

## PRIMENA KANABISA U MEDICINI I FARMACIJI

Svetlana Goločorbin Kon<sup>1</sup>, Nebojša Pavlović<sup>1</sup>, Aleksandar Rašković<sup>2</sup>, Mladena Lalić Popović<sup>1</sup>, Nataša Milić<sup>1</sup>,  
Nataša Milošević<sup>1</sup>, Momir Mikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad

<sup>2</sup>Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad

## USE OF CANNABIS IN MEDICINE AND PHARMACY

Svetlana Golocorbin Kon<sup>1</sup>, Nebojsa Pavlovic<sup>1</sup>, Aleksandar Raskovic<sup>2</sup>, Mladena Lalic Popovic<sup>1</sup>, Natasa Milić<sup>1</sup>,  
Natasa Milosevic<sup>1</sup>, Momir Mikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

<sup>2</sup>Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

### SAŽETAK

Lekovita svojstva kanabisa poznata su od davnina, mada je zbog narkotičkih osobina ove biljke njegova primena uglavnom bila ograničena. Danas, farmakološki aktivne supstance kanabisa – kanabinoidi predstavljaju veoma zanimljivu grupu jedinjenja, s potencijalno velikom primenom u medicini i farmaciji. Sprovedena istraživanja nedvosmisleno su pokazala da su kanabinoidi veoma efikasni, pre svega, u terapiji mučnine i povraćanja i u otklanjanju hroničnih bolova. Za pacijente obolele od teških, hroničnih oboljenja, poput karcinoma i AIDS-a, dokazano je da kanabis olakšava pojedine tegobe, kao i da je njegov efekat jači od efekta nekih registrovanih lekova. Takođe, postoji veliki potencijal da se kanabinoidi primenjuju u terapiji mnogih drugih patoloških stanja, poput multiple skleroze, Alchajmerove bolesti, epilepsije, hipertenzije, glaukoma, mada je neophodno dovršiti poslednje faze kliničkih ispitivanja kako bi se ova jedinjenja registrovala, odnosno kako bi se mogla bezbedno primenjivati kod ovih bolesti. Iako se tetrahidrokanabinol (THC) pokazao kao veoma efikasan u terapiji brojnih oboljenja, intenzivno se razvijaju novi lekovi koji bi trebalo da imaju veću selektivnost delovanja, dobre farmakokinetske osobine, odnosno povoljniji odnos između željenog dejstva i sporednih efekata. Legalizacija upotrebe kanabisa u medicinske svrhe je aktuelna tema na globalnom nivou. U većini zemalja su pokrenute inicijative za izmenu važećih zakona kako bi preparati i registrovani lekovi na bazi prirodnih sastojaka kanabisa, kao i njima slični, sintetski proizvedeni, postali dostupni pacijentima radi poboljšanja kvaliteta života.

**Cljučne reči:** kanabis; kanabinoidi; medicina.

### UVOD

Kanabis je rod cvetnih biljaka koji uključuje tri različite vrste – *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* i *Cannabis ruderalis*, *Cannabaceae*, i sve potiču iz oblasti centralne i južne Azije. Kanabis se vekovima koristio zbog semena i semenog ulja u medicinske svrhe, ali i kao rekreaciona droga (1). Industrijska konoplja i marihuana su proizvodi iste biljke, *Cannabis sativa*, pri čemu se razlika ogleda u delovima biljke koji se upotrebljavaju za različite namene. Pod nazivom konoplja misli se prve-

### ABSTRACT

Therapeutic properties of cannabis have been known since ancient times, although the application has been limited mainly due to narcotic characteristics of this plant. Nowadays, the pharmacologically active substance in cannabis - cannabinoids, presents a very interesting group of compounds with potentially significant applications in medicine and pharmacy. Research studies have clearly shown that cannabinoids are highly efficient, primarily in the treatment of nausea and vomiting and the management of chronic pain. For patients who suffer from severe, chronic diseases, such as cancer and AIDS, cannabis has been shown to relieve several symptoms at the same time, in more efficient way than some registered medicines. Besides, there is a great potential of cannabinoids to be applied for the treatment of many other pathological conditions, such as multiple sclerosis, Alzheimer's disease, epilepsy, hypertension, glaucoma, although it is necessary to complete the last phases of clinical trials in order to register these compounds as drugs, i.e. in order to assure the safe therapy for these diseases. Although tetrahydrocannabinol (THC) proved to be very efficient in the treatment of numerous diseases, new drugs have been intensively developing that tend to possess improved selectivity, better pharmacokinetic properties, and favorable relationship between desired pharmacological effect and side effects. Legalization of cannabis use for medical purposes is a hot topic at the global level and in most countries there have been initiatives to amend the existing laws in order to make drugs based on natural ingredients of cannabis, as well as other related products, synthetically produced, available to patients, that would certainly, based on the results of investigations, contribute to a better quality of patients' lives.

**Key words:** cannabis; cannabinoids; medicine.

nstveno na industrijsku i komercijalnu upotrebu stabla i semena biljke *Cannabis sativa*, za proizvodnju tekstila, hrane, papira, proizvoda za negu tela, deterđženata, plastičnih materijala i materijala za građevinarstvo, dok se pod imenom marihuana podrazumeva upotreba *Cannabis sativa* u medicini i farmaciji, za uživanje i u religiozne svrhe, pri čemu se koriste cvetovi biljke uvijeni kao cigarete za pušenje (2). Takođe, razlika između konoplje i

marihuane je u koncentraciji sastojaka sa farmakološkim delovanjem. Naime, industrijska konoplja sadrži samo oko 0,3–1,5% sastojaka sa psihoaktivnim efektom – tetrahidrokanabinoida (THC), dok marihuana sadrži oko 5–35% THC. S druge strane, industrijska konoplja ima višu koncentraciju kanabidiola (CBD), koji smanjuje psihoaktivni efekat THC ako se puše u istoj cigareti (3).

