

Ljubljana, 15. julij 2016

## Strokovno mnenje glede varnosti živil, ki vsebujejo industrijsko konopljo in za zdravje sprejemljivih vsebnosti tetrahidrokanabinola in kanabidiola v živilskih izdelkih

### Povzetek

Uporaba industrijske konoplje v živilih odpira številne nejasnosti glede koristi in tveganj za zdravje, tako pri potrošnikih kot proizvajalcih. Živila, ki vsebujejo ali so v celoti izdelana iz različnih delov industrijske konoplje, lahko vsebujejo sledove tetrahidrokanabinola in še najmanj 60 drugih kanabinoidov, kar nekaj od teh je tudi biološko aktivnih.

Za pripravo **običajnih živil z industrijsko konopljo** veljajo zahteve Pravilnika o gojenju in uporabi vrst industrijske konoplje (Uradni list RS, št. 40/11 in št. 36/15), v katerih vsebnost tetrahidrokanabinola (THC) ne presega 0,2% v suhi snovi rastline. Glede vsebnosti kanabinoidov v končnem živilskem izdelku predlagamo spremljanje surovin vsaj s smernimi vrednostmi, kot jih predlaga Evropsko združenje za industrijsko konopljo. Kadar se industrijsko konopljo oziroma dele rastline upraši in/ali stisne ter trži kot **prehransko dopolnilo**, je dolžnost proizvajalca, da na enak način kot pri običajnih živilih, spremlja surovine glede vsebnosti kanabinoidov ter varnost izdelka dodatno zagotavlja s postavitvijo primerne priporočene dnevnega odmerka. Glede **tetrahidrokanabinola (THC)**, za katerega je Evropska agencija za varnost hrane postavila referenčni (varni) odmerek, za zdravo odraslo populacijo dnevni odmerek ne sme presegati vnos 0,06 mg  $\Delta^9$ -THC. Za isto populacijsko skupino glede **kanabidiola (CBD)**, zaradi pomanjkanja primernih študij varnosti in s tem referenčnega (varnega) odmerka, trenutno kot največji dnevni odmerek preko živil/prehranskih dopolnil predlagamo 2 mg CBD.

V primerih, ko se industrijska konoplja oziroma deli rastline ekstrahirajo in/ali koncentrirajo ali v primerih, ko se običajnim živilskim surovinam iz industrijske konoplje (npr. olju iz semen konoplje) dodajajo koncentracije ali konoplji lastni kanabinoidi iz vseh virov (npr. sintezni CBD), pa taki izdelki postanejo **vir kanabinoidov**. Ker se uporaba sintetičnih ali rastlinskih virov kanabinoidov v zdravilih še raziskuje, je docela **neprimerna uporaba takih izdelkov kot sestavin živil ali prehranskih dopolnil**, posebno še, če gre za ekstrakte industrijske konoplje, kjer vsebnost CBD in ostalih kanabinoidov lahko zelo variira. Menimo, da nosilci živilske dejavnosti pri tovrstnih izdelkih trenutno ne morejo zagotavljati varnosti potrošnikom. Zaradi možnih farmakoloških učinkov tovrstni izdelki, tudi če so prilagojeni dnevnim odmerkom, ki jih navajamo pri živilih/prehranskih dopolnilih, **sodijo med mejne izdelke** med zdravili in drugimi skupinami izdelkov, zato je za vsakega od njih pred začetkom trženja treba pridobiti odločbo Javne agencije RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) o razvrstitvi oziroma opredelitvi.

**Ključne besede:** industrijska konoplja, tetrahidrokanabinol, kanabidiol, THC, CBD

## Abstract

The use of industrial hemp in food opens up many uncertainties about the benefits and risks to health, both for consumers and producers. Foods containing or made entirely from various parts of hemp may contain trace amounts of tetrahydrocannabinol and at least 60 other cannabinoids, some of them are biologically active.

**A conventional food** and food ingredients with hemp are subjects to the requirements of the national Regulation on the cultivation and use of the types of industrial hemp (Uradni list RS, št. 40/11 in št. 36/15), in which the content of tetrahydrocannabinol (THC) content shall not exceed 0.2% of the dry matter of the plant. Given the levels of cannabinoids in the final food product we propose monitoring of raw materials, at least with the levels proposed by the European Industrial Hemp Association. When hemp is marketed as **a food supplement**, it is the duty of the manufacturer to monitor the raw material and to provide safety of the product with the suitable recommended daily dose. As regards the **tetrahydrocannabinol (THC)**, the acute reference dose is set by European Food safety Authority and for healthy adult population daily dose should not exceed intake of 0.06 mg  $\Delta^9$ -THC. For the same population group, due to the lack of appropriate safety studies on **cannabidiol (CBD)** and the lack of the reference (safe) dose, we temporarily propose 2 mg CBD as the maximum daily dose.

