

MARIHUANA U MEDICINSKE SVRHE
– JAVNOZDRAVSTVENI ASPEKT

MARIJUANA FOR MEDICAL PURPOSES – PUBLIC HEALTH PERSPECTIVE

DAVORKA GAZDEK*

Deskriptori: Kanabinoidi – terapijska primjena, štetno djelovanje; Pušenje marihuane – štetno djelovanje, zakonodavstvo; Kanabis; Javno zdravstvo

Sažetak. Istraživanja pokazuju znatne negativne učinke pušenja marihuane na tjelesno i duševno zdravlje, kao i na socijalno te profesionalno funkcioniranje. Istodobno, sve se više razmatra mogućnost njezine uporabe u liječenju niza bolesti. Ovaj je rad rezultat pregleda najnovije literature koja daje spoznaje o učincima marihuane na zdravlje ljudi, s posebnim osvrtom na njezin potencijal u medicini. Marihuana ima niz dokazanih štetnih učinaka na zdravlje, a posebno se to odnosi na mlade ljude, zbog visokog rizika od psihoze, prometne nesreće, razvoja ovisnosti te zbog slabljenja kognitivnih funkcija. Marihuana može biti korisna u olakšavanju simptoma mučnine i povraćanja, porastu apetita te za ublažavanje boli kod osoba oboljelih od karcinoma, AIDS-a i multiple skleroze. Pušenje marihuane može donijeti znatne javnozdravstvene rizike. Ako postoji medicinska potreba za uporabom marihuane, ona leži u primjeni jasno definiranih medicinskih indikacija i protokola te definiranih i učinkovitih kemijskih spojeva, a ne u uzimanju neprerađene biljke kanabisa.

Descriptors: Cannabinoids – therapeutic use, adverse effects; Marijuana smoking – adverse effects, legislation and jurisprudence; Cannabis; Public health

Summary. Studies show significant negative effects of smoking marijuana on physical and mental health as well as social and occupational functioning. At the same time, there are more considerations about its ability to treat a number of diseases. This review summarizes current data in scientific literature that examines the medical effects of marijuana on human health with particular emphasis on its potential in medicine. Marijuana has a range of adverse health effects, particularly relating to young people because of higher risk for psychosis, traffic accidents, and cognitive impairment. Marijuana may be helpful in relieving symptoms of nausea and vomiting, increasing appetite and pain relief for persons with cancer, AIDS and multiple sclerosis. Smoking marijuana can impose significant public health risks. If there is a medical role for using marijuana, it lies in the application of clearly defined medical protocols and chemically defined compounds, not with using the unprocessed cannabis plant.

Liječ Vjesn 2014;136:192–199

Marihuana/kanabis^a najčešće je upotrebljavana zabranjena droga u mnogim razvijenim zemljama,^{1,2} a jednako je i u Hrvatskoj.³ Iako je kod nas marihuana ilegalna supstanacija, primjenom Kaznenog zakona⁴ od 1. siječnja 2013. godine posjedovanje marihuane za osobne svrhe svrstano je u sferu prekršajnog zakona te je *de facto* u Hrvatskoj marihuana dekriminalizirana.^b

Marihuana se smatra relativno lakom rekreacijskom drogom u odnosu na opijate, stimulanse, čak i alkohol. Ona ima određeni medicinski terapijski potencijal, a što je dovoljno da se u svijetu vode ozbiljne rasprave između zagovaratelja i oponentata o pravnom statusu marihuane, što uključuje i pitanje primjene marihuane u medicinske svrhe.^{5–14} Premda je činjenica da se marihuana rabila za ublažavanje nekih simptoma i prije više tisuća godina,¹⁵ potencijalna medicinska korisnost marihuane tek je u posljednjih dvadesetak godina postala predmetom ozbiljnih istraživanja, i to od kada

su u mozgu otkriveni receptori za kanabinoide.^{16,17} Iako mnogi smatraju da je marihuana sigurna i korisna u terapijskom smislu, istodobno se ne mogu zanemariti spoznaje koje pokazuju povezanost između uzimanja marihuane i povišenog rizika od psihoza, ovisnosti te od drugih zdravstvenih i socijalnih rizika.

Kako se rasprava o dekriminalizaciji odnosno legalizaciji marihuane u Hrvatskoj razbuktava te kako bi pitanje indiciranja marihuane u medicinske svrhe trebalo biti u domeni liječnika, medicinska zajednica ima odgovornost da razumije, ali i dijeli rizike povezane s terapijskim uzimanjem marihuane/kanabinoida. Cilj je ovoga rada informirati, podići razinu znanja i svjesnost liječnika o zdravstvenim učincima uzimanja marihuane/kanabinoida uz posebni naglasak na upotrebu marihuane/kanabinoida u medicinske svrhe, a kako bismo na temelju toga razmotrili implikacije uporabe marihuane/kanabinoida na individualno i javno zdravlje.

^a U ovom su radu marihuana i kanabis istoznačnice. Iako bi bilo ispravnije govoriti o kanabisu jer je marihuana jedan od proizvodnih oblika biljke kanabis, dok su hašiš i ulje hašiša druga dva, marihuana se najčešće konzumira, taj je naziv uvrješeni pa će se pretežno rabiti i u ovom radu.

^b Dekriminalizacija u odnosu na legalizaciju marihuane znači da posjedovanje marihuane za osobnu upotrebu nije kazneno već prekršajno djelo, dok marihuana i dalje ostaje ilegalna tvar.

* **Zavod za javno zdravstvo Koprivničko-križevačke županije** (dr. sc. Davorka Gazdek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. D. Gazdek, Zavod za javno zdravstvo Koprivničko-križevačke županije, Trg Tomislava dr. Bardeka 10/10, 48000 Koprivnica, e-mail: szjz@kc.t-com.hr

Primljeno 28. kolovoza 2013., prihvaćeno: 2. lipnja 2014.

U skladu s tim u članku se najprije daje kratak pregled općih spoznaja o sastavu marihuane i mehanizmima djelovanja. Posebni je naglasak članka na pregledu najnovije dostupne literature o upotrebi marihuane/kanabinoida u medicinske svrhe, njezinu terapijskom potencijalu, kao i o potencijalnoj štetnosti. Osim toga članak daje i kratak osvrt na dostupne medicinske preparate na bazi kanabinoida te njihove medicinske indikacije.

Sastav marihuane i mehanizam djelovanja

Marihuana, hašiš i ulje hašiša proizvodi su biljke kanabis (lat. *Cannabis sativa*, konoplja).¹ Nalaze se na popisu opojnih droga zbog svojega psihoaktivnog djelovanja.^{1,18} Biljka kanabis sadržava više od 400 kemijskih supstancija među kojima su: nitrozamini, policiklički aromatski ugljikovodici, aromatski amini, proteini, glikoproteini, enzimi, šećeri, hidrokarbonski spojevi, alkoholi i aldehidi, masne kiseline, esteri, steroidi, terpeni, fenoli, flavonoidi i kanabinoidi. Dok su među njima barem 33 spoja svrstana u kancerogene supstancije, kanabinoidi su jedinstveni za biljku kanabis. Poznato je više od 60 spojeva kanabinoida (egzogeni kanabinoidi, fitokanabinoidi).^{19–25}

