

Kanabis u liječenju karcinomske boli

MIRJANA LONČARIĆ–KATUŠIN, DAHNA ARBANAS¹, ANTONIO ŽILIĆ, ERVIN JANČIĆ² i JOSIP ŽUNIĆ

Opća bolnica Karlovac, Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Karlovac, ¹Karlovačke ljekarne, Karlovac i ²Opća bolnica Karlovac, Odjel za neurologiju, Karlovac, Hrvatska

Kanabinoidi, aktivni sastojci *Cannabis sativa*, oponašaju učinke endogenih kanabinoida (endokanabinoidi), aktivacijom specifičnih kanabinoidnih receptora, osobito CB1 dominantno smještenih u centralom živčanom sustavu i CB2 pretežito u stanicama uključenim u imunološku funkciju. Kanabinoidi su učinkoviti za liječenje boli kod odraslih, kemoterapijom inducirane mučnine i povraćanja i spasticiteta udruženog s multiplom sklerozom. Medicinski kanabis umanjuje kroničnu ili neuropatsku bol kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom. Nedostatno liječenje kronične i neuropatske boli udružene s karcinomom ima negativne učinke na kvalitetu života bolesnika. Kod neuropatske boli i karcinomske boli medicinski kanabinoidi dolaze u obzir za bolesnike čije je stanje refrakturno na standardno liječenje. Medicinski kanabinoidi dodatak su drugim propisanim analgeticima. Potencijalnu štetu i korist treba razmotriti s bolesnikom.

KLJUČNE RIJEČI: medicinski kanabis, karcinom, bol

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Prim. dr. sc. Mirjana Lončarić-Katušin, dr. med.
Opća bolnica Karlovac
Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu
Andrije Štampara 3
47 000 Karlovac, Hrvatska
E-pošta: mikatusi@inet.hr

UVOD

Kod bolesnika oboljelih od karcinoma čest problem je nedostatno liječenje kronične boli udružene s karcinomom, osobito njezine neuropatske komponente. Posljedica je narušavanje kvalitete života oboljelih (1).

Nuspojave vezane uz primjenu opioidne terapije dodatni su čimbenik rizika narušavanja kvalitete života. Stoga se kod ove skupine bolesnika često poseže za primjenom terapijskih opcija koje nudi komplementarna i alternativna medicina (2). Upravo kod bolesnika oboljelih od karcinoma, a sa ciljem učinkovitijeg liječenja karcinomske boli danas se koriste kanabis i njegovi derivati (3).

KANABIS, KANABINOIDI, ENDOGENI KANABINOIDNI SUSTAV

Kanabis, konoplja ili marihuana pripadnik je obitelji *Cannabaceae*, roda *Cannabis*. Neki botaničari klasificirali su kanabis u 3 različite vrste, dok neki prepoznaju

samo jednu, *Cannabis sativa*, s dvije podvrste: *Cannabis indica* i *Cannabis sativa*.

Kanabis sadrži više od 400 kemijskih spojeva, od toga oko 80 kanabinoida, i više od 200 nekanabinoida. Sa stajališta medicine klinički najznačajniji kanabinoidi su delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD), a od ne-kanabinoida terpenoidi i flavonoidi. Kanabinoidi su aktivne komponente biljke *Cannabis sativa*. Oponašaju učinke endogenih kanabinoida aktivacijom specifičnih kanabinoidnih receptora (4).

Pod medicinskim kanabisom podrazumijeva se upotreba kanabisa ili kanabinoida u svrhu liječenja bolesti ili ublažavanja simptoma. Medicinski kanabis poznat još pod nazivom medicinska marihuana. Razlikuje se od takozvane rekreacijske marihuane koja sadrži visoke razine THC-a i manji udio CBD-a. Kanabinoidi se mogu primijeniti oralno, sublingvalno ili lokalno, inhalirati, pušiti, pomiješati s hranom, ili mogu se stavljati u čaj (5).