In cases where the industrial hemp or parts of the plant are extracted and/or concentrated, or in cases where concentrates or hemp own cannabinoids from all sources (eg. synthetic CBD) are added to the normal food from industrial hemp (eg. oil from hemp seed) such products are becoming **a source of cannabinoids**. As the use of synthetic or plant sources of cannabinoids in medicinal products is still under research, it is completely **inappropriate to use such products as food ingredients or food supplements**, especially in case of extracts of industrial hemp, where the content of the CBD and other cannabinoids can varies greatly. We believe that food business operators of such products are currently unable to ensure the consumers' safety. Because of possible pharmacological effects of such products, even if they are adapted to the recommended daily doses for foods / food supplements it is necessary for each of them **to obtain a decision** of the Public Agency for medicinal products and medical devices (JAZMP) on the classification and definition before the start of the marketing.

**Key words:** hemp, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, THC, CBD

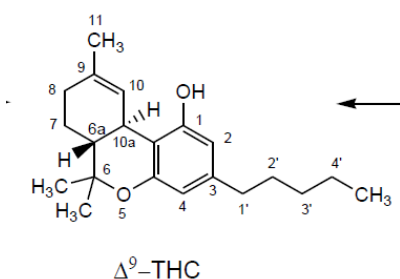


## 1 Predmet strokovnega mnenja

S spremembami in dopolnitvami Pravilnika o pogojih za pridobitev dovoljenja za gojenje konoplje in maka (Uradni list RS, št. 40/11 in št. 36/15) se konoplja poleg namena pridelave semena za nadaljnje razmnoževanje, za pridobivanje olja, za pridelavo vlaken, za krmo živali in za industrijske namene lahko goji tudi za namene prehrane, za namene kuhanja ter za pekovske in slašičarske namene. V Evropski uniji je dovoljeno gojiti vrste *Cannabis sativa*, ki so navedene v evropskem katalogu »Common Catalogue of Varieties of Agricultural Plant Species« in pri katerih vsebnost tetrahidrokanabinola (THC) ne presega 0,2 % v suhi snovi rastline.

Živila, ki vsebujejo ali so v celoti izdelana iz različnih delov industrijske konoplje, lahko vsebujejo sledove THC in še najmanj 60 drugih kanabinoidov, kar nekaj od teh je tudi biološko aktivnih.

## 2 Tetrahidrokanabinol (THC) v živilih



Tetrahidrokanabinol oz. delta-9-tetrahidrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC) je najbolj preiskana sestavina konoplje. V rastoči in požeti rastlini ga najdemo v obliki delta – 9 – tetrahidrokanabinolne kisline  $\Delta^9$ -THC-A, ki je predhodna oblika oz. prekursor  $\Delta^9$ -THC. V svežem rastlinskem materialu *C. sativa* je do 90 % celotnega  $\Delta^9$ -THC prisotnega v obliki kisline, ki ni psihoaktivna oblika. Stopnja in obseg pretvorbe predhodne v aktivno obliko  $\Delta^9$ -THC je odvisna od fizikalnih dejavnikov, predvsem temperature (EFSA, 2015; Elsohly, 2005).

### 2.1 Poti razgradnje THC po zaužitju

Po zaužitju se  $\Delta^9$ -THC počasi in nepopolno absorbira iz prebavnega trakta. Biološka uporabnost je nižja v primerjavi z inhalacijo. Pri ljudeh je po zaužitju vsebnost neaktivnega metabolita 11-nor-9-karboksi- $\Delta^9$ -THC višja in dalj časa merljiva v primerjavi z osnovno spojino in aktivnim presnovkom (metabolitom) 11-OH-  $\Delta^9$ -THC, zato je prva spojina boljši biološki označevalec (biomarker) in indikator peroralnega vnosa, ne glede na vir  $\Delta^9$ -THC (EFSA, 2015).

Plazemska koncentracija  $\Delta^9$ -THC se hitro zniža, saj se  $\Delta^9$ -THC močno veže na plazemske beljakovine, se široko razporedi po telesu ter hitro vstopi v ožiljena tkiva. Zaradi maščobotopnih lastnosti se  $\Delta^9$ -THC akumulira v maščevju, od koder se lahko sprošča in prehaja v druga tkiva, vključno z možgani. Študije na glodavcih in ljudeh potrjujejo, da se pretvorba kislinke oblike  $\Delta^9$ -THC-A v aktivno  $\Delta^9$ -THC obliko v opravljenih *in vivo* preskusih ne zgodi (EFSA, 2015).

Razgradnja  $\Delta^9$ -THC in presnovkov večinoma poteka v jetrih. Izven jeter je bila razgradnja dokumentirana v možganskih mikrosomih pri glodavcih, morskih prašičkih in zajcih. V primerjavi s kajenjem prihaja po zaužitju  $\Delta^9$ -THC do višje stopnje presnove  $\Delta^9$ -THC do psihoaktivnega

presnovka 11-OH-  $\Delta^9$ -THC.  $\Delta^9$ -THC in njegovi presnovki se večinoma izločijo s fecesom, manj z urinom. Izločajo se tudi z materinim mlekom (EFSA, 2015).