Marihuana i hašiš se na tržištu narkoticima nazivaju još i trava, ganja, pot i haš i razlikuju su po izgledu, boji, koncentraciji THC, načinu primene i delu biljke *Cannabis sativa* od koje su proizvedeni. Marihuana se dobija mešanjem suvih delova biljke kanabisa, i to najčešće cvetova, lišća i peteljki koji imaju visok sadržaj THC, a uglavnom se koristi za pušenje kao uvijena cigareta, za pripremu kolačića za jelo, udisanjem pare i dima ili za apsorpciju kroz kožu. Hašiš se dobija presovanjem glava cvasti i cvetova ženske biljke, koji sadrže žlezde (*trichome*), bogate lepljivom i gustom smolom tamnobraon boje. Hašiš se na tržištu nalazi u obliku paste ili polučvrste mase u obliku pogača i koristi se za pušenje, za pripremu pita i kolača za ishranu i za inhaliranje, a sadrži izuzetno veliku količinu THC (20–60%) (4).

Ukupan broj jedinjenja identifikovanih ili izolovanih iz kanabisa raste u poslednjih nekoliko decenija. Godine 1980. Turner i sar. su identifikovali 423 jedinjenja u kanabisu (5). Ovaj broj se u 1995. godini povećao na 483 (6). Između 1995. i 2005. izolovano je još osam jedinjenja (7). U periodu 2005–2012. godine izolovano je ukupno 104 kanabinoida i 22 nekanabinoidna sastojka, te se može reći da je ukupno identifikovano 609 jedinjenja.

Osim kanabinoida, u kanabisu se nalaze još i azotna jedinjenja, aminokiseline, proteini, glikoproteini i enzimi, ugljeni hidrati, ugljovodonici, jednostavni alkoholi, jednostavni aldehidi, jednostavni ketoni, proste kiseline, masne kiseline, estri i laktoza, steroidi, terpeni, nekanabinoidni fenoli, flavonoidi, vitamin K, pigmenti i elementi (Hg, Zn, Mn, Cu, Mg, Fe, K, Na).

Seme kanabisa je, prema nutricionistima, odličan izvor brojnih nutrijenata, s obzirom na veliku količinu lako svarljivih proteina, vitamina i minerala, dijetalnih vlakana, kao i zbog pogodnog odnosa esencijalnih masnih kiselina. Karakteristično i jedinstveno za proteine semena kanabisa jeste da je sa 65% prisutan biljni globulin edistin. U semenu se nalazi i gamalinolenska kiselina, hranjivi sastojak koji postoji u malom broju prirodnih izvora (8).

## PRIMENA KANABISA KROZ ISTORIJU

Kanabis, odnosno konoplja, koristila se hiljadama godina, a prvi izveštaj o primeni kanabisa kao leka, napisan je u Kini pre skoro 6.000 godina, kada je preporučen za terapiju malarije, za lečenje opstipacije, kao analgetik kod reumatskih bolova i porođaja i kao analgetik

tokom hirurških zahvata (9). Kasniji zapisi navode njegovu upotrebu širom Azije, Bliskog istoka, Južne Afrike i Južne Amerike. Od XIX veka kanabis postaje sastavni deo terapije u mnogim razvijenim zemljama, na osnovu istraživanja koja su otkrila njegova miorelaksantna, antikonvulzivna, analgetička i antiemetička svojstva tako da je kanabis postao dostupan u apotekama i do 1854. godine pojavio se i u SAD uz varijabilnosti dostupnosti u zavisnosti od tržišta, preparata i proizvođača (10, 11). Ipak, primena kanabisa je zabranjena 1928. godine ratifikacijom Ženevske konvencije iz 1925. godine o proizvodnji, prodaji i kretanju opasnih droga. Tek 2003. godine Kanada je zvanično odobrila upotrebu kanabisa u medicinske svrhe, kao prva država u svetu, a 2005. godine je registrovan prvi lek na bazi kanabisa (Sativex®) a poslednjih godina, sve je više zemalja u kojima se legalizuje upotreba kanabisa u medicinske svrhe (10, 12).

## KANABINOIDI – FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA

Kanabis utiče na skoro svaki telesni sistem, a kanabinoidi su nosioci farmakološkog delovanja. Najjači efekat na centralni nervni sistem, kao i na stvaranje zavisnosti ima delta-9-tetrahidrokanabinol, kanabinoid koji se u najvećem procentu nalazi u marihuani i hašišu. Pušenjem cigarete napravljene od kanabisa, oko 50% THC koji se nalazi u cigareti apsorbuje se inhalacijom dima, uglavnom kroz pluća. Stoga THC veoma brzo ulazi u krvotok i stiže do CNS gde ostvaruje dejstvo već nakon nekoliko minuta. Bioraspoloživost kanabinoida nakon peroralnog unosa mnogo je manja. Zabeležene koncentracije u krvi su dostigle nivo između 25% i 30% od koncentracije zabeležene nakon unosa inhalacijom dima iste doze, delom zbog metabolizma prvog prolaska u jetri. Početni efekat je odložen (0,5–2 sata), ali je dužina efekta prolongirana, usled usporene apsorpcije u GI traktu (13).

Kanabinoidi se brzo distribuiraju u tkiva, a zbog toga što su izrazito liposolubilni, akumuliraju se u masnom tkivu, dostižući svoju maksimalnu koncentraciju za 4–5 dana. Zbog sekvencije u masti, poluživot eliminacije THC iz tkiva je oko sedam dana, a potpuna eliminacija jedne doze može da traje i do 30 dana (13).

Kanabinoidi se metabolišu u jetri. Glavni metabolit je 11-hidroksi-THC, koji je potentniji od samog THC i odgovoran je za neke od efekata koji se ispoljavaju pri upotrebi kanabisa. Poznato je još i preko 20 drugih metabolita, od kojih su neki i psihoaktivni, a svakom od njih poluživot traje i do nekoliko dana. Metaboliti se jednim delom izlučuju preko urina (25%), ali uglavnom kroz GI trakt (65%), gde se reapsorbuju, čime se njihova aktivnost prolongira.

Kanabinoidi ispoljavaju svoje dejstvo kroz interakciju sa specifičnim endogenim kanabinoidnim receptorima. CB1 receptori su otkriveni 1988. godine i danas se zna da se oni nalaze prevashodno u mozgu, ali i u perifernim tkivima (14). Nešto kasnije su otkriveni i CB2 receptori u makrofazima u slezini, a i u drugim imunim ćelijama (15).