Razlikujemo tri vrste kanabinoida:

1. Fitokanabinoidi iz biljke kanabisa,
2. Sintetski kanabinoidi koji se baziraju na kemijskoj strukturi THC-a ili njegovih liganda koji se vežu na kanabinoidne receptore,
3. Edokanabinoidi koji su prirodni spojevi kao 2 - arahidonoil glicerol (2-AG) i anandamid (AEA).

Endogeni kanabinoidni sustav (EKS) sastavljen je od kanabinoidnih receptora, endogenih liganda, sekundarnih glasnika i endokanabinoidnih razgradnih puteva. Za razumijevanje EKS-a važno je poznavanje dva ljudska kanabinoidna receptora, CB1 i CB2, dok je treći GPR55 u procesu karakterizacije (7). Za razliku od opioidnih receptora koji su smješteni ekstracelularno, CB receptori također se nalaze na intracelularnim organelama kao što su mitohondriji, Golgijevo tjelešce i jezgra. Oni su funkcionalno povezani s G proteinima. CB1 receptori smješteni su uglavnom na neuralnom tkivu u okviru centralnog nervnog sistema (CNS) i aferentnih nociceptora. CB2 receptori poglavito su vezani uz imuni sustav, slezenu, tonzile, limfne čvorove, makrofage i limfocite, prisutni su i u mikrogliji (6). Glavni ljudski endokanabinoidi su arahidonoil etanolamid, anandamid (AEA) i 2 - arahidonoil glicerol (2-AG). AEA je fiziološki agonist CB1 receptora, a 2-AG je fiziološki ligand za CB2 receptore. Njihov farmakološki učinak sličan je THC-u.

Biosinteza endokanabinoida odvija se u neuronima kao odgovor na poticaj. Izlučeni se vežu za receptor CB1 na presinaptičkom neuronu te inhibiraju oslobađanje glutamata, gama aminomaslačne kiseline (GABA) i drugih neurotransmitora u sinaptičku pukotinu. AEA se razgrađuje hidrolizom pomoći enzima hidrolaze viših masnih kiselina. (FAAH - *fatty-acid amide hydrolase*) te nastaju arahidonska kiselina i etanolamin. 2-AG se hidrolizira enzimom monoacilglicerol lipazom (MGL), a produkti su arahidonska kiselina i glicerol. Arahidonska kiselina je jak medijator upale. FAAH je postsinaptički, a MGL je presinaptički enzim. Ovi enzimi mogu biti i terapijski cilj, jer inhibicija deaktivacije endokanabinoida povećava njihovu razinu na mjestu sinteze i otpuštanja.

CB1 receptor je primarno neuromodulatorni receptor (otkriven je 1988. g.), odgovoran za psihofarmakološke učinke THC-a i najveći dio njegovog analgetskog učinka. Endokanabinoidi se izlučuju na zahtjev u postsinaptičkoj stanici i djeluju na presinaptički CB1 receptor retrogradnim mehanizmom. Aktivacijom presinaptičkih CB1 receptora dolazi do inhibicije otpuštanja neurotransmitera s presinaptičkog neurona. Zbog toga se endokanabinoidi nazivaju i retrogradnim sinaptičkim glasnici. CB2 receptor je otkriven 1992. g., periferni je imunomodulatorni receptor, ima isto važan učinak na bol. Uloga mu je u modulaciji trajne upalne i neuropatske boli (8).

ECS sustav sudjeluje u modulaciji boli na spinalnoj, supraspinalnoj i perifernoj razini. Endokanabinoidi se izlučuju na zahtjev u CNS-u prigušujući senzitivnost na bol. Posjeduju ključnu integrativnu ulogu u centru za bol kao što su periakveduktalna siva tvar, ventroposterolateralna jezgra talamusa i spinalna moždina. Oni su endogeni medijatori stresom inducirane analgezije, suprimiraju bolne fenomene kao što su *wind up* fenomen, alodinija i hiperalgezija. ECS ima učinak i na perifernu bol, upalu i hiperalgeziju putem CB1 i CB2 mehanizma. Oni su također umiješani u regulaciju kontaktnog dermatitisa i pruritisa. THC i CBD su i potentni protuupalni antioksidansi. THC inhibira PGE₂ sintezu i stimulira lipooksigenazu, imaju učinak i na ciklooksigenazu (COX -1 i COX - 2).

