

KANNABIDIOL (CBD)

Raport z przeglądu wstępnego

Punkt 5.2 porządku obrad

Trzydzieste dziewięte posiedzenie

Komisji Ekspertckiej ds. Uzależnień od Narkotyków (ECDD)

6 – 10 Listopada 2017, Genewa

Spis treści

Podziękowania.....	4
Streszczenie.....	5
1. Identyfikacja substancji.....	6
A. Międzynarodowa Nazwa Niezastrzeżona (INN).....	6
B. Oznaczenie CAS.....	6
C. Inne nazwy chemiczne.....	6
D. Nazwy handlowe.....	6
E. Nazwy zwyczajowe.....	6
F. Wygląd fizyczny.....	6
G. Historia raportów WHO.....	6
2. Chemia.....	6
A. Nazwa chemiczna	6
B. Struktura chemiczna.....	6
C. Stereoizomery.....	7
D. Metody i łatwość nielegalnego wytwarzania.....	7
E. Właściwości chemiczne.....	9
F. Identyfikacja i analiza.....	10
3. Łatwość przekształcenia w substancje kontrolowane.....	10
4. Ogólna farmakologia.....	12
A. Drogi podania i dawkowanie.....	12
B. Farmakokinetyka.....	12
C. Farmakodynamika.....	13
5. Toksykologia.....	15
6. Działania niepożądane u ludzi.....	16
7. Potencjał uzależniający.....	16
A. Badania na zwierzętach.....	16
B. Badania na ludziach.....	16
8. Potencjał nadużywania.....	16
A. Badania na zwierzętach.....	16
B. Badania na ludziach.....	17
9. Zastosowania terapeutyczne i ich zakres; epidemiologia, zastosowanie medyczne.....	18
10. Pozycja na liście leków podstawowych WHO.....	23

11. Zezwolenia handlowe (dla wyrobu medycznego).....	23
12. Zastosowania przemysłowe.....	24
13. Stosowanie pozamedyczne, nadużywanie i uzależnienie.....	24
14. Natura i waga problemów wynikających z błędnego stosowania, nadużywania i uzależnień dla zdrowia publicznego.....	25
15. Legalna produkcja, konsumpcja i obrót międzynarodowy.....	25
16. Nielegalne wytwarzanie, przemyt i powiązane kwestie.....	25
17. Obowiązujące regulacje międzynarodowe i ich skutki.....	25
18. Obowiązujące i dawne regulacje narodowe.....	26
19. Pozostałe kwestie medyczne i naukowe istotne dla wydania rekomendacji klasyfikacji substancji.....	27
Bibliografia.....	28

Podziękowania

Za treść poniższego raportu odpowiadają: Sekretariat WHO, Departament Leków Podstawowych i Produktów Zdrowotnych, zespoły ds. Innowacji, Polityk Dostępu i Użytkowania, Zarządzania i Wiedzy. Sekretariat WHO chciałby podziękować poniższym osobom za ich wkład w powstawanie raportu-oceny: prof. Jason White, Adelaide, Australia (przegląd literatury przedmiotu, ocena i szkic raportu), Dilkushi Poovendran, Geneva, Switzerland (analiza kwestionariusza i szkice raportu) oraz dr. Stephanie Kershaw, Adelaide, Australia (redakcja raportu, analiza kwestionariusza i szkice raportu).

Streszczenie

Kannabidiol (CBD) jest jednym z naturalnie występujących w konopiach kannabinoidów. Jest to związek terpeno-fenolowy zawierający dwadzieścia jeden atomów węgla. Powstaje na wskutek dekarboksylacji kwasu kannabidiolowego, może jednak być także otrzymywany syntetycznie.

W warunkach laboratoryjnych CBD może zostać przekształcony w tetrahydrokannabinol (THC), jednakże taka transformacja nie wydaje się następować w przypadku CBD podawanego pacjentom podczas terapii.

W eksperymentalnych modelach potencjału nadużywania CBD wydaje się mieć niewielki efekt na warunkowane wybór miejsca bądź wewnątrzczaszkową autostymulację u szczurów. W zwierzęcych modelach preferencji substancji CBD nie wypierało THC. W przypadku ludzi CBD nie wykazuje żadnych efektów wskazujących na potencjał nadużywania bądź zależności.

W kilku badaniach klinicznych dowiedziono skuteczności CBD w leczeniu padaczek, jeden produkt zawierający czysty kannabidiol (Epidiolex®) przechodzi obecnie przez trzecią fazę badań klinicznych. Wstępne dowody sugerują również skuteczność CBD w leczeniu kilku innych przypadłości.

Dostępne w Internecie produkty z CBD – takie jak olejki, suplementy diety, gummy, czy skoncentrowane ekstrakty są w sposób nieuregulowany używane w terapii wielorakich przypadłości.

CBD jest generalnie dobrze tolerowane i wykazuje dobry profil bezpieczeństwa. Zgłaszane efekty niepożądane mogą być skutkiem interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez pacjentów.

Kilka krajów zmodyfikowało swoje regulacje by dopuszczały one kannabidiol jako produkt medyczny.

Brak, jak do tej pory, dowodów rekreacyjnego stosowania CBD, bądź jakichkolwiek problemów zdrowia publicznego związanych z przyjmowaniem czystego CBD.

1. Identyfikacja substancji

A. Międzynarodowa Nazwa Niezastrzeżona (INN)

Kannabidiol (Cannabidiol)

B. Oznaczenie CAS

Numer CAS (Chemical Abstract Service): 13956-29-1 [1]

C. Inne nazwy chemiczne

CBD;

2-[1R-3-metyl-6R-(1-metylenyl)-2-cykloheksen-1-yl]-5-pentyl-1,3- benzenediol; [2]

D. Nazwy handlowe

Epidiolex® (w trakcie wdrażania) Arvisol® (w trakcie wdrażania)

E. Nazwy zwyczajowe

Brak dostępnych danych

F. Wygląd fizyczny

Krystaliczne ciało stałe [2]

G. Historia raportów WHO

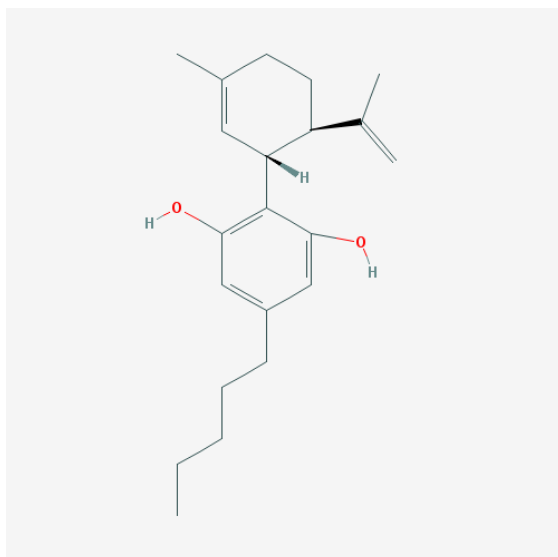
Kannabidiol nie przechodził jak do tej pory przeglądu wstępnego ani pełnej oceny Komisji Ekspertkiej ds. Uzależnień od Narkotyków WHO (ECDD). Niniejsza ocena opiera się na rekomendacji z trzydziestego ósmego posiedzenia Komisji dokonania przeglądu wstępnego dokumentacji dotyczącej pochodnych konopi, wliczając w nie kannabidiol, a następnie zaopiniowania o nich podczas następnego posiedzenia Komisji [3].

2. Chemia

A. Nazwa chemiczna

Preferowana nazwa IUPAC: 2-[(6R)-3-metyl-6-prop-1-en-2-yl-cykloheks-2-en-1-yl]-5-pentylbenzen-1,3-diol

B. Struktura chemiczna



Wzór sumaryczny: C₂₁H₃₀O₂

Masa cząsteczkowa: 314.469 g/mol

C. Stereoizomery

Termin „kannabidiol” (CBD) jest zwyczajowo używany w odniesieniu do występującego naturalnie (-)- enancjomeru. Udało się otrzymać (+) CBD [4], nie wzbudziło ono jednak większego zainteresowania. (+) CBD wykazywało dość skromne powinowactwo z receptorami CB1 i CB2, w przeciwieństwie do (-) CBD ((+)-CBD $K_i = 0.84 \mu\text{M}$ dla CB1), podczas gdy obydwie cząstki hamowały hydrolizę anandamidu oraz były agonistami receptorów waniloidowych typu 1 (VR1) na które oddziałuje kapsaicyna. [5] Izomer (+)-CBD wykazywał większą aktywność niż (-)-CBD-isomer jako czynnik przeciwdrgawkowy w modelowych padaczkach u myszy. [6] Jednakże, jak do tej pory brak jest rozstrzygających dowodów na to, czy (+)-CBD może wywoływać podobne efekty psychoaktywne jak THC.