Otkriće kanabinoidnih receptora podstaklo je istraživanja endogenih liganda sa kojima bi receptori mogli da stupaju u prirodnu interakciju. Godine 1992, Devane i sar. su izolovali jednu takvu supstancu iz mozga svinje (14). Uočeno je da je ona drugačija od kanabinoida biljnog porekla, odnosno da je po strukturi arahidonoil etanolamid i da se sastoji od masne kiseline, arahidonske kiseline, značajne u sintezi prostaglandina. Ova endogena supstanca je nazvana anandamid i poseduje veoma izražen afinitet za CB1 receptore, kao i većinu dejstava kao i THC. Prema tome, pravila koja važe za opijum, opioidne receptore i endogene opioide ponavljaju se i za kanabis, kanabinoidne receptore i anandamide.

Kasnije su izolovane još dve slične endogene masne kiseline, te istraživači sada razmatraju mogućnost da postoji više kanabinoidnih receptora i supstanci povezanih sa anandamidima. Njihova fiziološka funkcija, međutim, još nije razjašnjena (16). Pretpostavlja se da i anandamidi deluju kao neuromodulatori, preko receptora vezanih za G-protein, koji kontrolišu formiranje cAMP i transport Ca<sup>2+</sup> i K<sup>+</sup> jona. Na ovaj način, THC može imati značajne interakcije s drugim neurotransmiterima, uključujući i GABA, opioidne sisteme, i monoamine. THC se naročito ističe u povećanju oslobađanja dopamina iz *nucleus accumbens*-a i prefrontalnog korteksa mozga, što može da predstavlja osnovu njihove upotrebe u rekreativne svrhe (17).

## DEJSTVO KANABISA NA LJUDE

Efekti koji se javljaju nakon upotrebe kanabisa kod ljudi pre svega su psihološki, ali aktivne supstance ostvaruju i niz drugih dejstava na različite organske sisteme imajući u vidu široku zastupljenost kanabinoidnih receptora u organizmu.

Glavna karakteristika upotrebe kanabisa u rekreacione svrhe, upotrebom cigareta marihuane, jeste pojava euforije. Ovaj efekat može biti indukovan i veoma niskim dozama prisutnog THC, i ispoljava se već nekoliko minuta nakon pušenja, a onda dostiže svoj plato, koji može da traje dva sata, ali i više sati u zavisnosti od doze (13). Međutim, primena kanabisa dovodi i do disfориčne reakcije, koja podrazumeva pojavu intenzivne anksioznosti i panike, paranoje i psihoze. Ove reakcije su dozno-zavisne i češće su kod neiskusnih korisnika, inače anksioznih osoba i psihološki ranjivih pojedinaca.

Kanabis prouzrokuje i promene u percepciji prostora i vremena, a pri visokim dozama može doći i do pojave

halucinacija. Boje se čine izrazitijim i svetlijim, muzika je intenzivnija, emocije su dirljivije i značajnije. Takođe, kanabis utiče na kognitivne i psihomotorne veštine i ti efekti su aditivni s drugim depresantima centralnog nervnog sistema. Postoje značajni dokazi da se kod osoba koje su teški, hronični korisnici kanabisa, uočavaju poteškoće s raznim kognitivnim veštinama, čak i kada ne postoji trenutna intoksikacija (18). Ove poteškoće u održavanju pažnje, pamćenju i sposobnosti obrade kompleksnih informacija, mogu da traju više nedelja, meseci, ili čak godina nakon prestanka upotrebe kanabisa (19). Osim toga, poznato je da se razvija tolerancija na niz efekata kanabisa, uključujući osećaj euforičnosti i mnoge sistemske efekte, a apstinencijalni sindrom kanabisa jasno je pokazan u kontrolisanim studijama kako kod životinja, tako i kod ljudi (20, 21).

Najznačajniji sistemski efekti primene kanabinoida su tahikardija, vazodilacija i crvenilo vežnjače, što su karakteristični znaci konzumiranja kanabisa (22). Može doći i do posturalne hipotenzije i nesvestice. Ovi i drugi kardiovaskularni efekti mogu predstavljati rizik za srčane bolesnike. Kanabis takođe ima i imunosupresivne efekte, iako njihov klinički značaj još nije potpuno jasan. Osim toga, hronična upotreba kanabisa nosi i neke reproduktivne rizike.

## PODRUČJA PRIMENE KANABISA I KANABINOIDA U MEDICINSKE SVRHE

### *Terapija bola*

Terapija bola i dalje predstavlja veliki izazov za savremenu medicinu zbog nedovoljne efikasnosti postojećih analgetika u pojedinim oboljenjima i stanjima kao što su neuropatski bol i bolovi kod osoba sa malignim bolestima. Krajem prve dekade XXI veka istraživači sa Univerziteta u Kaliforniji objavili su rezultate kliničkog ispitivanja koje pokazuje da i visoke i niske doze udahnutog kanabisa smanjuju neuropatski bol različitog porekla kod osoba koje ne reaguju na standardnu terapiju bola (23). Konačno, 2010. godine, nakon što su naučnici sa McGill univerziteta sprovedli ispitivanja, dokazano je da pušenje kanabisa značajno smanjuje bol, kvalitet sna i nivo anksioznosti kod lica kod kojih su konvencionalne terapije neuspešne (24). Godine 2010. potvrđena su ova istraživanja kod pacijenata s nepodnošljivim bolom uzrokovanim karcinomom. Tim istražitelja zaključio je da je u sprovedenoj studiji THC/CBD ekstrakt pokazao obećavajuću efikasnost u odnosu na čist THC ekstrakt. Ova istraživanja su potkrepljena dokazom dodatnog sinergizma između THC i CBD. CBD može pojačati analgetski potencijal THC putem snažnog inverznog agonizma u CB2 receptorima, koji poboljšava antiinflamatorno dejstvo, zajedno sa sposobnošću da spreči kretanje ćelija imunološkog sistema (25).



U CNS kanabinoidi, kao i opijati, izazivaju analgeziju delujući i na spinalnom i na supraspinalnom nivou. Kanabinoidima indukovana analgezija ne odvija se delovanjem na opijatne receptore (26,27). Međutim, kana binoidi i opijatni agonisti imaju sinergističko analgetičko delovanje. Centralno analgetičko delovanje kanabinoida kao ublažavanje hiperanalgezije ostvaruje se najvećim delom preko CB1 receptora. Na periferiji, kanabinoidni agonisti dovode do analgezije dejstvom i na CB1 i na CB2 receptore (28, 29).