Najpoznatiji kanabinoid i primarna psihoaktivna supstanca je delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) koji je izoliran sredinom 1960-ih.^{22–26} U listovima i cvjetovima biljke kanabis može ga biti 1 – 20%.^{1,22} Uz njega često se spominju kanabidiol (CBD) i kanabinol (CBN) koji nisu psihoaktivni.^{22–25} Jedna od bitnih razlika između marihuane, hašiša i ulja hašiša jest u koncentraciji THC-a. Tako marihuana ima prosječno do 5% THC-a, hašiš 5 – 12% THC-a, a ulje hašiša sadržava 15 – 70% THC-a.^{1,22} Posljednjih dvadeset godina proizvodni su procesi povisili koncentraciju THC-a u marihuani te njegova koncentracija može biti 6% i više.^{1,19}

Početak 1990-ih otkriveni su kanabinoidni receptori (CB-1, CB-2) preko kojih pretežno djeluju kanabinoidi.^{22–28} CB-1 receptori nađeni su u visokoj koncentraciji u središnjem živčanom sustavu – kori velikog mozga (posebno frontalnoj regiji), limbičkom sustavu (bazalnim ganglijima i hipokampusu) te malom mozgu, odnosno svim područjima koja su odgovorna za memoriju, misli, koncentraciju, osjet, percepciju vremena, zadovoljstvo i raspoloženje te apetit, bol i koordinaciju pokreta. Periferno su uglavnom nađeni u masnom tkivu, gušterači, jetri, gastrointestinalnom traktu, skeletnoj muskulaturi, srcu i reproduktivnom sustavu. CB-2 receptori locirani su pretežno na stanicama imunskog sustava – leukocitima, stanicama slezene i tonzila gdje mogu mijenjati migraciju imunskih stanica.^{22–31}

Nakon otkrića kanabinoidnih receptora otkriveno je postojanje endogenih kanabinoida (endokanabinoida).^{22–28} Kanabinoidni receptori i njihovi endogeni kanabinoidi čine »endokanabinoidni sustav«.^{22–29} Do danas je otkriveno osam endokanabinoida,²⁸ a prvi otkriveni i najbolje istraženi jesu N-arahidoniletanolamin (anandamid) te 2-arahidonilglicerol (2-AG).^{22,28}

Iako se fitokanabinoidi i endokanabinoidi pretežno vežu uz kanabinoidne receptore, nedavna su istraživanja otkrila da njihovo djelovanje ide i preko nekih drugih receptora – vaniloidnih receptora, G-proteinskih receptora (GPR55) te skupine receptora među kojima su i opioidni, muskarinsko-acetilkolinski, adrenalinski, adenoziński i dopaminski receptori, a koji se trenutačno nazivaju nekanabinoidni receptori.^{26,28}

Fitokanabinoidi i endokanabinoidi na receptorima dovode do različitih učinaka.^{22–31} THC je vrlo topljiv u lipidima i to mu svojstvo omogućuje brz prijelaz krvno-moždane ba-

rijere te je njegovo djelovanje gotovo trenutačno. Djeluje pretežno agonistički na CB receptore, njegovo djelovanje se ogleda u ometanju normalne funkcije anandamida, a što dovodi do psihoaktivnih učinaka.^{22–29} Postoje uvjerljivi dokazi da THC putem kanabinoidnih receptora indirektno djeluje na dopaminske receptore koji su posebno razasuti u mozgu u tzv. centru za nagradu i ugodu, a što se povezuje s njegovim učincima euforije i ovisnosti.^{26,28,32} Osim toga THC pokazuje antiemetičke, neuroprotektivne i antiinflamatorne učinke^{22–28} koji se povezuju s njegovim djelovanjem preko nekih nekanabinoidnih receptora te CB-2 receptora na T-limfocitima.^{26,28} CBD ima suprotno, antagonističko djelovanje na CB-1 receptore te nema psihoaktivan učinak,^{22–28} dok stimulacija vaniloidnih receptora rezultira antiinflamatornim, antikonvulzivnim i analgetskim učincima.^{22,28} Anandamid preko kanabinoidnih receptora proizvodi učinke kao i THC,^{22–28} dok preko vaniloidnih receptora djeluje kao CBD.²⁸ Inhibicija razgradnje anandamida i 2-AG rezultira analgetskim učincima,^{26–28} a istraživanja posljednjih godina potvrđuju ulogu endokanabinoida u stimulaciji koštanih struktura preko CB-2 receptora.^{26,28} Centralni učinci kanabinoida očituju se ponajprije poremećajima u ponašanju i opijenošću, stimulacijom apetita, antiemetičkim učincima i smanjenjem modulacije boli.^{22–33}

Metode

Pregledane su publikacije svjetski poznatih agencija i organizacija za koje se pretpostavilo da su već napravile analizu učinaka marihuane/kanabinoida na ljudsko zdravlje kao što su Ured Ujedinjenih naroda za drogu i kriminal (UNODC), Europski centar za monitoring droga i ovisnosti o drogama (EMCDDA), Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) i Nacionalni institut za zlouporabu droga (NIDA).

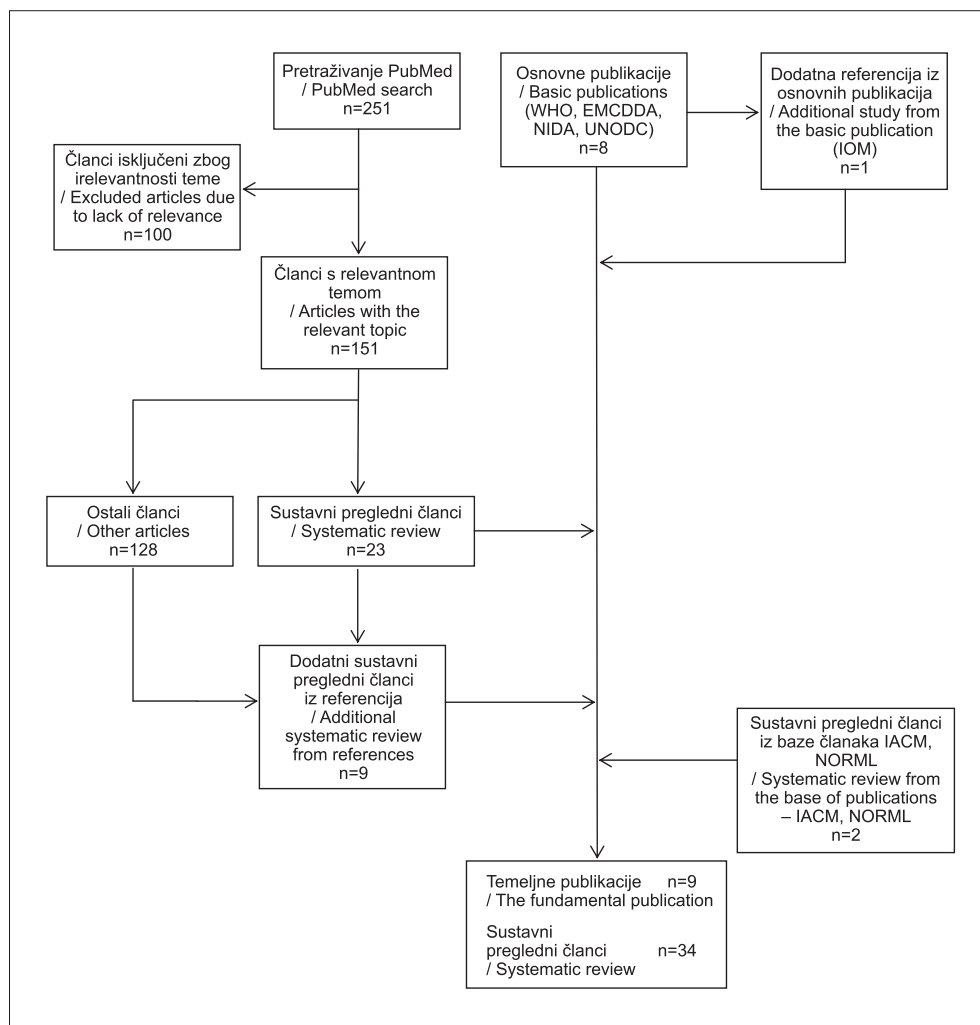
Provedena je opsežna pretraga najnovije postojeće dostupne znanstvene literature elektronične bibliografske baze podataka u području medicine MEDLINE/PubMed uz ove zadane parametre: bazična ključna riječ za medicinsku marihuana (MeSH – *medical marijuana* ili *medical cannabis* ili *cannabis-based medicine*), samo pregledni članci (*systematic reviews*), da se članci odnose na ljude te da su objavljeni u razdoblju od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2012. godine. Učinjena je dodatna ručna selektivna pretraga literature koja je identificirana iz referencija prikupljenih publikacija i članaka.