## 2.2 Postavitev referenčnega (varnega) odmerka za THC

Glavni učinki  $\Delta^9$ -THC se izražajo preko kanabinoidnega receptorskega sistema.  $\Delta^9$ -THC je delni agonist kanabinoidnega receptorja CB<sub>1</sub> v osrednjem živčnem sistemu in kanabinoidnega receptorja CB<sub>2</sub>, ki se nahaja predvsem v celicah imunskega sistema. V raziskavah na živalih je bilo ugotovljeno, da so smrtni odmerki LD<sub>50</sub> za glodavce 666 mg  $\Delta^9$ -THC/kg oziroma 482 mg  $\Delta^9$ -THC/kg. Pri sesalcih (opice, psi) akutni odmerki do 3000 in 9000 mg  $\Delta^9$ -THC/kg niso bili smrtni. Dolgotrajna strupenost pri glodavcih z najvišjimi odmerki 500 mg/kg telesne mase (tm)/dan se je izražala s strupenimi učinki na živčni sistem, ter učinki na razmnoževanje (pri samcih in samicah). Dolgotrajna izpostavljenost  $\Delta^9$ -THC pri miših je imela škodljivi učinek na imunski sistem. Študije izpostavljenosti  $\Delta^9$ -THC na glodavcih niso pokazale strupenih učinkov na potomstvo, prisotni pa so bili škodljivi učinki za samico in strupenost za razmnoževanje.  $\Delta^9$ -THC in drugi kanabinoidi lahko vplivajo na povezanost hipotalamusa, hipofize in spolnih žlez preko interakcije s kanabinoidnim receptorjem v hipotalamusu, kar se kaže v zaviranju izločanja spolnih hormonov, prolaktina in ravnega hormona. Največji strupeni učinki na živčnem sistemu se pri raziskavah na živalih kažejo v spremembah pri gibanju, zmanjšani socialni interakciji in slabši zmožnosti učenja. Te vedenjske spremembe so bile pri živalih opažene kot posledica tako akutne kot kronične izpostavljenosti in pri odraslih živalih, ki so bile izpostavljene  $\Delta^9$ -THC v času rasti. Razvijajoči možgani so očitno bolj občutljivi na izpostavljenost  $\Delta^9$ -THC in to pri odmerkih, pri katerih ni opaziti škodljivih učinkov pri odraslih (1 mg/kg tm). Kljub nekaj poškodbam DNK v testih *in vitro*, v opravljenih *in vivo* preskusih niso ugotovili genotoksičnosti. Dokazi o rakotvornosti  $\Delta^9$ -THC so še nejasni in dvoumni, temeljijo pa na opaženem povečanju folikularnih adenomov na žlezi ščitnici pri miših pri odmerkih 125 mg/kg tm.

Pri ljudeh se škodljivi učinki vnosa  $\Delta^9$ -THC kažejo v obliki učinkov na osrednji živčni sistem kot tudi v obliki pospešenega srčnega utripa. Ker se ti učinki pojavijo kmalu po zaužitju je Znanstveni odbor pri Evropski agenciji za varnost hrane (EFSA) odločil, da je najprimernejši pristop k postavitvi referenčnega (varnega) odmerka akutni referenčni odmerek (ARfD) za  $\Delta^9$ -THC. Glede na dostopne podatke pri ljudeh sta sprememba v vedenju in pomirjenost prva izražena izida, ki ju lahko uporabimo za postavitev ARfD pri ljudeh. Za potrebe ocene tveganja glede izpostavljenosti ljudi  $\Delta^9$ -THC preko mleka in drugih živil živalskega izvora je EFSA zaključila, da odmerek 2,5 mg/dan, kar ustreza 0,036 mg/kg tm za 70 kg osebo, predstavlja najnižji odmerek, pri katerem so že bili ugotovljeni škodljivi učinki na zdravje ljudi (LOAEL – ang. lowest observed adverse effect level). Z uporabo varnostnega faktorja 30 (3 za ekstrapolacijo od LOAEL do NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect Level) in 10 za variacije med posamezniki), je bil postavljen akutni referenčni odmerek **ARfD 1  $\mu$ g  $\Delta^9$ -THC/kg tm**. Postavljeni mejni odmerek nudi zadostno varnost tudi v primeru kronične, dolgotrajne izpostavljenosti, zato postavitev dopustnega dnevnega vnosa (TDI) za dolgotrajno izpostavljenost ni potrebna (EFSA, 2015).