### **Terapija bakterijskih i virusnih oboljenja**

Nedavno objavljena istraživanja ukazuju na to da kanabinoidi ispoljavaju snažna antibakterijska svojstva. Pokazano je, naime, za pet različitih sastojaka kanabisa da imaju potencijalnu antimikrobnu aktivnost i da su kanabinoidi odlični kod usporavanja razvoja rezistencije kod meticilin-rezistentnog *Staphylococcus aureus*-a (MRSA), velikog problema u današnjoj kliničkoj praksi (30).

Primena kanabisa se intenzivno ispituje i kod virusnih infekcija. Od početka 90-ih godina XX veka, pilula od marihuane propisivana je obolelima od HIV za povećanje apetita i protiv gubitka težine. Novi pronalasci sugerišu da marihuana može pomoći i u samoj borbi protiv ove bolesti. Molina i sar. su 2011. godine utvrdili da hronična primena THC kod majmuna zaraženih HIV virusom dovodi do sniženja nivoa virusa u krvi, porasta broja imunih ćelija i manjeg gubitka težine, kao i do veće stope preživljavanja (31).

Prekliničkim studijama ispitivana je uloga endokanabinoidnog sistema u hroničnim zapaljenskim bolestima jetre i utvrđeno je da kanabinoidi mogu da smanje inflamaciju kod hepatitisa C. Međutim, drugi klinički podaci ukazuju na pozitivnu vezu između svakodnevne upotrebe kanabisa i napredovanja fibroze jetre i steatoze kod pacijenata sa hepatitisom C (32, 33).

### **Terapija poremećaja gastrointestinalnog sistema**

Efekti primene kanabisa kod mučnine i povraćanja jedni su od najbolje proučenih, sa najviše sprovedenih kliničkih studija. S obzirom na brojna neželjena dejstva i visoku cenu pojedinih registrovanih antiemetika, kanabis potencijalno predstavlja dobru alternativu. Mnogi citostatski lekovi snažni su emetici što smanjuje podnošljivost njihove primene. Mnogi pacijenti, koji su rekreativno konzumirali cigarete kanabisa, prijavili su smanjenje mučnine svojim doktorima. Tokom randomizovanog, kontrolisanog ispitivanja davani su peroralno placebo i THC kod 22 pacijenta koji su bolovali od karcinoma i bili rezistentni na standardne antiemetike. Poređenja su pokazala značajna poboljšanja kod pacijenata koji su koristili kanabis u odnosu na one koji su dobili placebo.

Kod većine pacijenata, THC u koncentraciji od 10 mg/m<sup>2</sup> izazvao je euforiju, dok je kod 1/3 zapažen osećaj sedacije (34). Kombinacija prochlorperazina i THC pokazala se boljom nego kada su korišćeni odvojeno, dok je sintetski kanabinoid, nabilon, kombinovan sa prochlorperazinom imao bolje dejstvo od deksametazona sa metoklopramidom. Antiemetičko dejstvo se odvija preko CB1 receptora (35). Deca dobro podnose nabilon i njegova neželjena dejstva, ali su potrebna dalja istraživanja (36). Nakon sprovedenih metaanaliza utvrđeno je da umerene doze (7 mg/m<sup>2</sup> i manje) predstavljaju najbolji odnos koristi i rizika primene kanabisa (37). Najčešće prijavljena neželjena dejstva su sedacija i psihotropni simptomi, koji su blagi do umereni i brzo nestaju nakon prekida terapije. Trajna i fatalna neželjena dejstva nisu prijavljena.

Osim uticaja na mučninu i povraćanje, dobro su poznati efekti kanabisa i na apetit i telesnu težinu. Inhalatorna primena THC tokom 25 dana kod ljudi dovela je do značajnog porasta u unošenju kalorija i učestalosti uzimanja hrane u odnosu na placebo. Određivanjem nivoa endogenih agonista – anandamida i 2-arahidonil-glicerola utvrđeno je da uzdržavanje od jela povećava nivo anandamida i 2-arahidonil-glicerola u limbičkom delu velikog mozga, a u manjoj meri nivo 2-arahidonil-glicerola u hipotalamusu (38). Danas, mnogi stručnjaci smatraju da kanabinoidi i/ili modulacija endogenog kanabinoidnog sistema predstavlja novi terapijski pristup za lečenje mnogih drugih poremećaja GI trakta, uključujući inflamatornu bolest creva, funkcionalne bolesti creva, sekretorne dijareje, čir na želucu i karcinom debelog creva. Klinička ispitivanja u ovoj oblasti su trenutno u toku. Prekliničke studije pokazuju da aktivacija CB1 i CB2 receptora dovodi do suzbijanja gastrointestinalnog motiliteta, inhibicije crevne sekrecije, smanjenja refluksa kiseline i zaštite od upale, kao i do promocije epitelnih zarastanja rana u ljudskom tkivu nakon hirurških intervencija (39).

### **Terapija nesаницe, anksioznosti i depresije**

Pokazano je da primena THC u širokom rasponu doza kod zdravih ispitanika može da dovede do skraćanja vremena zaspivanja, produženja IV faze sna i skraćanja REM faze, ali bez karakterističnih „REM rebound“ efekata koji prate hroničnu terapiju hipnoticima (40). Pored THC, i kanabidiol u dozama 40–160 mg ispoljio je hipnotičko dejstvo kod 15 volontera koji pate od insomnije (41). Nabilon se pokazao kao efikasan anksiolitik i u kliničkim studijama. Primenjen tri puta dnevno po 1 mg doveo je do dramatičnog poboljšanja na Hamiltonovoj skali anksioznosti kod 20 pacijenata. Registrovana neželjena dejstva bila su suva usta, suve oči i pospanost (42). U drugoj studiji, u unakrsnom poređenju nabilona (1–2,5 mg dva puta dnevno) i placeba kod 11 anksioznih pacijenata,

zabeležena su ponovo značajna poboljšanja. Jedini klinički značajan negativni efekat bila je posturalna hipotenzija s vrtoglavicom i slabošću (43). U studiji sprovedenoj na 54 pacijenta obolela od karcinoma, THC dat peroralno tri puta dnevno u dozi 0,1 mg/kg ispoljio je anksiolitičko, ali i antidepresivno dejstvo, odnosno doveo je do blagog podizanja raspoloženja, bez neželjenih efekata na ličnost i emotivnu stabilnost (44).