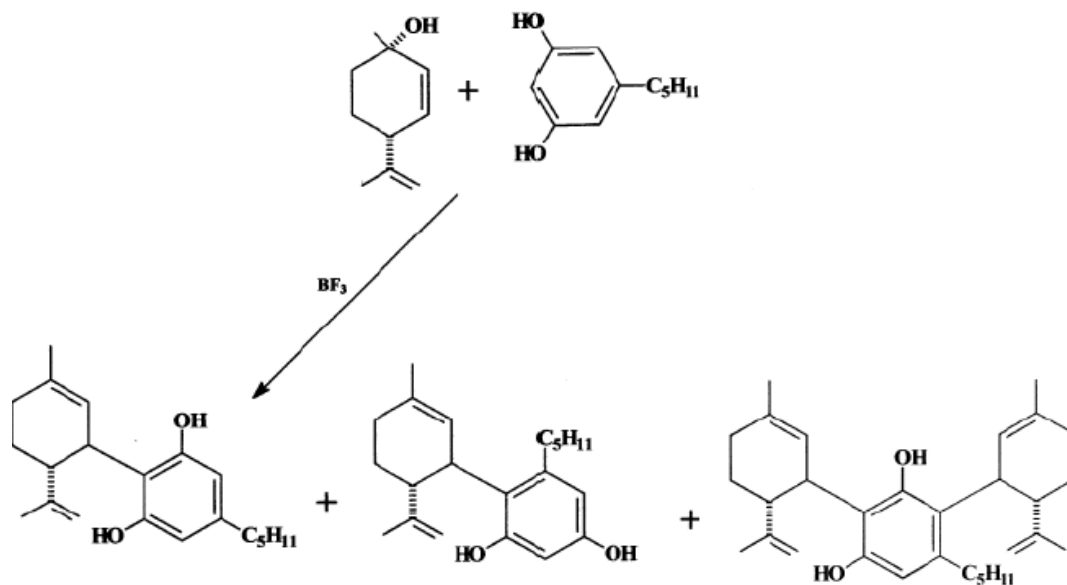
D. Metody i łatwość nielegalnego wytwarzania

Synteza CBD w laboratorium:

Możliwe jest sztuczne otrzymywanie CBD, jednak niektóre z opisanych w publikacjach metod pozwalają na uzyskanie jedynie niewielkich ilości tego kannabinoidu. Dwie najbardziej wydajne metody to:

1) Kondensacja (+)-e-menta-diene-1-ol (1) oliwetolem w obecności słabego kwasu szczawowego, pikrynowego, bądź maleinowego). Otrzymany w wyniku tej reakcji izomer może zostać przekształcony w CBD przy użyciu eteratu trifluorku boru w odwróconej reakcji Friedla-Craftsa po której następuje rekombinacja. Użycie takich odczynników skutkuje jednakże podtrzymaniem reakcji, a w konsekwencji cyklizacją CBD do delta-1-THC oraz iso-THC. [7]

2) Jednokrokowa reakcja syntezy CBD polega na użyciu eteratu trifluorku boru (BF₃)-z tlenkiem glinu jako odczynnika kondensującego w reakcji (+)-e-mentadienu-1-01 z oliwetolem w skali 0,8mmol (patrz Wzór 1). Głównym produktem takiej reakcji jest CBD – uzyskiwane z wydajnością 55% pod postacią czystego oleju, bądź z wydajnością 41% w postaci krystalicznej. W skali 100mmol otrzymywano odpowiednio 46 i 37% formy oleistej i krystalicznej. [8]



CBD (major product)

Wzór 1: Synteza CBD przy użyciu eteratu trifluorku boru (BF₃)-etherate za: Mechoulam et al. 2002 [9]

Synteza CBD w roślinach:

Konopie uprawiane są w wielu celach: od uzyskiwania marihuany dla celów rekreacyjnych po produkcję włókna z łodyg. W odmianach uprawianych dla celów rekreacyjnych zawartość THC w używanych do palenia i spożycia wysuszonych, niezapyłonych żeńskich kwiatostanach przekracza zawartość CBD. Z kolei odmiany włókniste wytwarzają znacznie mniej THC i więcej CBD. [10] Zdarza się także nieuregulowana uprawa roślin o wysokiej zawartości CBD – dla celów leczniczych, nie rekreacyjnych (zob. Rozdział 13).

W roślinach THC i CBD powstają z ich kwasowych prekursorów - kwasu Δ^9 – tetrahydrokannabinolowego (THCA) i kwasu kannabidiolowego (CBDA) (zob. Wzór 2). Zarówno THCA jak i CBDA powstają z kolei z kwasu kannabigerolowego (CBGA).

Decydujący jest ostatni krok w którym syntaza THCA i syntaza CBDA produkują właśnie THCA, bądź CBDA. Następująca wskutek wystawienia na światło, ogrzewania, bądź upływającego czasu dekarboksylacja omawianych kwasów doprowadza z kolei do uzyskania (w głównej mierze) THC lub CBD.[10-12]

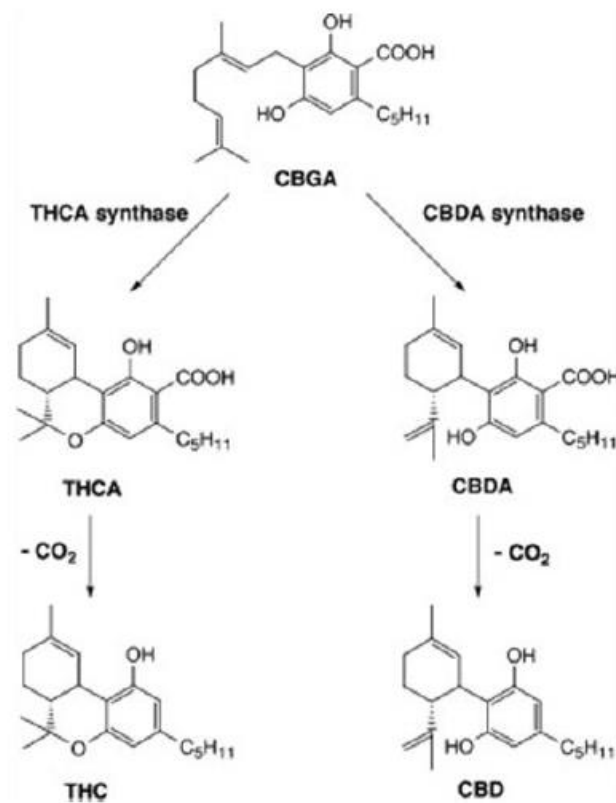


Figure 2: Biogeneza THC i CBD, za: Taura et al. (2007)

Syntaza THCA i syntaza CBDA katalizują reakcję utlenienia i cyklizacji grupy monoterpen CBGA do THCA i CBDA. THC i CBD powstają zaś z THCA i CBDA już bez udziału enzymów, w procesie dekarboksylacji.[11]

W procesie uprawy, poza charakterystyką genetyczną, na rośliny wpływ mają warunki środowiskowe, jak i zastosowana technologia produkcji. Badania nad wpływem temperatury i wilgotności powietrza, temperatury gleby i wysokości opadów na zawartość THC i CBD w konopiach przemysłowych wskazują na wpływ tych czynników agroklimatycznych na zawartość THC oraz CBD. Przykładowo, na zawartość CBD pozytywnie wpływa wyższa temperatura gleby i otoczenia, negatywnie zaś – wysokie opady. [13]

E. Właściwości chemiczne

Temperatura topnienia: 62-63°C

Rozpuszczalność: około 23.6 mg/mL w DMSO i etanolu [14]

F. Identyfikacja i analiza

W literaturze naukowej opisano wiele metod identyfikacji CBD drogą analizy w różnego rodzaju próbkach biologicznych, dla przykładu:

- spektrofotometria [15];
- chromatografia cieczowa w połączeniu ze spektrometrią mas (LC-MS/MS) w wykrywaniu CBD w próbkach krwi [16, 17];
- wysoko wydajna metoda LC-MS/MS w wykrywaniu CBD we włosach [18], moczu [19] i osoczu [20];
- chromatografia gazowa w połączeniu ze spektrometrią mas (GC-MS) w wykrywaniu CBD we włosach [21, 22], próbkach z ust [23] i osoczu [24];
- dwuwymiarowa chromatografia gazowa GC-MS w wykrywaniu CBD w próbkach z ust [25], osoczu [26] i pobranych pośmiertnie próbkach krwi [27].

3. Łatwość przekształcania w substancje kontrolowane

Istnieją pewne dowody na możliwość przekształcenia CBD w THC – substancję klasy pierwszej według wytycznych Konwencji Narodów Zjednoczonych o Substancjach Psychotropowych z 1971. Opisano tutaj dwie główne metody, przeprowadzono również pewne badania nad tym, czy rzeczona konwersja może dokonywać się spontanicznie w organizmach żywych.

