokupnog programa lijekova - kontrastnih sredstava proizvođača Guerbet Francuska te medicinskih proizvoda – biopsijskih igala proizvođača Tsunami Medical Italija. Praćenje farmakovigilancije i izrade tendera. |
| Ime i adresa poslodavca | Pharmacol d.o.o., Šestinski dol 62, 10000 Zagreb |
| Vrsta djelatnosti ili sektor | Zastupništvo i prodaja lijekova i medicinskih proizvoda |
| Datumi | Prosinac 2013. → lipanj 2014. |
| Zanimanje ili radno mjesto | Prodajni predstavnik – odjel medicine |
| Glavni poslovi i odgovornosti | Praćenje natječaja javne nabave za zdravstveni sustav, izrada tendera i priprema cjelokupne dokumentacije. Prodajni predstavnik za odjel intervencijske kardiologije i radiologije, obilazak bolnica, prezentacija noviteta u programu te održavanje dobrog odnosa sa ključnim kupcima. |

| | |
|---|--|
| Ime i adresa poslodavca | Shimadzu d.o.o., Zavrtnica 17, 10000 Zagreb |
| Vrsta djelatnosti ili sektor | Zastupništvo i prodaja medicinskih uređaja |
| Datumi | Rujan 2012. – studeni 2013. |
| Zanimanje ili radno mjesto | Magistra farmacije – stažist u ljekarni |
| Glavni poslovi i odgovornosti | Rad u ljekarni pod nadzorom mentora magistra farmacije; izdavanje lijekova na recept, OTC lijekova i dodataka prehrani, izrada magistralnih pripravaka. Praćenje zaliha lijekova i izrada dnevnih narudžbi. Fakturiranje recepata i doznaka za HZZO. |
| Ime i adresa poslodavca | Zdravstvena ustanova „Ljekarna Jasna Neziri“, Zdihovačka 1, 10450 Jastrebarsko |
| Vrsta djelatnosti ili sektor | Privatna ljekarnička jedinica |
| Obrazovanje i osposobljavanje | |
| Datumi | Veljača 2015. - sada |
| Glavni predmeti / stečene profesionalne vještine | Poslijediplomski specijalistički studij kliničke farmacije |
| Ime i vrsta organizacije pružatelja obrazovanja i osposobljavanja | Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu |
| Datumi | Listopad 2013. |
| Glavni predmeti / stečene profesionalne vještine | Stručni ispit pred komisijom Ministarstva zdravlja – Odobrenje za samostalan rad |
| Ime i vrsta organizacije pružatelja obrazovanja i osposobljavanja | Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske |
| Datumi | Srpanj 2006. - srpanj 2012. |
| Naziv dodjeljene kvalifikacije | Magistra farmacije |
| Glavni predmeti / stečene profesionalne vještine | Farmakologija, analitika lijekova, biokemija lijekova, klinička farmacija |

| | |
|---|--|
| Ime i vrsta organizacije pružatelja obrazovanja i osposobljavanja | Farmaceutsko – biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, |
| Razina prema nacionalnoj ili međunarodnoj klasifikaciji | Integrirani preddiplomski i diplomski studij farmacije, smjer Istraživanje i razvoj lijekova |
| Osobne vještine i kompetencije | |
| Materinski jezik | hrvatski |
| Drugi jezici | engleski – razina B2 njemački – razina B1 |
| Društvene vještine i kompetencije | Sklonost timskom radu, komunikativnost, volontiranje |
| Organizacijske vještine i kompetencije | Organizacija seminara u sklopu djelovanja Međunarodne udruge studenata farmacije (EPSA), uključena u aktivnosti Nacionalne udruge studenata farmacije (CPSA) |
| Računalne vještine i kompetencije | MS Office |
| Druge vještine i kompetencije | Biciklizam, trčanje, planinarenje, učenje stranih jezika |
| Vozačka dozvola | B kategorija |