Pregledana je baza publikacija International Association for Cannabinoid Medicines (IACM), udruženja koje ima za cilj unaprjeđenje znanja o kanabisu, kanabinoidima i endokanabinoidnom sustavu u odnosu na njihov terapijski potencijal te baza publikacija NORML, neprofitne organizacije koja lobira za legalizaciju marihuane.

Pregled i karakteristike literature

Rezultati pretraživanja literature prikazani su na slici 1. Osnovna literatura prikupljena je pregledom publikacija međunarodno poznatih agencija i organizacija – WHO, EMCDDA, UNODC, NIDA.^{32–39} Ona je dopunjena studijom koja se posebno isticala u njihovim referencijama kao prvi elaborat o utjecaju kanabisa na ljudsko zdravlje i mogućnostima primjene u medicinske svrhe, a koju je učinio Institut za medicinu (IOM) Sjedinjenih Američkih Država.⁴⁰

Iz PubMed baze dobiven je 251 članak. Nakon pregleda 100 ih je isključeno jer se nisu odnosili na temu ovog rada. Od 151 članka identificirana su 23 sustavna pregledna članka (*systematic review*). Analiza sadržaja sažetaka i do-



Slika 1. Dijagram odabira članaka
Figure 1. Flow diagram of articles

stupnih cjelovitih članaka pokazala je da su relevantni u odnosu na pitanje upotrebe marihuane/kanabinoida u medicinske svrhe, njezin terapijski potencijal, kao i potencijalnu štetnost te su svi uvršteni u ovu studiju.⁴¹⁻⁵⁹ Iz dostupnih referencija identificirano je i uvršteno još 9 sustavnih preglednih članaka.⁶⁰⁻⁶⁸ Dodatna 2 sustavna pregledna članka prikupljena su iz baze publikacija organizacija IACM i NORML.^{69,70} Pregled članaka pokazao je da se 16 članaka primarno bavilo proučavanjem terapijskog potencijala kanabinoida,^{6,8,12,41-43,45,46,57,59-61,63,67-69} dok je u 18 članaka naglasak bio na proučavanju štetnih posljedica.^{11,44,47-56,58,62,64-66,70}

Potencijal marihuane/kanabinoida za upotrebu u medicinske svrhe

Iako postoje podaci da se marihuana tisućljećima rabila u medicinske svrhe,¹⁵ tek je godine 1999. američki Institut za medicinu (IOM) načinio prvi elaborat o utjecaju kanabisa na ljudsko zdravlje ispitujući mogućnosti njezine upotrebe u medicinske svrhe. Na osnovi proučavanja sve do tada poznate literature o kanabisu zaključeno je da: ima vjerojatnu prirodnu ulogu u modulaciji boli, kontroli kretanja i memoriji; uloga kanabinoida u imunskom sustavu vjerojatno je multidimenzionalna i potpuno nejasna; različiti kanabinoidi izazivaju različite učinke, što treba istražiti; mozak razvija toleranciju na kanabinoide; istraživanja na životinjama do-

kazuju velik potencijal za razvoj ovisnosti; sindrom uzdržavanja (apstinencije) javlja se nakon ponavljano uzimanja. Isto je istraživanje utvrdilo da učinkovitost kanabinoida, posebno delta-9-tetrahidrokanabinola, može biti utvrđena kod ublažavanja boli, poboljšanja apetita, kontrole mučnine i povraćanja te se iz toga razloga može primijeniti kod pacijenata koji primaju kemoterapiju zbog karcinoma te kod osoba oboljelih od AIDS-a.⁴⁰

Od tada su učinjena brojna istraživanja s ciljem ispitivanja učinaka marihuane i kanabinoida na ljudsko zdravlje ispitujući mogućnosti upotrebe u medicinske svrhe, a čitatelj se posebno upućuje na nekoliko velikih preglednih studija objavljenih unatrag nekoliko godina.^{6,7,11,12,22,26,31,34,39,41,63,69,71-77} Bilo kako, čini se da je u posljednjih nekoliko godina postignut konsenzus te je općenito prihvaćeno da biljka kanabisa sadržava psihoaktivne supstancije s određenim terapijskim potencijalom koji su učinkoviti u liječenju mučnine i povraćanja kod kemoterapije za karcinomske pacijente, za porast apetita kod oboljelih od AIDS-a, kao i za ublažavanje simptoma boli kod oboljelih od multiple skleroze.

Kod osoba koje boluju od karcinoma te primaju kemoterapiju THC se pokazao učinkovitim u smanjenju mučnine i povraćanja koji se javljaju kao nuspojave kemoterapije.^{28,30,41,61,63,67,69,73,79} THC se pokazao učinkovitim za poboljšanje apetita kod oboljelih od karcinoma^{28,41,63,69} i oboljelih od AIDS-a,^{41,63,69,73,80} a čini se da kod njih pozitivno

utječe na poboljšanje imunskog sustava djelujući preko CB-2 receptora.⁷⁸ Istraživanja su potvrdila medicinsku učinkovitost THC-a za ublažavanje kronične boli.^{8,46,57,59,68,69} Učinkovitost THC-a osobita je u smanjenju spastične boli kod multiple skleroze,^{41,46,60,63,69,74,75,77} smanjenju kronične boli uzrokovane karcinomima,^{8,68,73,81} fibromialgijom i reumatoidnim artritisom,^{46,69} ali ne i kod boli koja se javlja poslije operacija.^{68,69}

U posljednje vrijeme učinkovitost kanabinoida ispituje se kod brojnih drugih bolesti i bolesnih stanja, a osobito kod Alzheimerove bolesti za poboljšanje apetita,^{13,41} Parkinsonove bolesti za liječenje diskinezije inducirane dugotrajnim uzimanjem levodopa,^{13,41} Touretteova sindroma za sprječavanje govornih tikova,^{13,41,63} glaukoma za sniženje intraokularnog tlaka,^{22,63,69} za poboljšanje sna,⁴⁶ za ublažavanje simptoma bipolarnog poremećaja,⁸² za ublažavanje simptoma sindroma apstinencije zbog opijatske ovisnosti,⁸³ za liječenje shizofrenije, psihoza, depresije i anksioznosti,^{28,42,43,69,84} ali preko CBD-a koji u odnosu na THC ima suprotno i zaštitno djelovanje,²⁸ u terapiji upalnih bolesti kao što su artritis i Crohnova bolest²⁸ te u terapiji karcinoma zbog antitumorskog potencijala.^{69,72,85,86}

Medicinski preparati s kanabinoidnim supstancama

Za sada se primjenjuju tri lijeka s nekom od kanabinoidnih supstancija.