Konwersja w warunkach laboratoryjnych

W warunkach eksperymentalnych zademonstrowano, że ogrzewanie CBD w roztworze pewnych kwasów stanowi katalizator reakcji cyklizacji cząsteczki kannabidiolu, w wyniku czego powstaje delta-9-THC. [28] Gaoni i Mechoulam opublikowali kilka artykułów dotyczących metod przekształcania CBD w inne kannabinoidy, wliczając w to THC, jednakże ani ilość uzyskanego produktu, ani jego czystość nie zostały jasno określone. [9]

Na internetowym forum użytkowników narkotyków został opisany pewien wariant tej metody – zaleca on rozpuszczenie CBD w kwasie siarkowym lub octowym i pozostawienie mieszaniny na okres od trzech godzin do trzech dni; w efekcie otrzymujemy delta-9-THC oraz

delta-8-THC. Według autora, po trzech godzinach CBD uległo konwersji do delta-9-THC (52%) oraz delta-8-THC (2%) [31].

Opatentowana metoda konwersji CBD do delta-9-THC (numer patentu: US 2004/0143126 A1) opisuje szczegółowo metodę zawierającą dodanie w atmosferze azotowej BF₃Et₂O (50 µl) do schłodzonego do ujemnej temperatury roztworu CBD (300 mg) w suchym chlorku metylenu (15 ml). Mieszanina jest mieszana w temperaturze 0° C przez godzinę, następnie dodawany jest nasycony wodny roztwór NaHCO₃ (2 ml), aż do zaniknięcia czerwonej barwy. Organiczny osad jest następnie usuwany, przepłukiwany wodą, suszony przy użyciu MgSO₄ i odparowywany. W skład otrzymanego oleju wchodzi (według wskazań HPLC): trans-delta8-isoTHC (27%), delta-9-THC (66.7%). Olej jest poddawany chromatografii w kolumnie żelu krzemionkowego (20g) i elucji gradientowej eterem naftowym aż do proporcji 2:98 eteru. Pierwsza uzyskana frakcja to delta8-isoTHC (30 mg, 9.5%), następna to mieszanina delta8-isoTHC z delta-9-THC (100 mg). Ostatnią z uzyskanych za pomocą elucji frakcji będzie delta-9-THC (172 mg, 57%) o czystości 98.7% (według wskazań HPLC). [29]

Spontaniczna konwersja

Postawiono hipotezę, że konwersja CBD do delta-9-THC w środowisku kwasowym mogłaby zachodzić w ludzkim układzie trawiennym - takie przekształcenie byłoby istotne w przypadku CBD podawanego doustnie. By zdemontować potencjał takiej przemiany przeprowadzono dwa badania in vitro z zastosowaniem symulowanych płynów gastrycznych. W pierwszym z badań stwierdzono powstawanie delta-9-THC i delta-8-THC (potwierdzonych za pomocą analizy chemicznej) po ekspozycji CBD na działanie symulowanych soków trawiennych pozbawionych enzymów w temperaturze 37°C. Autor konkludował, że za sprawą typowo kwasowego środowiska w jakim przebiega proces trawienia, pacjenci przyjmujący doustnie CBD mogliby potencjalnie zostać wystawieni na działanie THC i innych psychoaktywnych kannabinoidów w stężeniach mogących przekraczać próg reakcji fizjologicznej.[30] Drugie z badań in vitro również stwierdzało formowanie się delta-9-THC oraz innych kannabinoidów w sztucznych sokach trawiennych pozbawionych pepsyny. Współczynnik konwersji CBD do THC wyniósł jednak jedynie 2,9%. [31]

Wartość przewidywań stawianych przez te badania została jednak podważona z uwagi na fakt, że użyte w nich sztuczne soki trawienne nie do końca oddają rzeczywiste warunki fizjologiczne panujące w żołądku. [32] Co więcej, spontanicznej konwersji CBD do delta-9-THC nie stwierdzono u pacjentów w trakcie terapii z użyciem CBD. Przykładowo: w

sześciotygodniowych badaniach klinicznych na pacjentach cierpiących na płasawicę Huntingtona którym podawano 700mg CBD dziennie, średnie stężenie CBD w osoczu wynosiło 5,9 - 11.2 ng/mL, nie stwierdzono zaś obecności delta-9-THC. [33]

Działanie THC na ludzi charakteryzuje się: zaburzeniami psychomotorycznymi i zdolności poznawczych, oraz szerokim zakresem efektów czysto fizycznych, w tym przyspieszonym tętnem, czy suchością w ustach. Badania kliniczne nad CBD dowiodły zaś, że nawet duże dawki tego kannabinoidu przyjęte doustnie nie wywołują efektów typowych dla THC i bogatych w tetrahydrokannabinol odmian konopi.[34] Przykładowo, w badaniach w których zdrowym ochotnikom podano 200mg CBD, kannabidiol nie wpłynął na funkcje motoryczne, bądź psychomotoryczne.[35] Wiele innych badań z użyciem dużych dawek CBD zostało ostatnio zbiorczo podsumowanych (Grotenhermen et al. - [34]); stwierdzono, że wysokie dawki podawanego doustnie kannabidiolu nie wywołują ani efektów podobnych do efektów THC, ani odwrotnych.

Choć zasugerowano, że potrzebne są dalsze szeroko zakrojone badania nad potencjalną konwersją w przewodzie pokarmowym i przypominającymi działaniem THC efektami ubocznymi podawanego doustnie CBD [36], jest bardzo mało prawdopodobne by wykazały one, że podany doustnie kannabidiol może podnieść stężenie THC we krwi do poziomu skutkującego wystąpieniem jakichkolwiek zauważalnych efektów.

4. Ogólna farmakologia

A. Drogi podania i dawkowanie

Nie ma obecnie na rynku oficjalnie zatwierdzonych produktów medycznych z czystym CBD, dwa jednak są w procesie wdrażania (zobacz rozdział 11).

W próbach klinicznych i badaniach naukowych CBD jest z reguły podawane doustnie – w postaci kapsułek, bądź rozpuszczone w oleju (np. sezamowym). Może być również podawane podjęzykowo lub donosowo. W literaturze przedmiotu opisano szerokie spektrum podawanych dawek, większość w zakresie 100- 800mg/dzień. [37]

B. Farmakokinetyka

Oceniona została metoda podania CBD w wypełnionych olejem kapsułkach. Prawdopodobnie z powodu słabej rozpuszczalności w wodzie, wchłanianie CBD z układu trawienego jest bardzo zmienne, w rezultacie profil farmakokinetyczny kannabidiolu również się zmienia. Biodostępność przy przyjmowaniu doustnym oszacowano na 6% z powodu znaczącego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę.[38] U zdrowych ochotników płci męskiej średni poziom CBD w próbce krwi po jednej, dwóch i trzech godzinach od podania 600mg substancji wynosił odpowiednio 0.36 (0.64) ng/mL, 1.62 (2.98) ng/mL oraz 3.4 (6.42) ng/mL. [39] Podanie CBD w aerozolu skutkowało gwałtownym skokiem stężenia substancji w osoczu po 5 – 10 minutach od podania, a także lepszą biodostępnością niż podanie doustne.

CBD jest szybko rozpraszane w tkankach w wysokiej objętości około 32L/kg. Podobnie jak THC, CBD może z powodu wysokiej lipofilowości odkładać się przede wszystkim w tkankach tłuszczowych. [37, 40]

CBD jest metabolizowane przede wszystkim w wątrobie. Główna droga metabolizacyjna to hydroksylacja do 7-OH-CBD, które jest następnie poddawane dalszym przemianom metabolicznym; powstałe metabolity wydalone są z moczem i odchodami.[38] Badania nad mikrosomami ludzkiej wątroby (HLM) pokazały, że CBD było przez nie metabolizowane do ośmiu jednohydroksylowych metabolitów (6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-OH-, 1''-OH-, 2''-OH-, 3''-OH-, 4''-OH- oraz 5''-OH-CBDs). Spośród nich najwięcej było 6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-OH- i 4''-OH-CBD. Zidentyfikowano siedem rekombinowanych cytochromów p450 (CYP) zdolnych metabolizować CBD: CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 oraz CYP3A5, dwie najważniejsze izoformy to CYP3A4 i CYP2C19. [41]

W kilku badaniach CBD wykazywało właściwość hamowania działania CYP-ów w próbówce, nie jest jednak jasne, czy podobny efekt może nastąpić w przypadku dawek stosowanych w badaniach klinicznych.

C. Farmakodynamika

Istnieją dwa główne receptory kannabinoidowe (CB): CB1, rozmieszczony głównie w centralnym układzie nerwowym z pewnymi elementami w tkankach peryferyjnych, oraz CB2 znajdujący w komórkach odpornościowych peryferyjnego układu nerwowego, w układzie pokarmowym, oraz, w mniejszych stężeniach, w centralnym układzie nerwowym.

