

IZJAVA ZA JAVNOST

November 2019

Tokrat o neverjetni pretvorbi CBD-ja v THC in nedokazanih zastrupitvah s CBD-jem

Namen "pisma javnosti" je ponuditi javnostim in političnim odločevalcem relevantne in na znanstvenih dejstvih temelječe informacije o kanabidiolu - CBD-ju iz konoplje, da se bodo lahko opredelili do trenutno veljavnih dokazov, ki se opirajo na objavljene izsledke kliničnih in epidemioloških raziskav o učinkovanju in vplivih CBD-ja v različnih izdelkih (zdravila, prehranska dopolnila in kozmetika) na zdravje in počutje ljudi.

Namesto da bi bili s strani Ministrstva za zdravje (MZ) deležni resne obravnave sklepov parlamentarnega Odbora za zdravstvo, s katerimi je le-ta ministrstvu že leta 2016 naložil, da pripravi ustrezne pravne podlage, ki bodo omogočile zdravljenje z medicinsko konopljo in urejale pridelavo in predelavo konoplje v Sloveniji v medicinske namene, smo izpostavljeni čedalje strožjim ukrepom s strani MZ oz. inšpekcijskih služb. **Ti danes celo prepovedujejo uporabo izvlečkov iz t.i. industrijske konoplje v prehranske in kozmetične namene. Le-ti niso psihoaktivni, saj je njihova glavna sestavina CBD (kanabidiol) in vsebujejo zgolj do 0,2 % Delta-9-THC (tetrahidrokanabinola). Znanstveno je preverjeno, da CBD ni toksičen in njegovo uživanje z vidika stranskih učinkov ni problematično.**

Prav nasprotno, CBD ima vrsto učinkov, ki delujejo blagodejno na počutje in zdravje ljudi. MZ se pri prepovedi živilskih izdelkov sklicuje na regulativo Evropske unije (EU) oz. katalog »Novel Food« (nova živila), pri kozmetičnih izdelkih pa kar na Mednarodno konvencijo o mamilih iz leta 1961. Ob tem je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO), ki je CBD na podlagi znanstvenih objav ovrednotila kot substanco, ki se generalno dobro prenaša in ima dober varnostni profil, povsem prezrta! **Januarja 2019 je Združenim narodom (OZN) podala priporočilo, da CBD izdelki z največ 0,2 % Delta-9-THC niso podvrženi mednarodnemu nadzoru – iz nadzora so izrecno izključeni, ker pri njihovi rabi ni nobenega relevantnega tveganja za javno zdravje.**

Odgovor, ali je res potrebno tako strogo in večplastno škodljivo postopanje uradništva MZ in Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), najdemo v drugih, celo sosednjih državah EU. V

teh namreč ni zaznati takšnega, za domače proizvajalce CBD preparatov uničujočega in za uporabnike lahko tudi usodnega pristopa k reševanju te problematike. O tem je izčrpni in objektivni prispevek objavil tudi prim mag. Dušan Nolimal (DELO, 5. oktober, 2019).

Ker MZ oz. organizacije, ki spadajo pod njegovo okrilje, nimajo niti enega tehtnega razloga za izvajanje pretiranih (represivnih) ukrepov, nas zasipajo z neargumentiranimi, že skorajda paranoičnimi izjavami o strupenosti in domnevnimi zastrupitvami z izvlečki CBD.