Dronabinol (Marinol[®]) sintetski je izomer THC-a koji postoji kao 2,5 mg, 5 mg i 10 mg dronabinol kapsule. Proizvodi ga United Pharmaceutical Inc., a dostupan je u SAD-u, Kanadi i nekim zemljama EU-a. Indiciran je za poboljšanje apetita kod anoreksije uzrokovane AIDS-om^{22,41,69} te kontrolu mučnine i povraćanja za vrijeme kemoterapije^{41,69,71} premda istraživanja pokazuju da je učinkovit i u reduciranju neuropatske boli kod multiple skleroze.⁷¹

Nabilon (Cesamet[®]) sintetski je kanabinoid i 1 mg nabilona ekvivalent je 7–8 mg dronabinola.^{22,41} Proizvodi ga Eli Lilly Co. FDA ga je odobrio 1985. za ublažavanje mučnine i povraćanja kod kemoterapije karcinoma.^{41,69,87} Kod terapije akutne boli nije učinkovit, dok najnovija istraživanja pokazuju učinkovitost kod neuropatske kronične boli.⁸⁸ Učestalost nuspojava je visoka te se pospanost i/ili vrtoglavica mogu pojaviti u 60 – 70% bolesnika, pa ipak to će rijetko dovesti do prestanka uzimanja toga lijeka. Međutim, druge uznemirujuće nuspojave kao što su hipotenzija, ataksija, vidni poremećaji te toksične psihoze najčešće dovode do prekida terapije.⁸⁷

Nabiximol (Sativex[®]) oromukozni je sprej koji sadržava ekstrakt biljke kanabis, odnosno kanabinoide THC i CBD u omjeru 1 : 1 (2,7 mg : 2,5 mg). Proizvodi ga GW Pharmaceuticals iz Velike Britanije. Ponajprije je namijenjen ublažavanju simptoma spastične boli kod multiple skleroze^{22,41,69,71} premda se ispituje njegov potencijal za druge bolesti – karcinomu, ulcerozni kolitis, epilepsiju, gliom, tip 2 dijabetesa.⁸⁹ S indikacijom za liječenje spastične boli kod multiple skleroze lijek je pušten na tržište 2004. u Velikoj Britaniji. Do 2010. je bio registriran u Kanadi, Španjolskoj i Novom Zelandu, a od 2010. proces njegove registracije započeo je u mnogim drugim zemljama diljem svijeta.⁹⁰

Cannador[®] su kapsule koje sadržavaju ekstrakt cijele biljke kanabis i u kojem su kanabinoidi THC i CBD u omjeru približno 2 : 1. Proizvodi ih *Society for Clinical Research* iz Njemačke, a rabe se samo u kliničkim istraživanjima.^{41,69,71} Rimonabant (Acomplia[®]) antagonist je CB-1 receptora, a

proizvodio ga je Sanofi Aventis iz Francuske. Bio je indiciran za liječenje pretilosti, ali je 2009. zbog teških nuspojava (suicidalnost) povučen s tržišta.^{91,92}

Nuspojave uzimanja kanabinoida i/ili marihuane u medicinske svrhe

Nuspojave uzimanja kanabinoida i/ili marihuane u medicinske svrhe brojne su. Znanstvenici navode da su najčešće akutne nuspojave uzimanja kanabinoidnih lijekova sedirnost, vrtoglavica, suha usta, mučnina, proljev, smetnje u koncentraciji, slabija koordinacija pokreta, ataksija, glavobolja, paranoidno razmišljanje, uznemirenost, distanciranost, euforija i disforija.^{41,46,52,74,78,93} Vrtoglavica se javlja kod 30 – 60% osoba, suhoća usta kod 10 – 25%, umor kod 5 – 40%, mišićna slabost u 10 – 25%, mialgija u 25%, a palpitacije u 20% osoba.⁷⁴ Ostale nuspojave koje jesu opisane nakon kratkotrajne upotrebe kanabinoida su povraćanje, urinarna infekcija i relaps multiple skleroze.⁵² Dok isti istraživači zaključuju da većina štetnih nuspojava nije bila težeg karaktera, ne poriču da su one ipak bile češće kod osoba koje su uzimale kanabinoide nego u kontrolnoj skupini.⁵² Istraživanja su pokazala da kod bolesnika oboljelih od multiple skleroze koje su rabile kanabinoide dolazi i do pada kognitivnih sposobnosti.^{53,70} Kod osoba koje su kanabinoide uzimale zbog mučnine i povraćanja izazvanog kemoterapijom pokazalo se da je antiemetički učinak kanabinoida jači od učinka konvencionalnih lijekova, ali i da su njihovi štetni učinci bili intenzivniji i češći.⁶¹ Uz dugotrajno uzimanje kanabinoida povezuje se sindrom kanabinoidne hiperezeze koji je karakteriziran cikličkim epizodama mučnine i povraćanja te čestog kupanja u toploj vodi radi smanjenja boli i mučnine.^{94,95}

Zbog brojnih nuspojava i rizika koji postoje od uzimanja kanabinoida znanstvenici naglašavaju da je potrebna pažljiva selekcija pacijenata prilikom propisivanja tih preparata uz poštivanje jasnih procedura i protokola.⁷¹ Zaključak jednoga velikog nedavnog istraživanja o ulozi kanabinoida u medicini bio je da djelotvornost i podnošljivost ovih agenasa ostaju upitne; važno je prihvatiti da se kanabinoidi ne mogu smatrati »prvom linijom« terapije za stanja za koja postoje lijekovi koji se bolje podnose te da se upotreba kanabinoida treba razmatrati samo u situacijama kada je liječenje standardnom terapijom neuspješno.⁹⁶ Zato ne iznenađuje što su, iako se pokazalo da kanabinoidi imaju terapijski potencijal za liječenje glaukoma,^{22,63,69} Kanadsko i Američko oftalmološko društvo zauzeli stajalište o nepodupiranju marihuane u liječenju glaukoma jer ima mnogo manje toksičnih lijekova.^{97,98} Isto tako, iako je 1985. Savezna američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila dva kanabinoidna preparata (dronabinol i nabilon) za liječenje mučnine i povraćanja zbog kemoterapije, oni se danas više ne preporučuju kao prva linija obrane jer postoje mnogo efikasniji lijekovi za ublažavanje tih simptoma.^{28,79} Bilo kako, epidemiološki podaci govore da 7,7% osoba s multiplom sklerozom⁹⁹ te 23%,¹⁰⁰ odnosno 59,8%⁸⁰ s AIDS-om uzima medicinske kanabinoide.