## 2.3 Izpostavljenost THC-ju preko hrane

Največjo težavo in največji vir negotovosti pri oceni izpostavljenosti predstavlja pomanjkanje dejanskih in reprezentativnih podatkov glede vsebnosti  $\Delta^9$ -THC v hrani in krmi. Prav tako še ni znan prenos in prehajanje  $\Delta^9$ -THC preko krme v živila živalskega izvora (npr. mleko, jajca). Ker z Uredbo (EC) 1122/2009 predlagana analizna metoda, t. j. kapilarna plinska kromatografija s plamensko ionizacijskim detektorjem (GC-FID), ne omogoča ločevanja med aktivno  $\Delta^9$ -THC obliko in neaktivno obliko  $\Delta^9$ -THC-A, trenutni podatki ne omogočajo izračuna dejanske izpostavljenosti

aktivni obliki  $\Delta^9$ -THC. EFSA zato predlaga ločeno določitev  $\Delta^9$ -THC, njegovih predhodnih oblik in drugih kanabinoidov z derivatizacijo pred plinsko kromatografijo ali s tehniko plinske kromatografije sklopljene z masnim detektorjem (LC-MS/MS).

Obstaja tudi določena negotovost glede kumulativnega učinkovanja  $\Delta^9$ -THC z drugimi kanabinoidi, predvsem tistimi, za katere vemo, da so psihoaktivni. Trenutni akutni referenčni odmerek ARfD namreč temelji na podatkih študij pri ljudeh s čistim, sintetičnim  $\Delta^9$ -THC.

## 2.4 Presoje varnosti prehranskih izdelkov iz konoplje glede vsebnosti THC

Pred zadnjo presojjo varnosti, ki jo navajamo v točki 2.2 in jo je v letu 2015 opravila EFSA, je bila varnost izdelkov iz konoplje že večkrat presojana. V letu 1997 je Nemški inštitut za varovanje zdravja potrošnikov in veterinarsko medicino (BgVV) predlagal omejitev dnevnega vnosa THC z živali, ki vsebujejo konopljo na 1 – 2  $\mu\text{g}/\text{kg tm/dan}$ . V letu 2000 je BgVV predlagal tudi nekaj smernih vrednosti za živila (nem. »Richtwerte«). Vrednosti se nanašajo na vsoto  $\Delta^9$ -THC in  $\Delta^9$ -THC-A, veljajo pa za živila, ki so pripravljena za uživanje (Tabela 1).

Tabela 1. Smerne vrednosti za vsebnost THC (vsota  $\Delta^9$ -THC in  $\Delta^9$ -THC-A) v nekaterih kategorijah živil, BgVV 2000

Živilo	Smerna vrednost v mg/kg
Brezalkoholne in alkoholne pijače	0,005
Jedilno olje	5
Druga živila	0,150

V letu 2002 je Food Standards Agency New Zealand (FSANZ) presojala varnost živil s THC in obravnavala študije s THC pri ljudeh tako, da je postavila vseživljenjski dopustni dnevni vnos (TDI) na  $6\mu\text{g } \Delta^9\text{-THC}/\text{kg tm/dan}$ . Ta vrednost je bila potrjena tudi s ponovno presojjo FSANZ leta 2012.

EFSA je predhodno presojala varnost konoplje za uporabo v krmi in v mnenju iz leta 2011 na podlagi takrat dostopnih podatkov postavila zelo nizek začasni največji dopustni dnevni vnos (PMTDI)  $0,4\mu\text{g } \Delta^9\text{-THC}/\text{kg tm/dan}$ .

Hrvaško agencijo za varnost hrane (HAH) je hrvaško Ministrstvo za kmetijstvo v letu 2011 pozvalo, da pripravi znanstveno mnenje glede vplivov proizvodov iz konoplje, namenjenih uživanju, na zdravje. HAH se je osredotočila zgolj na izdelke iz semen konoplje (konopljino olje, semena konoplje) in ob tem postavila sprejemljivi dnevni vnos  $\Delta^9$ -THC (ADI)  $500\mu\text{g}/\text{dan}$ . Sprejemljivi dnevni vnos temelji na odmerku, pri katerem ni bilo opaziti škodljivih psihotropnih učinkov pri odrasli osebi (tm 70 kg) in uporabo varnostnega faktorja 20 (HAH, 2012).

Nemški zvezni inštitut za oceno tveganja (BfR) je v letu 2012 objavil mnenje o THC v krmi, ki vsebuje konopljo in konopljine izdelke, glede zdravja živali in prenosa THC v živila živalskega izvora. Kljub temu, da v mnenju niso postavili varnih mejnih vrednosti, so v njem izrazili skrb, da obstaja verjetnost vplivov na zdravje živali, ki so krmljene s konopljo, ki v celi rastlini vsebuje manj kot 0,2% THC. Ker se THC lahko nalaga v maščobnem tkivu, bi odvisno od deleža maščobe, določene kategorije živil živalskega izvora, kljub dovoljenju za uporabo, lahko vsebovale merljive vrednosti THC.