CBD wydaje się nie oddziaływać w sposób bezpośredni na receptory CB1, wiele wyników badań donosi o braku mierzalnej odpowiedzi tych receptorów którą dałoby się w sposób niezbity powiązać z bezpośrednim działaniem CBD. Większość badań nad potencjalnym efektem agonizowania receptorów CB1 nie potwierdziła takiego efektu; jedne badania stwierdziły słaby efekt agonistyczny, zaś inne – słaby efekt antagonistyczny, w obydwu wypadkach nastąpiło to po podaniu dużej ilości CBD (>10uM). CBD wykazuje również słabe powinowactwo z receptorami typu CB2. [42]

Szereg różnych miar zastosowanych w próbach na ludziach i zwierzętach wykazuje znacząco inne oddziaływania CBD i THC. W badaniach na myszach CBD nie wywołało zmian behawioralnych (takich jak: zawieszenie aktywności ruchowej, hipotermia, antynocycpcja) wiązanych z aktywacją receptorów CB1, podczas gdy THC wywoływało wszystkie efekty związane z ich aktywacją. [43, 44] Obrazowanie neuronalne ludzi i zwierząt ukazało zaś, że efekty CBD są, z grubsza, przeciwstawne przypisywanym THC. [45] W przeciwieństwie do THC, CBD nie wywołuje w normalnych warunkach zmian pulsu, bądź ciśnienia krwi, w zwierzęcych modelach stresu może je zaś obniżyć. [46] Pozostałe różnice między THC i CBD omówione są poniżej.

Niektóre badania pokazały, że CBD może redukować, bądź odwracać efekty działania THC. Mechanizm tego zjawiska pozostaje niejasny, niektórzy badacze sugerują, że CBD może być słabym anatagonistą receptora CB1. Najnowsze wyniki badań sugerują, że kannabidiol może być ujemnym modulatorem allosterycznym receptora CB1, tym samym działając jako niekonkurencyjny antagonist efektów THC i pozostałych agonistów CB1. [42, 47]

CBD może również wchodzić w interakcje z układem endokannabinoidowym w sposób niebezpośredni, poprzez mechanizmy takie jak wzmacnianie działania anandamidu - endogenego kannabinoidu. Ten efekt opiera się na blokowaniu przez CBD wychwytu zwrotnego anandamidu i blokowaniu działania rozkładających go enzymów. [5, 9, 41]

Zaobserwowano również, że CBD moduluje działanie innych, nieendokannabinoidowych układów. Nie jest wciąż jasnym, które (jeśli w ogóle) z tych mechanizmów odpowiedzialne są za potencjalne lecznicze i inne efekty CBD. Do tych mechanizmów zaliczyć można[48]:

- Zapobieganie wychytowi zwrotnemu adenozy, prawdopodobnie skutkujące w pośrednim działaniu agonistycznym na receptory adenozy.
- Zwiększona aktywność receptora 5-HT1a.
- Zwiększona aktywność receptorów glicynowych
- Blokowanie receptorów sierocych białka G GPR55.

5. Toksykologia

Potencjalne toksyczne właściwości kannabidiolu zostały szeroko przebadane [49], w ostatnim czasie zaktualizowaniu uległa więc też i literatura przedmiotu. [50] CBD wykazuje się generalnie małą toksycznością, choć nie wszystkie potencjalne efekty zostały przebadane. Do najważniejszych odkryć z badań przeprowadzonych *in vitro* oraz na zwierzętach należą poniższe: • CBD wpływa na rozwój nowotworowych linii komórkowych, nie wykazuje jednak wpływu na większość pozostałych komórek. Zaobserwowano jednakże pewien efekt przyspieszania apoptozy limfocytów. • CBD nie wykazuje wpływu na rozwój płodu (badania nie były szeroko zakrojone) • Dowody na potencjalny wpływ na hormony są niejednoznaczne – istnieją pewne dowody prawdopodobnego wpływu, podczas gdy inne badania sugerują jego brak, w zależności od zastosowanej metody badania i konkretnego badanego hormonu. • O ile nie stosuje się ekstremalnie dużych dawek (na przykład powyżej 150 mg/kg iv w jednej dawce, bądź powyżej 30 mg/kg dziennie podawane doustnie małpom przez dziewięćdziesiąt dni), CBD nie wykazuje ani wpływu na większość parametrów fizjologicznych, ani poważniejszego wpływu na zachowanie zwierząt. • Wpływ na układ odpornościowy jest niejasny – istnieją dowody upośledzenia odporności przy podaniu wyższych dawek, ale i na jej poprawę po zastosowaniu mniejszych stężeń kannabidiolu. • CBD może potencjalnie wykazywać pewne interakcje z lekami poprzez jego działanie jako inhibitora pewnych enzymów cytochromu P450, nie jest jednak jasnym czy ten efekt występuje przy stężeniach występujących realnie w organizmie.

6. Działanie niepożądane u ludzi

Jak zauważono powyżej, CBD nie wywołuje efektów typowych dla kannabinoidów takich jak THC. Jak wykazały omówione dalej badania na ludziach, kannabidiol nie wykazał również potencjału uzależniającego, bądź skutkowania zażywaniem problemowym. [39] W wielu różnorodnych nieślepych badaniach potencjalnych efektów leczniczych CBD był on, co do zasady, dobrze tolerowany i wykazywał dobry profil bezpieczeństwa. [37, 50] Badania kliniczne nad stosowaniem CBD w leczeniu padaczek zostaną omówione w rozdziale dziewiątym: Zastosowanie terapeutyczne i ich zakres.

7. Potencjał uzależniający

A. Badania na zwierzętach

Samcom myszy wstrzykiwano podskórnie raz na dzień przez czternaście dni CBD (0.1, 1, lub 3mg/kg) bądź delta-9-THC (1, 3, lub 10mg/kg). Zaobserwowano wykształcenie się tolerancji na efekty THC, jednak nie na na CBD, niezależnie od podawanej dawki. [51] Nieznane są żadne badania potencjału fizycznego uzależnienia od CBD na zwierzętach.

B. Badania na ludziach

Nie zostały zgłoszone żadne kontrolowane badania na ludziach dotyczące potencjalnych efektów fizycznego uzależnienia od CBD.

8. Potencjał nadużywania

A. Badania na zwierzętach

U samców szczurów szczepu Sprague-Dawley, którym podawano niskie (5mg/kg) dawki CBD nie stwierdzono zmiany częstotliwości wywoływania autostymulacji wewnątrzczaszkowej (ICSS). Jednakże wyższe (10mg/kg i 20mg/kg) wywoływały już efekt podniesienia tej wartości progowej, co może sugerować obniżeniem aktywności poszukiwania nagrody. Jest to efekt przeciwny do charakterystycznego dla typowych

substancji o dużym potencjale nadużywania, takich jak kokaina, metaamfetamina, czy opioidy, które próg ten obniżają.[52]

Zwiększony wyrzut dopaminy w komórkach mezolimbicznego szlaku dopaminergicznego (wiodącego od pola brzusznej nakrywy do jądra półleżącego) jest efektem charakterystycznym dla wszystkich substancji o dużym potencjale nadużywania i uzależnienia. Podczas gdy THC zwiększała częstotliwość aktywacji tych komórek, kannabidiol nie wykazywał żadnego efektu. [53]

Wydaje się, że podawanie samego CBD ma niewielki wpływ na wyniki testu warunkowanego wyboru miejsca (Conditioned Place Preference, CPP). Przykładowo, szczury szczepu Long-Evans po podaniu 10mg/kg CBD nie wykazywały ani warunkowanej preferencji (CPP), ani awersji (CPA) do miejsca przebywania. [54] Jednakże szczury przyjmujące zwiększające się dawki CBD wraz z THC (1, 3 i 10 mg/kg) wykazywały tendencję w kierunku zachowań CPP, niezauważoną w przypadku podawania samego THC. [55] Autorzy badań wiązali ten efekt raczej z podwyższonym stężeniem THC niż ze zmianą w działaniu samych receptorów.

Jak wykazały testy unikania bodźca, CBD nie wydaje się substytuować THC. Dla przykładu – szczury wytresowane do unikania THC, nie traktowały CBD w żadnej ilości jako zamiennika THC [54]. Kannabidiol nie spełniał także funkcji substytutu THC dla biorących udział w podobnych badaniach gołębi. [56]

B. Badania na ludziach

Choć przeprowadzono ich niewielką ilość, wyniki dobrze zaprojektowanych i kontrolowanych badań na ludziach wskazują, że z CBD nie wiąże się potencjał nadużywania.

W randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach z wykorzystaniem placebo i kannabidiolu na zdrowych ochotnikach za pomocą zróżnicowanych testów potencjału nadużywania, jak i psychologicznych przebadano działanie pojedynczych dawek kannabidiolu. [39] Podana doustnie dawka 600mg CBD nie wykazywały działania odmiennego niż placebo w subiektywnej ocenie odurzenia i efektów psychotycznych mierzonej za pomocą opracowanej przez Centrum Badań nad Uzależnieniami szesnastostopniowej wizualnej skali (Visual Analogue Mood Scale). THC (10 mg podane doustnie), przeciwnie, wiązano z subiektywnym odczuciem odurzenia, euforii, jak i zmianami w opracowanej przez Centrum skali odpowiadającymi sedacji i

efektom halucynogennym. THC nasiliło również symptomy psychotyczne i lękowe. Podczas gdy THC podnosiło tętno, CBD nie wykazywało żadnych efektów fizjologicznych.

Za pomocą randomizowanych, podwójnie ślepych badań laboratoryjnych zbadano również wpływ quasi-terapeutycznego zażywania CBD (0, 200, 400, 800mg, p.o.) na palenie nieaktywnych (0.01% THC) oraz odurzających (5.30–5.80% THC) konopi. Trzydzieści jeden zdrowych palaczy marihuany wzięło udział w ośmiu sesjach w których na dziewięćdziesiąt minut przed zapaleniem przyjmowali CBD. Po podaniu placebo skręty z aktywną dawką THC były wybierane zauważalnie częściej, ich palenie skutkowało też znaczącą zmianą tętna i subiektywnych odczuć w porównaniu z efektami palenia konopi nieaktywnych. Samo CBD nie wywoływało efektów psychoaktywnych, kardiowaskularnych, aniinnego rodzaju. Kontrolowane przez samych badanych sięganie po marihuanę, jej subiektywnie odczuwane efekty i ich ocena nie różniły się po podaniu CBD od towarzyszących placebo. Badania te wskazują, że podawany doustnie kannabidiol nie redukuje subiektywnych pozytywnych psychologicznych efektów marihuany, ani jej działania fizjologicznego. [57]

Autorzy omawianych badań przeprowadzili następnie kolejną analizę celem ustalenia potencjału nadużywania wywoływanego przez przyjmowany doustnie kannabidiol w porównaniu z placebo i paleniem psychoaktywnych konopi. Wyniki tej analizy wykazały, że CBD odpowiadał działaniu placebo niezależnie od zastosowanego narzędzia pomiaru (wliczając w to skalę wizualną, pomiar sprawności psychomotorycznej mierzonej m.in. za pomocą testu zastępowania cyfr, czy pomiary fizjologiczne, takie jak: pomiar tętna i ciśnienia krwi), odróżniając się tym samym od aktywnych konopi, które wykazywały subiektywne efekty związane z potencjałem nadużywania, jak i wiele innych. [58]

9.Zastosowania terapeutyczne i ich zakres; epidemiologia, zastosowanie medyczne

Padaczka

Kliniczne stosowanie CBD najbardziej zaawansowane jest w terapii padaczek. W badaniach klinicznych udowodniono skuteczność kannabidiolu w terapii przynajmniej kilku form

epilepsji, zaś jeden lek złożony z czystego (Epidiolex®) przechodzi obecnie przez trzecią fazę prób klinicznych.

Stosowanie CBD w przypadkach padaczek znajduje uzasadnienie w serii badań przeprowadzanych na zwierzętach od lat siedemdziesiątych. [59] Badania te zademonstrowały przeciwdziałanie napadom przez kannabidiol w wielu zwierzęcych modelach choroby. W oparciu o wyniki tych badań, CBD wprowadzono do prób na pacjentach z padaczką.

W zakrojonych na niewielką skalę badaniach z użyciem podwójnej ślepej próby i placebo pacjenci otrzymywali przez okres trzech miesięcy poza swoimi przepisanyimi lekami po 200 miligram CBD (czwórka z nich), bądź placebo (pięciu pacjentów) dziennie. W grupie przyjmującej CBD dwójka pacjentów nie doświadczyła przez całą trzy miesiące ani jednego ataku, stan trzeciego uległ częściowej poprawie, zaś u czwartego pacjenta nie zaobserwowano żadnej zmiany. W grupie przyjmującej placebo nie zaobserwowano również żadnej poprawy, w żadnej zaś grup nie stwierdzono występowania symptomów zatrucia. Badania te miały jednak swoje ograniczenia, w tym: niewielką próbę, niejasne zaprojektowanie procedury podwójnie ślepej próby, oraz brak definicji „częściowej poprawy”. [60]

W innym badaniu, piętnastu pacjentów cierpiących na wtórnie uogólnione ataki padaczki skroniowej zostało w losowy sposób przydzielonych do jednej z dwóch grup. W podwójnie ślepej procedurze pacjenci otrzymywali przez okres do czterech i pół miesięcy, w zależności od grupy, 200-300 mg CBD dziennie, bądź placebo. Poza kannabidiolem/ placebo pacjenci otrzymywali też przepisane im wcześniej leki przeciwpadaczkowe (które jednak nie przeciwdziałały już efektywnie występowaniu symptomów). CBD było tolerowane przez wszystkich pacjentów, nie zaobserwowano śladów toksyczności, bądź poważnych efektów ubocznych. W grupie ośmiu pacjentów przyjmujących CBD u czterech zaobserwowano w trakcie trwania badań niemal całkowite, u trzech dalszych zaś częściowe ustąpienie napadów. Na jednego pacjenta CBD nie oddziaływało w żaden sposób. Dla porównania – stan siedmiu pacjentów przyjmujących placebo pozostał bez zmian, u jednego zaobserwowano poprawę.[61]

Istnieją również negatywne doniesienia odnośnie skuteczności stosowania CBD. W badaniach przeprowadzonych w 1986, podawana przez miesiąc dawka 200 – 300 mg kannabidiolu nie poskutkowała żadną wyraźną poprawą w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.[62] Również podwójnie ślepe badania z podawaniem 100 mg CBD trzy razy dziennie przez okres

pół roku nie stwierdziły wystąpienia żadnych zmian w częstotliwości ataków ani poprawy funkcji poznawczych i kongitywnych. [63]

Przeanalizowano wyniki dwóch badań nad zastosowaniem CBD w terapii poważnych, lekoodpornych padaczek dziecięcych. Pierwsze z nich stanowiło otwarte badanie na grupie dwustu czternastu pacjentów (w wieku od roku do trzydziestu lat) którzy przed rozpoczęciem prób otrzymywali stałe dawki leków przeciwpadaczkowych. Pacjentom podawano doustnie kannabidiol – początkowo w dawce 2-5 mg/kg dziennie, dawkę następnie miareczkowano do osiągnięcia progu nietolerancji, bądź poziomu maksymalnego 25mg/kg lub 50mg/kg dziennie, w zależności od miejsca przeprowadzania prób. Podstawową jednostką pomiaru była procentowa zmiana w częstotliwości występowania napadów. W grupie przyjmującej CBD mediana ilości napadów w miesiącu spadła z 30,0 do 15,8 w ciągu dwunastu tygodni terapii. Badania zostały także zaprojektowane w taki sposób by ocenić bezpieczeństwo, brak jednak grupy kontrolnej oznacza, że ich wyników nie można użyć do oszacowania prawdopodobieństwa wywoływania przez CBD określonych efektów. Objawy niepożądane, zgłaszane przez ponad dziesięć procent pacjentów, obejmowały senność, spadek apetytu, biegunkę, zmęczenie i drgawki. Pięciu (3%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia efektów ubocznych. Poważne efekty uboczne zaobserwowano u czterdziestu ośmiu (30%) pacjentów, spośród których 20 (12%) doświadczyło silnych efektów ubocznych prawdopodobnie związanych z zażywaniem CBD, najpowszechniejszym z tych efektów był stan padaczkowy (n=9 [6%]). [64]

Ten sam zespół badaczy opublikował ostatnio wyniki badań nad wykorzystaniem CBD w leczeniu zespołu Dravet, złożonego i ciężkiej padaczki dziecięcej powiązanej z odpornymi na leczenie napadami i wysoką śmiertelnością. W podwójnie ślepych badaniach sto dwadzieścioro dzieci i młodych dorosłych cierpiących z powodu zespołu Dravet zostało losowo przydzielonych do grupy przyjmującej doustnie roztwór CBD (20mg na kilogram masy ciała dziennie), lub placebo. Nie przerywano dotychczasowego standardowego leczenia środkami przeciwpadaczkowymi (mediana ilości przyjmowanych leków wynosiła 3,0). Autorzy donosili, że kannabidiol zmniejszył medianę miesięcznej częstotliwości występowania napadów drgawkowych z 12,4 to 5,9, podczas gdy analogiczna zmiana u pacjentów przyjmujących placebo wyniosła jedynie 14,9 – 14,1. U niewielkiego odsetka (5%) pacjentów z grupy przyjmującej CBD całkowicie ustąpiły ataki, w grupie przyjmującej placebo nie stwierdzono ani jednego takiego wypadku. Efekty uboczne występowały częściej w grupie przyjmującej kannabidiol i obejmowały one biegunkę (31% - grupa z CBD, 10% - grupa placebo), stratę apetytu (28% i 5%) oraz senność (36% i 10%). Do pozostałych

zaobserwowanych efektów ubocznych należały wymioty, zmęczenie, gorączka oraz nieprawidłowe wyniki testów funkcjonowania wątroby. Efekty uboczne skutkowały wycofaniem się z badań ośmiu pacjentów w grupie przyjmującej CBD i jednego z grupy placebo. [65]

Zwrócono uwagę, że niektóre z niepożądanych efektów ubocznych kannabidiolu które zaobserwowano w badaniach mogą mieć związek z interakcją z innymi przyjmowanymi lekami przeciwpadaczkowymi. W niedawnych badaniach przyjrano się trzynastu pacjentom cierpiącym na padaczki lekooporne, którzy przyjmowali jednocześnie CBD i klobazam. U dziewięciu z trzynastu pacjentów zanotowano ponadpięćdziesięcioprocentowy spadek częstotliwości występowania napadów. Efekty uboczne zgłosiło dziesięciu z nich (77%), uległy one jednak złagodzeniu po zmniejszeniu dawki klobazemu. Wszyscy badani dobrze tolerowali kannabidiol. [66]

Po obiecujących wynikach badań nad leczeniem zespołu Dravet jest bardzo prawdopodobne, że kannabidiol (w postaci izolatu – Epidiolexu®) zostanie jeszcze w 2017 zgłoszony przez GW Pharmaceuticals do zaakceptowania jako lek przeciwpadaczkowy.

Inne sugerowane jednostki chorobowe

Istnieją również dowody na to, że CBD może potencjalnie znaleźć zastosowanie w terapii co najmniej kilku innych jednostek chorobowych, badania nad takimi zastosowaniami są jednak mniej zaawansowane niż te dotyczące leczenia padaczek. Dla większości z sugerowanych jednostek chorobowych istnieją jedynie dowody przedkliniczne, a tylko dla niektórych zarówno dowody przedkliniczne i (skromne) kliniczne. Zakres dolegliwości i chorób w leczeniu których badano użyteczność CBD jest szeroki i koresponduje z wachlarzem (zbadanych lub domniemanych) właściwości kannabidiolu: neuroochronnych, przeciwpadaczkowych, dotleniających, anksjolitycznych, antypsychotycznych, przeciwbólowych, przeciwzapalnych, przeciwastmatycznych i przeciwnowotworowych. [37, 50, 67] Różnorodne terapeutyczne zastosowania CBD zostały niedawno przeanalizowane i zestawione – Pisant et al (2017), por. Tabela 1.

Inne prawdopodobne zastosowanie terapeutyczne pod kątem którego badano CBD to uzależnienie od narkotyków. Według opublikowanego niedawno systematycznego przeglądu badań, przeprowadzono ograniczoną przedklinicznych badań których wyniki sugerowały, że CBD może być przydatne przy lezeniu uzależnień od opioidów, kokainy i stymulantów, niektóre wstępne wyniki wskazują również na użyteczność kannabidiolu w leczeniu

uzależnień od marihuany i tytoniu u ludzi. By prawidłowo ocenić skuteczność CBD na tych polach, wciąż jednak potrzebna są dalsze badania. [68]

Tabela 1. Przegląd jednostek chorobowych w leczeniu których zastosowanie może znaleźć CBD, za: Pisanti et al (2017) [69]

Jednostka chorobowa	Efekty CBD
Choroba Alzheimerera	Przeciwzapalne, przeciwutleniające, przeciwapoptyczne w modelach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> wywoływanych amyloidem β (A β) zapaleń nerwów i reakcji neurodegeneratywnych.
Choroba Parkinsona	Tłumienie zaburzeń dopaminergicznych <i>in vivo</i> ; działanie neuroochronne; poprawa ocen psychiatrycznych, redukcja wzmożonego pobudzenia, koszmarów sennych i zachowań agresywnych.
Stwardnienie rozsiane	Poprawa u myszy z EAE, właściwości przeciwzapalne i pobudzające odporność.
Płásawica Huntingtona	Działanie neuroochronne i przeciwutleniające w transgenicznym modelach choroby u myszy, brak klinicznie istotnej poprawy ludzkich pacjentów.
Uraz niedotleniowo-niedokrwienny	Krótkotrwałe efekty neuroochronne; hamowanie ekscytotoksyczności, stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego <i>in vitro</i> oraz w modelach u myszy.
Ból	Efekt przeciwbólowy u pacjentów cierpiących z powodu bólu neuropatycznego niepoddającego się innym formom leczenia.
Psychozy	Tłumienie zmian behawioralnych i w gleju w zwierzęcym modelu schizofrenii; działanie antypsychotyczne przy objawach wywoływanych ketaminą.
Stany lękowe	Redukcja napięcia mięśniowego, niepokoju, zmęczenia, problemów ze skupieniem uwagi; poprawa interakcji społecznych w modelach stresu i niepokoju u gryzoni; redukcja lęków społecznych u ludzi.
Depresja	Efekt antydepresyjny w modelowej depresji u gryzoni.
Nowotwory	Przeciwdziałanie namnażaniu i inwazyjności komórek rakowych w szerokim zakresie różnorodnych nowotworów; uruchamianie procesu śmierci komórek nowotworowych poprzez autofagię; działanie osłonne przy chemioterapii.

Mdłości	Stłumienie mdłości i warunkowanego odruchu wymiotnego u szczurów.
Choroby zapalne	Działanie przeciwzapalne w kilku modelach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> ; Antinflammatory properties in several <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> models; hamowanie wytwarzania cytokin, blokowanie szlaków zapalnych.
Reumatoidalne zapalenie stawów	Hamowanie wytwarzania kacheksyny w modelach zwierzęcych.
Infekcje	Skuteczność przeciwko opornemu na metycylinę szczepowi <i>Staphylococcus aureus</i> .
Zapalenie jelit i choroba Leśniowskiego - Crohna	Zahamowanie rekrutacji makrofagów i sekrecji kacheksyny <i>in vivo</i> i <i>ex vivo</i> ; redukcja współczynnika aktywności choroby u pacjentów cierpiących na chorobę Leśniowskiego – Crohna.
Choroby sercowo - naczyniowe	Zredukowany rozmiar zawału dzięki właściwościom przeciwutleniającym i przeciwzapalnym <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> .
Powikłania cukrzycy	Tłumienie zwłóknienia i dysfunkcji mięśnia sercowego.

10. Pozycja na Liście Leków Podstawowych WHO

Kannabidiol nie figuruje w dwudziestej edycji Listy Leków Podstawowych WHO, ani na Liście Leków Podstawowych Dla Dzieci WHO (szósta edycja). 70]

11. Zezwolenia handlowe (dla wyrobu medycznego)

CBD zawarte jest w Nabiximolu (Sativex®) – środka który koncern GW Pharmaceuticals wprowadził na rynek w wielu krajach. [71] Jako, że Nabiximol zawiera również THC (w takiej samej ilości jak CBD), zostanie omówiony w innym opracowaniu ECDD.

Nie ma obecnie na rynku dostępnych autoryzowanych produktów zawierających wyłącznie CBD (izolatów), kilka takich produktów (w tym Epidiolex® oraz Arvisol®) jest obecnie opracowywanych i wdrażanych.

Epidiolex® jest płynnym roztworem czystego CBD pozyskanego z roślin konopi. Prdukowany jest przez GW Pharmaceuticals i wykazywał pozytywne rezultaty w trzeciej fazie prób klinicznych badań nad leczeniem zespołów Dravet i Lennox-Gastauta, obydwu stanowiących lekooporne zaburzenia padaczkowe. Opublikowane wyniki tych badań omówione zostały w

rozdziale dziewiątym: Zastosowania terapeutyczne i ich zakres; epidemiologia, zastosowanie medyczne [72], [73]

Arvisol® to tabletki przyjmowane doustnie zawierające czyste CBD. Została opracowana przez Echo Pharmaceuticals w Holandii z zamiarem rejestracji jako leku w schorzeniach takich jak schizofrenia i epilepsja. Arvisol® wciąż znajduje się w pierwszej fazie prób klinicznych i nie jest dostępny jako produkt medyczny. [74]

W roku 2015 Federalna Agencja Żywności i Leków (FDA) przyznała GW Pharmaceuticals prawo do skorzystania z przyspieszonej procedury rejestracji dla podawanego dożylnie CBD w przypadkach okołoporodowej encefalopatii niedotleniowo-niedokrwiennej (NHIE). [75] Również Komisja Europejska przyznała kannabidiolowi status leku sierocznego (EU/3/15/1520) w leczeniu zamartwicy okołoporodowej.[76] NHIE i zamartwica okołoporodowa są formami ostrego, lub podostrego urazu mózgu spowodowanego niedotlenieniem podczas porodu. Brak obecnie innych metod leczenia tych syndromów, istnieją jednak dowody na skuteczność kannabidiolu w modelach zwierzęcych. [77]

12. Zastosowanie przemysłowe

Czyste CBD nie posiada znanego, legalnego zastosowania w przemyśle.

13. Stosowanie pozamedyczne, nadużywanie i uzależnienie

Brak obecnie studiów przypadku dotyczących nadużywania bądź zależności związanych z zażywaniem czystego CBD. Brak również opublikowanych statystyk pozamedycznego stosowania CBD.

Znane są przypadki nieuregulowanego stosowania w celach prozdrowotnych produktów opartych o CBD. Są one produkowane z roślin o wysokiej zawartości kannabidiolu i dystrybuowane w wielu różnych formach, w tym olejków i kapsułek. Produkty takie często są sprzedawane online jako niezatwierdzone „leki” na wiele schorzeń w tym: epilepsję, raka, AIDS / HIV, stany lękowe, schorzenia stawów, bóle, i zespół szoku pourazowego (PTSD). Oprócz tego, CBD bywa też używane w produktach do pielęgnacji skóry i szamponach. [78, 79]

Zobacz również: Aneks1: Raport dotyczący kwestionariusza WHO do oceny substancji psychoaktywnych

14. Natura i waga problemów wynikających z błędnego stosowania, nadużywania i uzależnień dla zdrowia publicznego

W chwili obecnej ze stosowaniem CBD nie powiązано żadnych problemów związanych ze zdrowiem publicznym, takich jak: prowadzenie pojazdów pod wpływem środka, czy występowanie chorób współwystępujących.