Budući da se osim kanabinoida u nekim zemljama u medicinske svrhe rabi i marihuana u svom uobičajenom prirodnom obliku kao sasušena neprerađena biljka,^{7,16,19,52} važno je istaknuti da konzumiranje marihuane, bilo rekreativno ili u medicinske svrhe, dovodi do niza reakcija u organizmu.^{6,11,19,32,34–37,39,44,47–56,58,62,64–66,70,101–104} Dok će kod jednih osoba konzumacija marihuane dovesti do euforije, relaksacije, opuštanja, smijeha, porasta apetita ili smanjenja boli,^{6,49,101} kod drugih se mogu javiti uznemirenost, anksioznost, dez-

orijentacija, halucinacije, paranoja i panične reakcije, odnosno psihotični simptomi koji zahtijevaju hitno zbrinjavanje.^{6,34–37,39,49,101–104} Pokazalo se da je 22% osoba nakon uzimanja marihuane bilo anksiozno i imalo napadaje panike, dok je čak 15% osoba imalo akutne psihotične simptome.¹⁰⁵ Čak je 65,7% adolescenata s akutnom psihotičnom epizodom izjavilo da je uzimalo marihuanu, a isto je istraživanje pokazalo da ti pacijenti imaju i lošiji psihosocijalni oporavak.¹⁰⁶

Kronični učinci marihuane nastaju zbog dugotrajnog pušenja marihuane i unošenja niza štetnih tvari i iz marihuane i iz duhana jer se marihuana uobičajeno puši pomiješana s duhanom kako bi se poduprlo gorenje.¹⁰¹ Redovito pušenje marihuane može nakon nekoliko mjeseci i godina dovesti do pojave niza štetnih učinaka kao što su razvoj psihoze, slabljenje kognitivnih funkcija, kod adolescenata negativni učinak izražen lošijim školskim uspjehom i porastom vjerojatnosti za upotrebu drugih zabranjenih droga, razvoj ovisnosti, slabljenja respiratorne funkcije, razvoj kardiovaskularnih bolesti te porast rizika od prometnih nesreća, a što je detaljnije opisano u tekstu koji slijedi.

Brojna su istraživanja pokazala da je uzimanje marihuane upleteno u etiologiju mnogih kroničnih psihičkih bolesti kao što su depresija, anksioznost, halucinacije, paranoja, panične i psihotične reakcije, bipolarni poremećaj, shizofrenija i druge psihoze.^{10,16,39,48–51,62,102–104,107} Osim što je uzimanje kanabisa u mladima povezano s depresijom i suicidalnim idejama redovito uzimanje marihuane tijekom adolescencije dvostruko povisuje rizik od anksioznog poremećaja u odrasloj dobi.¹⁰⁷ Jasni dokazi longitudinalnih studija pokazuju da je uzimanje marihuane povezano s porastom rizika od shizofrenije i ostalih psihoza^{39,49} i da su posebno u visokom riziku mladi.^{49,62,104} Podaci pokazuju da se psihoza može javiti u 2% mladih koji uzimaju kanabis.¹⁰² Povrh toga istraživanja pokazuju da gotovo 90% osoba ovisnih o marihuani ima komorbiditetni psihički poremećaj u smislu poremećaja osobnosti, više od polovice paranoične poremećaje, a više od trećine granični poremećaj ličnosti (borderline).¹⁰⁸

Konzumiranje marihuane dovodi do poremećaja neurokognitivnih funkcija koje se ogledaju u obliku otežanog pamćenja, učenja, prisjećanja i slabije pažnje.^{32,39,47,49,70,109} Poremećaji su jače izraženi ako su doze više i uzimanje redovitije,⁴⁹ a nakon više godina redovitog uzimanja marihuane kognitivni deficit može biti trajan.³²

Veliko švicarsko istraživanje koje je uključivalo 8.740 mladih u dobi od 16 do 20 godina pokazalo je da mladi koji uzimaju marihuanu imaju više problema u školi i interpersonalnim odnosima te da se ti problemi javljaju češće kod mladih koji puše marihuanu već 3 ili više na puta mjesečno.¹¹⁰ I druga su istraživanja pokazala da se kod adolescenata negativni učinci uzimanja marihuane ogledaju u lošijem školskom uspjehu i porastu vjerojatnosti za upotrebu drugih zabranjenih droga.^{10,34,35,39,49}

Razvoj ovisnosti najteža je posljedica dugotrajnog konzumiranja marihuane, a praćena je apstinencijskim sindromom, razvojem asocijalnosti, sindromom antimotivacije te kriminalnim ponašanjem.^{39,49} Posebno su ugroženi mladi jer se pokazalo da rizik od uzimanja marihuane, zlouporaba, ovisnost te uzimanje drugih psihoaktivnih droga padaju s porastom dobi.^{102,103} Istraživanja su pokazala da se u oko 16% adolescenata koji redovito uzimaju marihuanu te oko 9% koji povremeno uzimaju marihuanu razvije ovisnost.^{102,103} Rizik za razvoj ovisnosti raste s 1 na 6 među onima koji su počeli uzimati marihuanu u adolescentnoj

dobi te za 25 – 50% ako je uzimaju svakodnevno,³⁹ a podaci govore da je prosječna dob prvog konzumiranja marihuane između 16 i 17 godina.³ Povrh toga, budući da je marihuana najčešće prva droga s kojom se susreću mladi, ona se često spominje u kontekstu »ulaznih vrata« prema težim drogama.^{39,49,66,111} Prema podacima Centra za prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti Koprivničko-križevačke županije 88,6% ovisnika o opijatima izjavilo je da je najprije pušilo marihuanu.¹¹²

Zbog pušenja marihuane i miješanja s duhanom opisani su brojni respiratorni problemi – kašalj, sluz, teško disanje, upale dišnih putova,^{19,28,49,55} kronični bronhitis,^{19,28,49,51,55} porast dišnog otpora, plućna inflacija, bronhodilatacija,^{19,28,49,55} smanjenje gustoće pluća i plućne ciste⁵¹ te pulmonalna aspergiloza.¹¹³ Donedavno dokazi o povezanosti pušenja marihuane s rakom bili su nekonzistentni.^{49,58,64,65,73,109} Međutim, godine 2009. *Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) California Environmental Protection Agency* objavila je veliku studiju koja je utvrdila kako znanstveni dokazi jasno pokazuju da pušenje marihuane uzrokuje rak te je marihuana stavljena na listu kancerogenih supstancija.¹⁹

Učinci dugotrajnog pušenja marihuane očituju se povišenjem otkucaja srca, padom krvnog tlaka i povećanjem rizika od infarkta miokarda i srčane aritmije.^{39,49,51,109,114} Istraživanja su pokazala da se rizik od infarkta srca povisuje 4,8 puta u prvom satu nakon pušenja marihuane.¹¹⁵

Nađeno je da je 6,8% vozača mladih od 35 godina koji su sudjelovali u prometnim nesrećama bilo pozitivno na THC,³⁹ a utvrđeno je da koncentracija THC-a u serumu od 7 do 10 ng/ml korelira s 0,05%-tnom koncentracijom alkohola u krvi.¹¹⁶ Pokazalo se da akutni učinci pušenja marihuane dovode do smanjenja psihomotornih performansa te da je vožnja motornim vozilima opasna.^{36,49,109} Dok je jedna metaanaliza utvrdila da uzimanje marihuane značajno povećava rizik od prometnih nesreća,⁴⁴ drugo je istraživanje pokazalo da je rizik čak 2 – 3 puta veći.³⁶