## 2.5 Varne meje THC v živilih

V Belgiji vrednosti  $\Delta^9$ -THC v živilih ne smejo presegati mejnih vrednosti: olje iz semen konoplje 10 mg/kg, semena in moka iz semen 5 mg/kg, druga živila 0,2 mg/kg.

Še bolj podrobno je mejne vrednosti postavila Švica. Vrednosti razen pijač veljajo izražene na suho snov. Mejne vrednosti za zeliščne in sadne čaje pa so izražene na poparke, pripravljene po vnaprej določeni recepturi (Tabela 2).

Tabela 2. Mejne vrednosti za vsebnost THC v nekaterih kategorijah živil, Švica

Živilo	Mejna vrednost $\Delta^9$ -THC v mg/kg
Olje iz semen konoplje	20
Seme konoplje	5
Žgane pijače	5
Pecivo in pecivo s podaljšanim rokom trajanja, vključno s testeninami	2
Živila rastlinskega izvora - drugo	1
Alkoholne pijače (razen žganih pijač), brezalkoholne pijače, zeliščni in sadni čaji	0,2

Na evropski ravni je zelo malo podatkov o vsebnosti  $\Delta^9$ -THC v živilih. Na EFSA so podatke posredovale države Estonija, Nizozemska, Madžarska, Hrvaška, Nemčija, Avstrija, Belgija in Švica, skupaj 281 relevantnih analiznih rezultatov. Skoraj polovica poročenih rezultatov je pod mejo določanja, največ od teh je v kategoriji brezalkoholnih pijač in čaja (poparkov). Večina analiznih rezultatov je bila iz skupine olja iz semen konoplje in semen konoplje. Večina olj iz semen konoplje ima vrednosti  $\Delta^9$ -THC pod 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , kar je pričakovano za to kategorijo. Višje vrednosti  $\Delta^9$ -THC so lahko posledica onesnaženja z listi ali cvetnimi listi konoplje ali konoplje za medicinske namene (t.i. indijske konoplje) (EFSA, 2015).

Podatke o vsebnosti THC v kategorijah živil ima tudi Evropsko združenje za industrijsko konopljo (European Industrial Hemp Association - EIHA), ki je skupaj z »nova-Institute« (Nemčija) julija 2015 pripravilo predlog smernic za vsebnost THC v štirih glavnih surovinah za izdelke s konopljo: polnovredna semena konoplje, oluščena semena konoplje, olje iz semen konoplje in konopljna moka/konopljne beljakovine (Tabela 3).

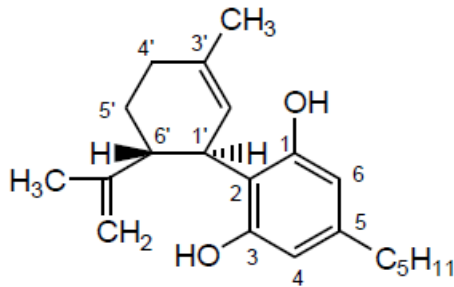
Tabela 3. Smerne vrednosti za vsebnost THC ( $\Delta^9$ -THC) v nekaterih surovinah živil, nova-Institute, 2015

Surovina	Smerne/referenčne vrednosti $\Delta^9$ -THC v mg/kg
Polnovredna semena konoplje	5,0
Oluščena semena konoplje	2,5
Olje iz semen konoplje	10
Konopljna moka/konopljne beljakovine	3,5

Poleg semen, olja in t.i. konopljne moke in živil, ki vsebujejo te kategorije, pa na trgu najdemo tudi druge sveže ali posušene dele rastline (listi, stebila) ali ekstrakte delov rastlin industrijske konoplje in njihove koncentrate. Ker je priprava in s tem sestava takih izdelkov lahko zelo različna, mora

skladno z veljavno živilsko zakonodajo nosilec živilske dejavnosti zagotavlja varnost takih izdelkov tako, da ob predvidenih količinah zaužitega živila ni verjetnosti presejanja akutnega referenčnega odmerka za THC, hkrati pa mora zagotavljati, da tudi vrednost ostalih kanabinoidov (npr. kanabidiola, kanabinola) ni povišana.

### 3 Kanabidiol (CBD) v živilih



CBD

Kanabidiol (CBD) je poleg THC in kanabinola (CBN) naslednji pomembni kanabinoid v konoplji (Elsohly, 2005; Štrukelj, 2016). Vsebnost CBD v rastlini konoplje je lahko zelo različna. Nekateri avtorji navajajo, da bi na podlagi razmerja (THC + CBN)/CBD lahko odločali o tem, ali je rastlina konoplje primerna za industrijske ali medicinske namene. Če je to razmerje > 1, je konoplja primerna za medicinske, v nasprotnem primeru pa za industrijske namene. To seveda pomeni, da industrijska konoplja lahko vsebuje CBD celo v večjih količinah kot THC, vsebnost pa narašča s starostjo rastline (Bruci s sod., 2012; Grotenhermen s sod., 2001; Lachenmeier s sod., 2004).