Endokanabinoidi se ne vežu na opioidne receptore, ali djeluju paralelno s endogenim opioidnim sustavom. THC stimulira beta endorfin, prevenira opioidnu toleranciju i sustezanje. Kombinacija opioda i kanabinoida u liječenju boli povećava analgetski učinak svakog pojedinog lijeka, sa smanjenjem učestalosti nuspojava i neželjenih događaja.

Viša razina biorasploživosti postiže se pušenjem i vaporizacijom (isparavanjem) nego s oralnom ingestijom. Biorasploživost THC-a pušenjem ili isparavanjem je 10-25 %. Ovisi o trajanju i dubini udisaja. Vršna koncentracija u serumu postiže se za 2 do 10 minuta. Biorasploživost oralno primijenjenog THC-a i CB-a je 2 % do 20 %. Oba se metaboliziraju pod utjecajem P450 u jetri. Visoko su lipofilni i imaju veliki volumen distribucije. Jako se vežu za serumske proteine (6).

KANABIS ZA MEDICINSKE SVRHE

Oblici medicinskog kanabisa uključuju (9):

1. Sirovi biljni (botanički) kanabis: bilo koji dio bilo kojeg dijela biljke roda kanabisa,
2. Ekstrakt kanabisa: obično organskim otapalima proizvedeno ulje koje se ekstrahira iz biljke, ili bilo koji drugi pripravak koji ga sadrži. Pri tom je magistralni pripravak pripremljen u skladu s liječničkim receptom za svakog pojedinog bolesnika,
3. Kanabinoidi: skupina kemijskih spojeva s učinkom na kanabinoidne receptore, bilo da se radi o fitokanabinoidima ili sintetskim oblicima.

Nabiximols, Nabilone i Dronabinol raspoloživi su medicinski oblici kanabisa u kliničkoj praksi (3).

Nabiximols dolazi u obliku oromukoznog spreja. Dobi-va se iz biljke *Cannabis sativa*. Sadrži kanabinoid THC (2,7 mg) i CBD (2,5 mg/), ali i terpenoide i flavonoide. Početak djelovanja nastupa mu za 15–40 minuta nakon primjene, a traje 2-sata. Indiciran je kod multi-

ple skleroze (MS) za simptomsko liječenje spasticiteta kod bolesnika koji nisu učinkovito odgovorili na druge terapijske postupke. Također je indiciran za bolesnike s MS i pridruženom neuropatskom boli. Može biti primijenjen i kao adjuvantni analgetik kod bolesnika s karcinomskom boli. Doziranje: jedan potisak svaka 4 sata. Prosječna doza 5 potisaka/dan, maksimalna 16 potisaka/dan.

Nabilone dolazi u obliku oralnih kapsula. Sadrži sintetski kanabinoid sličan THC-u (0,25 mg, 0,5 mg i 1 mg). Početak djelovanja nastupa mu za 60-0 minuta, a trajanje je od 8 do 12 sati. Glavna indikacija za njegovu primjenu su mučnina i povraćanje kao posljedica kemoterapije, a po neuspješnosti prethodnog terapijskog pristupa. Također se može primijeniti kod kroničnih bolnih stanja. Doziranje: 0,25 mg do 2 mg svakih 12 sati. Maksimalna dnevna doza je 6 mg.

Dronabinol se primjenjuje u obliku oralnih kapsula, ili kao oralna otopina koja sadrži sintetski THC (2,5, 5 ili 10 mg). Početak djelovanja mu je nakon 30–60 minuta, a trajanje 4-6 sati.