Povrh svega navedenoga važno je sagledati i utjecaj medicinske marihuane koji ona može imati na javno zdravlje zbog njezine zloupotrebe. Dok je jedno nedavno istraživanje utvrdilo da je u Nizozemskoj prevalencija pacijenata kojima je propisana marihuana u terapijske svrhe niska jer je dobiva 5 – 8 osoba na 100.000 stanovnika,¹¹⁷ zabrinjavaju podaci koji pokazuju da je 48,8%,¹¹⁸ odnosno čak 74% adolescenata¹¹⁹ pribavilo i uzimalo marihuanu od osobe kojoj je ona bila propisana zbog medicinskih razloga. Za sada je marihuana u svom uobičajenom prirodnom obliku kao sasušena neprerađena biljka dopuštena u medicinske svrhe u Nizozemskoj¹²⁰ i Kanadi.^{16,52} Iako Savezna američka agencija za hranu i lijekove (FDA) nije odobrila marihuanu u njezinu prirodnom obliku za medicinske svrhe u Sjedinjenim Američkim Državama, već je 16 saveznih država legaliziralo marihuanu u medicinske svrhe.⁷ Prva savezna država koja je legalizirala upotrebu marihuane u medicinske svrhe bila je Kalifornija 1996.,^{7,19} a čemu su prethodili ozbiljna rasprava i referendum građana.^{120,121} Uglavnom se indicira kod bolesnika s HIV-om za liječenje kronične neuropatske boli, premda podaci pokazuju da je liječnici propisuju i zbog boli drugog uzroka.⁷¹

U Hrvatskoj ozbiljne rasprave o upotrebi marihuane i/ili kanabinoide u medicinske svrhe nije bilo. Vrlo je ozbiljan presedan učinjen kada je Vrhovni sud Republike Hrvatske dana 21. travnja 2009. donio oslobađajuću presudu zbog sadnje i uzgoja biljke marihuane od 67,71 g s obrazloženjem da je posrijedi beznačajno kazneno djelo jer se »radi o

maloj količini opojne droge, koja je trebala poslužiti samo za osobnu konzumaciju optuženika, a nikako za daljnju distribuciju. Naime, optuženik je osoba teško narušena zdravlja, budući da boluje od kronificiranog oblika PTSP-a s izraženim anksioznim i depresivnim smetnjama neurotskog nivoa te s promjenama u strukturi osobnosti zbog PTSP-a.¹²² Time je Vrhovni sud RH zauzeo stajalište da su: posjedovanje, ali i uzgoj marihuane u medicinske svrhe dopušteni; da je 67,71 g malena količina namijenjena za osobnu primjenu (primjeri zakonodavstava drugih zemalja spominju dopuštene količine marihuane od 1 do 30 g¹²³), PTSP je indikacija za uzimanje marihuane. Da jedna takva odluka može izazvati ozbiljne posljedice u budućnosti, pokazuje i ovaj primjer. Naime, iako su nađena tri članka u kojima su se opisali slučajevi uzimanja marihuane i/ili kanabinoida zbog PTSP-a,^{124–126} jedan od njih se, spominjući marihuanu kao opciju liječenja za PTSP, referira i poziva upravo na navedenu sudsku odluku Vrhovnog suda RH.¹²⁶

Ograničenja istraživanja

U odabiru analiziranih članaka postoji određena manjkavost – izostanak kvantitativne ocjene kvalitete izabranih članaka, publikacijski bijas zbog naglaska istraživanja na prikupljanju podataka samo iz sustavnih preglednih članaka kao i uvrštavanja narativnih članaka novijeg datuma i od autora koji su autoriteti u ovom području. Budući da je primarni cilj ovog članka bilo informiranje o najnovijim spoznajama u području primjene marihuane/kanabinoida u medicini, vjerujem da ta manjkavost neće bitno umanjiti važnost ovog članka kao prvog u Hrvatskoj koji daje najnovije podatke o primjeni marihuane/kanabinoida u terapijske svrhe, njezin terapijski potencijal i potencijalnu štetnost.

Zaključak

Kontroverze u pogledu korisnosti ili štete uzimanja marihuane/kanabinoida postoje te se danas vode brojne rasprave o tome.

Zdravstveni problemi zbog uzimanja marihuane nisu maleni te se ne mogu i ne smiju zanemariti. Posebna pažnja treba postojati zbog uzimanja marihuane i posljedične pojavnosti povećanog rizika od razvoja duševnih bolesti, a osobito psihoza u adolescencata. Dugotrajno i redovito uzimanje marihuane pomiješane s duhanom može uvelike utjecati na zdravlje u odrasloj dobi. Povrh toga povremeno ili redovito uzimanje marihuane kada se vozi, a zbog posljedičnih prometnih nesreća također je važno pitanje za javno zdravlje. Marihuana se u svome prirodnom nepretrađenom obliku ne bi smjela preporučivati za medicinsku upotrebu.

U posljednja dva desetljeća veliki su naponi uloženi u procjenu korisnosti aktivnih sastojaka biljke kanabis. U ovom trenutku postoji potencijal za upotrebu kanabinoida u medicinske svrhe, i to za ublažavanje simptoma kod karcinoma, AIDS-a i multiple skleroze. Međutim, u ocjeni prihvatljivosti treba biti oprezan te valja procijeniti i odmjeriti individualnu korist i štetu, kao i potencijalni rizik od mogućnosti zlouporabe i utjecaja na javno zdravlje.

LITERATURA

1. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2013. New York: UNODC; 2013.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual Report 2010: The state of the drugs problem in Europe. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2010.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2012. godini. Zagreb: HZJZ; 2013.
4. Hrvatski sabor. Kazneni zakon. Zagreb: Narodne novine; 2011/125.
5. Svrakic DM, Lustman PJ, Mallia A, Lynn TA, Finney R, Svrakic NM. Legalization, decriminalization & medicinal use of cannabis: a scientific and public health perspective. *Mo Med* 2012;109:90–8.
6. Bostwick JM. Blurred Boundaries: The therapeutics and politics of medical marijuana. *Mayo Clin Proc* 2012;87:172–86.
7. Clark PA, Capuzzi K, Fick C. Medical marijuana: Medical necessity versus political agenda. *Med Sci Monit* 2011;17:RA249–61.
8. Carter GT, Flanagan AM, Earleywine M, Abrams DI, Agarwal SK, Grinspoon L. Cannabis in palliative medicine: improving care and reducing opioid-related morbidity. *Am J Hosp Palliat Care* 2011;28:297–303.
9. Hoffmann DE, Weber E. Medical marijuana and the law. *N Engl J Med* 2010;362:1453–7.
10. Hall WD. Challenges in reducing cannabis-related harm in Australia. *Drug Alcohol Rev* 2009;28:110–6.
11. Cohen PJ. Medical marijuana: the conflict between scientific evidence and political ideology. Part one of two. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009;23:4–25.
12. Cohen PJ. Medical marijuana: the conflict between scientific evidence and political ideology. Part two of two. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009;23:120–40.
13. Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialog Clin Neurosci* 2007;9:413–30.
14. Joffe A; American Academy of Pediatrics Committee on Substance Abuse; American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Legalization of marijuana: potential impact on youth. *Pediatrics* 2004;113:1825–6.
15. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28:153–7.
16. Kalant H, Porath-Walker AJ. Clearing the Smoke on Cannabis: Medical Use of Cannabis and Cannabinoids. Ottawa: Canadian Centre in Substance Abuse; 2012.
17. Kreitzer FR, Stella N. The therapeutic potential of novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Ther* 2009;122:83–96.
18. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi (MZSS). Popis opojnih droga, psihotropnih tvari i biljaka iz kojih se može dobiti opojna droga te tvari koje se mogu uporabiti za izradu opojnih droga. Zagreb: Narodne novine 2009/50.
19. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHA). Evidence on the carcinogenicity of marijuana smoke. Sacramento: OEHA; 2009.
20. Moir D, Rickert WS, Levasseur G i sur. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol* 2008;21:494–502.
21. Sparacino CM, Hyldborg PA, Hughes TJ. Chemical and biological analysis of marijuana smoke condensate. *NIDA Res Monogr* 1990;99:121–140.
22. Grotenhermen F, Russo E, ur. Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential. Binghamton, New York: The Haworth Integrative Healig Press; 2002.
23. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:327–60.
24. Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuroendocrinol Lett* 2004;25:14–23.
25. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4:507–30.
26. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol* 2013;64:21–47.
27. Pertwee RG. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addict Biol* 2008;13:147–59.
28. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME i sur. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev* 2010;62:588–631.
29. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 2003;126:1252–70.
30. Klein TW, Newton C, Larsen K i sur. The cannabinoid system and immune modulation. *J Leukoc Biol* 2003;74:486–96.
31. Mouslech Z, Valla V. Endocannabinoid system: An overview of its potential in current medical practice. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30:153–79.
32. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Addiction neurobiology: Ethical and social implications. Luxembourg: EMCDDA; 2009.
33. World Health Organization (WHO). Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Geneva: WHO; 2004.
34. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). A cannabis reader: global issues and local experiences, Monograph series 8, Volume 1. Lisbon: EMCDDA; 2008.
35. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). A cannabis reader: global issues and local experiences, Monograph series 8, Volume 2. Lisbon: EMCDDA; 2008.

36. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)*. Drug use, impaired driving and traffic accidents. Luxembourg: EMCDDA; 2008.
37. *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)*. Cannabis: a short review. UNODC 2012. Dostupno 13. lipnja 2013. s https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/cannabis_review.pdf
38. *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)*. World Drug Report 2011. New York: UNODC; 2011.
39. *National Institute of Drug Addiction (NIDA)*. Research Report Series: Marijuana abuse. Bethesda: NIDA; 2010.
40. *Joy JE, Watson SJJr, Benson JAJr, ur*: Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base. Washington DC: Institute of Medicine, National Academy Press; 1999.
41. *Grotenhermen F*. The Therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:495–501.
42. *Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE i sur*. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des* 2012;18:5131–40.
43. *Hermann D, Schneider M*. Potential protective effects of cannabidiol on neuroanatomical alterations in cannabis users and psychosis: a critical review. *Curr Pharm Des* 2012;18:4897–905.
44. *Li MC, Brady JE, DiMaggio CJ, Lusardi AR, Tzong KY, Li G*. Marijuana use and motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev* 2012;34:65–72.
45. *Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S; WFSBP Task Force On Eating Disorders*. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatr* 2011;12:400–43.
46. *Lynch ME, Campbell F*. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:735–44.
47. *Rabin RA, Zakzanis KK, George TP*. The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2011;128:111–6.
48. *Bosson MG, Niesink RJ*. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2010;92:370–85.
49. *Hall W, Degenhardt L*. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009;374:1383–91.
50. *Jager G, Ramsey NF*. Long-term consequences of adolescent cannabis exposure on the development of cognition, brain structure and function: an overview of animal and human research. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:114–23.
51. *Reece AS*. Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:517–24.
52. *Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA*. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* 2008;178:1669–78.
53. *Papathanasopoulos P, Messinis L, Lyros E, Kastellakis A, Panagis G*. Multiple sclerosis, cannabinoids, and cognition. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2008;20:36–51.
54. *Korantzopoulos P, Liu T, Papaioannides D, Li G, Goudevenos JA*. Atrial fibrillation and marijuana smoking. *Int J Clin Pract* 2008;62:308–13.
55. *Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA*. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221–8.
56. *El Menyay AA*. Drug-induced myocardial infarction secondary to coronary artery spasm in teenagers and young adults. *J Postgrad Med* 2006;52:51–6.
57. *Burns TL, Ineck JR*. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother* 2006;40:251–60.
58. *Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF*. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol* 2005;35:265–75.
59. *Wood S*. Evidence for using cannabis and cannabinoids to manage pain. *Nurs Times* 2004;100:38–40.
60. *Lakhan SE, Rowland M*. Whole plant cannabis extract in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol* 2009;9:59.
61. *Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Hatiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX*. Therapeutic use of *Cannabis sativa* on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008;17:431–43.
62. *Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A i sur*. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319–28.
63. *Ben Amar M*. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Ethnopharmacol* 2006;105:1–25.
64. *Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y i sur*. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: Results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1829–34.
65. *Mehra R, Moore BA, Crothers K, Tetrault J, Fiellin DA*. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med Arch Intern Med* 2006;166:1359–67.
66. *Macleod J, Oakes R, Copello A i sur*. Psychological and social sequel of cannabis and other illicit drug use by young people: A systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet* 2004;363:1579–88.
67. *Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ*. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *Br Med J* 2001;323:16–21.
68. *Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ*. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *Br Med J* 2001;323:13–6.
69. *Hazekamp A, Grotenhermen F*. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005–2009. *Cannabinoids* 2010;5:1–21.
70. *Grant I, Gonzalez R, Carey CL i sur*. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:679–89.
71. *Grant I, Atkinson HJ, Gouaux B, Wilsey B*. Medical marijuana: clearing away the smoke. *Open Neurol J* 2012;6:18–25.
72. *Bowles DW, O'Bryant CL, Camidge DR, Jimeno A*. The intersection between cannabis and cancer in the United States. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83:1–10.
73. *Hall W, MacDonald C, Currow D*. Cannabinoids and cancer: causation, remediation and palliation. *Lancet Oncol* 2005;635–42.
74. *Pertwee RG*. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Mol Neurobiol* 2007;36:45–59.
75. *Zajicek JP, Apostu VI*. Role of cannabinoids in multiple sclerosis. *CNS Drug* 2011;25:187–201.
76. *Hosking RD, Zajicek JP*. Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. *Br J Anaesth* 2008;101:59–68.
77. *Elikkottil J, Gupta P, Gupta K*. The analgesic potential of cannabinoids. *J Opioid Manag* 2009;5:341–57.
78. *Molina PE, Amedee A, LeCapitaine NJ i sur*. Cannabinoid neuroimmune modulation of SIV disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 2011;6:516–27.
79. *Todaro B*. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:487–92.
80. *Fogarty A, Rawstorne P, Prestage G, Crawford J, Grierson J, Kippax S*. Marijuana as therapy for people living with HIV/AIDS: social and health aspects. *AIDS Care* 2007;19:295–301.
81. *Grotenhermen F*. Cannabinoids in cancer pain. *Cannabinoids* 2010;5:1–3.
82. *Ashton CH, Moore PB, Gallagher P, Young AH*. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *J Psychopharmacol* 2005;19:293–300.
83. *Scavone JL, Sterling RC, Weinstein SP, Van Bockstaele EJ*. Impact of Cannabis Use during Stabilization on Methadone Maintenance Treatment. *Am J Addict* 2013;22:344–51.
84. *Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A i sur*. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des* 2012;18:4966–79.
85. *Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Afaq F, Mukhtar H*. Cannabinoids for Cancer Treatment: Progress and Promise. *Cancer Res* 2008;68:339–42.
86. *Caffarel MM, Andradas C, Pérez-Gómez E, Guzmán M, Sánchez C*. Cannabinoids: a new hope for breast cancer therapy? *Cancer Treat Rev* 2012;38:911–8.
87. *Ward A, Holmes B*. Nabilone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1985;30:127–44.
88. *Davis MP*. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:85–95.
89. *GW pharmaceuticals-[No authors listed]*. Cannabis-based medicines-GW pharmaceuticals: high CBD, high THC, medicinal cannabis-GW pharmaceuticals, THC:CBD. *Drugs R D* 2003;4:306–9.
90. *GW Pharmaceuticals*. Update on Sativex in Germany. GW pharmaceuticals (digital). Dostupno: 13. lipnja 2013. s <http://www.gwpharm.com/Update%20on%20Sativex%20in%20Germany.aspx>
91. *Grotenhermen F*. Cannabinoids and the Endocannabinoid System. *Cannabinoids* 2006;1:10–14.
92. *Drugs.com*. Acompla. *Drugs.com* (digital). Dostupno: 13. lipnja 2013. s <http://www.drugs.com/acompla.html>.
93. *Wade D, Makela P, House H, Bateman C, Robson P*. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:639–45.
94. *Nicolson SE, Denysenko L, Mulcare JL, Vito JP, Chabon B*. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a case series and review of previous reports. *Psychosomatics* 2012;53:212–9.

