

*MANUALIA UNIVERSITATIS STUDIORUM ZAGRABIENSIS*  
UDŽBENICI SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

Zoran Lončar, Milica Katić, Vesna Jureša i suradnici

**PALIJATIVNA SKRB U ZAJEDNICI**

---

MEDICINSKA NAKLADA, ZAGREB  
BIBLIOTEKA SVEUČILIŠNI UDŽBENICI I PRIRUČNICI

Zoran Lončar, Milica Katić, Vesna Jureša i suradnici

**PALIJATIVNA SKRB U ZAJEDNICI**

---

### **Stručni urednici**

doc. prim. dr. sc. Zoran Lončar, dr. med.

prof. prim. dr. sc. Milica Katić, dr. med.

prof. prim. dr. sc. Vesna Jureša, dr. med.

### **Recenzenti**

akademik Zvonko Kusić

prof. dr. sc. Mladen Havelka

prof. dr. sc. Igor Švab

CIP zapis je dostupan u računalnome katalogu  
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod brojem 000997297  
ISBN 978-953-176-816-0



---

Odlukom Senata Sveučilišta u Zagrebu: Klasa: 032-01/18-01/4; ur. broj: 380-061/117-18-2, na sjednici održanoj 27. veljače 2018. godine odobreno je korištenje naziva sveučilišni priručnik (*Manualia universitatis studiorum Zagrabiensis*).

---

© Medicinska naklada, Zagreb, 2018.

Nijedan dio ove knjige ne smije se umnožavati niti reproducirati u bilo kojem obliku ili na bilo koji način, elektronički ili mehanički, uključujući fotokopiranje, osim za kratke citate, bez nakladnikova pismenog dopuštenja.

Zoran Lončar, Milica Katić, Vesna Jureša  
i suradnici

# PALIJATIVNA SKRB U ZAJEDNICI



MEDICINSKA  
NAKLADA

Zagreb, 2018.

# 14. POGLAVLJE

---

## OPRAVDANOST PRIMJENE INDIJSKE KONOPLJE

Željšan Maleš, Mirza Bojić

### 14.1.

#### UVOD

Pitanje medicinske primjene indijske konoplje posljednjih godina zaokuplja pozornost i zdravstvene i šire javnosti. U medijima se stječe dojam da je indijska konoplja univerzalni lijek koji pomaže svima koji nemaju alternativu standardnoj terapiji. Stoga je u ovom radu prikazan pregled klinički potvrđenih indikacija, kliničkih ispitivanja za nove indikacije i onih za koje se pokazalo da je primjena indijske konoplje neopravdana, a sve s ciljem svrsishodne primjene indijske konoplje na temelju trenutno dokazanih spoznaja medicine i farmacije. Indijska konoplja (lat. *Cannabis sativa L. subsp. indica (Lam.)*) jednogodišnja je zeljasta biljka visoka 1 – 2,5 m. Iako su ljekovita svojstva indijske konoplje, odnosno marihuane, poznata stoljećima, zabrinutost zbog zlouporabe rezultirala je njezinom zakonskom zabranom u većini država još tridesetih godina prošlog stoljeća. U američkom izdanju farmakopeje zadržala se sve do 1944. godine nakon čega se njezin potencijalni blagotvorni učinak na zdravlje nije spominjao. Američki institut za medicinu tako je tek 1999. godine proveo prvo sustavno ispitivanje o utjecaju indijske konoplje na ljudsko zdravlje ispitujući mogućnosti njezine uporabe u medicinske svrhe. Istraživanje je pokazalo da kanabinoidi, ponajprije  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol (THC), imaju stvaran učinak na ublažavanje bola, poboljšanje teka, kontrolu mučnine i povraćanja te se zbog tog razloga mogu primijeniti kod pacijenata na kemoterapiji i u osoba oboljelih od AIDS-a. Terapijski potencijal kanabinoida stoga predstavlja liječenje mučnine i povraćanja kod kemoterapije za pacijente s karcinomom, porast teka kod oboljelih od AIDS-a i ublažavanje bola u oboljelih od multiple skleroze (1). Obradene indikacije i istraživanja navedeni su u tablici 14-1.

Tablica 14-1. Klinička ispitivanja djelotvornosti indijske konoplje kod različitih bolesti

Indikacija	Istraživanje	Broj sudionika	Zaključak
Mučnina i povraćanje	Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting; quantitative systematic review	1138	Kanabinoidi učinkovitiji od placeba i tradicionalnih antiemetika
	Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis	1771	Prestanak povraćanja u 47 % pacijenata
	Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard anti-emetic therapy	36	THC smanjio mučninu u 23 od 36 pacijenta
	Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol. Compared with placebo and prochlorperazine in chemotherapy-associated nausea and emesis	55	Do gubitka mučnine došlo u 40 od 55 pacijenata
	Istraživanje farmaceutske tvrtke Banner Pharmacaps	454	Potpuni prestanak povraćanja i mučnine u 36 % pacijenata
Gubitak teka	Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia	469	Dronabinol manje uspješno stimulira tek u odnosu na megestrol-acetat
	The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS	-	Djelotvornost dronabinola upitna
	Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood	30	THC povećao tek u većine ispitanika
	Dronabinol, a possible new therapeutic option in patients with COPD and pulmonary cachexia	18	Dronabinol uzrokovao povećan tek kod većine ispitanika
	Istraživanje farmaceutske tvrtke Banner Pharmacaps	139	Dronabinol uspješno povećao tek tijekom šest tjedana u 46 od 91 pacijenta
Neuropatski bol	Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial	125	Sativex pokazuje znatan analgetički učinak
	Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis	58	Povoljan učinak Sativexa na ublažavanje bola u pacijenata s reumatskim artritisom
	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	177	Kombinacija CBD-a i THC-a vrlo je učinkovita u ublažavanju bola u pacijenata oboljelih od karcinoma
	Low dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain	39	Inhalat indijske konoplje djeluje analgetički pri malim dozama
	Comparison of the analgesic effects of dronabinol and smoked marijuana in daily marijuana smokers	30	Dronabinol je učinkovitiji analgetik od primjene marihuane pušenjem

Tablica 14-1. Klinička ispitivanja djelotvornosti indijske konoplje kod različitih bolesti (nastavak)

Indikacija	Istraživanje	Broj sudionika	Zaključak
Epilepsija	CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience.	74	Pozitivna promjena u 89 % pacijenata
	Epidiolex (Cannabidiol) in Treatment Resistant Epilepsy	137	Epidiolex smanjuje učestalost i intenzitet epileptičkih napadaja
	Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome	117	CBD-om obogaćena indijska konoplja izazvala je pozitivne promjene u 85 % pacijenata

Izvor: Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:495-501.

## 14.2. MUČNINA I POVRAĆANJE

Osim pozitivnog učinka na tumorske stanice, kemoterapija djeluje i na pojedine zdrave stanice pa su neželjena djelovanja neizbježna. Mučnina i povraćanje pojavljuju se u čak tri četvrtine pacijenata koji primaju kemoterapiju te tako predstavljaju najčešće nuspojave takve vrste terapije, negativno utječući na pacijentovu cjelokupnu kvalitetu života. Osim toga, te nuspojave utječu i na pacijentovo stajalište u vezi s kemoterapijom, često smanjujući njegovu spremnost pridržavanja liječničkog plana i uputa, što može imati kobne posljedice za uspješnost terapije, a time i za pacijentovo zdravlje. Mučnina i povraćanje mogu dovesti i do pothranjenosti i anoreksije, ali i do depresije, anksioznosti i osjećaja bespomoćnosti (2).

Mučnina i povraćanje posljedica su stimulacije centra za povraćanje od strane tzv. kemoreceptorske „okidačke zone“ (engl. *chemoreceptor trigger zone* – CTZ), koja pak prima signale iz sustavne cirkulacije, gastrointestinalnog sustava,

ali i viših centara mozga. Iako se čini da je mehanizam koji ih uzrokuje zapravo jednak, ti simptomi mogu se pojavljivati i pojedinačno, tj. povraćanje ne mora biti popraćeno osjećajem mučnine i obrnuto. Mnogo se više zna o samom neurokemijskom mehanizmu povraćanja, ponajprije zato što za mučninu ne postoji objektivna i lako mjerljiva veličina kojom bi se utvrdila pa se njezino određivanje svodi na subjektivan doživljaj pacijenta. Sam centar za povraćanje nalazi se u produženoj moždini koja čini spoj kralježnične moždine i mozga, a pod kontrolom je mnogobrojnih neurotransmitora: serotoninina, dopamina, acetilkolina, GABA-e, ali i kanabinoida (2).

Do povraćanja kod kemoterapije dolazi zbog vezanja primijenjenog citostatika ili njegova u organizmu nastalog metabolita za receptor senzorne stanice, čiji se signali preusmjeruju do CTZ-a. Za razliku od pravih emetika, koji djeluju trenutačno, povraćanje se kao posljedica kemoterapije pojavljuje s određenim odmakom od nekoliko minuta ili sati, ovisno o primijenjenom citostatiku. Ta-

kođer, određeni citostatici, poput cisplatin, gotovo uvijek uzrokuju povraćanje, a neki lijekovi tu nuspojavu izazivaju u malog postotka pacijenata (2).

Premda su se prvotno protiv mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom propisivali antagonisti 5-HT<sub>3</sub> receptora, uskoro je na navedene nuspojave uočen povoljan učinak kanabinoida, ponajprije THC-a. Stoga je primjena kanabinoida za ublažavanje mučnine i povraćanja 1986. godine odobrena od američke Agencije za hranu i lijekove (FDA). Danas su na američkom tržištu prisutna dva sintetička kanabinoida koji se primjenjuju u spomenute svrhe: dronabinol (Marinol®) te nabilon (Cesamet®). Kao i svi kanabinoidi, ti lijekovi imaju kompleksan utjecaj na središnji živčani sustav, pa tako i na centar za povraćanje, te dovode do prestanka povraćanja i smanjenja mučnine. Kanabinoidi se mogu vezati na mnogobrojne receptore kontrolnih točaka za povraćanje i mučninu, od onih u mozgu do onih u gastrointestinalnom traktu, što omogućuje njihovo modulacijsko djelovanje na pojavu spomenutih simptoma. Vezanjem za kanabinoidne receptore tipa CB<sub>1</sub> u središnjem, odnosno CB<sub>2</sub> u perifernom živčanom sustavu, kanabinoidi utječu na sve neurotransmitore koji imaju ulogu u izazivanju povraćanja. CB<sub>1</sub> receptori posebno su rasprostranjeni upravo u područjima odgovornim za povraćanje: kemoreceptorskoj „okidačkoj zoni“, ali i u nucleus tractus solitariusu produžene moždine, pa je tako utjecaj kanabinoida na povraćanje vrlo izražen. Na razini stanice kanabinoidi djeluju tako da inhibiraju lučenje presi-

naptičkih neurotransmitora, ili u stanicama lumena crijeva ili pak u aferentnim dijelovima vagusa, rezultirajući smanjenom stimulacijom za povraćanjem (1).

Klinička ispitivanja o učinku kanabinoida na smanjenje mučnine i povraćanja u pacijenata koji primaju kemoterapiju mnogobrojna su, ali često nedovoljno kvalitetna. Ipak, većina ih pokazuje pozitivan učinak kanabinoida. Sustavna kvantitativna istraživanja iz 2001. godine (3) obuhvatila su 30 kontroliranih ispitivanja i ukupno 1138 pacijenata, sa zaključkom da su kanabinoidi općenito učinkovitiji od placeba i tradicionalnih antiemetika te da ih pacijenti vrlo dobro podnose. Primjenom kanabinoida na 100 pacijenata u 16 pacijenta neće doći do nuspojava, a primjenom tradicionalnih antiemetika do njih bi došlo (3).