Glavna indikacija je anoreksija udružena s gubitkom tjelesne težine kod bolesnika s AIDS (*Acquired ImmunoDeficiency Syndrome*) i mučnina i povraćanje udružene s kemoterapijom kod karcinoma, nakon neuspjeha prethodnog liječenja. Može biti primijenjen kod kroničnih bolnih stanja. Doziranje je 2,5 do 5 mg svakih 12 sati. Maksimalna dnevna doza je 20 mg.

Kanabis se unosi u organizam pušenjem ili inhalacijom. Nema formalnog odobrenja. Koristi se kod različitih bolnih stanja. Prosječna doza je 1–3 g/dan. Početak djelovanja mu je nakon 5 minuta, a trajanje 2–4 sata.

Glavne kontraindikacije za primjenu kanabinoida obuhvaćaju: dob ispod 25 godina, trudnoću i dojenje, shizofreniju, psihozu povezanu s rekreativnim kanabisom i anamnezu zlorabe alkohola i droge.

Mjere opreza su neophodne kod istovremene upotrebe sedativa i hipnotika, ovisnika o cigaretama (rizik kanabisom inducirano arteritisa), hipotenzije (10).

Procijenjeni rizik nastanka neželjenih događaja kanabinoida u odnosu na placebo je 80 % u odnosu na 60%, a prekid terapije kao posljedica neželjenog događaja je 11 % u odnosu na 3 %. Ukupan rizik za njihov nastanak sličan je za različite vrste medicinskih kanabinoida. Najčešći neželjeni događaji koji se javljaju su sedacija, disforija, dezorijentacija, poremećaj pažnje, nepovezane misli, vrtoglavica i hipotenzija (11).

ZAKONSKA REGULATIVA GLEDE PRIMJENE KANABISA U MEDICINSKE SVRHE

Uvidom u zakonsku regulativu vidljivo je da i u Europi (*The European Medicines Agency* - EMA) i u Americi (*The United States Food and Drug Administration* - FDA) nije dozvoljena medicinska uporaba biljnog kanabisa i njegovih ekstrakta. FDA, 23 europske države i Kanada dozvoljavaju primjenu nekoliko vrsta medicinskog kanabisa. Kanada, Njemačka, Izrael, Nizozemska i više od 50 % država u SAD dozvoljavaju primjenu biljnog kanabisa. U većini zemalja liječnik određuje indikaciju za primjenu kanabisa, dok su u nekim zemljama zakonskom regulativom određene specifične indikacije za njegovu primjenu (9).

Europsko udruženje za liječenje boli (*European Pain Federation* - EFIC) provelo je istraživanje u nacionalnim društvima za liječenje boli o dozvoli za uporabu svih tipova pripravaka na bazi kanabisa koji se primjenjuju za liječenje kronične boli i kontrolu simptoma u palijativnoj/suportivnoj skrbi.

Kod najvećeg broja zemalja članica EFIC-a upotrebljava se oromukozni pripravak Nabiximol (THC/CBD). Dozvoljen je i raspoloživ u liječenju spasticiteta kod MS u 21 zemlji. U Austriji, Njemačkoj i Irskoj Dronabinol je indiciran za mučninu i povraćanje refraktorne na standardu terapiju u onkologiji i palijativnoj skrbi, a u Danskoj u liječenju karcinomske boli. Za stimulaciju apetita kod HIV-a propisuje se u Irskoj. Od sintetskih analoga kanabinoida koristi se *Nabilone* (1 tbl = 1 mg THC-a). Primjenjuje se kod mučnine i povraćanja refraktornih na standardnu terapiju u Austriji, Njemačkoj, Irskoj i Srbiji. Šta se tiče medicinskog kanabisa, u njemu koncentracija THC-a varira od 1 do 22 %, a CBD-a od 0,05 do 9 %. Koristi ga osam zemalja, a među njima i Republika Hrvatska (RH) (12). U RH je dostupno ulje kanabisa u bočicama od 25 mL s dozatorom. 1 mL otopine sadržava 2,5 mg, odnosno 5,0 mg aktivnih tvari (THC-a i CBD-a). Kapi se u propisanoj dozi mogu uzimati dodavanjem u jelo ili uz nekoliko gutljaja vode. Lijek se izdaje na liječnički recept, dostupan je u dvije formulacije: Ulje kanabisa u bočicama, *Tilray Drops (Cannabis Sativa Oil)* 5,0 mg THC-a/5,0 mg CBD-a po 1 mL ulja i 2,5 mg THC-a/2,5 mg CBD-a po 1 mL ulja (13).