CBD je bil prvič izoliran leta 1940, njegova struktura je bila prepoznana 23 let kasneje. Do danes je bilo kar nekaj objavljenih člankov o njegovih kemijskih lastnostih, biokemijskih lastnostih, farmakologiji in kliničnih učinkih. CBD je skoraj netopen v vodi, se pa dobro topi v organskih topilih kot sta npr. metanol in etanol. Zato lahko v listih konoplje določamo do 80 mg CBD/kg, medtem ko ga je v poparkih manj kot 1 mg/kg (Bergamaschi s sod., 2011). Vsebnost CBD v ekstraktih je prav zaradi te lastnosti lahko zelo različna, saj je odvisna od tega, kje raste rastlina, kateri deli rastline so bili ekstrahirani, s kakšnim topilom je potekal postopek ekstrakcije in kakšni so bili parametri postopka ekstrakcije (čas, temperatura, tlak).

#### 3.1 Poti razgradnje CBD po zaužitju

CBD se v organizmu hitro razgradi do večjega števila metabolitov, razpolovni čas po peroralnem vnosu je od 2 do 5 dni. Biološka uporabnost je nižja v primerjavi z inhalacijo. CBD nima psihoaktivnih učinkov. V primerjavi s THC ima precej manjšo afiniteto do kanabinoidnih receptorjev CB<sub>1</sub> in CB<sub>2</sub>, z njimi pa kljub temu lahko reagira pri odmerkih enakih ali nižjih od 1 μM in s tem lahko zmanjšuje učinek THC. CBD lahko tudi poveča učinek THC v primeru, ko je CBD zaužit pred THC ali ko sta zaužita hkrati in je razmerje CBD/THC v prid CBD (Bergamaschi s sod., 2011; Zhornitsky in Potvin).

#### 3.2 Študije neželenih učinkov CBD pri ljudeh

V študijah pri zdravih posameznikih, vnos CBD v širokem intervalu odmerkov ni povzročil vidnih neželenih učinkov, tako pri akutnih kot kroničnih vnosih. Kljub nekaterim študijam, ki so že nekoliko starejšega datuma, pa akutno zaužitje CBD celo do odmerkov 600 mg, pri preiskovancih ni povzročilo prizadetosti psihomotoričnih ali psiholoških funkcij, zaužitje CBD tudi ni vplivalo na srčni utrip, krvni tlak ali na dosežke pri psiholoških testih (Bergamaschi s sod., 2011).

Zaužitje 10 mg CBD 21 dni ni povzročilo sprememb v nevroloških (EEG), kliničnih (EKG), psihiatričnih in biokemijskih (kri, urin) preiskavah v študiji iz leta 1973. Odmerki 3mg/kg telesne mase (tm) v 30 dneh pri zdravih preiskovancih in 200-300 mg v 135 dneh pri bolnikih z epilepsijo, niso bili povezani s strupenimi ali neželenimi učinki, navaja študija iz leta 1980. Pri 15 bolnikih s Huntingtonovo boleznijo je bila opravljena kontrolna študija z odmerki 10 mg/kg tm 6 tednov. CBD ni pokazal nobenih značilnih ali kliničnih sprememb v primerjavi s placebom. Tedensko merjena koncentracija CBD v krvni plazmi se ni spreminjala, kar pomeni, da se CBD ne akumulira ali kopiči v organizmu (Bergamaschi s sod., 2011).

V novejših primerih uporabe visokih odmerkov CBD pri bolnikih s psihiatričnimi boleznimi (shizofrenijo, bipolarno motnjo) niso poročali o neželenih učinkih pri odmerkih do 1500 mg/dan 4 tedne. Nekateri rezultati študij kažejo, da bi CBD lahko vplival na delovanje imunskega sistema pri ljudeh, in sicer bi ga v zelo nizkih koncentracijah (nanomolarna koncentracija) stimuliral, v višjih koncentracijah (mikromolarna koncentracija) pa zaviral. Kljub temu, da imajo te lastnosti lahko koristi pri nekaterih boleznih, pa lahko hkrati poslabšajo napredovanje bolezni, kot je npr. AIDS, rast in metastaziranje tumorjev, alergijsko vnetje v pljučih, napredovanje depresije ipd. (Bergamaschi s sod., 2011).