### ***Terapija Alchajmerove bolesti***

Nedavno je otkriveno da kanabinoidi kao farmakološki aktivni principi, imaju važnu ulogu kod inflamatornih procesa povezanih sa Alchajmerovom bolešću. THC blokira enzim koji je odgovoran za agregaciju amiloidnih plakova, koji su primarni marker za Alchajmerovu bolest, i to efikasnije od odobrenih lekova donepezila i takrina (45). Takođe, utvrđeno je da kanabinoidi nude višestruki pristup za tretman Alchajmerove bolesti tako što će se pružiti neuroprotekcija i redukovati neuroinflamacija, dok se istovremeno povećava unutrašnji, odbrambeni mehanizam mozga, povećanjem koncentracije neurotrofina i unapređenjem neurogeneze (46).

### ***Terapija epilepsije***

Stare civilizacije u Africi, Kini, Grčkoj, Indiji i Rimu koristile su ulje kanabisa u lečenju epilepsije i drugih poremećaja. Savremena istraživanja su potvrdila da kanabinoidi ostvaruju antikonvulzivno dejstvo posredstvom CB1 receptora u mozgu (47). S obzirom na veliki broj neželjenih efekata konvencionalnih antiepileptika, pojedini pacijenti se opredeljuju za terapiju kanabisom iako su neophodne dodatne kliničke studije kako bi se potvrdila efikasnost aktivnih principa kanabisa u terapiji epilepsije (48).

### ***Terapija multiple skleroze***

Glavna odlika multiple skleroze jeste spastičnost mišića, cerebralna paraliza i oštećenje spinalnih živaca. Postojeća terapija za mišićnu spastičnost nije efikasna i ograničavajuća zbog prisutnih neželjenih efekata. Dodatna stanja koja prate ovo oboljenje su tremor, ataksija, anksioznost, depresija i inkontinencija. U XIX veku mnogi bolesnici su koristili marihuanu radi kupiranja bola, spazma mišića, grčeva u stomaku (49). Pacijenti koji su konzumirali marihuanu potvrdili su poboljšanje što se tiče spastičnosti i bola u mišićima tokom noći (91–98%), smanjenja depresije i anksioznosti, spazma pri hodanju, parestezije (80–89%), konstipacije (33%), gubitka pamćenja (31%). U poređenju sa placebo, THC je redukovao tremor i ataksiju kod većine pacijenata. Dozozavisna poboljšanja zapažena su i kod distonije, kod pacijenata

kojima je davan kanabidiol, 100–600 mg dnevno, u toku šest meseci. Od neželjenih efekata, koji su opisani kao „blagi“, javili su se hipotenzija, suvoća usta, sedacija i blaga glavobolja (50). Efikasnost kanabisa u tretmanu mišićnih spazama kod obolelih od multiple skleroze dobro je utvrđena, te je i prvi odobreni lek na bazi ove biljke (Sativex®) registrovan upravo za ovu indikaciju.

### ***Terapija poremećaja mokrenja***

Urinarna inkontinencija je posledica više patoloških uzroka, uključujući slabost sfinktera, i upalnih oboljenja, oštećenja nerava povezanih sa bolestima kao što su multipla skleroza i Parkinsonova bolest. Istraživači na Londonskom institutu za neurologiju ispitali su 2004. godine efekte ekstrakta kanabisa kod 15 pacijenata s naprednim stadijumom multiple skleroze. Rezultati su pokazali značajno smanjenje broja i težine urinarnih epizoda, frekvencije i noćurije (51). Ova istraživanja su potvrđena 2006. godine u multicentričnoj, placebo randomiziranoj studiji u kojoj je 630 pacijenata peroralno primalo ekstrakt kanabisa. Pokazano je da su pacijenti koji su konzumirali ekstrakt kanabisa imali manji broj nekontrolisanih epizoda mokrenja u periodu lečenja (52).

### ***Terapija hipertenzije***

Uočen je hipotenzivni uticaj kanabisa kod ljudi nakon sistemske primene. Novija istraživanja ukazuju da endokanabinoidni sastojci imaju ulogu u regulaciji krvnog pritiska, ali mehanizam delovanja još nije potpuno istražen. Studije na životinjama pokazale su da anandamid i drugi endokanabinoidi smanjuju kontraktilnost, odnosno imaju negativno inotropno delovanje na srce i normalizuju krvni pritisak. Kod životinja je aplikovanje kanabinoide pokazalo da izazivaju vazodilataciju, prolaznu bradikardiju, kao i smanjenje napredovanja ateroskleroze. Upotreba sintetskih kanabinoide takođe utiče na smanjenje krvnog pritiska kod životinja (53).

### ***Terapija glaukoma***

Istraživanja među volonterima potvrdila su da kanabinoidi uzeti peroralno, parenteralno ili inhalatno mogu prouzrokovati dozozavisno smanjenje intraokularnog pritiska. Delta-9-THC i 11-hidroksi-THC pokazali su se kao delotvorniji od kanabinola, dok je kanabidiol bez nekog značajnog efekta. Tokom multiplog doziranja moguć je razvoj tolerancije (54, 54). Lokalna primena THC u vidu kapi za oči, u koncentracijama od 0,05% i 0,1%, nije dovela do sniženja intraokularnog pritiska kod ljudi, što sugeriše da THC ispoljava sistemski mehanizam delovanja (56).

### ***Primena kanabisa u kozmetici***

Jedan od najčešće primenjivanih sastojaka u kozmetici, dobijen ceđenjem semena kanabisa jeste ulje kanabisa. Ulje kanabisa sadrži u tragovima THC, a mnogo više omega-3 i omega-6 masne kiseline koje služe kao odličan emolijent za proizvodnju šampona i kondicionera za kosu. Takođe se ulje kanabisa koristi kao eksfolijant, kao krem za negu oko očiju, maska u obliku gela, kao ovlaživač i serum. Sprovedene kliničke studije dokazale su da sastojci u ulju imaju antioksidativna svojstva, te se koriste kao antiaging sastojci (57, 58).