KANABINOIDI I BOL

Whiting i sur. su 2015. godine. objavili pregledni rad i meta-analizu medicinske upotrebe kanabisa sa ciljem evaluacije učinkovitosti i nuspojava u različitim medicinskim indikacijama (5). Ukupno su uključili 79 randomizirano-kontroliranih studija sa 6462 ispitanika. Većina studija evaluirala je mučninu i povraćanje zbog kemoterapije ili kroničnu bol i spasticitet zbog multiple skleroze (MS)

i paraplegije. Svega 5 studija uključilo je druge kategorije bolesnika. Većina studija pokazala je poboljšanje simptoma kod upotreba kanabinoida, ali u mnogima nije dosegnuta statistička značajnost.

Temeljeno na stupnju preporuke zaključili su sljedeće:

1. Učinkovitost u liječenju kronične neuropatske ili karcinomske boli: THC pušenje i Nabiximols, umjerena snaga preporuke
2. Spasticitet zbog MS: nabiximols, nabilone, THC/CBD kapsule i Dronabinol, umjerena snaga preporuke.
3. Smanjenje mučnine i povraćanja zbog kemoterapije: Dronabinol i Nabiximols, mala snaga preporuke
4. Gubitak težine kod HIV-a: Dronabinol, mala snaga preporuke
5. Poremećaj spavanja: Nabilone, Nabiximols, mala snaga preporuke
6. Touretteov sindrom: THC kapsule, mala snaga preporuke
7. Depresija, vrlo mala snaga preporuke

U manjem broju je dostupnost radova koji su usmjereni isključivo na upotrebu medicinskog kanabisa u liječenju karcinomske boli. Neizostavno uz karcinomsku bol vežu se i preporuke uz liječenje neuropatske boli koja je često prisutna kod ovih bolesnika.

Blake i sur. su napravili pregled literature na Medlinu od 1975.–2017. godine koristeći kao ključne riječi: kanabis, THC, CBD, Nabiximol, karcinom i bol (3). U pet raspoloživih studija zaključili su da ne postoje preporuke upotrebe kanabisa u kliničkoj praksi. Idealna doza kanabisa bila bi ona koja omogućuje učinkovitu terapiju boli, ali ne dovodi do netolerabilnih nuspojava. Time je naglašena važnost protokola titracije kako bi dana doza bila učinkovita i tolerabilna. Postoje dokazi koji ukazuju da medicinski kanabis reducira kroničnu ili neuropatsku bol kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom. Problem je dostupnih ispitivanja da nemaju statističku snagu i da se u nekima radi o ograničenom broju ispitanika.

Schleider i sur. objavili su 2018. godine ispitivanje u kojem su prospektivno pratili 2970 bolesnika oboljelih od karcinoma, a koji su bili liječeni medicinskim kanabisom. Utvrdili su glavne razloge uključivanja kanabisa u liječenje. Najučestaliji razlog bili su problemi sa spavanjem (78,4 %), potom slijedi bol kod 77,7 % bolesnika. Medijan intenziteta boli iznosio je 8/10. Od ostalih razloga slijede slabost, mučnina i gubitak apetita. Šest mjeseci nakon početka ispitivanja ostalo je ukupno 1211 bolesnika (60,6 %). Njih 95,9 % izvijestilo je o poboljšanju svog stanja. Četiri bolesnika (0,3 %) izvijestila su da je došlo do pogoršanja. Početni intenzitet boli na ljestvici VAS koji je iznosio 8-10 u preko 50 % ispivane populacije nakon 6 mjeseci jednakog intenziteta ostao je isti kod manje od 5 % ispitanika (14).