Whiting i sur. (4) 2015. godine proveli su sustavno istraživanje koje je obuhvatilo 28 relevantnih kliničkih ispitivanja iz razdoblja 1975. – 1991. uz sudjelovanje ukupno 1771 pacijenata. Istraživanje je pokazalo da su kanabinoidi doveli do prestanka povraćanja u 47 % pacijenata, a placebo je bio odgovoran za 20 % prestanka te nuspojave. No zaključci većine istraživanja uglavnom ističu potrebu za dodatnim, još preciznijim kliničkim istraživanjima (3, 4). U kliničkim ispitivanjima na temelju kojih je FDA odobrio njegovu primjenu dronabinol je rezultirao potpunim prestankom povraćanja i mučnine u 36 % od ukupno 454 pacijenta. Djelomično ublažavanje simptoma osjetilo je dodatnih 32 % pacijenata, a u preostalih pacijenata dronabinol nije imao nikakav

učinak. Veće doze dronabinola ne povećavaju pozitivan učinak, nego uzrokuju češće i intenzivnije nuspojave (5).

### 14.3. GUBITAK TEKA

Gubitak teka, tzv. anoreksija, i neželjeni gubitak tjelesne mase čest su znak malignih bolesti poput karcinoma ili AIDS-a. Ovisno o vrsti karcinoma, od 50 do 80 % pacijenata razvit će kaheksiju – nevoljni gubitak tjelesne mase, više od 5 % u šest mjeseci ili kombinaciju gubitka tjelesne mase većeg od 2 % s niskim indeksom tjelesne mase. Sindrom tumorske anoreksije – kaheksije definira se kao višezročni sindrom kombinacije anoreksije i kaheksije čije su značajke gubitak teka uz progresivan gubitak tjelesne mase te funkcionalno propadanje staničja, a sve uz nemogućnost da se pojačanim hranjenjem postigne povećanje tjelesne mase. Specifične biokemijske i metaboličke promjene u bolesnika s karcinomom dovode do mršavljenja i oštećuju nutritivno stanje bolesnika unatoč pojačanoj prehrani. Budući da do gubitka mase dolazi na račun ne samo masnog staničja nego i skeletnih mišića, u pacijenta se pojavljuje opća slabost koja dovodi do slabijeg odgovora na kemoterapiju i posljedično do veće smrtnosti (6).

Temeljni uzrok kaheksije nije ni anoreksija ni smanjen unos kalorija, nego složeno metaboličko stanje u čijoj je osnovi hiperkatabolizam – stanje u kojem se smanjuje sinteza, a povećava razgradnja proteina u organizmu. Hiperkatabolizam posreduju pojedini citokini, po-

sebno interleukin-6 i TNF- $\alpha$ , koje luče i maligne i zdrave stanice. Naime, citokini se iz stanice domaćina luče kao odgovor na malignu bolest te su s proinflamatornim i prokataboličkim citokinima tumora odgovorni za degradaciju skeletnih mišića i masnog staničja. Zbog povišene ekspresije citokina hipotalamus stimulira metaboličke puteve koji podupiru anoreksiju, a inhibira one koji podupiru osjećaj teka. U takvu poremećenom metabolizmu organizam se za dobivanje energije više ne koristi samo slobodnim masnim kiselinama iz masnog staničja nego energiju dobiva i iz bjelančevina, uzrokujući smanjenje mišićne mase (6).

Od davnina je poznato blagotvorno djelovanje indijske konoplje na tek, a nedavno je i dokazano otkrićem važne uloge kanabinoidnih receptora CB<sub>1</sub> u kontroli teka i održavanju tjelesne mase. Russo i sur. (7) svojim istraživanjem ukazali su na povezanost nukleotidnog polimorfizma gena CBN1, gena koji kodira receptor CB<sub>1</sub>, s pojavom pretilosti. Iako se standardna terapija za tumorsku kaheksiju temelji na povećanju teka primjenom polusintetičkog progesterona megestrol-acetata, za tu uporabu, kao i za ublaživanje mučnine i povraćanja, odobren je i dronabinol.