## **PUTEVI I NAČINI PRIMENE KANABISA**

### ***Inhalaciona primena***

Kada se pomisli na marihuanu, obično se misli na konzumiranje pušenjem cigareta kanabisa, džointa, lule ili bongu. Iako je ovo najpopularniji metod konzumacije on nije i najbezbedniji. U okviru inhaliranja kanabis se može primeniti putem vaporizatora i postoje brojni proizvodi koji olakšavaju primenu. Udisanjem dima kanabisa, većina kanabinoida ulazi u telo kroz pluća i odatle direktno u krvotok. Uprkos ovom direktnom prolasku, konzumacija kanabisa putem inhalacije ima najkraće dejstvo od svih načina primene. Ipak, treba naglasiti da više faktora utiče na početak efekta, a to su količina kanabinoida, količina i trajanje udisanja – načina pušenja i dosadašnje konzumiranje cigareta marihuane. Dugotrajna primena nije preporučena zbog oslobađanja toksičnih supstanci iz dima, kao što su ugljen monoksid i katran. Multiple naučne studije potvrdile su da je primena vaporizatora zdravija od tradicionalne primene koja podrazumeva pušenje marihuane. Prednosti vaporizatora su efikasnija ekstrakcija kanabisa, povećana izloženost kanabinoidima i smanjenje štetnih supstanci koje nastaju sagorevanjem kod pušenja (59).

### ***Peroralna primena***

Pod peroralnom primenom kanabisa podrazumeva se uzimanje kanabisa u vidu ulja ili kao hrana koja u sebi sadrži najčešće prah kanabisa, u vidu hleba, kolača i pogača. Da bi se kanabis, odnosno njegovi sastojci resorbovali i ispoljili dejstvo moraju se prvo osloboditi, a to se dešava zahvaljujući enzimima koji razlažu hranu bogatu kanabisom i oslobađaju aktivne sastojke. Zbog postepenog oslobađanja aktivnih sastojaka, ovaj vid konzumacije kanabisa ima najduže dejstvo. Faktori koji utiču na ispoljavanje efekta aktivnih sastojaka unetog kanabisa jesu prisustvo hrane u želucu, metabolizam i količina kanabisa u produktu (59).

### ***Sublingvalna primena***

U ustima i ispod jezika postoji veliki broj krvnih sudova koji takođe mogu apsorbovati kanabinoide. Početak delovanja je nešto kraći nego kod opšte peroralne primene. Lekoviti preparati mogu biti formulisani u obliku sublingvalnog spreja, pastila ili tinktura (60).

### ***Lokalna primena***

Kanabinoidi, kao i aktivni principi kod drugih lekova, mogu biti absorbovani preko kože. Primeri lokalnih preparata su kreme, balzami i flasteri, poput onih što se koriste kod pušača koji žele da smanje ili prestanu da konzumiraju cigarete. Jedna studija na malom broju ispitanika pokazala je da početak delovanja nakon lokalne primene kanabisa počinje posle nekoliko minuta i traje 1–2 sata, a ponekad i do 2 dana (61).

## **REGULATORNI ASPEKTI UPOTREBE KANABISA U MEDICINSKE SVRHE**

Pitanje legalizacije upotrebe kanabisa u medicinske svrhe kod nas je veoma aktuelno, ali je i predmet stručne i naučne debate imajući u vidu inicijative za legalizaciju koje uključuju i potrebu izmene aktuelnog zakona koji reguliše pitanja u vezi sa psihoaktivnim kontrolisanim supstancama. Regulatorni status primene kanabisa u medicinske svrhe je, u svetu, raznoliki. Na primer, u SAD je u 23 zemlje legalizovana upotreba marihuane u medicinske svrhe, pre svega za prevenciju i lečenje glaukoma, što potvrđuju sprovedena klinička ispitivanja. U Holandiji postojeća regulativa dozvoljava lekarima da propisuju na recept kanabis u medicinske svrhe, ali uprkos tome, lekari to čine veoma retko, verovatno zbog nedovoljnog znanja o delovanju kanabisa na određena stanja i bolesti. U Velikoj Britaniji je takođe udruženje koje zastupa ideju da upotreba marihuane u medicinske svrhe treba da se legalizuje, podnelo zahtev vladi i očekuje se rasprava o ovom pitanju. U Hrvatskoj postoje propisi koji omogućavaju uvoznicima i apotekama da nabave kanabis i izdaju ga pacijentima za određene indikacije. Indikacije za koje je dozvoljeno propisati lekove na bazi kanabisa su multipla skleroza, karcinomi, epilepsija i HIV. Lek može da propiše izabrani lekar, na beli – neponovljiv recept, a po preporuci lekara specijaliste. U BiH je komora magistara farmacije Federacije BiH za legalizaciju kanabisa u medicinske svrhe uputila inicijativu Ministarstvu civilnih poslova i Ministarstvu sigurnosti BiH. Očekuje se formiranje stručne grupe koja će razmotriti sve aspekte neophodnosti i bezbednosti primene kanabisa u medicinske svrhe. U Sloveniji je legalizovana upotreba kanabisa u medicinske svrhe tokom 2014.

godine. Do sada je primena kanabisa u medicinske svrhe legalizovana u 14 zemalja EU. Problem sporosti regulative verovatno leži u nedovoljnom poznavanju potencijala aktivnih sastojaka kanabisa, u nasleđenom strahu od moguće zloupotrebe i o nedovoljnom broju obrazovanog kadra koji svojim stručnim zalaganjem može da upozna širu i stručnu javnost o mogućnosti, prednostima, manama i bezbednosti primene aktivnih sastojaka kanabisa.

## LEKOVI NA BAZI KANABISA

Registrovano je nekoliko lekova koji sadrže aktivne principe iz kanabisa ili su dobijeni sintetskim putem. Istraživači su formulisali lekove koristeći model delovanja kanabinoida na mozak i kanabinoidne receptore, ali takve da deluju na drugačiji način nego marihuana (62).

Nabiximols (Sativex®), GW Pharmaceuticals – formulisan kao sprej za usta, pri čemu sadrži dva aktivna sastojka, THC (delta-9-tetrahidrokanabinol) i CBD (kannabidiol), indikovano je u terapiji neuropatskog bola i spastičnosti kod pacijenata sa multiplom sklerozom, kao i u terapiji umerenog ili jakog bola kod starijih pacijenata sa kancerom. Registrovan je 2010. godine u Velikoj Britaniji kao prvi lek proizveden na bazi kanabisa.