Pri uporabi CBD kot zdravila oziroma v študijah medsebojnega delovanja CBD z drugimi zdravili v zadnjem času proučujejo potencialno zaviranje presnove zdravil v jetrih, učinek na transport zdravil in vpliv na sintezo spolnih hormonov in razmnoževanje. Od leta 2000 CBD primarno raziskujejo zaradi potencialnih učinkov na zdravljenje epilepsije ter njegove pomirjevalne, anksiolitične in antipsihotične učinke, ugotovljene v študijah na živalih. V zadnjem desetletju je povečan obseg znanstvene literature, ki CBD povezuje s protivnetnimi in zaščitnimi učinki za živčne celice. Te študije so pokazale na možnost uporabe CBD v namene obvladovanja in zdravljenja demence, možganske kapi, sladkorne bolezni, vnetnih bolezni, epilepsije, bolečine, rakavih bolezni, slabosti in psihiatričnih motenj (Fitzchcharles s sod., 2016; Rafael de Mello Schier s sod., 2012; Zhornitsky in Potvin, 2012; Welty s sod., 2014). Širok nabor zdravilnih učinkov je moč razložiti z več mehanizmi delovanja CBD v organizmu.

### 3.3 Varne meje CBD v živilih

Opravljenih študij v povezavi z varnostjo CBD je zelo malo. Visoke odmerke po zaužitju so proučevali pri sesalcih v 90-dnevni subkronični študiji (4 opice; 30, 100, 300 mg/kg tm dan). Značilne spremembe so opazili pri razmerjih med masami organov (v primerjavi z maso možganov). Narasla je masa jeter in ledvic, ki ni bila odvisna od odmerka. Pri najvišjem odmerku je narasel srčni utrip. Odvisno od odmerka se je zmanjševala velikost testisov pri samcih in zaviranje tvorbe sperme je bilo opaženo pri vseh samcih v najvišjem odmerku (Bergamaschi s sod., 2011).

Klinične študije o uporabi zdravila, ki vsebuje mešanico THC in CBD v razmerju 1:1 in je na voljo v obliki pršila, so bile opravljene pri bolnikih z multiplo sklerozo v odmerkih od 2,5 do 120 mg posameznega kanabinoida in niso pokazale škodljivih učinkov na umske sposobnosti in razpoloženje ali drugih učinkov, ki so jih opazili pri psihoaktivnih zdravilih (Bergamaschi s sod., 2011; Zettl s sod., 2016). Na podlagi uporabe tega zdravila, ki ima v več državah EU dovoljenje za



promet, bi lahko postavili trenutno, t.i. administrativno mejo 2 mg/ dan, s katero bi ob upoštevanju živilske zakonodaje, lahko zagotavljali varnost izdelkov z industrijsko konopljo glede vsebnosti CBD. Pri tem je treba dodati, da se vse študije, ki obravnavajo varnost uživanja CBD, nanašajo na čisto sintetično substanco in ne na ekstrakte konoplje, ki poleg CBD vsebujejo tudi druge kanabinoide, običajno v nepoznanem razmerju.

Različni avtorji izpostavljajo previdnost pri uporabi in poudarjajo potrebo po spremljanju uporabe. Za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti CBD so primerne le kontrolirane dvojno slepe študije. (Bergamaschi s sod., 2011; Reddy, 2016; Rafael de Mello Schier, 2012). Vse aktivne snovi, ki delujejo na osrednji živčni sistem, imajo namreč potencialne neželene učinke (Požlep, 2016; Reddy, 2016).

## 4 Zaključek

Industrijska konoplja je prisotna v živilih in drugih izdelkih na slovenskem trgu. Zaradi oglaševanja in javnih polemik glede koristi in tveganj za zdravje, obstajajo glede uporabe industrijske konoplje v živilih številne nejasnosti, tako pri potrošnikih kot proizvajalcih. Na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje na zahtevo Ministrstva za zdravje podajamo strokovno mnenje glede varnosti uporabe živil, ki vsebujejo industrijsko konopljo in sprejemljivih vsebnosti THC in CBD v živilskih izdelkih.

Za pripravo **običajnih živil z industrijsko konopljo**, poleg zahtev Pravilnika o gojenju in uporabi vrst industrijske konoplje, v katerih vsebnost THC ne presega 0,2% v suhi snovi rastline, trenutno glede vsebnosti kanabinoidov v končnem izdelku predlagamo spremljanje surovin vsaj s smernimi vrednostmi, kot jih predlaga Evropsko združenje za industrijsko konopljo. Na tak način se bo vzpostavila tudi dobra kmetijska in proizvodna praksa in pridobilo več podatkov za obvladovanje tveganj, ki jih lahko prinašajo taka živila.

Tudi kadar se industrijsko konopljo oziroma dele rastline upraši in/ali stisne ter trži kot **prehransko dopolnilo**, je dolžnost proizvajalca, da na enak način kot pri običajnih živilih, spremlja surovine glede vsebnosti kanabinoidov in drugih snovi (onesnaževal). Poleg tega mora nosilec živilske dejavnosti, ki trži prehranska dopolnila s sestavinami iz industrijske konoplje, zagotavljati varnost izdelka s postavitvijo primerne priporočenega dnevnega odmerka.