Veliko začudenja je povzročila izjava predstavnika NIJZ in zdravnika Milana Kreka z dne 7. 10. 2019 (24 ur, POP TV), da se del CBD-ja po zaužitju v telesu spremeni v THC. Gre za lažno vest, ki je v nasprotju z znanimi osnovnimi biokemijskimi in fiziološkimi principi presnove teh dveh kanabinoidov, kot jih je med prvimi potrdil in nedavno dopolnil zaslužni profesor dr. Raphael Mechoulam, tudi v nedavnem preglednem članku (Annu Rev Pharmacol Toxicol 2019). Ti izsledki so podprti tudi z mnogimi raziskavami o medicinskih uporabah pri bolnikih, celo pri prostovoljcih, ki so uživali zgolj CBD. Teza, ki izhaja iz laboratorijske raziskave *in vitro*, je bila kmalu po objavi ovržena, saj poskusov niso mogli ponoviti in omenjenega fenomena pretvorbe v človeškem telesu potrditi. Na dogajanje je bila pozorna tudi Svetovna zdravstvena organizacija (SZO), ki je junija 2018 objavila poročilo »**Cannabidiol (CBD) Critical Review Report**«, v katerem je zapisala, da **ni dokazov, da bi oralna uporaba CBD-ja pri ljudeh povzročila klinično pomembne THC-ju lastne subjektivne ali fiziološke učinke ali zaznavne koncentracije THC-ja ali njegovih presnovkov v plazmi. Tudi po visokih odmerkih (600 mg) CBD-ja ali po šest-tedenski dnevni terapiji s CBD-jem niso zaznali sledi THC-ja v plazmi.** Podrobnejša znanstvena dejstva o pretvorbi CBD-ja v THC so navedena v priloženem pojasnilu.

Zato podpisani izjavljamo, da gre za očitno zavajanje javnosti. Nedopustno je, da predstavniki NIJZ ali drugih javnih zdravstvenih organizacij v javnosti dajejo neresnične izjave, ki nimajo zadovoljivih strokovnih podlag, kar kaže, da le-ti ne sledijo sodobni strokovni in znanstveni literaturi in jo, še več, navajajo v napačnem pomenu, ki kaže na strokovno nesposobnost razumevanja področja, za katerega so odgovorni.

Več vprašanj kot odgovorov je povzročila tudi v isti oddaji podana informacija predstojnika Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo UKC Ljubljana doc. dr. Mirana Brvarja o obravnavi desetih bolnikov v zadnjih treh letih, ki so povedali, da so zaužili pripravek s CBD v raznih oblikah in so imeli znake zastrupitve. Novinar je ob tem navedel, da so vzrok izdelki iz konoplje, kupljeni na črnem trgu. Razlaga bi bila razumljiva, saj podatkov o **sestavi zaužitih substanc, ki so verjetno vsebovale tudi CBD, a poleg tega tudi druge snovi, ni bilo!**

Dne 15. 10. 2019 (oddaja Koda, RTV SLO1) predstojnik dr. Brvar podrobneje pojasni znake zastrupitve s pripravki, ki vsebuje CBD: »To pomeni slabost, bruhanje, motnjo zavesti, zmedenost, motnje govora, motnje vida, razbijanje srca, prehodno zgubo zavesti. **V teh primerih je najverjetneje šlo za zastrupitev s THC ali nekim sintetičnim kanabinoidom, ki bi bil dodan tem pripravkom, ki so ga bolniki običajno kupili preko spleta ali tudi v pravih trgovinah.**«. **Navedeno pojasnilo očitno nasprotuje prepovedi CBD-ja kot toksične snovi, saj je v tej izjavi jasno navedeno, da le ni kriv CBD in vse kaže, da so problematični nekontrolirani**

(CBD) pripravki, v katerih so višje vrednosti THC-ja! Ne preseneča ugotovitev, da je v večini primerov težko ugotoviti za katere izdelke gre, saj pacienti pogosto ne želijo povedati, kje so izdelek kupili. Najpogosteje zato, ker bi ga naj kupili na črnem trgu ali internetu.

Svetovna literatura nedvomno ugotavlja, da CBD ni toksična snov in da pri uporabnikih, opisanih v dosedanji literaturi, ne kaže psihoaktivnih stranskih učinkov.

Dr. Brvar (TV Slovenija, Oddaja Koda dne 15. 10. 2019) pa nadalje obvešča javnost, da »CBD kapljice ne bodo pomagale nobenim bolnikom«. In nadaljuje, da »ni nobenih prepričljivih dokazov, da bi to kakorkoli koristilo« in da »v določenih primerih lahko škoduje, predvsem, če je temu CBD-ju dodan kak drug kanabinoid ...«. **Gre za povsem nestrokovne navedbe, saj se CBD uradno (tudi v Sloveniji) že uporablja v medicini in obstaja na stotine opisov v literaturi o njegovih zdravilnih učinkih na različne bolezni.**

Znano je tudi, da so naravni konopljeni pripravki učinkovitejši od izoliranih kanabinoidov zaradi sinergijskega učinka, ki so ga poimenovali spremljevalni ali »entourage« učinek. Ne nazadnje imamo o koristnih učinkih naravnih pripravkov CBD, predvsem zaradi angažiranosti staršev bolnih otrok in sočutnega posluha zdravnikov specialistov, odlične izkušnje tudi v Sloveniji, na nevrološkem oddelku Pediatrične klinike UKC Ljubljana, na katerem bi se dr. Brvar lahko seznanil z rezultati zdravljenja otroških epilepsij z naravnimi pripravki CBD. Zdravniška ekipa prof. dr. Davida Neubauerja si že nekaj let prizadeva za klinično študijo, pri kateri bi uporabili in primerjali učinke sintetskega CBD s pripravkom CBD iz rastline, vendar Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) tega enostavno ne dovoli.

Zanimivo je tudi, da slovenske uradnice in uradniki, katere zakon izrecno zavezuje, da morajo postopati zakonito, strokovno, vestno in častno v skladu s pravili poklicne etike, ne prepovedujejo sinteznega CBD-ja oz. ga zagovarjajo. Le-ta, za razliko od naravnega ekstrakta CBD, ni sporen po nobenih merilih, čeprav nima preverjene in dolge zgodovine uporabe. Uporabnice in uporabniki, ki posegajo po naravnem CBD, so o tem mnogo bolj informirani od uradništva, zato bi bilo iluzorno pričakovati, da bo sintezni CBD zapolnil to ne-varno vrzel, ki bo nastala po opustošenju legalnega tržišča z naravnimi ekstrakti CBD-ja s strani zdravstvene inšpekcije. Logika teh različnih pristopov nima podlage v strokovnih okvirih.

V zadnjih petih letih je bil slovenski trg reguliran tako, da je bil v prosti prodaji na razpolago izvleček CBD z manj kot 0,2 % THC-ja, ki ga je kot varnega ocenila tudi SZO. A **prepoved** teh izdelkov - namesto nujne izboljšave regulacije in nadzora področja - **je voda na mlin črnemu trgu in kriminalizaciji uporabnic in uporabnikov naravnih pripravkov CBD z do 0,2 % THC, čeprav gre za področje, ki ne sodi v kontekst zakonodaje o drogah!** Posledica ukrepa je, da lahko pričakujemo tudi povečanje domače (nestrokovne) proizvodnje CBD-ja za lastno uporabo.

Zaključujemo, da s prepovedjo izvlečkov iz industrijske konoplje oz. naravnih izvlečkov CBD povzroča škoda ne samo potrošnicam in potrošnikom in javnemu zdravju, ampak tudi slovenskemu gospodarstvu, javnim financam zaradi manjšega priliva davkov, kot tudi znanstveno-raziskovalnemu področju, ki se že srečuje z mnogimi ovirami in bo pod vplivom

neosnovane stigmatizacije oz. kriminalizacije (sedaj dodatno še industrijske) konoplje še bolj zatirano.

Zaradi daljnosežnih posledic prepovedi živilskih in kozmetičnih izdelkov, ki vsebujejo naravni izvleček CBD z do 0,2 % THC-ja, in nespoštovanja sklepov Odbora DZ za zdravstvo (2016, 2018 in 2019), upošteva tudi koalicijsko pogodbo aktualne vlade, str. 32, **Izziv: Legalizacija konoplje: Ukrep: »do leta 2019 bomo pripravili zakonsko podlago za legalizacijo konoplje v medicinske namene«**, je **skrajni čas, da se v reševanje problematike aktivno vključi tudi Vlada RS in posebej ministrstva**, ki jih ureditev na prehranskem, kozmetičnem in medicinskem področju neposredno ali posredno zadeva.

Prof. dr. Tamara Lah Turnšek

Prim. mag. Dušan Nolimal

Prim. Jožica Červek

Prof. dr. David Neubauer

Doc. dr. Tanja Bagar

Podrobnejša znanstvena dejstva o pretvorbi CBD-ja v THC

Leta 2016 je bila objavljena študija **Merrick in sod. (ref.2)**, v kateri so avtorji ugotovili, da (simulirana) želodčna tekočina v laboratorijskih poskusih (*in vitro*) CBD pretvori v psihoaktivni kanabinoid THC. Izdali so opozorilo glede oralne uporabe CBD-ja in priporočili razvoj drugih načinov vnosa. Rezultati te objave so bili kasneje ovrženi, hipoteza pa je bila v več drugih raziskavah zavrnjena (reference navedene).

Eni izmed največjih poznavalcev področja Grotenhermen, Russo in Zuardi (ref. 3) so preučili **vprašanje, ali imajo ti eksperimentalni *in vitro* podatki klinični pomen?** Objavili so komentar z naslovom »Celo visoki odmerki oralno zaužitega kanabidiola ne povzročajo učinkov pri ljudeh, znanih za THC« in ugotovili, da klinični podatki ne podpirajo Merricka in sod., saj **tudi visoki odmerki peroralnega CBD-ja ne povzročajo psiholoških, psihomotornih, kognitivnih ali fizičnih učinkov, značilnih za THC oz. konopljo z višjo vsebnostjo THC-ja.**

Poleg tega uporaba CBD-ja ni povzročila zaznavne koncentracije THC-ja v katerikoli bioloških tekočinah, vključno s krvjo in urinom. Glede na navedeno ugotavljajo, da **ni razloga, da bi se izognili peroralni uporabi CBD-ja, za katero se je izkazalo, da je varen način za dajanje CBD-ja, tudi pri zelo velikih odmerkih.**

Sledilo je še nekaj **raziskav** oz. objav, npr. Nahler in sod. 2017 (ref. 4), Palazzolli in sod. 2018 (ref. 5) ter nedavno Crippa in sod. 2019 (ref. 6) in Pacher in sod. 2019 (ref. 1), iz katerih lahko kot skupen zaključek povzamemo, **da se CBD v človeški ali živalski kisli želodčni tekočini ne spreminja v THC.**

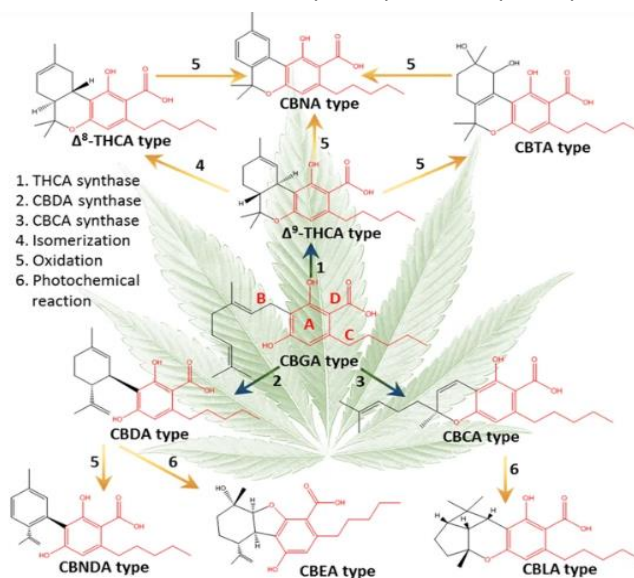
Na dogajanje je bila pozorna tudi Svetovna zdravstvena organizacija (SZO), ki je junija 2018 objavila poročilo »**Cannabidiol (CBD) Critical Review Report**«, v katerem je zapisala, da **ni dokazov, da bi oralna uporaba CBD-ja pri ljudeh povzročila klinično pomembne THC-ju lastne subjektivne ali fiziološke učinke ali zaznavne koncentracije THC-ja ali njegovih presnovkov v plazmi. Tudi po visokih odmerkih (600 mg) CBD-ja ali po šest-tedenski dnevni terapiji s CBD-jem niso zaznali THC-ja v plazmi** (ref. 7). Dokument SZO priporočamo v branje pristojnim zdravstvenim inštitucijam.

Septembra 2018 je izraelski znanstvenik dr. Meiri s sodelavci v Scientific Reports objavil prispevek o novem pristopu za celovito presnovno profiliranje fitokanabinoidov v konoplji, v katerega je vključena tudi spodnja slika, ki prikazuje **fitokanabinoidne biosintezne in razgradne poti** v organizmih.