Dronabinol (Marinol®), Unimed Pharmaceuticals – sadrži sintetski delta-9-THC. Predložen je za upotrebu u medicini za sprečavanje nauzeje i povraćanja u toku hemoterapije, kao stimulator apetita kod pacijenta koji boluju od HIV i za analgeziju kod pacijenata sa multiplom sklerozom. Registrovala ga je FDA 1985. godine.

Nabilon (Cesamet®), Valeant Pharmaceuticals International – sadrži sintetski kanabinoid sličan THC. Predložen je za terapiju mučnine i povraćanje kod pacijenata sa odmaklim stadijumom karcinoma, kao i za terapiju neuropatskog bola. Iako ga je FDA registrovala 1985, na tržištu se nalazi od 2006. godine.

Dexanabinol, Solvay Pharmaceuticals – sadrži sintetičke, nepsihotropne kanabinoidne. Predložen je za upotrebu u medicini kao neuroprotektiv, za primenu nakon operacije srca, kod povrede mozga i u budućnosti kao antikancerski lek. U fazi je završavanja kliničkih ispitivanja.

CT-3 (ajulemična kiselina), Indevus Pharmaceuticals – sadrži sintetski dobijen potentniji analog od nepsihotaktivnog metabolita THC-11-kiseline. Predložen je za upotrebu u medicini za terapiju spastičnog i neuropatskog bola kod pacijenata obolelih od multiple skleroze, kao i za kupiranje bola zbog antiinflamatornog delovanja kod artritisa. U fazi je završavanja kliničkih ispitivanja.

Cannabinor, Pharmos – sadrži sintetisane aktivne sastojke koji se vezuju u mozgu za sekundarne kanabinoidne

receptore CB2. Predložen za upotrebu u medicini za terapiju hroničnog bola sa fokusom na neuropatski bol. U fazi je završavanja kliničkih ispitivanja.

HU-308, Pharmos – sadrži sintetisane aktivne sastojke koji se u mozgu vezuju za sekundarne kanabinoidne receptore CB2. Predložen je za upotrebu u medicini za terapiju hipertenzije i kao antiinflamatorni agens. U fazi je završavanja kliničkih ispitivanja.

HU-331, Cayman Chemicals – sadrži sintetisane aktivne sastojke, koji se vezuju za CB1 i CB2. Predložen je za upotrebu u medicini za terapiju poremećaja pamćenja, gubljenja težine, apetita, za analgeziju i kao antiinflamatorni agens. U fazi je završavanja kliničkih ispitivanja.

Rimonabant (Acomplia®), Sanofi-Aventis – sadrži sintetisane aktivne sastojke koji blokiraju endokanabinoidne da prodru u mozak, te je posledica toga supresija apetita. Korišćen je u terapiji gojaznosti, ali je povučen s tržišta zbog ozbiljnih neželjenih dejstava.

Taranabant (MK-0364), Merck – sadrži sintetisane aktivne sastojke koji blokiraju endokanabinoidne da prodru u mozak, te je posledica toga, supresija apetita. Predložen je za upotrebu u medicini za smanjenje apetita i terapiju gojaznosti. U fazi je završavanja kliničkih ispitivanja.

## ZAKLJUČAK

Kanabinoidi, aktivni principi kanabisa, predstavljaju značajnu grupu jedinjenja s potencijalno korisnom primenom u medicini i farmaciji. Na osnovu sveobuhvatne analize dostupne naučne literature može se zaključiti da postoje jasni dokazi da kanabis i njegovi sastojci imaju brojna lekovita svojstva, mada za neka od njih ne postoje urađene velike, kontrolisane kliničke studije koje su neophodne da bi ova jedinjenja mogla da se koriste u rutinskoj kliničkoj praksi.

## ZAHVALNOST

Ovaj rad je urađen u okviru projekta „Ispitivanje farmakodinamskih i toksikoloških efekata lekovitih biljaka gajenih na području Vojvodine“, broj 114-451-1105/2014-03, Pokrajinskog sekretarijata za nauku i tehnološki razvoj Autonomne Pokrajine Vojvodine.

## KONFLIKT INTERESA

Autori rada izjavljuju da ne postoji konflikt interesa i nemaju pozitivan stav prema određenom preparatu u odnosu na drugi, već su pojedini preparati pod zaštićenim nazivom navedeni kao što je napisano u originalnim istraživanjima.



## LITERATURA

1. Gorunović M, Lukić P. Farmakognozija. Beograd: Zavod za grafičku tehniku Tehnološko-metalurškog fakulteta, 2001.
2. Hempethics. Difference between industrial hemp and cannabis. (<http://hempethics.weebly.com/industrial-hemp-vs-cannabis.html>)
3. Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am J Bot* 2004; 91: 966–75.
4. Cannabis News Center. What's the difference between hash and weed? (<http://www.cannabisnewscenter.com/whats-the-difference-between-hash-and-weed>).
5. Turner CE, Elsohly MA, Boeren EG. Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. *J Nat Prod* 1980; 43: 169–234.
6. Ross S, ElSohly MA. Constituents of Cannabis sativa L. *Zagazig J Pharm Sci* 1995; 4: 1–10.
7. ElSohly MA, El-Ferally FS, Turner CE. Isolation and characterization of (-)-cannabitol and (-)-10-ethoxy-9-hydroxy- $\Delta$ 6a(10a)-tetrahydrocannabinol: two new cannabinoids from Cannabis sativa L. extract. *Lloydia* 1977; 40: 275–80.
8. Callaway JC. Hempseed as a nutritional resource: an overview. *Euphytica* 2004; 140: 65–72.
9. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 107–15.
10. Mikuriya TH. Marijuana in medicine: past, present and future. *Calif Med* 1969; 110: 34–40.
11. Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology and therapeutic potential. London: Routledge, 2002.
12. GW Pharmaceuticals. Sativex. ([www.gwpharm.com/Sativex.aspx](http://www.gwpharm.com/Sativex.aspx))
13. Ashton H. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 101–6.
14. Devane WA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605–13.
15. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61–5.
16. Pertwee RG. Pharmacological, physiological and clinical implications of the discovery of cannabinoid receptors. *Biochem Soc Trans* 1998; 26: 267–72.
17. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997; 276: 2048–50.
18. Hall W, Solowij N, Lemon J. National Drug and Alcohol Research Centre. The health and psychological consequences of cannabis use. Australia: National Drug Strategy Monograph Series No. 25, 1994.
19. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998; 352: 1611–6.
20. Jones RT. Cannabis tolerance and dependence. In: Felir KO, Kalant H, eds. Cannabis and Health Hazards. Toronto: Addiction Research Foundation, 1983: 617–89.
21. Kouri EM, Pope HG, Lukas SE. Changes in aggressive behaviour during withdrawal from long-term marijuana use. *Psychopharmacology* 1999; 143: 302–8.
22. Paton WDM, Pertwee RG. The pharmacology of cannabis in animals. In: Mechoulam R, ed. Marijuana: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects. London: Academic Press, 1973: 191–285.
23. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008; 9: 506–21.
24. Ware MA, Wang T, Shapiro S, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010; 182: 694–701.
25. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 167–79.
26. Vivian JA, Kishioka S, Butelman ER, Broadbear J, Lee KO, Woods JH. Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in rhesus monkeys: antagonist effects of SR 141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 697–703.
27. Welch SP, Stevens DL. Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone, and in combination with morphine, in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 10–8.
28. Reche I, Fuentes JA, Ruiz-Gayo M. Potentiation of delta 9-tetrahydrocannabinol-induced analgesia by morphine in mice: involvement of mu- and kappa-opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 1996; 318: 11–6.
29. Smith FL, Cichewicz D, Martin ZL, Welch SP. The enhancement of morphine antinociception in mice by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60: 559–66.
30. Appendino G, Gibbons S, Giana A, et al. Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study. *J Nat Prod* 2008; 71: 1427–30.
31. Molina PE, Winsauer P, Zhang P, et al. Cannabinoid administration attenuates the progression of simian immunodeficiency virus. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27: 585–92.
32. Sylvestre DL, Clements BJ, Malibu Y. Cannabis use improves retention and virological outcomes in patients treated for hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1057–63.



33. Gabbay E, Avraham Y, Ilan Y, Israeli E, Berry EM. Endocannabinoids and liver disease – review. *Liver Int* 2005; 25: 921–6.
34. Sallan S, Zinberg N, Frei E. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in prevention of vomiting associated with cancer chemotherapy. *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 1975; 16: 150S.
35. Cunningham D, Bradley CJ, Forrest GJ, et al. A randomized trial of oral nabilone and prochlorperazine compared to intravenous metoclopramide and dexamethasone in the treatment of nausea and vomiting induced by chemotherapy regimens containing cisplatin or cisplatin analogues. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 685–9.
36. Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci.* 1995; 56(23–24): 2097–102.
37. Plasse TF, Groter RW, Krasnow SH, et al. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 695–700.
38. Hollister LE. Hunger and appetite after single doses of marijuana, alcohol, and dextroamphetamine. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 44–9.
39. Massa F, Monory K. Endocannabinoids and the gastrointestinal tract. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 47–57.
40. Schierenbeck T, Riemann D, Berger M, Hornyak M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 381–9.
41. Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 417S–427S.
42. Fabre LF, McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 377S–382S.
43. Ilaria RL, Thornby JI, Fann WE. Nabilone, a cannabinol derivative, in the treatment of anxiety neuroses. *Curr Ther Res* 1981; 29: 943–9.
44. Butler JR, Peek LA, Regelson W, Moore MM, Lubin LA. Treatment effects of delta-9-THC in an advanced cancer population. In: Cohen S, Stillman RC. *The Therapeutic Potential of Marijuana*. Springer, 1976: 313–28.
45. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE, et al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol Pharm* 2006; 3: 773–7.
46. Campbell VA, Gowran A. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids? *Br J Pharmacol* 2007; 152: 655–62.
47. Wallace MJ, Wiley JL, Martin BR, DeLorenzo RJ. Assessment of the role of CB1 receptors in cannabinoid anticonvulsant effects. *Eur J Pharmacol* 2001; 428: 51–7.
48. Gross DW, Hamm J, Ashworth NL, Quigley D. Marijuana use and epilepsy: prevalence in patients of a tertiary care epilepsy center. *Neurology* 2004; 62: 2095–7.
49. Clark AJ, Ware MA, Yazer E, Murray TJ, Lynch ME. Patterns of cannabis use among patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 2098–100.
50. Clifford DB. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983; 13: 669–71.
51. Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 425–33.
52. Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17: 636–41.
53. Bátkai S, Mukhopadhyay P, Harvey-White J, Kechrid R, Pacher P, Kunos G. Endocannabinoids acting at CB1 receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1689–95.
54. Hepler RS, Frank IM, Petrus R. The ocular effects of marijuana smoking. In: Braude MC, Szara S, eds. *The Pharmacology of Marijuana*. New York: Raven Press, 1976.
55. Perez-Reyes M, Wagner D, Wall ME, et al. Intravenous administration of cannabinoids and intraocular pressure. In: Braude MC, Szara S, eds. *The Pharmacology of Marijuana*. New York: Raven Press, 1976.
56. Merritt JC, Perry DD, Russell DN, Jones BF. Topical delta-9-tetrahydrocannabinol and aqueous dynamics in glaucoma. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 467–71.
57. Roulac JW. *Industrial hemp: practical products—paper to fabric to cosmetics*. New Zealand: HempTech, 1995.
58. Vogl CR, Mölleken H, Lissek-Wolf G, Surböck A, Kobert J. Hemp (*Cannabis sativa* L.) as a resource for green cosmetics: Yield of seed and fatty acid compositions of 20 varieties under the growing conditions of organic farming in Austria. *J Ind Hemp* 2004; 9: 51–68.
59. Lemberger L, Weiss JL, Watanabe AM, Galanter IM, Wyatt RJ, Cardon PV. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Temporal correlation of the psychologic effects and blood levels after various routes of administration. *N Engl J Med* 1972; 286: 685–8.
60. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma* 2006; 15: 349–53.
61. United Patients Group. Ways to consume medical cannabis. (<http://www.unitedpatientsgroup.com/resources/methods-of-consumption>)