Pri živilih velja, da za **THC**, za katerega je EFSA postavila referenčni (varni) odmerek, z dnevnim odmerkom ne sme biti presežen vnos 0,06 mg. Za **CBD** zaradi pomanjkanja podatkov oz. dostopnih primernih študij varnosti in s tem referenčnega (varnega) odmerka trenutno kot največji dnevni odmerek preko živil/prehranskih dopolnil predlagamo 2 mg CBD (80 % najnižjega terapevtskega odmerka). Obe omejitvi veljata za zdravo odraslo populacijo.

V primerih, ko se industrijska konoplja oziroma deli rastline ekstrahirajo in/ali koncentrirajo ali v primerih, ko se živilskim surovinam iz industrijske konoplje (npr. olju iz semen konoplje) dodajajo koncentracije ali konoplji lastni kanabinoidi iz vseh virov (npr. sintezni CBD), potem se lahko vsebnosti kanabinoidov v primerjavi z vhodno surovino precej povečajo, lastnosti takih proizvodov pa se bistveno spremenijo. **Izdelek** postane **vir kanabinoidov**. Ker se uporaba sintetičnih ali rastlinskih virov kanabinoidov v zdravilih še raziskuje, je docela neprimerna uporaba takih izdelkov kot sestavin živil ali prehranskih dopolnil, posebno še, če gre za ekstrakte industrijske konoplje, kjer vsebnost CBD in ostalih kanabinoidov lahko zelo variira. Menimo, da nosilci živilske dejavnosti pri izdelkih, ki so vir kanabinoidov, glede na veljavno živilsko zakonodajo in glede na (ne)razpoložljivost ustreznih študij in podatkov, trenutno **ne morejo zagotavljati varnosti**

**potrošnikom.** Podobno se je odločila tudi Agencija za hrano in zdravila iz Združenih držav Amerike (US FDA), ki ne dovoljuje CBD (iz vseh virov) kot sestavine prehranskih dopolnil (US FDA, 2016). Zaradi možnih farmakoloških učinkov tovrstni izdelki, tudi če so prilagojeni dnevni odmerkom, ki jih navajamo pri živilih/prehranskih dopolnilih, sodijo med **mejne izdelke** med zdravili in drugimi skupinami izdelkov, zato je za vsakega od njih pred začetkom trženja treba pridobiti odločbo Javne agencije RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) o razvrstitvi oziroma opredelitvi.

## 5 Reference

Bergamaschi MM, Costa Querioz RH, Crippa JAS, Zuardi AW. Safety and side effects of Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. *Current Drug Safety*, 2011, 6, 1-13.

Bruci Z, Papoutsis I, Athanaselis S, Nikolau P, Pazari E, Spiliopoulou C, Vyshka G. First systematic evaluation of the potency of *Cannabis sativa* plants grown in Albania. *Forensic Science International*. 2012; 222:40-46.

EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), 2015. Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin. *EFSA Journal* 2015; 13(6):4141, 125pp. Doi:10.2903/j.efsa.2015.4141.

EISohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences* 78 (2005) 539-548

Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Hauser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis)

Grotenhermen F, Leson G, Pless P. Assessment of exposure to and human health risk from THC and other cannabinoids in hemp food. *Leson Environmental Consulting, Berkeley*, 2001.

Hrvatska agencija za hrano (HAH). Znanstveno mišljenje o utjecaju na zdravlje različitih vrsta hrane od sjemenki i koja sadrži sjemenke industrijske konoplje. Hrvatska agencija za hrano (HAH), 2012.

Lachenmeier DW, Kroener L, Musshoff F, Madea B. Determination of cannabinoids in hemp food products by use of headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* (2004) 378:183-189.

Požlep G, Vintar N. Uporaba kanabinoidov pri bolečini. *Farm Vestn* 2016; 67:74-79.

Reddy DS, Golub VM. The pharmacological basis of Cannabis therapy for epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2016; 357:45-55.

Rafael de Mello Schier A, Pinho de Oliveira Riberio N, Cardoso de Oliveira e Silva A, Hallak JEC, Crippa JAS, Nardi AE, Zuardi AW. Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an anxiolytic drug. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012; 34:104-117.

Scientific Sound Guidelines for THC in Food in Europe. *nova-Institute*, 2015.

Štrukelj B. Potencialni učinki kanabinoidov. *Farm Vestn* 2016; 67:69-73.

Zettl U, Rommer P, Hipp P, Patejdl R. Evidence for the efficacy and effectiveness of the THC\_CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2016; 9(1):9-30.

Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans – The quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals* 2012, 5, 529-552.

United States Food and Drug Administration. 2016 Warning Letters and Test Results. Dostopno na: <http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm484109.htm> .

Welty TE, Luebke A, Gidal B. Cannabidiol: Promise and Pitfalls. *Epilepsy Currents*. 2014; 14:5:250-252.