Septembra 2018 je izraelski znanstvenik dr. Meiri s sodelavci v Scientific Reports (ref. 8) objavil prispevek o novem pristopu za celovito presnovno profiliranje fitokanabinoidov v konoplji, v katerega je vključena tudi spodnja slika, ki prikazuje **fitokanabinoidne biosintezne in razgradne poti** v organizmih.

Prof. dr. Tamara Lah Turnšek pojasnjuje shemo rastlinskih kanabinoidov in njihova razmerja (ref. 8).

Shema prikazuje biosintezne poti prekursorskih kanabinoidov THC (vrste) in CBG (vrste), ki se lahko biokemijsko pretvarjajo skladno s prikazom. Tip CBG-A se lahko pretvori v derivate CBD, najprej v kislino in nato z reakcijo, ki jo imenujemo dekarboksilacija, v CBD. **Nikakor pa ne bi pretvorbe, ne v rastlini, ne v človeku, šle v obratni smeri, torej iz CBD-ja v THC!** Te reakcije lahko potekajo ne-encimatsko (reakcije 4, 5 in 6) ali le s pomočjo encimov, t.i. sintetaz (1, 2 in 3). Vidimo tudi, da se CBG strukturni tip z dvema aromatskima obročema lahko eventualno encimatsko pretvori v tip THC, ki ima tri aromatske obročje le z encimom THC sintetazo, ki v kislem okolju ne bi delovala in v prebavnem traktu ni prisotna - mogoča le s kompliciranim več-stopenjskim procesom v laboratoriju. **Zaključimo, da obratna reakcija struktur CBD / CBG v strukturo THC v živem organizmu ni mogoča. Izjava, da se del CBD-ja po zaužitju v telesu spremeni v THC, ne drži in je evidentno nestrokovna in zavajajoča.**



V človeškem organizmu se kanabinoidi neposredno vežejo na vrsto znanih receptorjev v celicah raznih tkiv. O farmakologiji in učinkih v celicah pa je na razpolago že precej dostopne literature, bolj laično tudi na Wikipediji.

Reference

1. Pacher P, Kogan NM, Mechoulam R. Beyond THC and Endocannabinoids. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019 oct 3. Doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021441.
2. Merrick J, Lane B, Sebree T, Yaksh T, O'Neill C, Banks SL. Identification of Psychoactive Degradants of Cannabidiol in Simulated Gastric and Physiological Fluid. Cannabis Cannabinoid Res. 2016 Apr 1;1(1):102-112.
3. Grotenhermen F, Russo E, Zuardi AW. 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; Cannabis Cannabinoid Res. 2017 Jan 1;2(1):1-4.
4. Nahler G, Grotenhermen F, Zuardi AW, Crippa JAS. A Conversion of Oral Cannabidiol to Delta9-Tetrahydrocannabinol Seems Not to Occur in Humans. Cannabis Cannabinoid Res. 2017 May 1;2(1):81-86.

5. Palazzoli F, Citti C, Licata M, Vilella A, Manca L, Zoli M, Vandelli MA, Forni F, Cannazza G. Development of a simple and sensitive liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the determination of cannabidiol (CBD), Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and its metabolites in rat whole blood after oral administration of a single high dose of CBD. *J Pharm Biomed Anal.* 2018 Feb 20;150:25-32.
6. Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC, Miyazawa B, Bernardo SA, Donaduzzi CM, Guzzi S, Favreto WAJ, Campos A, Queiroz MEC, Guimarães FS, Zimmermann PMdR, Rechia LM, Filho VJT, Brum Junior L (2019) Oral cannabidiol does not convert to Δ^8 -THC or Δ^9 -THC in humans: a pharmacokinetic study in healthy subjects, *Cannabis and Cannabinoid Research 2019:X*, Published Online: 4 Oct 2019
7. World Health Organisation Expert Committee on Drug Dependence Critical Review: Cannabidiol (CBD). June 2018. Dostopno na: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cannabidiolpeerreview1.pdf>.
8. Berman P, Futoran K, Lewitus GM, Mukha D, Benami M, Shlomi T, Meiri D. A new ESI-LC/MS approach for comprehensive metabolic profiling of phytocannabinoids in Cannabis. *Sci Rep.* 2018 Sep 24;8(1):14280.