Opsežno istraživanje iz 2002. godine obuhvatilo je 469 pacijenta te usporedilo utjecaj megestrol-acetata i dronabinola na tek ispitanika. Skupina ispitanika kojoj je davan megestrol osjetila je bolji učinak na povećanje teka od ispitanika koji su uzimali dronabinol: megestrol je uspješno povećao tek kod 75 % ispitanika, a dronabinol je takav učinak izazvao u 49 % ispitanika (8). U kliničkom ispi-



tivanju na temelju kojeg je FDA odobrio njegovu uporabu dronabinol je uspješno povećao tek tijekom šest tjedana u 46 od 91 pacijenta (5). Sustavnim istraživanjem iz 2013. godine pokazano je da nema čvrstog dokaza djelotvornosti dronabinola te da su sva istraživanja provedena na premalom broju pacijenata u prekratkome vremenu za nepobitne dokaze njegove učinkovitosti (9).

Pravilno doziranje problem je pacijentima koji uzimaju dronabinol. Zato neki pacijenti daju prednost pušenju marihuane u odnosu na uzimanje kapsula. Tako jednostavnije doziraju THC potreban za stimulaciju teka a da ne dođe do nuspojava. Unatoč tome, neka opsežnija ispitivanja utjecaja pušenja marihuane na povećanje teka i tjelesne mase nisu provedena. Istraživanje iz 2006. uspoređivalo je utjecaj ekstrakta marihuane, dronabinola i placeba na 164 pacijenta i pokazalo da nema bitne razlike u stimulaciji teka (10).

#### 14.4. BOL KOD MULTIPLE SKLEROZE

Multipla skleroza kronična je autoimunska bolest središnjeg živčanog sustava karakterizirana razaranjem mijeliniziranih aksona te popraćena mnogim neugodnim simptomima kao što je nemogućnost hodanja nakon duljeg razdoblja. Bolest je vrlo česta u svijetu, a najčešće se pojavljuje između dvadesete i četrdeset pete godine života. Jedan je od najčešćih simptoma bol neuropatske prirode koji može biti smješten svugdje po tijelu, znatno smanjujući život-

ni standard pacijenata. Trenutačna je terapija imunomodulacijska ili simptomatska, a pravog lijeka protiv multiple skleroze još uvijek nema (11).

Kao prvi izbor za terapiju najčešće se uzima glatiramer-acetat (Copaxone®), kopolimerna polipeptidna mješavina nekoliko aminokiselina, a predstavlja sintetički analog mijelina koji znatno usporava razvoj bolesti. Ipak, intolerancija na glatiramer-acetat nije rijetkost, stoga se primjenjuju i  $\beta$ -interferoni, citokini koji pokazuju protuupalno djelovanje te smanjuju učestalost i intenzitet relapsa i do trećine. Ipak, primjena interferona nosi rizik od pojave leukopenije, oštećenja jetre, disfunkcije štitnjače te depresije. Stoga je tijekom terapije potrebno stalno praćenje razine alanin i aspartat aminotransferaza (ALT i AST), kao i ukupnog broja leukocita (11).

Nakon otkrića endokannabinoidnog sustava dokazano je da agonisti kannabinoidnih receptora među kojima su i fitokannabinoidi  $\Delta^9$ -tetrahidrokannabinol i kanabidiol (CBD), djeluju antinociceptivno i na središnjoj i na perifernoj razini živčanog sustava, i to prilikom akutnih, ali i kroničnih bolnih epizoda. Rezultat toga je i odobrenje nabixsimola (Sativex®), alkoholnog ekstrakta indijske konoplje u omjeru CBD-a i THC-a 1 : 1, za simptomatsko liječenje bola u pacijentima oboljelih od multiple skleroze (12). No nabixsimol je i danas dostupan u samo nekoliko zemalja.

Fiziološki gledano, razlog je jednostavan. Kannabinoidni receptori prisutni su duž cijelog živčanog sustava i sparni su s proteinom G. Vežanje liganada (npr. THC-a) za receptor CB<sub>1</sub> rezultira inhi-

bicijom adenilat ciklaze što smanjuje koncentraciju cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) te dolazi i do inhibicije naponski aktiviranih kalcijevih kanala; time se smanjuje vodljivost kalcijevih iona, a povećana je vodljivost kalija te aktivnost mitogenima aktivirane proteinske kinaze. To rezultira općom depolarizacijom membrane i dovodi do potiskivanja nociceptivne preosjetljivosti jer takva blokada kanala onemogućuje otpuštanje neurotransmitora acetilkolina, norepinefrina,  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline (GABA), glicina, dopamina, serotonina i kolecistokinina (CCK). Treba napomenuti da receptor CB<sub>2</sub> smanjuje i koncentraciju cAMP-a, ali ne utječe na ionsku vodljivost (13).

U svrhu dokazivanja pozitivnog učinka kanabinoida na neuropatski bol kod multiple skleroze provedena su mnogobrojna istraživanja koja su pokazala dobre rezultate. Godine 2007. na uzorku od 125 pacijenata s neuropatskim bolovima raznolike prirode tijekom pet tjedana provedeno je ispitivanje učinkovitosti nabixsimola koje je pokazalo važne rezultate na pacijentov doživljaj bola, ali uz sedativne i gastrointestinalne nuspojave. Čak 18 % pacijenata liječenih Sativexom bilo je prisiljeno prekinuti terapiju, naspram svega 3 % pacijenata koji su uzimali placebo (14). Sativex je pokazao pozitivan rezultat u 58 pacijenata oboljelih od reumatskog artritisa – primijećen je napredak u kretanju, smanjenje bola i kvalitetniji san kod nabixsimolom liječene skupine (15). Johnson i sur. (16) dokazali su i pozitivan analgetički učinak kanabionida u pacijenata u uznapredovalim faza-

ma karcinoma. Tijekom dvotjednog ispitivanja pacijenti su bili podijeljeni u tri skupine od kojih je jedna bila kontrolna, a od drugih dviju jedna je bila podvrgnuta liječenju ekstraktom THC-a, a druga ekstraktom smjese THC-a i CBD-a. Rezultat je zanimljiv, pokazao je iznimnu analgetičku učinkovitost smjese, ali ne i čistog THC-a.

Inhalat indijske konoplje primijenjen je u istraživanju 2013. godine koje je provedeno na 39 pacijenata i pokazalo je dobar analgetički učinak već pri niskim dozama (1,29-postotni inhalat), uz dobro podnošenje neuroloških nuspojava koje su trajale maksimalno dva sata nakon inhalacije. Dapače, srednje doze (3,49-postotni inhalat) nisu pokazale jači analgetički učinak od niskih (17).

Na zdravoj populaciji uspoređen je analgetički učinak kanabinoida primijenjenih kao dronabinol te kao cigareta marihuane. Dokazana je podjednaka učinkovitost, ali oralno uzet dronabinol rezultira duljim analgetičkim djelovanjem (18).

## 14.5.

### EPILEPTIČKI NAPADAJI KOD DRAVETOVA SINDROMA

Dravetov sindrom predstavlja tešku epileptičku encefalopatiju koja se razvija u djece već u prvoj godini života. Bolest pogađa jedno rođeno dijete na njih 20000 – 40000, a prvi napadaji, uglavnom popraćeni vrućicom, pojavljuju se između petog i osmog mjeseca života. U drugoj godini života pojavljuju se i ostale poteškoće, uglavnom okarakterizirane kao različiti oblici kognitivnih i mo-

tornih disfunkcija. Česti su i problemi sa spavanjem, a najgora moguća posljedica bolesti jest smrt (SUDEP, iznenadna neočekivana smrt u epilepsiji). Pretpostavlja se da je bolest rezultat mutacije na *SECN1A* genu (19).

Dravetov sindrom velik je izazov za liječenje jer je jedan od epileptičkih sindroma s najčešćom otpornošću na antiepileptike. Lijekovi prve linije jesu natrijev valproat, klobazam i benzodiazepin, no često je njihov učinak nedostatan. Stoga je česta i uporaba levetiracetama, topiramata te kalijeva bromida. Jednom od najboljih terapijskih kombinacija pokazala se stiripentola s valproatom ili klobazamom. Stiripentolska inhibicija enzima citokroma P450 rezultira jakim nuspojavama gubitka teka i nesanice. Antiepileptike poput fenitoina, lamotrigina i karbamazepina treba izbjegavati jer mogu pogoršati epileptičke napadaje. U slučaju izostanka odgovora na antiepileptike preporučuje se ketogena dijeta.

Zbog nedovoljno učinkovite konvencionalne farmakoterapije pojavljuje se težnja za primjenom alternativnih metoda ublaživanja i smanjenja učestalosti napadaja. Primjena indijske konoplje u antiepileptičke svrhe sve je češća. Iako nema točnih znanstvenih činjenica o fiziologiji antiepileptičkog učinka indijske konoplje, CBD pokazuje antiepileptička svojstva i nikakav neurotoksični učinak. Pretpostavka je da su blokada kalcijevih i aktivacija kalijevih kanala zbog vezanja fitokanabinoida za endokanabinoidne receptore razlog ublaživanja napadaja u pacijenata. Budući da je afinitet CBD-a za endokanabinoidne receptore vrlo nizak, smatra se da je za učinak odgo-

vorno sinergističko djelovanje THC-a i CBD-a. Poznato je i da CBD djeluje kao inhibitor CYP2C19 enzima, koji sudjeluje u metabolizmu velikog broja lijekova, između ostalog i benzodiazepina i klobazama. Inhibicijsko djelovanje CBD-a moglo bi pojačati djelovanje konvencionalnih antiepileptika (20). Na tržištu se danas nalazi čisti CBD pod nazivom Epidiolex®, razvijen u farmaceutskoj tvrtki GW Pharmaceuticals upravo za terapiju Dravetova sindroma. U svrhu dokazivanja djelotvornosti kanabinoida na smanjenje epileptičkih napadaja provedena su mnogobrojna ispitivanja, ali znanstvena zajednica ne može ih ocijeniti kvalitetnima za postavljanje univerzalnog stajališta o konoplji kao antiepileptiku (20). Zanimljivo istraživanje provedeno je 2014. u Izraelu, a uključilo je 74 maloljetna pacijenata koji su prethodno pokazali otpornost na više od sedam antiepileptika te se zatim uspješno podvrgli ketogenoj dijeti. Kao sljedeći lijek dana im je smjesa CBD-a i THC-a otopljena u maslinovu ulju u omjeru 20 : 1; u čak 89 % djece pokazale su se pozitivne promjene. Nedostatak je istraživanja što ishodi terapije nisu strogo kontrolirani, nego su utemeljeni na informacijama roditelja, a vrijeme liječenja promjenljivo je; u prosjeku šest mjeseci (21).

Devinsky i sur. (22) 2015. godine proveli su istraživanje primjenjujući Epidiolex® na uzorku od 214 pacijenata oboljelih od Dravetova i Lennox-Gastautova sindroma otpornih na terapiju antiepilepticima. Svih 12 tjedana 137 pacijenata primjenjivalo je terapiju pa su uzeti u procjenu učinkovitosti, koja

je pokazala 46-postotno smanjenje epileptičkih napadaja, a u pacijenata s Dravetovim sindromom iznosila je 51 %. Zbog nuspojave nesаницe, dijareje, umora i smanjenog teka 4 % pacijenata bilo je prisiljeno prestati s terapijom.

Hussain i sur. (23) analizirali su ishode nakon šestomjesečne terapije CBD-om obogaćenim indijskom konopljom kojoj je bilo podvrgnuto 117 djece s različitim oblicima epilepsije. U čak 85 % pacijenata pokazalo se smanjenje učestalosti i intenziteta epileptičkih napadaja, a 14 % pacijenata na kraju liječenja nije imalo epileptičke smetnje.

Većina navedenih istraživanja nije bila slijepa i sva su utemeljena na roditeljskim dojavama o ishodima liječenja. Zaključak je da osim što nam nedostaje farmakoloških saznanja o antiepileptičkom učinku indijske konoplje, postoji potreba za kvalitetnijim istraživanjima.

## 14.6. ZAKLJUČAK

Indijska konoplja u mnogobrojnim istraživanjima pokazala je pozitivno djelovanje na mučninu i povraćanje, kod gubitka teka, neuropatskog bola i nekih oblika epilepsije. Iako su očekivanja s obzirom na specifičan mehanizam djelovanja endokannabinoidnog sustava na koji sastavnice indijske konoplje djeluju velika, mnoge indikacije ispitane u kliničkim istraživanjima indikativne su, ali ne i dovoljne da se donese pravi zaključak. Imajući na umu upite pacijenata za konkretnim odgovorima, može se povući analogija s vitaminima i mineralima. Primjena vitamina i minerala

je opravdana je isključivo u slučaju kad nedostaju u organizmu iako ih pacijenti, ali i zdravi pojedinci, primjenjuju suportivno i profilaktički. Smatramo da na temelju postojećih podataka pacijentima u terminalnim fazama bolesti praćenih bolovima, mučninom i gubitkom teka ne treba uskraćivati primjenu preparata indijske konoplje. No ne treba očekivati primjenu putem zdravstvenog sustava putem kojeg se financiraju lijekovi koji su u kliničkim ispitivanjima pokazali nedvojbeni pozitivan učinak za namijenjenu indikaciju.

## Literatura

1. Maleš Ž, Bojić M, Bach-Roжеcky L. Indijska konoplja – nova nada za neizlječive. U: Lončar Z, Rotim K, ur. Bol, peti vitalni znak Zagreb: Zdravstveno veleučilište, 2016, 229-39.
2. Slatkin NE. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: beyond prevention of acute emesis. *J Support Oncol* 2007;5:1-9.
3. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16-21.
4. Whiting PF et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-73.
5. Dostupno na: <https://www.drugs.com/pro/dronabinol.html>, Datum pristupa informaciji 2. siječnja 2017.
6. Dobrila-Dintinjana R. Gubitak teka, mršavljenje i prehrana kod zloćudnih bolesti. 2016. Dostupno na: <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/28646/Gubitak-teka-mrsavljenje-i-prehrana-kod-zlocudnih-bolesti.html>, Datum pristupa informaciji 3. siječnja 2017.
7. Russo P et al. Genetic variations at the endocannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) are associated with obesity phenotypes in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2382-6.
8. Jatoi A et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated

- ted anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:567-73.
9. Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;30:CD005175.
  10. Strasser F et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-in-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3394-400.
  11. Goldenberg MM. Multiple Sclerosis Review. *P T*. 2012; 37:175-184.
  12. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:495-501.
  13. Elikottil J, Gupta P, Gupta K. The analgesic potential of cannabinoids. *J Opioid Manag* 2009;5:341-357.
  14. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007;133:210-20.
  15. Blake DR, Robson P, Ho M. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:50-2.
  16. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganæ-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.
  17. Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain* 2013;14:136-48.
  18. Cooper ZD, Comer SD, Haney M. Comparison of the analgesic effects of dronabinol and smoked marijuana in daily marijuana smokers. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:1984-92.
  19. Chopra R, Isom LL. Untangling the Dravet Syndrome Seizure Network: The changing dace of a rare genetic epilepsy. *Epilepsy Curr* 2014;14:86-9.
  20. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, Katz R, Di Marzo V, Jutras-Aswad D, Notcutt WG, Martinez-Orgado J, Robson PJ, Rohrback BG, Thiele E, Whalley B, Friedman D. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014;55:791-802.
  21. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, Nissenkorn A, Yosef OB, Hyman E, Granot D, Dor M, Lerman-Sagie T, Ben-Zeev B. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure* 2016;35:41-4.
  22. Devinsky O, Sullivan J, Friedman D, Thiele E, Marsh E, Laux L, Miller I, Flamini R, Wilfong A, Filloux F, Wong M, Tilton N, Bruno P, Bluvstein J, Cilio MR. Epidiolex (cannabidiol) in treatment resistant epilepsy. *Lancet Neurol* 2016;15:270-8
  23. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, Hung P, Lerner JT, Sankar R. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2015;47:138-41.