Zobacz również: Aneks1: Raport dotyczący kwestionariusza WHO do oceny substancji psychoaktywnych

15. Legalna produkcja, konsumpcja i obrót międzynarodowy

Legalna produkcja CBD dla celów medycznych opisana została w rozdziale 11

Zobacz również: Aneks1: Raport dotyczący kwestionariusza WHO do oceny substancji psychoaktywnych

16. Nielegalne wytwarzanie, przemysł i powiązane kwestie

Nie istnieją obecnie publicznie dostępne opublikowane statystyki dot. rozmiarów obrotu nieuregulowanego (takie jak krajowe dane dot. ilości przechwyconego nielegalnego CBD).

Zobacz również: Aneks1: Raport dotyczący kwestionariusza WHO do oceny substancji psychoaktywnych

17. Obowiązujące regulacje międzynarodowe i ich skutki

Kannabidiol nie figuruje w wykazach Konwencji Narodów Zjednoczonych o zwalczaniu nielegalnego obrotu środkami odurzającymi i substancjami psychotropowymi z lat 1961, 1971 ani z 1988.[80]

Kannabidiol jest jednak produkowany dla celów medycznych przez GW Pharmaceuticals jako ekstrakt konopi, zaś jako ekstrakt konopi (o określonym poziomie psychoaktywnego THC?) znajduje się w grupie pierwszej wykazu Konwencji z 1961 roku.

18. Obowiązujące i dawne regulacje narodowe

Wielka Brytania: Według stanowiska Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych (MHRA) z 2016, produkty zawierające CBD i używane w celach leczniczych traktowane są jako leki i podlegają standardowym wymaganiom licencyjnym. [81]

Stany Zjednoczone: CBD jest jednym z kannabinoidów zawartych w konopiach i jako takie należy do Grupy I Prawa o Kontrolowanych Substancjach. Jednakże w 2015 federalna Agencja Żywności i Leków (FDA) poluzowała wymogi prawne tak, by umożliwić przeprowadzanie prób i badań z CBD. Agencja Zwalczenia Narkotyków (DEA) oświadczyła, że te zmiany prawne miały na celu ukierunkowanie badań dotyczących potencjalnych zastosowań medycznych CBD i pomóc w już trwających badaniach naukowych. [82]

Kanada: CBD jest wymienione z nazwy w wykazie dotyczącym „konopi, ich przetworów i pochodnych” jako substancja kontrolowana drugiej grupy w ustawie o lekach, narkotykach i substancjach kontrolowanych. Jednakże w 2006 w życie weszła grupa przepisów o dostępie do konopi dla celów zdrowotnych. Regulacje te polepszyły dostęp do produktów konopi o zastosowaniach leczniczych, w tym do CBD. [83]

Australia: W roku 2015 CBD w produktach do użytku leczniczego zawierających mniej niż dwa procent innych kannabinoidów zostało umieszczone w grupie czwartej jako „Lek tylko na receptę LUB Lek dla zwierząt na receptę”. Przedtem CBD znajdowało się w grupie dziewiątej jako substancja zakazana.[84]

Nowa Zelandia: CBD jest obecnie kontrolowaną substancją, jednakże wiele z obecnie obowiązujących restrykcji zostanie usuniętych przed końcem roku 2017. Zmiany będą oznaczały, że produkty z CBD w których zawartość innych naturalnie występujących kannabinoidów nie przekracza 2% będzie łatwiej dostępne dla zastosowań medycznych. [85]

Szwajcaria: CBD nie jest przedmiotem ustawy o narkotykach, ponieważ nie ma efektów psychoaktywnych, poza tym jest przedmiotem standardowych przepisów prawa szwajcarskiego. [86]

Zobacz również: Aneks1: Raport dotyczący kwestionariusza WHO do oceny substancji psychoaktywnych

19. Pozostałe kwestie medyczne i naukowe istotne dla wydania rekomendacji klasyfikacji

Brak.

Bibliografia

1. NCBI. PubChem Compound Database; CID=26346 August 1 2017]; Dostęp: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26346>
2. Cayman Chemical. Cannabidiol (DEA Schedule I Regulated Compound). Safety Data Sheet 2015; Available from: <https://www.caymanchem.com/msdss/90080m.pdf>.
3. WHO Expert Committee on Drug Dependence : thirty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series ; no. 1005). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Shah, V.J., Synthesis of cannabidiol stereoisomers and analogs as potential anticonvulsant agents. The University of Arizona.
5. Bisogno, T., et al., Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*, 2001. 134(4): p. 845-852.
6. Leite, J., et al., Anticonvulsant Effects of the (–) and (+)Isomers of Cannabidiol and Their Dimethylheptyl Homologs. Vol. 24. 1982. 141-6.
7. Petrzilka, T., W. Haefliger, and C. Sikemeier, Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen. 4. Mitteilung. *Helvetica Chimica Acta*, 1969. 52(4): p. 1102-1134.
8. Baek, S.-H., M. Srebniak, and R. Mechoulam, Boron trifluoride etherate on alimina - a modified Lewis acid reagent. An improved synthesis of cannabidiol. Vol. 26. 1985. 1083–1086.
9. Mechoulam, R. and L. Hanus, Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chem Phys Lipids*, 2002. 121(1- 2): p. 35-43.
10. Marks, M.D., et al., Identification of candidate genes affecting $\Delta(9)$ - tetrahydrocannabinol biosynthesis in *Cannabis sativa*. *Journal of Experimental Botany*, 2009. 60(13): p. 3715-3726.
11. Taura, F., et al., Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type *Cannabis sativa*. *FEBS Letters*, 2007. 581(16): p. 2929-2934.
12. Russo, E.B., Cannabidiol Claims and Misconceptions. *Trends in pharmacological sciences*, 2017. 38(3): p. 198-201.
13. Sikora, V., et al., Influence of agroclimatic conditions on content of main cannabinoids in industrial hemp (*Cannabis sativa* L.). Vol. 43. 2011.
14. ; Dostęp: https://www.tocris.com/products/minus-cannabidiol_1570#productdetails.

15. Aman, T., A. Rashid, and I. Khokhar, Spectrophotometric Determination of Cannabidiol. *Analytical Letters*, 1993. 26(10): p. 2113-2125.
16. Schwoppe, D.M., K.B. Scheidweiler, and M.A. Huestis, Direct quantification of cannabinoids and cannabinoid glucuronides in whole blood by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2011. 401(4): p. 1273.
17. Sorensen, L.K. and J.B. Hasselstrom, Sensitive Determination of Cannabinoids in Whole Blood by LC-MS-MS After Rapid Removal of Phospholipids by Filtration. *J Anal Toxicol*, 2017. 41(5): p. 382-391.
18. Salomone, A., et al., Simultaneous analysis of several synthetic cannabinoids, THC, CBD and CBN, in hair by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Method validation and application to real samples. *J Mass Spectrom*, 2012. 47(5): p. 604-10.
19. Wei, B., L. Wang, and B.C. Blount, Analysis of Cannabinoids and Their Metabolites in Human Urine. *Anal Chem*, 2015. 87(20): p. 10183-7.
20. Aizpurua-Olaizola, O., et al., Simultaneous quantification of major cannabinoids and metabolites in human urine and plasma by HPLC-MS/MS and enzyme-alkaline hydrolysis. *Drug Test Anal*, 2017. 9(4): p. 626-633.
21. Cirimele, V., et al., Testing human hair for Cannabis. III. rapid screening procedure for the simultaneous identification of delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabinol, and cannabidiol. *J Anal Toxicol*, 1996. 20(1): p. 13-6.
22. Kim, J.Y., et al., Simultaneous determination of cannabidiol, cannabinol, and delta9-tetrahydrocannabinol in human hair by gas chromatography-mass spectrometry. *Arch Pharm Res*, 2005. 28(9): p. 1086-91.
23. Moore, C., S. Rana, and C. Coulter, Simultaneous identification of 2-carboxytetrahydrocannabinol, tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol in oral fluid. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007. 852(1-2): p. 459-64.
24. Andrenyak, D.M., et al., Determination of -9-Tetrahydrocannabinol (THC), 11- hydroxy-THC, 11-nor-9-carboxy-THC and Cannabidiol in Human Plasma using Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol*, 2017. 41(4): p. 277- 288.
25. Milman, G., et al., Cannabinoids and Metabolites in Expecterated Oral Fluid Following Controlled Smoked Cannabis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2012. 413(7-8): p. 765-770.

26. Karschner, E.L., et al., Validation of a Two-Dimensional Gas Chromatography Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Quantification of Cannabidiol, $\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol (THC), 11-Hydroxy-THC and 11-nor-9-Carboxy-THC in Plasma. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2010. 397(2): p. 603-611.
27. Andrews, R. and S. Paterson, A validated method for the analysis of cannabinoids in post-mortem blood using liquid-liquid extraction and two-dimensional gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Sci Int*, 2012. 222(1-3): p. 111-7.
28. Gaoni, Y. and R. Mechoulam, Hashish-VII. The isomerization of cannabidiol to tetrahydrocannabinols. Vol. 22. 1966. 1481–1488.
29. Webster, G.R., L. Sarna, and R. Mechoulam, Conversion of cbd to delta8-thc and delta9-thc. 2004, Google Patents.
30. Merrick, J., et al., Identification of psychoactive degradants of cannabidiol in simulated gastric and physiological fluid. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2016. 1(1): p. 102-112.
31. Watanabe, K., et al., Conversion of cannabidiol to $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in artificial gastric juice, and their pharmacological effects in mice. *Forensic Toxicology*, 2007. 25(1): p. 16-21.
32. Nahler, G., et al., A Conversion of Oral Cannabidiol to Delta9-Tetrahydrocannabinol Seems Not to Occur in Humans. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 81-86.
33. Consroe, P., et al., Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1991. 40(3): p. 701-708.
34. Grotenhermen, F., E. Russo, and A.W. Zuardi, Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans: Comment on Merrick et al. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016;1(1):102–112; DOI: 10.1089/can.2015.0004. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 1-4.
35. Consroe, P., et al., Interaction of cannabidiol and alcohol in humans. *Psychopharmacology*, 1979. 66(1): p. 45-50.
36. Bonn-Miller, M.O., S.L. Banks, and T. Sebree, Conversion of Cannabidiol Following Oral Administration: Authors' Response to Grotenhermen et al. DOI: 10.1089/can. 2016.0036. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 5-7.

37. Fasinu, P.S., et al., Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents. *Pharmacotherapy*, 2016. 36(7): p. 781-96.
38. Hawksworth, G. and K. McArdle, Metabolism and pharmacokinetics of cannabinoids. *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. Pharmaceutical Press, London, 2004: p. 205-228.
39. Martin-Santos, R., et al., Acute effects of a single, oral dose of d9- tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*, 2012. 18(32): p. 4966-79.
40. Ohlsson, A., et al., Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biological Mass Spectrometry*, 1986. 13(2): p. 77-83.
41. Jiang, R., et al., Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci*, 2011. 89(5-6): p. 165-70.
42. McPartland, J.M., et al., Are cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *British Journal of Pharmacology*, 2015. 172(3): p. 737-753.
43. Pertwee, R., The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9- tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*, 2008. 153(2): p. 199-215.
44. Long, L.E., et al., A behavioural comparison of acute and chronic Δ 9- tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6JArc mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010. 13(7): p. 861-876.
45. Batalla, A., et al., Neuroimaging studies of acute effects of THC and CBD in humans and animals: a systematic review. *Current pharmaceutical design*, 2014. 20(13): p. 2168-2185.
46. Sultan, S.R., et al., A systematic review and meta-analysis of the haemodynamic effects of Cannabidiol. *Frontiers in pharmacology*, 2017. 8.
47. Laprairie, R., et al., Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British journal of pharmacology*, 2015. 172(20): p. 4790-4805.
48. Bih, C.I., et al., Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics*, 2015. 12(4): p. 699-730.
49. Machado Bergamaschi, M., et al., Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current drug safety*, 2011. 6(4): p. 237-249.

50. Iffland, K. and F. Grotenhermen, An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 139-154.
51. Hayakawa, K., et al., Repeated treatment with cannabidiol but not Δ^9 -tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance. *Neuropharmacology*, 2007. 52(4): p. 1079-1087.
52. Katsidoni, V., I. Anagnostou, and G. Panagis, Cannabidiol inhibits the rewardfacilitating effect of morphine: Involvement of 5-HT_{1A} receptors in the dorsal raphe nucleus. *Addiction Biology*, 2013. 18(2): p. 286-296.
53. French, E.D., K. Dillon, and X. Wu, Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport*, 1997. 8(3): p. 649-652.
54. Vann, R.E., et al., Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Drug and Alcohol Dependence*, 2008. 94(1-3): p. 191-198.
55. Klein, C., et al., Cannabidiol potentiates Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology*, 2011. 218(2): p. 443-457.
56. Jarbe, T.U.C., B.G. Henriksson, and G.C. Ohlin, Δ^9 -THC as a discriminative cue in pigeons: effects of Δ^8 -THC, CBD, and CBN. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 1977. 228(1): p. 68-72.
57. Haney, M., et al., Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2016. 41(8): p. 1974-1982.
58. Babalonis, S., et al., Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug and alcohol dependence*, 2017. 172: p. 9-13.
59. Do Val-da Silva, R.A., et al., Protective effects of cannabidiol against seizures and neuronal death in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Pharmacology*, 2017. 8.
60. Mechoulam, R. and E. Carlini, Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften*, 1978. 65(4): p. 174-179.

61. Cunha, J.M., et al., Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 1980. 21(3): p. 175-185.
62. Ames, F. and S. Cridland, Anticonvulsant effect of cannabidiol. *South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 1986. 69(1): p. 14-14.
63. Trumbly, B. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. in Presented at Marijuana'90 Int. Conf. on Cannabis and Cannabinoids, Kolympari (Crete). 1990.
64. Devinsky, O., et al., Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, 2016. 15(3): p. 270-278.
65. Devinsky, O., et al., Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(21): p. 2011-2020.
66. Geffrey, A.L., et al., Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2015. 56(8): p. 1246-1251.
67. Devinsky, O., et al., Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 2014. 55(6): p. 791-802.
68. Prud'homme, M., R. Cata, and D. Jutras-Aswad, Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: a systematic review of the evidence. *Substance abuse: research and treatment*, 2015. 9: p. 33.
69. Pisanti, S., et al., Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*, 2017. 175: p. 133-150.
70. World Health Organisation. WHO Model Lists of Essential Medicines. March 2017 21 August 2017]; Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
71. GW pharmaceuticals. Sativex. 2016 10 August 2017]; Available from: <https://www.gwpharm.com/products-pipeline/sativex>
72. GW pharmaceuticals. GW Pharmaceuticals Announces Positive Phase 3 Pivotal Study Results for Epidiolex (cannabidiol). March 14 2016 10 August 2017]; Available from: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticalsannounces-positive-phase-3-pivotal-study-results-epidiolex>.
73. GW pharmaceuticals. GW Pharmaceuticals Announces Second Positive Phase 3 Pivotal Trial for Epidiolex (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. September 26 2016 10 August

2017]; Available from: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-secondpositive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex>.

74. Echo Pharmaceuticals B.V. Improved uptake of cannabinoid based medicine. Available from: <http://www.echo-pharma.com/en/about-us/news/improved-uptake-ofcannabinoid-based-medicine>

75. GW pharmaceuticals. GW Pharmaceuticals Receives FDA Fast Track and EMA Orphan Designations for Intravenous Cannabidiol in the Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (NHIE). 6 August 2015 11 August 2017]; Available from: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticalsreceives-fda-fast-track-and-ema-orphan-designations-intravenous>.

76. European Medicines Agency. EU/3/15/1520 orphan designation for cannabidiol for the treatment of perinatal asphyxia. 28 July 2015 10 August 2017]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/08/human_orphan_001612.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.

77. Mohammed, N., et al., Neuroprotective Effects of Cannabidiol in Hypoxic Ischemic Insult. The Therapeutic Window in Newborn Mice. CNS & Neurological Disorders - Drug Targets- CNS & Neurological Disorders), 2017. 16(1): p. 102-108.

78. Medical Marijuana Inc. What is cannabidiol? 11 October 2016 20 August 2018]; Available from: <http://www.medicalmarijuanainc.com/what-is-cannabidiol/>.

79. Canabidol™ The Best Selling CBD Supplement in Europe. CBD cannabis oil. 20 August 2017]; Available from: <https://canabidol.com/>.

80. United Nations Office on Drugs and Crime. International Drug Control Conventions. [cited 21 August 2017]; Available from: <https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/conventions.html>.

81. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 1 August 2017]; Available from: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-statement-on-products-containingcannabidiol-cbd>

82. United States Department of Justice Drug Enforcement Administration. 1 August 2017]; Available from: <https://www.dea.gov/divisions/hq/2015/hq122315.shtml>.

83. Government of Canada Justice Laws Website. 1 August 2017]; Available from: <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-38.8/FullText.html>.

84. Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. 1 August 2017]; Available from: <https://www.tga.gov.au/book/part-final-decisionmatters-referred-expert-advisory-committee-2>.

85. New Zealand Government Ministry of Health. 1 August 2017]; Available from: <http://www.health.govt.nz/our-work/regulation-health-and-disabilitysystem/medicines-control/cannabidiol>. 86. Swiss Agency for Therapeutic Products. 1 August 2017]; Available from: <https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/03778/index.html?lang=en>.