Allan i sur. su 2018. godine objavili sistemski pregled sistemskih pregleda sa ciljem određivanja učinka medicinskog kanabisa na bol, spasticitet, mučninu i povraćanje, uz utvrđivanje neželjenih događaja. U analizu su uključili samo one sistemske preglede koji su obuhvatili najmanje dva kontrolirana, randomizirana ispitivanja. Od ukupno 31 sistemskog pregleda 23 se odnosilo na bol, 5 na spasticitet, 6 na mučninu i povraćanje i 12 na neželjene događaje. Zaključili su da postoje jasni dokazi da kanabinoidi povoljno utječu na mučninu i povraćanje nakon kemoterapije. Mogu poboljšati spasticitet primarno kod MS. Neizvjesno je kako poboljšavaju bol, ali postoji mala korist kod neuropatske boli (11). Ovaj rad poslužio je kao osnova stvaranja pojednostavljenih preporuka za propisivanje medicinskog kanabisa od Allana sa suradnicima (14). Učinjen je sistemski pregled literature za četiri klinička područja primjene kanabinoida: bol, mučnina i povraćanje, spasticitet i nuspojave. Ovim se preporukama ukazuje na razmatranje primjene medicinskog kanabisa u području refraktorne neuropatske boli, i refraktorne boli u palijativnoj skrbi, kod mučnine i povraćanja inducirane kemoterapijom, spasticiteta kod MS i ozljede leđne moždine. Njegova primjena dolazi u obzir ako preporučeni, standardni oblik liječenja nije dao rezultate. Ako su postignuti kriteriji za medicinski kanabis, kao prvi oblik preporuke preporuča se Nabilone ili Nabiximols.

Oni su također dali razinu preporuka za primjenu kanabisa u liječenju boli. Za akutnu bol, glavobolju i reumatološku bol, s obzirom na nedostatak dokaza, preporuka je za neprimjenu medicinskog kanabisa sa svrhom liječenja boli.

U liječenju neuropatske boli medicinski kanabis se ne preporuča kao lijek izbora prve ili druge linije zbog ograničene koristi u odnosu na štetu (snaga preporuke jaka).

Može se primijeniti kod refraktorne neuropatske boli (snaga preporuke mala) u slučaju kada:

- Liječnik je s bolesnikom razmotrio korist i rizik upotrebe kanabisa u liječenju boli
- Postoji refraktorna, trajna neuropatska bol, unatoč liječenju koje je provedeno sukladno preporukama, tijekom 6 tjedana, a da su pritom ispitana tri ili više lijeka.

U liječenju palijativne (*end – of – life*) karcinomske boli medicinski kanabis se ne preporuča kao lijek izbora prve ili druge linije zbog ograničene koristi u odnosu na štetu (snaga preporuke jaka).

Kliničar treba razmišljati o njegovoj primjeni kod palijativnih bolesnika s refraktornom karcinomskom boli (snaga preporuke mala) kod kojih je unatoč optimali-

zaciji terapije tijekom 6 tjedana i upotrebi najmanje 2 ili više preporučena analgetika bol trajna.

U RH su izdane preporuke za doziranje krutih oralnih pripravaka kanabinoida sukladno smjernicama Ministarstva zdravstva RH. Kod bolesnika s malignom bolesti indicirana je primjena za ublažavanje boli te kemoterapijom inducirane mučnine i povraćanja (13).

Opća načela primjene stavljaju naglasak na:

1. Primjenu kanabinoida kao dodatnu terapiju standardnoj;
2. Ne preporuča se primjena kod bolesnika koji koriste alkohol i antipsihotike;
3. Pripravak se u liječenju uvijek uvodi postepeno.

Kod karcinomske boli neki od bitnih uvjeta uključivanja kanabinoida u terapiju su:

1. Umjerena do teška bol ($NRS \geq 4$), THC/CBD je dodatna terapija postojećoj;
2. Pojedinačne doze dostavljaju se tri puta dnevno u približnim razmacima od 8 sati;
3. Liječenje se sastoji od faze titracije doze i faze održavanja;
4. Primijenjena doza ima analgetski učinak, ako je NRS skor niži za 25 % u odnosu na početnu vrijednost.

ZAKLJUČAK

Kod neuropatske boli i karcinomske boli primjena medicinskih kanabinoida dolazi u obzir za bolesnike čije je stanje refraktorno na standardno liječenje. Medicinski kanabinoidi dodatak su drugim propisanim analgeticima. Potencijalnu štetu i korist treba razmotriti s bolesnikom. Medicinski kanabis može umanjiti bol kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom ako se primjenjuje u skladu s preporukama glede indikacija i doza.

LITERATURA

1. Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: S38-47.
2. Bao Y, Kong X, Yang L i sur. Complementary and Alternative Medicine for Cancer Pain: an Overview of Systematic Reviews, Hindawi Publishing Corporation, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Vol 2014, Article ID 170396.
3. Blake A, Wan BA, Malek L i sur. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat Med* 2017; 6(2): S215-S2.
4. Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential. New York, NY: The Haworth Therapeutic Press, 2002.
5. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S i sur. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(24): 2456-73.
6. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Curr Oncol* 2016; 23(6): 398-406.
7. Davis DP. Cannabinoids for symptom management and cancer therapy: The evidence. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 915-22.
8. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis. *Pharmacotherapy* 2013; 33(2): 195-209.
9. Abuhasira R, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med* 2018; 49: 2-6.
10. Ablin J, Ste-Marie PA, Schäfer M, Häuser W, Fitzcharles MA. Medical use of cannabis products: Lessons to be learned from Israel and Canada. *Schmerz* 2016; 30(1): 3-13.
11. Allan GM, Finley CR, Ton J i sur. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids. Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician* 2018; 64: e78-94.
12. Krceviski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *Eur J Pain* 2018; 22: 440-54.
13. <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2675>
14. Schleider LB, Mechoulam R, Lederman V i sur. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med* 2018; 49: 37-43.
15. Allan GM, Ramji J, Perry D i sur. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician* 2018; 64: 111-20.

SUMMARY

CANNABIS IN CANCER PAIN MANAGEMENT

M. LONČARIĆ KATUŠIN, D. ARBANAS¹, A. ŽILIĆ, E. JANČIĆ² and J. ŽUNIĆ

Karlovac General Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, ¹Karlovac Pharmacy and ²Karlovac General Hospital, Department of Neurology, Karlovac, Croatia

Cannabinoids, the active components of *Cannabis sativa*, mimic the effects of endogenous cannabinoids (endocannabinoids), activating specific cannabinoid receptors, particularly CB1 found predominantly in the central nervous system and CB2 found predominantly in the cells involved in immune function. Cannabinoids are effective in the treatment of pain in adults, chemotherapy-induced nausea and vomiting and spasticity associated with multiple sclerosis. In cancer patients, cannabis has a number of potential benefits, especially in the management of symptoms. Medical cannabis reduces chronic or neuropathic pain in advanced cancer patients. Insufficient management of cancer-associated chronic and neuropathic pain adversely affects patient quality of life. In neuropathic pain and cancer pain, medical cannabinoids should only be considered for patients whose conditions are refractory to standard therapies. Medical cannabinoids are adjuncts to other prescribed analgesics. The potential harms and benefits should be discussed with the patient.

KEY WORDS: medical cannabis, cancer, pain