95. Wallace EA, Andrews SE, Garmany CL, Jelley MJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: literature review and proposed diagnosis and treatment algorithm. *South Med J* 2011;104:659–64.
96. Turcotte D, Le Dorze JA, Esfahani F, Frost E, Gomori A, Namaka M. Examining the roles of cannabinoids in pain and other therapeutic indications: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:17–31.
97. Buys YM, Rafuse P. Medical use of marijuana for glaucoma. *Canadian Ophthalmological Society*, 2010. Dostupno 28. lipnja 2013. s <http://www.cos-sco.ca/advocacy-news/position-policy-statements/medical-use-of-marijuana-for-glaucoma/>.
98. Jampel H. American Glaucoma Society Position Statement: Marijuana and the treatment of glaucoma. *J Glaucoma* 2010;2:75–76.
99. Ghaffar O, Feinstein A. Multiple sclerosis and cannabis: a cognitive and psychiatric study. *Neurology* 2008;71:164–9.
100. Prentiss D, Power R, Balmas G, Tzuang G, Israelski DM. Patterns of marijuana use among patients with HIV/AIDS followed in a public health care setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:38–45.
101. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998;352:1611–16.
102. Hall W. The mental health risk of adolescent cannabis use. *PLoS Med* 2006;3:e39.
103. Hall WD. Cannabis use and the mental health of young people. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:105–13.
104. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry* 2008;7:68–71.
105. Thomas H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 1996;42:201–7.
106. Schimmelmann BG, Conus P, Cotton S i sur. Prevalence and impact of cannabis use disorders in adolescents with early onset first episode psychosis. *Eur Psychiatry* 2012;27:463–9.
107. Copeland J, Rooke S, Swift W. Changes in cannabis use among young people. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:325–29.
108. Watzke AB, Schmidt CO, Zimmermann J, Preuss UW. Personality disorders in a clinical sample of cannabis dependent young adults. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008;76:600–5.
109. Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:849–63.
110. Michaud PA, Gaille M, Belanger RE. Do Swiss adolescents perceive the negative effects of their illegal substance use? *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13194.
111. Swift W, Coffey C, Degenhardt L, Carlin JB, Romaniuk H, Patton GC. Cannabis and progression to other substance use in young adults: findings from a 13-year prospective population-based study. *J Epidemiol Commun Health* 2012;66:e26.
112. Gazdek D. Utjecaj dekriminalizacije/legalizacije marihuane na individualno zdravlje, javno zdravlje i javni red. U: Cerjan S. (ur). Aktualna pravna problematika u zdravstvu. Knjiga izlaganja na IV. kongresu pravnika u zdravstvu. Varaždin: Udruga pravnika u zdravstvu; 2011, str. 129–154.
113. Gargani Y, Bishop P, Denning DW. Too many mouldy joints – marijuana and chronic pulmonary aspergillosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011005.
114. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Mittleman MA. An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:465–70.
115. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103:2805–9.
116. Grotenhermen F, Leson G, Berghaus G i sur. Developing limits for driving under cannabis. *Addiction* 2007;102:1910–7.
117. Hazekamp A, Heerdink ER. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1575–80.
118. Thurstone C, Lieberman SA, Schmeige SJ. Medical marijuana diversion and associated problems in adolescent substance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2011;118:489–92.
119. Salomonsen-Sautel S, Sakai JT, Thurstone C, Corley R, Hopfer C. Medical marijuana use among adolescents in substance abuse treatment. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:694–702.
120. Eddy M. Medical Marijuana: Review and analysis of federal and state policies. Washington DC: Congressional Research Service; 2010. Dostupno 28. kolovoza 2011. s <http://www.fas.org/sgp/crs/misc/RL33211.pdf>
121. Radenović M. »Medicinska marihuana« i kraj »federalističke revolucije«: analiza herestetičkih manevara na Vrhovnom sudu SAD-a u slučajevima OCBC i RAICH. *Anali Hrvatskoga politološkog društva (Anali 5)* 2006;2:197–221.
122. Vrhovni sud Republike Hrvatske: Presuda RH protiv K. D. Dostupno 28. kolovoza 2011. <http://www.vsrh.hr/EasyWeb.asp?pcpid=839>
123. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Possession of cannabis for personal use. Lisabon: EMCDDA, 2011.
124. Fraser GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther* 2009;15:84–8.
125. Passie T, Emrich HM, Karst M, Brandt SD, Halpern JH. Mitigation of post-traumatic stress symptoms by Cannabis resin: a review of the clinical and neurobiological evidence. *Drug Test Anal* 2012;4:649–59.
126. Müller-Vahl K, Grotenhermen F. Correspondence (letter to the editor): Cannabis Therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:144.



Vijesti News

6. hrvatski kirurški kongres s međunarodnim sudjelovanjem

15. – 18. 10. 2014.

Zagreb, Sheraton Zagreb Hotel

Organizator: Hrvatsko kirurško društvo HLZ-a

Predsjednik Organizacijskog odbora: prof. dr. sc. Mate Majerović, dr. med.

e-mail: prmatjase@kbc-zagreb.hr

Kongresni servis: Studio Hrg d.o.o., Zagreb, tel. 01/6183 140, 6110 450,

e-mail: kongres@studiohrg.hr

www.surgery2014.com



7th Congress of the Croatian Neurosurgical Society

20. – 22. 11. 2014.

Zagreb, Westin Zagreb Hotel



Organizator: Hrvatsko neurokirurško društvo HLZ-a

Predsjednik Organizacijskog odbora: prof. dr. sc. Josip Paladino, dr. med.

e-mail: smmarasanov@gmail.com

Kongresni servis: Studio Hrg d.o.o., Zagreb, tel. 01/6183 140, 6110 450,

e-mail: kongres@studiohrg.hr

www.neurosurgery2014.com

* * *

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi III. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema



Pridruži se! Budi naš član!

Informacije: 098-350 108, 098-71 25 99, 098-457 117

E-mail: brinarpeter@gmail.com, kaiczvonimir@gmail.com, ankica.salamon@gmail.com

Prim. mr. sc. Peter Brinar, dr. med
Predsjednik HDUL HLZ

* * *

UDK 61(061.231)=862=20

CODEN LIVJA5 ISSN 0024-3477



LIJEČNIČKI VJESNIK
GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

ČITAJTE NAS NA WEB STRANICAMA:

<http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr>