

**Állatorvostudományi Egyetem**  
**Élelmiszerlánc-tudományi Intézet**  
**Digitális Élelmiszertudományi Tanszék**

**CBD-tartalmú étrend-kiegészítők egészségügyi  
kockázatai**

*Health risks of dietary supplements containing CBD*

**Készítette:**

Botyánszki Gréta

**Témavezetők:**

Dr. Józwiak Ákos Bernard, tanszékvezető

Dr. Farkas Zsuzsa, tudományos munkatárs

Digitális Élelmiszertudományi Tanszék

2023.

## **Absztrakt**

A CBD tartalmú étrendkiegészítők az utóbbi években egyre több figyelmet kaptak és népszerűek lettek a fogyasztók körében. Az ígért jótékony és hasznos hatásai mellett azonban gondolnunk kell a megjelenő nem kívánt, vagy akár káros egészségügyi hatásokra is. Ebben a szakdolgozatban a szisztematikus irodalmi áttekintés szabályait követve foglalom össze a CBD hatóanyag kockázataival kapcsolatos szakirodalmi munkákat. A dolgozat fő fókusza a biztonság kérdése és a fellépő mellékhatások felkutatása volt. Emellett az endokannabinoid rendszer rövid leírása is helyett kapott, valamint összefoglaltam az étrend és különböző gyógyszerek kölcsönhatását a CBD-vel, illetve néhány egyéb indikációt, amely potenciális terápiás célja lehet az alkalmazásának.

## **Abstract**

Dietary supplements containing CBD have gained increasing attention and popularity among consumers in recent years. However, in addition to the promised beneficial and useful effects, we must also consider the unwanted or even harmful health effects that may occur. In this thesis, I will summarise the findings of the literature on the risk of CBD as an active substance, following the methodological approach of a systematic literature review. The main focus of the thesis was the question of safety and the search for side effects. In addition, a brief description of the endocannabinoid system is given, and I summarised the interaction of diet and various drugs with CBD, as well as some other indications for its potential therapeutic use.

# Tartalomjegyzék

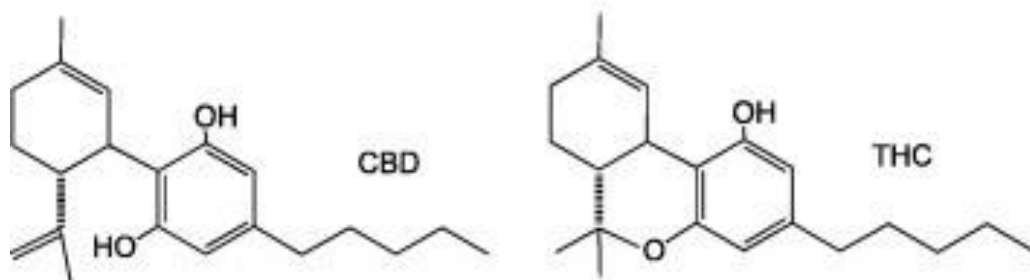
<b>ABSZTRAKT .....</b>	<b>2</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....</b>	<b>5</b>
<b>1. BEVEZETÉS .....</b>	<b>6</b>
<b>2. MÓDSZER.....</b>	<b>10</b>
2.1. KERESÉSI STRATÉGIA .....	10
2.2. CÍM ÉS ABSZTRAKT SZŰRÉS .....	10
2.3. TELJES SZÖVEG SZŰRÉS .....	11
<b>3. EREDMÉNYEK.....</b>	<b>12</b>
3.1. FELSZÍVÓDÁS ÉS AZ ÉTREND KAPCSOLATA.....	12
3.2. KEDVEZŐTLEN HATÁSOK, MELLÉKHATÁSOK, BIZTONSÁG.....	15
3.2.1 FIZIKÁLIS MELLÉKHATÁSOK.....	15
3.2.2 VÉRPARAMÉTER ELTÉRÉSEK .....	16
3.2.3 <i>IN VITRO</i> EMÉSZTÉS, THC-VÁ ALAKULÁS .....	19
3.2.4 POTENCIÁLIS GYÓGYSZERINTERAKCIÓK .....	19
<b>4. POZITÍV HATÁSOK .....</b>	<b>21</b>
4.1. KARDIOPROTEKTÍV HATÁSOK.....	21
4.2. CBD SZEREPE AZ ÉTVÁGY SZABÁLYOZÁSÁBAN .....	22
4.3. PSZICHOLÓGIAI HATÁSOK .....	23
<b>5. ÖSSZEGZÉS, KÖVETKEZTETÉSEK .....</b>	<b>24</b>
<b>IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>27</b>
<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</b>	<b>32</b>
<b>NYILATKOZATOK.....</b>	<b>33</b>

## Rövidítések jegyzéke

ALP:	alkalikus-foszfátáz
ALT:	alanin-aminotranszferáz
AST:	aszpartát-aminotranszferáz
CB1:	1-es típusú kannabinoid receptor
CB2:	2-es típusú kannabinoid receptor
CBD:	kannabidiol
CBDA:	kannabidiol sav
CYP:	citokróm P450 májbeli enzimek
eCBs:	endogén kannabinoidok
ECDD:	Expert Committee on Drug Dependence
ECS:	endokannabinoid rendszer
EFSA:	Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság
ENSZ:	Egyesült nemzetek szervezete
GGT:	gamma glutamil transzferáz
THC:	$\Delta^9$ -tetrahidrokannabinol
WHO:	World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet
CK:	kreatinin-kináz
INR:	International Normalised Ratio, véralvadási paraméter

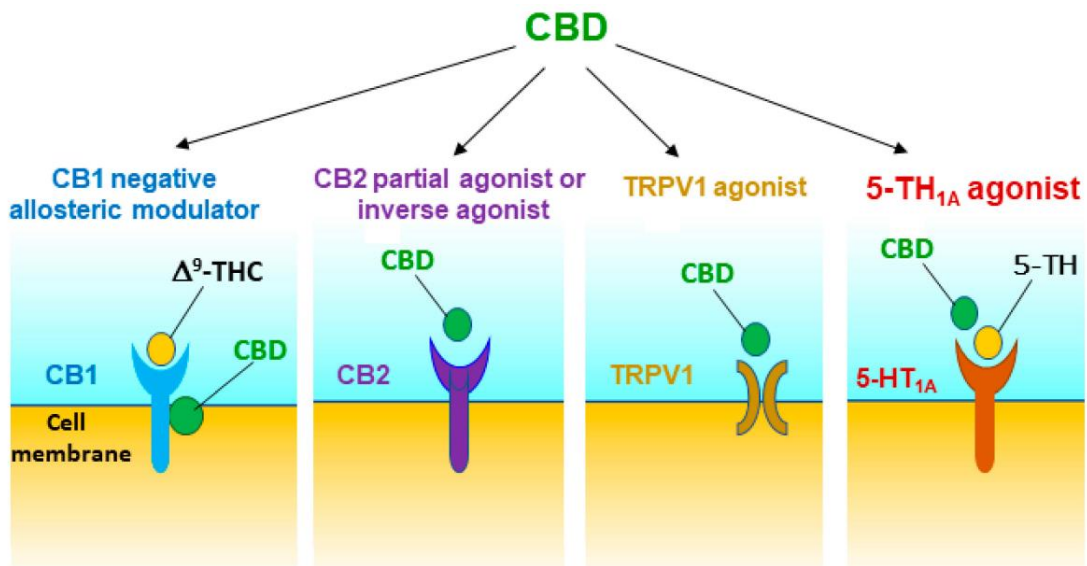
## 1. Bevezetés

A kannabidiol (CBD) a *Cannabis sativa*, a kendernövény virágzatában (és kisebb mértékben szárában, leveleiben és magjában) található kannabinoid molekula, amely a növény ismertebb kivonatával, a THC-vel ellentétben nem pszichoaktív. (1. ábra)



1. ábra: CBD és THC kémiai szerkezete (Forrás: [1])

Előnyösebb megnevezés lenne azonban a pszichoaktív, de nem pszichotróp hatású molekula, ugyanis biológiai hatásokat fejt ki a központi idegrendszerben, azonban nem okoz a THC-hoz hasonló eufórikus tudatmódosító állapotot. A CBD hatásmechanizmusa a mai napig nem teljes mértékben tisztázott, azonban ismert néhány mechanizmus, amelyeken keresztül a kannabidiol kifejti a hatását, például a CB1 és CB2 receptorok, a zsírsavamid-hidroláz (FAAH), a vanilloid receptor (TRPV1), adenzin A2 receptor, peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ), szerotonin 5-HT1 receptor. (2. ábra) ([2])



**2. ábra:** CBD receptorokra gyakorolt hatása (forrás: [3])

Az endokannabinoid rendszer (ECS) széleskörű hatással bír a metabolikus rendszer működésében [4], az idegrendszer fejlődésében és a már teljesen fejlett idegrendszerben szabályozza a neuron aktivitást és a hálózat működését. Az endokannabinoid rendszernek több komponense van: az endogén kannabinoidok (eCBs), a kannabinoid receptorok (ezek közül is leginkább definiált a CB1 és CB2 receptorok) illetve a mediátor fehérjemolekulák, emellett a szintetizáló és elbontó enzimek. [2]. Az ECS működésére a THC bizonyítottan hatással van, azonban újabban a CBD affinitását is igazolták a CB1 és CB2 receptorokhoz, bár alacsonyabb mértékben. [5]

A CB1 és CB2 receptorok (nagy részben gátló) G fehérjéhez kapcsolt receptorok, amelyek hatásukat az adenil-cikláz gátlásával, egyes kalcium-és kálium-csatornák befolyásolásával, a MAP-kinázok stimulálásával és még számos gyors, illetve lassú változást okozó útvonalon fejtik ki. [4] A CB1 receptorok főleg a központi idegrendszerben találhatóak meg nagy mennyiségben, de más szervekben is előfordulnak, mint például a májban, zsírszövetben, bőrben, vékonybelekben szívben és tüdőben. A CB2 receptorok ezzel szemben inkább az immunrendszer eredetű sejtekben jelennek meg, mint a microglia sejtek, de, főként patológiás esetekben, a neuronokban is jelen lehetnek.

Az endogén kannabinoidok arachidonsav eredetű, lipid természetű molekulák, amelyek a kannabinoid receptorokhoz kapcsolódnak. Más neurotranszmitterekkel vagy hormonokkal ellentétben, nem vezikulákban tárolódnak, de a felszabadulásuk szükség szerint („on demand”) történik, ezért szigorú szabályozó rendszer szükséges a felszabadulás,

felvétel és degradáció különböző fázisai során. Az eCBs szintézisét általában az intracelluláris ionizált kalcium szint emelkedése indukálja, azonban kimutattak már glükokortikoidok által stimulált endogén kannabinoid szintézist is. A két legfontosabb ma ismert eCB molekula az anandamide (N-arachidonoylethanolamine) és a 2-AG (2-arachidonoylglycerol). [6]

A WHO jelenlegi állásfoglalása alapján, amelyet Expert Committee on Drug Dependence (ECDD) 2017. novemberi találkozásán állapítottak meg, a CBD tiszta formában biztonságos, nem okoz függőséget (és ezzel összefüggésben elvonási tüneteket) illetve nem jelent veszélyt a fogyasztóra. [7] Ez alapján 2019 januárjában a WHO javaslatot fogalmazott meg az ENSZ Kábítószer-ellenőrzési és Bűnmegelőzési Hivatala (UNODC) felé, amelyben több, kanabisszal illetve kannabisz hatóanyaggal kapcsolatos javaslatot fogalmazott meg és indítványozta ezek eltörlését a 1961-es Egységes Kábítószer Egyezmény IV. Jegyzékéből. Ez magában foglalta a 0.2%-nál alacsonyabb THC tartalmú CBD termékek teljes kivonását a nemzetközi szabályozás alól.

2020-ban a tagállamok, bár nem kiemelkedő többséggel, de megszavazták, hogy a kannabisz és kannabisz származékok átkerüljenek az I. Jegyzékbe, amely kevésbé szigorú szabályozást jelent ezekkel az anyagokkal szemben. [8]

Jelenleg két CBD tartalmú gyógyszerkészítmény elérhető európai forgalomban, az Epidiolex és a Nabiximols (kereskedelmi nevén Sativex). Ezek a készítmények a kezelhetetlen epilepszia egyes fajtáiban (Dravet és Lennox-Gastaut szindróma), neuropátiás fájdalmak esetén, illetve a sclerosis multiplex tüneteinek enyhítésére használatosak. A főbb különbség az összetételben mutatkozik meg, ugyanis amíg az Epidiolex 98%-ban tartalmazza a CBD-t, a Sativexben közel 50-50% arányban oszlik meg a THC és CBD tartalom, emiatt ennek tudatmódosító hatásai is megjelennek.

Az Európai Unióban jelenleg a CBD a novel food, azaz új élelmiszer kategóriába esik. A novel food kifejezés azokat az élelmiszereket jelenti, amelyeket 1997. május 15. előtt az Európai Unióban nem fogyasztottak nagy mértékben vagy rutinszerűen, ezáltal nincs bizonyíték a hosszú távú hatásairól az emberi szervezetre. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy az ebbe a kategóriába eső élelmiszerek nem forgalmazhatóak az EU-n belül előzetes engedélyezés nélkül, tehát jelenleg semmilyen CBD tartalmú élelmiszer és étrend-kiegészítő nem lehet jelen a piacon. Ennek ellenére Magyarországon is rengeteg szaküzlet, internetes webáruház kínál különböző CBD termékeket, mint például olajok, gomicukrok, kapszulák. A kozmetikumokkal azonban más a helyzet, ott a CBD megengedett adaléknak számít, kannabidiol tartalmú arckrémek, szérumok, kenőcsök állnak a vásárlók rendelkezésére.



Érdekes felfedezés, hogy az interneten több, CBD olajokat árusító webshop szájapolási termékként tünteti fel az egyébként szájon át fogyasztandó termékeket, valószínűleg így kihasználva a jogi kiskaput, miszerint étrend-kiegészítő nem tartalmazhat CBD-t, de kozmetikum igen.

Ez a dolgozat egy szisztematikus szakirodalmi összefoglaló módszertanának segítségével az elérhető szakirodalmi forrásokat felhasználva járja körül a CBD-t övező kétségeket és ellentmondásokat, főként a felmerülő kockázatokra, káros egészségügyi hatásokra fókuszálva.

## **2. Módszer**

### **2.1. Keresési stratégia**

A dolgozat a szisztematikus irodalmi áttekintés irányelveit követve jött létre. A felhasznált adatbázis, amelyben keresés le lett futtatva a Scopus (www.scopus.com) volt. A keresés irányítottan, egy keresőkifejezés (query) felhasználásával történt meg, amely a következő volt: TITLE-ABS-KEY (cbd OR cannabidiol AND food) AND (safety OR risk OR "adverse effect") AND NOT vape.

A célja a kifejezés kiválasztásának az, hogy kimondottan az élelmiszer-biztonsággal kapcsolatos találatokat kapjuk meg, nem pedig a más formában használt kannabiszfogyasztással kapcsolatban írt cikkek jelenjenek meg a találati listában. A kozmetikumok nem lettek kizárva az előzetes keresésből, annak reményében, hogy a jogi kiskapu kihasználása mások figyelmét is felkeltette már és van ezzel kapcsolatban is publikáció. A keresés eredménye 563 találat lett.

### **2.2 Cím és absztrakt szűrés**

A találatok rendszerezése, és relevanciájának kiszűrésének első lépéseként a címek és absztraktok alapján lettek kiválogatva a cikkek. Ezt az ASReview [9] használata segítette, amely egy mesterséges intelligencia alapú eszköz erre a feladatra. A válogatás fő irányelve a különböző CBD tartalmú élelmiszerek, étrend-kiegészítők és gyógyszerek fogyasztásával kapcsolatos veszélyek feltárása volt.

Az előzetes, absztrakt alapján kivitelezett tartalmi szűrést egy előre felállított kritériumrendszer segítette, amely alapján két csoportba kerültek a publikációk. A releváns irodalomba sorolt cikkek főbb témakörei közé tartoztak a CBD terápia hatásait vizsgáló kutatások, az étel- és gyógyszerinterakciókkal foglalkozó tanulmányok, a különböző veszélyeztetett csoportba tartozó emberekkel kapcsolatos, illetve az állatokon végzett kísérletek. Kizárásra kerültek azok a publikációk, amelyek a marihuána vagy a THC hatásairól, veszélyeiről szólnak, illetve a különböző kannabisz kimutatási módszerek leírásai.

## 2.3 Teljes szöveg szűrés

Az absztraktok alapján való tartalmi előszűrés után 148 relevánsnak talált forrás került a következő válogatási fázisba, a teljes szöveg általi szűrésbe. Az előzetesen felállított kritériumrendszer alapján az alábbi témák feleltek meg: *in vitro* embereken vagy állatokon folytatott, CBD hatóanyag vizsgálatára vonatkozó kísérletek, amelyekben szájon át történt a hatóanyag bevitele, *in vivo* kísérletek szintén CBD felhasználásával, különösen koncentrálna az élelmiszerekkel való kapcsolatra, káros hatásokra, mellékhatásokra, illetve jótékony hatások bizonyítására, a lakosság kitettségére, fogyasztási szokásokra vonatkozó tanulmányokkal. Az irodalmi összefoglalások alapján véve kizárásra kerültek ebből a dolgozathból, azonban néhány esetben értékes információkat tartalmaztak ebben a témában, és az eredeti kutatásokat nem kaptam meg a keresési módszerem során, így ezeknél kivételt tettem. Az így kapott találatok száma a szisztematikus átvizsgálás során 33 szakirodalmi tanulmány lett, ezek összefoglalása alkotja a diplomadolgozatomat.

## 3. Eredmények

### 3.1 Felszívódás és az étrend kapcsolata

Minden hatóanyag felszívódása alapjaiban meghatározza a hasznosulást. Nincs ez másképp a CBD esetében sem, jelen esetben az orális bevitelre fókuszálva a gasztrointesztinális-rendszerben való felszívódást befolyásoló tényezőket szükséges megvizsgálni. Ez természetesen függ az adott CBD tartalmú termék formulájától, vivőanyagaitól, de nem szabad elfeledkezni arról sem, hogy az adott terméket fogyasztó ember milyen étrendet követ, milyenek az étkezési szokásai, illetve, hogy az étkezéseibe hogyan és mikor építi be a CBD elfogyasztását.

Abotts és munkatársai [10] kutatásukban egy alkalommal, egységesen 30 mg hatóanyagtartalmú, de különböző formulájú CBD tartalmú szert alkalmaztak felnőtt férfiakban: vízben oldódó, szorbitol tartalmú; kókuszolaj alapú; vízben oldódó, 10% gumiarábikum keverék tápióka-maltodextrin bázissal; vízben oldódó, 10% gumiarábikum keverék szorbitollal; >99%-os tisztaságú, nem vízoldható kristályos CBD. Elfogyasztás után vérből a CBD jelenlétét, illetve a különböző megjelenő metabolitok anyagokat mérték. Azt találták, hogy a vízoldható formulák produkálják leggyorsabban a metabolitok vérben való megjelenését és a legmagasabb koncentrációkat. A kutatás egy része kiterjedt az éhgyomorra, illetve étellel elfogyasztott CBD-re is, ebben az esetben a CBD bevétele előtt elfogyasztott étel emelte a vérben megjelenő koncentrációt, a megjelenés gyorsaságát. A vese és májparaméterek monitorozása is megtörtént, a kutatók nem találtak szignifikáns eltérést az értékekben, néhány esetben enyhén emelkedett pár paraméter, de nem valószínű, hogy ezek a változások relevánsak fiziológiailag.

Bergeria és munkatársai [11] a CBD orális és párologtatott formulájának kapcsolatát vizsgálta. Minden esetben az orális adag 100 mg CBD-t tartalmazott és három különböző formulában fogyasztották el az alanyok: kapszulában, szirupban és Epidolex gyógyszer formájában. Az éhgyomri és az alacsony zsírtartalmú reggeli elfogyasztása utáni CBD adagolás összehasonlítása is része volt a kutatásnak, ebben az esetben is az éhgyomri bevitel utáni CBD koncentráció a vérben alacsonyabb volt az étellel elfogyasztotthoz képest.

Hasonló eredményre jutottak Birnbaum és munkatársai [12], akik refraktorikus epilepsziában szenvedő betegen tanulmányozták az étkezés befolyásoló hatását a CBD farmakokinetikájára. Az alanyok 200-300 mg közötti dózisokat fogyasztottak a

kannabinoidból. Átlagosan 14-szeres emelkedés mutatkozott a maximális koncentrációban, ha az alanyok étkezés után fogyasztották el a CBD-t.

Egy másik kísérletben Crockett munkatársaival [13] különböző minőségű (magas és alacsony zsír- és kalóriatartalmú) ételek, tej és alkoholtartalmú italok hatását vizsgálta egyszeri CBD adagolás esetén. Ebben az esetben 750 mg CBD tartalmú orális készítményt használtak. Az előzőekkel összhangban ebben a kutatásban is azt igazolták, hogy étkezés hatására nő az alanyok CBD kitettsége az éhgyomri adagolással szemben, a legszembetűnőbb változás a magas zsírtartalmú ételek esetében volt.

Állatok CBD emésztésével és felszívódásával is több tanulmány foglalkozott. Nyulakban (Rooney és munkatársai [14]) a CBD és a kannabidiolsav (CBDA) koplaltatott és megettetett állatokban a vérplazmában való megjelenését vizsgálták, a felhasznált olaj alapú kiegészítő 15 mg/kg CBD-t és 16.4 mg/kg CBDA-t tartalmazott. Érdekes módon azt találták, hogy nyulak esetében az éhgyomri bevitel magasabb és hosszabban tartó plazma koncentrációt és felezési időt ért el, mint amikor eleséggel együtt adták be a kiegészítőket. Emellett az is kiderült a kísérletből, hogy a CBDA valószínűleg jobb felszívódást ért el, mint a CBD minden esetben.

A fenti kutatások értékeit az 1. táblázat foglalja össze.

	CBD mennyisége (mg)	Résztevők	C <sub>max</sub> CBD (ng/ml)											
			Éhgyomorra fogyasztás	Nem éhgyomorra fogyasztás						CBD formula, éhgyomorra fogyasztva				
				Magas zsírtartalmú étel	Alacsony zsírtartalmú étel	Tej	Alkohol	Vegyes makrotápanyagokat tartalmazó étel	Vízben oldódó, szorbitol tartalmú	Kókuszolaj alapú	vízben oldódó, 10% gumiarábikum keverék tápióka maltodextrin bázissal	vízben oldódó, 10% gumiarábikum keverék szorbitollal	>99%-os tisztaságú, nem vízoldható kristályos	
Abotts és mtsai (2022) [10]	30	14 férfi	1,8 <sup>a</sup>					2,9 <sup>a</sup>	1,8	0,5	3,1	2,2	0,4	
Bergeria és mtsai (2022)[11]	100	9 nő, 9 férfi	13,7											
Birbaum és mtsai (2019) [12]	300 (200 <sup>b</sup> )	2 nő, 6 férfi	9	135										
Crockett és mtsai (2019)[13]	750	18 nő, 12 férfi	187	1050	722	527	354							
Rooney és mtsai (2022) [14]	15 <sup>c</sup>	6 nyúl	30,4					15						
<p><b>a</b> vízben oldódó, szorbitol tartalmú CBD formula esetében</p> <p><b>b</b> egy alany esetében</p> <p><b>c</b> testtömegkilogrammonként</p>														

**1. táblázat:** Vérben mért maximum CBD koncentrációk [10, 11, 13, 14]

## **3.2 Kedvezőtlen hatások, mellékhatások, biztonság**

A kimondottan CBD tartalmú gyógyszerek és étrendkiegészítők fogyasztása csupán az elmúlt évek során vált népszerűvé, így nincs hosszú időre visszanyúló tapasztalatunk arról, hogy milyen hatásai vannak az emberi szervezetre ennek a hatóanyagnak. Tovább növeli a kockázatot, hogy az alkalmazás módja sok esetben önkényes, nem orvosi javaslatra fogyasztják az emberek. Ez okból kezdtek el kutatásokat indítani annak feltárására, hogy mik az esetleges rövid- és hosszútávú mellékhatásai a CBD alkalmazásának és kutatják a biztonságos koncentrációt, bevitelt.

### **3.2.1 Fizikális mellékhatások**

Deabold és munkatársai [15] kutyákon és macskákon vizsgálták a CBD biztonságosságát tanulmányukban. A kísérlet 84 napig tartott, mialatt az éjszaka során koplaltatott állatok napi két alkalommal kaptak 2 mg/testtömegkilogramm CBD tartalmú kiegészítőt, négy hetente pedig vénás vért vettek tőlük a hematológiai és biokémiai elemzés elvégzése céljából. A kutyákban napi kétszeri ellenőrzés mellett (amely összesen 1344 vizsgálati alkalmat jelentett) 53 alkalommal állapítottak meg valamilyen nem kívánt hatást, a legjellemzőbb a híg széklet volt. Macskák esetében már több alkalommal észleltek rendellenes viselkedést, többek között fejrázást, nyalogatást, nyugtalan körözést és öklendezést. A vérparaméterek ebben a kutatásban nem mutattak szignifikáns változást a kiindulási értékekhez képest.

Egy kiterjedt kérdőív elemzését végezte el Corron és Phillips [16], arra vonatkozóan, hogy az önálló (nem orvosi javaslatra történő) humán CBD fogyasztást milyen okból, formában és milyen eredménnyel, vagy esetleg mellékhatásokkal történik. A vezető okok között a krónikus fájdalom, mentális okok (szorongás, depresszió, inszomnia) és a migrén álltak, de egyéb, krónikus vagy súlyos betegségek is szerepeltek az indokok alatt. A kérdéssorból az is kiderült, hogy a CBD-t használók majdnem 36%-a egyedüli terápiás megoldásként elégedett a hatással, míg csupán a válaszadók 4,3 %-a nem elégedett az eredménnyel. A mellékhatások tekintetében a megkérdezettek kicsit kevesebb, mint fele észlelt valamilyen nem kívánt hatást. A leggyakoribb ezek közül a szájszárazság, eufória érzése, megnövekedett éhségérzet, szemvörösség és a fáradékonyság volt.

Perkins és munkatársai [17] humán tesztalanyokban vizsgálták egyszeri, különböző erősségű CBD adagolás biztonságosságát és tolerálhatóságát. Placebo kontroll mellett 5 mg/kg, 10 mg/kg és 20 mg/kg koncentrációjú kannabidiol oldatot fogyasztottak el a kísérletben résztvevők. A mellékhatások nagytöbbségben enyhe kimenetelűek voltak, de egy esetben sem súlyosak. A leggyakoribb leírt kedvezőtlen hatás a fejfájás és hasmenés volt, gyakoribb előfordulással a magasabb koncentrációk adagolása során. Általánosságban elmondható, hogy jól tolerált volt az egyszeri CBD adag magasabb koncentrációban is.

Három részből álló, összetett kísérletsorozatban vizsgálták Taylor és munkatársai [18] az egyszeri adagban, valamint ismételt adagolásban elfogyasztott CBD hatásait, illetve az étkezéssel való összefüggést. Az egyszeri dózis hatásának vizsgálata négy különböző koncentrációban történt meg: 1500 mg, 3000 mg, 4500 mg és 6000 mg CBD felhasználásával. Ebben a részben a páciensek 75%-a jelentett mellékhatásokat. Az ismételt adagolási kísérlet 750 mg és 1500 mg 6 napig történő fogyasztását jelentette, itt a résztvevők 96%-a panaszkodott valamilyen nem kívánt hatásra. Minden esetben a legtöbbet leírt negatív tapasztalat a hasmenés, fejfájás, hányinger és az aluszékonyság volt, a súlyosságuk pedig enyhe vagy közepes erősségű, nem volt súlyos vagy halálos kimenetel.

### **3.2.2 Vérparaméter eltérések**

Egy hosszútávú vizsgálatban Bradley és munkatársai [19] összesen 40 kutya bevonásával vizsgálták a fellépő mellékhatásait a CBD etetésnek. Az állatok két csoportra lettek osztva: a placebo és a kezelt csoportokba. A hatóanyag koncentrációja 4mg/testtömegkilogramm volt ebben az esetben, kapszula formájában, étkezési napraforgóolaj vivőanyagban oldva. Naponta, a reggeli etetés alkalmával kapták az állatok a CBD kapszulát, 26 héten keresztül folyamatosan, közben 2-8 hetente, majd 2 és 4 héttel a befejezés után vénás vérből mértek standard biokémiai paramétereket (például totál protein, albumin, ALP, AST). A vizsgálat teljes ideje alatt nem mutattak az állatok kedvezőtlen mellékhatásokat, az általános életminőség (Quality of life) és testtömeg, testtömeg-index változatlan maradt végig. A vérparaméterek közül kiemelhető az ALP (alkalikus-foszfátáz) növekedése a CBD-vel kezelt kutyák esetében, amely négy héttel a CBD adagolása utáni ellenőrzéskor visszatért az alapértékre, de más májparaméterek nem mutattak szignifikáns eltérést a placebo és a kezelt csoportok között, így ez a változás valószínűleg klinikailag nem informatív a károsodott májműködés elbírálása szempontjából.



Érdekes összefüggésre keresték a választ kutatásukban Thai és munkatársai [20], mely szerint a CBD a CYP1A2 gátlóként vagy induktoraként működhet, ez a kölcsönhatás pedig megváltoztathatja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek ennek az izoformának a szubsztrátjai. A koffein prototipikus CYP1A2 szubsztrátnak tekinthető, így ebben a tanulmányban ez került felhasználásra az interakció mértékének felkutatására. A CBD koncentráció növekedett a kísérlet során, napi 250 mg-ról napi kétszer 750 mg-ra 26 nap leforgása alatt, az első napon CBD helyetti placeboval 200 mg koffeint kaptak az alanyok, az utolsó napon pedig 200 mg koffeint adagoltak a CBD mellett. A kezdeti 16 alanyból 9 esetben félbe kellett hagyja a kísérletet a nem kívánt hatások miatt. Az összes résztvevők 87.5%-a számolt be valamilyen mellékhatásról, amelyek leginkább hasmenés volt (a résztvevők fele jelentette.) Egy esetben jelentkezett súlyos hatás, amely az ALT nyolcszoros emelkedésében jelentkezett, hat másik résztvevőnél figyeltek meg enyhébb májenzim (ALT, AST, GGT) emelkedést. Minden alkalommal az értékek az utolsó CBD dózis után 9-49 nappal visszatértek a kiindulási, normál tartományba. A tanulmány igazolta a CBD CYP1A2 inhibitor szerepét, ugyanis a koffein és paraxantin vérben mérhető szintje a CBD adagolás mellett megnőtt. Ez a potenciális gyógyszerinterakciók mellett abban a tekintetben is fontos információ, hogy ha valaki koffein tartalmú ételt vagy italt fogyaszt a CBD mellett, akkor számíthat szignifikáns koffein okozta mellékhatásokra. A fent említett kutatások eredményeinek összefoglalása a 2. táblázatban látható.

	Tesztalanyok	CBD koncentráció	Megfigyelt mellékhatás												
			Vérparaméterek eltérése	Száj-szárazság	Eufória	Éhség	Szemvörösség	Fejfájás	Álmosság	Egyéb	Hasmenés, laza széklet, hasi fájdalom	Hányás	Idegrendszeri tünetek	Összesen	
Deabold és mtsai (2019) [15]	8 kutya, 8 macska	2 mg/ttkg napi kétszer	macska: ALT↑12.5% CK↓, Triglycerid↓, Karbamid↓								macska: öklendezés, szájhabzás, rágás	kutya: 3.3%	kutya: 0.45%; macska: 1,1%	macska: nyalogatás 35.4% fejrázás 25.2%	kutya: 3.3% macska: 83%
Corroon és Philips (2018) [16]	2490 megkérdezett ember	változó		11.12%	6.43%	6.35%	2.74%		1.78%	2.37%					30.8%
Perkins és mtsai (2020) [17]	csoportonként 6 fő	5 mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg				6%			17%			8%		4%	39%
Taylor és mtsai (2018) [18]	csoportonként 6 fő, 18 fő a	1500 mg, 3000 mg, 4500 mg, 6000 mg, 750 mg a, 1500mg a							16.7% 16.7% 66.7% 33.3% 44.4% a, 44.4% a	33.3% 33.3% 83.3% 83.3% 22.2% a, 44.4% a		16.7% 83.3% 50% 66.7% a, 100% a			66.7% 83.3% 83.3% 83.3%
Bradley és mtsai (2022) [19]	40 kutya	4 mg/ttkg	ALP ↑ 100% albumin ↓												
Thai és mtsai (2021) [20]	16 fő	250mg-750 mg napi kétszer b	GGT↑ 43.8%, ALT ↑ 37.5%, AST ↑ 37.5%						31.3%	18.8%		56.3%			87.5%
a hosszútávú kutatásban résztvevők b emelkedő dózisban															

**2. táblázat:** A CBD megfigyelt mellékhatásai [15, 16, 17, 18, 19, 20]

### 3.2.3 *In vitro* emésztés, THC-vá alakulás

Az egyik gyakori, aggodalomra okot adó felmerülő kérdés a CBD-vel kapcsolatban, hogy a szervezetben folyó az anyagcserefolyamatok során keletkeznek-e pszichoaktív metabolitok, illetve, hogy az emésztés során THC-vá alakulás valós kockázatot tartogat-e magában. Erre irányuló kutatások legtöbbször *in vitro* modellekkel igyekeztek tisztázni a kérdést.

Egy összefoglaló tanulmányban alaposan körbejárták ezt a kérdéskört a jelenleg elérhető tanulmányok alapján. *In vitro* körülmények között erősen savas környezetben igazolták a CBD THC-vá alakulását, ráadásul mesterséges gyomorfolyadék felhasználásával is sikerült THC-t kimutatni CBD hozzáadása után, ez felveti a kérdést, hogy a szervezetben is lehetséges ez a reakció. *In vivo* kísérletekben egy esetben, patkányok vizsgálatakor sikerült a szervezetükből kimutatni THC-t, más, egyaránt embereken és állatokon végzett kísérletek során nem volt kimutatható pszichoaktív kannabinoid anyag vagy metabolit. (Golombek és mtsai [21])

Két eltérő koncentrációjú (10 mg és 100 mg) CBD tartalmú mintát vizsgáltak *in vitro* modell felhasználásával éhgyomri és nem éhgyomri körülmények között. (Mozaffari és mtsai [22]). Az eredményeik összhangban vannak az *in vivo* vizsgálatokkal, ugyanis a magas zsírtartalmú ételek segítik a CBD felszívódását, növelik a biológiai hozzáférhetőséget, segítik a micellációt, ami pedig elengedhetetlen a hidrofób CBD felszívódásához az epitheliális sejtekben.

### 3.2.4 Potenciális gyógyszerinterakciók

A CBD hatásmechanizmusa, bár egyre jobban ismert, de még mindig nem teljesen körbejárt kérdéskör. Mivel az emberek nagy része jelenleg orvosi javaslat nélkül szedi a különböző CBD tartalmú étrendkiegészítőket, ezért, főleg azok körében, akik valamilyen krónikus betegségben szenvednek és tartósan gyógyszert szednek, fontos figyelembe venni a gyógyszerinterakciók lehetőségét az alkalmazott étrendkiegészítők hatóanyagával.

Ezt igazolja az esettanulmány, amelyet 2021-ben Cortopassi [23] írt le, amelyben egy 46 éves férfi mélyvénás trombózis hajlam miatt szedett warfarin adagját módosítani kellett a CBD terápia elkezdése után. A férfi epilepsziás rohamainak romlása miatt orvosai Epidolex CBD tartalmú gyógyszert kezdtek alkalmazni nála, emelkedő dózisban (5-20 mg/kg). Ezzel egyidejűleg a warfarin dózisát csökkenteniük kellett, hogy azonos szinten tartsák a INR (International Normalized Ratio) értékét. Ezt a CBD májbeli CYP enzimek

gátló hatásának tulajdonítják, amely ezáltal csökkenti a warfarin metabolizációját is, így kisebb dózis is elég a kívánt hatás eléréséhez.

Szintén CYP enzimekhez köthető kölcsönhatást vizsgálták a koffeinnel is (Thai és mtsai [20]). Ebben a tanulmányban a CBD CYP1A2 enzimhez való kapcsolatát mutatták ki koffein felhasználásával úgy, hogy a két hatóanyagot együtt adagolva magasabb plazmakoncentrációt értek el a koffein esetében.

Egy másik kísérletsorozatban a CBD és a morfium kölcsönhatását vizsgálták. (Neelakantan és mtsai, [24]) Előzőleg leírták már a THC potenciórozó hatását a morfiummal, így jogosan merült fel a kérdés a CBD-vel kapcsolatban is. Egerekben fájdalomcsillapítás mértékét intraperitoneális ecetsav injekciójával, hot plate teszttel és ecetsav hatására csökkent élelem felvételével mérték. Azt találták, hogy az ecetsav hatására kiváltott nyújtózkodás önállóan CBD hatására is csökkent, valamint a CBD fokozta a morfium hatását ebben a próbában, a másik két alkalommal a CBD sem önállóan, sem morfiummal kombinálva nem okozott szignifikáns változást. Ez a kölcsönhatás azonban lehet, hogy nem valódi szinergizmus a két hatóanyag között, így további vizsgálatokra lehet szükség.

A CBD használat egyik legfontosabb indikációja jelenleg az epilepszia, ezért fontos, hogy más, epilepsziában használatos gyógyszerekkel való interakciót alaposan kivizsgálják. Anderson és munkatársai [25] a clobazam nevű hatóanyag és a CBD farmakológiai és farmakokinetikai kölcsönhatását elemezték egerekben. 12 mg/ttkg CBD adagolás mellett szignifikáns változást találtak: a clobazam felezési ideje nőtt, a Tmax értékek elhúzódtak, ezáltal nőtt a clobazam és az N-CLB (amely a clobazam aktív metabolitja) kitettség, összességében nagyjából hatszorosára. Ezt azzal magyarázzák, hogy a CBD inhibítorként működik a CYP3A4 és CYP2C19 enzimekre, amelyek a clobazam és N-CLB metabolizmusáért felelősek. Emellett kitért a kutatás a két hatóanyag együttes alkalmazásának jótékony hatásaira is, ugyanis a CBD és clobazam egy időben való alkalmazásakor szignifikánsan nőtt a túlélés azokban az egerekben, amelyekben mesterségesen idéztek elő tónusos-klónusos nagy rohamot, valamint a Dravet szindrómát modellező egerekben is nagyobb görcsoldó hatással bírt a kombináció. Ezt egy másik, hasonló kutatás is megerősíti, (Bergmann és mtsai [26]) amelyben 20mg/kg CBD clobazammal együttes alkalmazása csökkentette az epilepsziás rohamok gyakoriságát a kontrollcsoportokhoz képest, amelyekben csak clobazamot alkalmaztak.

## 4. Pozitív hatások

Annak ellenére, hogy a dolgozat fő témája a CBD nem kívánt hatásai és a biztonság kérdése, fontosnak tartom a pozitív hatásokat is kiemelni a témakör teljes körű áttekintése érdekében.

### 4.1 Kardioprotektív hatások

A világ egyik legfőbb vezető halálakai közé a különböző kardiovaszkuláris rendszer érintő betegségek tartoznak, ezek közül is a koszorúér betegségek (ischaemic heart disease) vezetnek a listát. Hiába a modern orvostudomány minden vívmánya, ennek a betegségnek a kezelése és megelőzése még megoldatlan probléma. A kannabinoidok felkeltették a tudósok érdeklődését ebben az aspektusban is, kimondottan a CBD, így számos tanulmány foglalkozik az utóbbi években a CBD potenciális kardioprotektív hatásaival, látszólag ígéretes eredményekkel. A következőkben néhány a témával foglalkozó kutatást fogok összefoglalni.

A koszorúér-elzáródás elfogadott kezelése a koronáriák véráramlásának visszaállítása. Ez azonban kockázatot hordoz magában: a miokardiális sejtek reperfüziós traumát szenvednek, amely nekrotizhoz és apoptózishoz vezethetnek az érintett területen. Ennek kiküszöbölésére különböző kardioprotektív molekulák kutatása folyamatban van, Franco-Vadillo és munkatársai [27] patkányokban vizsgálták a CBD-t ebből a célból. Kísérletükben 12 hetes patkányokban a szívizomszövet mesterséges úton, operációval előidézett koronaér elzáródás utáni regenerációját figyelték meg. A kontroll csoport mellett, a kísérleti csoport állatai 5 mg/kg CBD kiegészítést kaptak 10 napig a beavatkozást megelőzőleg. Azt találták, hogy a CBD-vel kezelt csoportban nőtt a szív regenerációs képessége, valamint az ismételt előidézett infarktus károsító hatását is csökkentette a kiegészítő.

Egy másik kutatás a CBD hosszútávú hatásait vizsgálta szívizom adenozinerg működésére. (Viczman és munkatársai) [28]. Adenozin és N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine (CPA) adagolásával csökkentették a pitvari kontraktilitás erejét. Elhízott patkányoknak napi 60mg/kg CBD kiegészítőt adtak szájon át, 4 hétig alkalmazva. A hosszútávú orális CBD kezelés jelentősen növelte az adenozinra adott negatív inotrop választ, de a CPA-ra nem. Ez utal a CBD hosszútávú adenozinerg védő hatására a szívben.

## 4.2 CBD szerepe az étvágy szabályozásában

A CBD és az étvágy, étel-miszer-fogyasztás közötti kapcsolat felkeltette a kutatók érdeklődését a CBD népszerűségének növekedésével. Több alkalommal is kimutatták, hogy a CBD csökkentheti az étel felvételt, ezzel segítheti az elhízás megelőzését. Egy 2020-as kutatásban Bi és munkatársai [29] patkányok és egerek szacharóz önadagolása által vizsgálták a CBD étvágykontrolláló hatásait. Az állatokat először megtanították, hogy saját maguk adagolni tudják a szacharózt tartalmazó oldatot, majd 2 csoportban 40mg/kg, illetve 60 mg/kg CBD dózist kaptak intraperitonálisan 30 perccel az előtt, hogy hozzáférhettek a szacharózhoz. Emellett még a kísérletnek volt egy másik része is, amelyben CB1 vagy CB2 receptor antagonistával kezelt állatokon tesztelték ugyanezen módon a CBD hatását. Az eredmények azt mutatták, hogy a CBD mind patkányokban, mind egerekben csökkentette a szacharóz felvételt. Az is kiderült a kutatásból, hogy a CBD által kiváltott szacharóz önadagolás csökkenése a CB1 receptorok gátlásával és a CB2 receptorok stimulálásával van összefüggésben.

Egy másik, szintén patkányokon elvégzett, kiterjedtebb mintaszámú (n=114) kutatás során az állatok intraperitonálisan napi 2.5 mg/kg és 5mg/kg CBD-t kaptak 14 napon keresztül. (Ignatowska-Jankowska és mtsai [30]) A kísérlet ezen részében a CBD-vel kezelt állatok súlygyarapodása lassabb volt, mint a kontrollcsoporté, és bár az 5mg/kg koncentráció kifejezettebb eredményt ért el, de nem volt szignifikáns különbség a 2.5 mg/kg koncentrációhoz képest. A tanulmány másik része arra fókuszált, hogy a specifikus CB2 receptort blokkoló AM630 hatóanyag milyen hatással van a CBD által előidézett hatásokra. Azt találták, hogy a két anyag együttes alkalmazása nem csökkentette a súlygyarapodást, ez azt sugallja, hogy a CBD súlygyarapodást csökkentő hatása CB2 receptor mediált folyamat.

Scopinho és munkatársai [31] kísérletükben 1, 5 és 10 mg/kg dózisú CBD-vel végeztek ilyen irányú vizsgálatokat patkányokban. Az egyszeri alkalmazás nem befolyásolta a felvett étel mennyiségét, azonban a CBD megakadályozta a CB1 receptor agonista (WIN55,212-2) hiperfágiát okozó hatását. Hasonlóan viselkedett a 8-OH-DPAT esetében is, amely egy szerotonin A1 receptor agonista, ami szintén hiperfágiát tud okozni patkányokban, hiszen ebben az esetben is csökkentette az anyag hatását.

### 4.3 Pszichológiai hatások

A CBD bár egy nem pszichoaktív kannabinoid, rendelkezhet más pszichológiai hatásokkal, a fogyasztók között elterjedt indok a szorongás, depresszió, inszomnia és egyéb mentális betegségek kezelése CBD étrendkiegészítők által.

A serdülőkor alatti depresszió kezelésére a pszichológiai kezelés mellett egyelőre csak a fluoxetin az ajánlott gyógyszerhatóanyag, így további kutatásokra nagy szükség van ebben a témában. Három hatóanyag antidepresszáns hatását hasonlították össze egy patkányokon elvégzett kísérletben, a serdülőkori depresszió kezelésére (Ledesma-Corvi és mtsai [32]): a ketamint, a CBD-t és a fluoxetint. Három különböző sztenrd, a depresszió és antidepresszáns hatások kutatására alkalmazott tesztnek vetették alá az állatokat. Érdekes módon, a hímnemű állatok minden alkalommal pozitív változást mutattak a tesztek alatt (bár voltak eltérések a hatékonyságban), míg a nőnemű egyedek általánosságban nem, vagy csak kis mértékben a ketamin hatására mutattak javulást. Ami a CBD-t illeti, csak hímekben a serdülőkorban alkalmazott egyszeri, valamint ismételt adagolás pozitívan hatott a tesztek során, a felnőtt korban újra alkalmazott CBD adagolása azonban csökkent eredményességet mutatott, ezzel utalva arra, hogy az antidepresszáns hatás stresszor- és életkor függő is lehet.

Patkányok szociális és kognitív készségeit vizsgálta egy tanulmány, amely során mesterségesen fertőzött vemhes állatok (polyinosinic-polycytidilic acid [Poly I:C] injektálása a vemhesség során az emberi skizofréniához hasonló tüneteket okoz a magzatokban) utódain végeztek kísérleteket. 10 mg/kg CBD-t alkalmaztak, három hétig napi kétszer a hímnemű állatokban. Számos sztenrd tesztnek vetették alá a csoportokat és általánosságban elmondható, hogy minden esetben javultak az eredmények. A CBD adagolása javította a memóriát, a szociális interakciókat és más egyéb kognitív funkciókat. Ez a felfedezés ígéretes lehet, hogy más, mentális betegségben is feltérképezzük a lehetséges jótékony hatásokat, illetve hatásmechanizmusait a CBD-nek. [33]

Egyszerű és összetett reakcióidőket vizsgáltak a CBD hatása alatt férfiakban egy 2020-ban kiadott tanulmány során (Škopek és munkatársai [34]). Szublingvális CBD olajat kaptak az alanyok, 11 mg-ot mindenki és semmilyen más, reakcióidőt befolyásoló hatóanyagot nem engedélyeztek 48 órával a kísérlet előtt (például a koffeint, taurint). Placebo kontroll mellett vizsgálták vizuális módszerek által a reakcióidőket. Szignifikáns eredményt sem pozitív, sem negatív irányba nem sikerült produkálniuk, így sem pörgető sem szedáló hatást nem állapítottak meg 11 mg CBD elfogyasztása után.

## 5. Összegzés, következtetések

Az emberek mindig keresik az újabb és újabb, manapság főleg a „természetes” címszóval ellátott kiegészítő termékeket, a legkülönbözőbb célokkal: krónikus betegségben támogató terápiaként, immunerősítőként, valamilyen gyógyszerrel nem, vagy csak részben kezelhető probléma megoldására és még számos ok szerepel a listán. Nincs ez másképp a CBD tartalmú étrendkiegészítőkkel sem, amelyek főleg olajok formájában van jelen a piacon és felkapott lett az alkalmazásuk, a hirdetések és ajánlások pedig tulajdonképpen minden problémára megoldást kínálnak ezekkel a termékekkel. Bár a törvény szerinti helyzete ezeknek a kiegészítőknél még kérdéses, de nem kizárt, hogy a közeljövőben legálissá válik forgalmazásuk. A megnövekedett érdeklődést pedig követik a tudományos tanulmányok, kutatások is: a még meg nem értett hatásmechanizmust, jótékony hatásait és potenciális felhasználási területeket, illetve biztonságosságát és esetleges mellékhatásait is többen kutatták az elmúlt néhány évben és a jövőben nagy valószínűséggel még több tanulmányt olvashatunk a témában. Nagy szükség van ezekre a fejleményekre, a törvény általi szabályozás mellett ugyanis az étrendkiegészítőket az emberek java része nem orvosi javaslatra kezdi el alkalmazni, ami amellet, hogy önmagában is veszélyeket tartogat, esetleg más, már eredetileg szedett gyógyszerrel is kölcsönhatásba léphet.

Nem szabad figyelmen kívül hagyni az étrend és étkezési szokások befolyásoló hatását, amikor egy hatóanyag felszívódásáról beszélünk. A CBD, egy hidrofób anyag révén, önmagában gyenge felszívódási képességgel rendelkezik, így több alkalommal is bebizonyították, hogy ha valamilyen magas zsírtartalmú étel elfogyasztása után vették be az CBD étrendkiegészítőt, akkor a vérben kimutatható CBD és metabolitjainak maximális koncentrációja nagy eltéréseket mutatott az éhgyomorral bevett készítményekkel szemben. Másik megfontolandó kérdés az alkalmazott formula, amelyben beviszik a hatóanyagot, hiszen itt is lehetnek különbségek a hasznosuló CBD tekintetében. A faji különbségek is jelentősek lehetnek, ami a felszívódást illeti, bár még nem minden faj esetében vannak konkrét erre kitérő kutatások.

A CBD pszichoaktív THC-vá alakulása a szervezetben vagy a gyomorban egy fontos és aggasztó téma, és bár a tudomány jelenlegi állása szerint valószínűtlen, hogy megtörténik, de *in vivo* modellekben létrejött a reakció, így ez mindenképpen egy olyan terület marad, amelyre még több figyelmet kell fordítanunk a jövőben.



Más tekintetben ugyan, de az étrend és az egészség témakörébe tartozik az étvágy szabályozása és az elhízás problémája is. Társadalmunk egyik vezető nehézsége a túlsúly és az ehhez kapcsolódó más egészségügyi komplikációk, mint a cukorbetegség és a szív- és érrendszeri megbetegedések. A THC-val ellentétben, amely étvágyfokozó tulajdonságú, a CBD úgy tűnik, hogy étvágy- és súlygyarapodást csökkentő hatással rendelkezik, azonban ez még csak patkányokban bizonyított, emberi alanyokkal végzett kutatás még tudomásom szerint nem volt ilyen irányban.

Ígéretesnek tűnik a kardiovaszkuláris rendszerben kifejtett jótékony hatása is a CBD-nek. Ugyan még kiaknázatlan terület, de a világvezető haláloknak számító koszorúér-elzáródás által okozott infarktus utáni regeneráció megsegítése is fontos indikációja lehet a szernek.

A nem kívánt hatásokról, mellékhatásokról is szót kell ejtsünk. Bár a legtöbb kísérletben súlyos mellékhatást nem tapasztaltak a résztvevők, azért elég nagy százalékban voltak jelen különböző negatív tapasztalatok, mint például a fejfájás, hasmenés, vagy az aluszékonyság. Ezzel együtt is viszonylag biztonságosnak tűnik a kutatott koncentrációkban a CBD, viszont azt figyelembe kell venni, hogy ezek a kutatások még egyelőre korlátozott számú alany bevonásával, és mérsékelt koncentrációjú CBD adagolásával történtek. Mivel a CBD termékekhez bárki hozzáférhet és nem rendszeresen ellenőrzött, hogy a hatóanyag tartalmuk tényleg megfelel-e a címkén feltüntetetteknek, ezért mindenképpen szükség van a jövőben szélesebb körű, magasabb koncentrációjú CBD felhasználására irányzott kísérletekre annak érdekében, hogy biztonságosan fogyaszthatóvá nyilvánítsuk a CBD-t.

Fontos még ezek mellett a gyógyszerinterakciók feltárása, ugyanis a CBD-t sűrűn az epilepszia és más krónikus betegségek kiegészítő terápiájaként alkalmazzák, és a legtöbb esetben ezek a páciensek más (sokszor számos) hatóanyagú gyógyszeres kezelés alatt állnak. A CBD néhány májbeli CYP enzimre bizonyítottan gátló hatással van, így ezt figyelembe kell vennie az orvosoknak és betegnek, amikor a CBD kiegészítő mellett döntenek, de még a koffeint fogyasztók körében is releváns a probléma, hiszen a két hatóanyag együttes alkalmazása fokozhatja egymás hatását.

A CBD felhasználási indokai közé tartoznak a különböző mentális betegségek, depresszió és szorongás is. A THC-val ellentétben ugyan nincsenek tudatmódosító hatásai a CBD-nek, de a központi idegrendszerben kifejti hatását, így lehet valóság alapja az ilyen okból való alkalmazásnak. A kísérletek alapján a CBD nem lassítja a reakcióidőt, bár néhány emberben álmoságot okoz, de ezek sokkal kisebb mértékű tompító hatások, mint a THC

esetében. A serdülőkori depresszió és a skizofrénia kezelésében is ígéretes lehet a CBD alkalmazása.

Összességében elmondható, hogy a CBD a jelenleg elérhető kutatások alapján egy több területen hatékornak mondható és sokoldalú hatóanyag, amely számos területen ígéretesnek bizonyul. Ennek ellenére a szabályozások és ellenőrzés hiánya veszélyezteti a fogyasztókat az által, hogy ismeretlen koncentrációjú és összetételű étrendkiegészítőket fogyasztanak, emellett pedig a potenciális gyógyszerinterakciókról sem kapnak elégséges tájékoztatást.

## Irodalomjegyzék

1. Sumner Burstein, Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Volume 23, Issue 7, 2015, Pages 1377-1385, ISSN 0968-0896, <https://doi.org/10.1016/j.bmc>, 2015.01.059.
2. Hui-Chen Lu, Ken Mackie, Review of the Endocannabinoid System, *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, Volume 6, Issue 6, 2021, Pages 607-615, ISSN 2451-9022, <https://doi.org/10.1016/j.bpsc>, 2020.07.016.
3. Galaj E, Xi ZX. Possible Receptor Mechanisms Underlying Cannabidiol Effects on Addictive-like Behaviors in Experimental Animals. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 24;22(1):134. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22010134>, PMID: 33374481; PMCID: PMC7795330.
4. Melo Reis, R.A. de, A.R. Isaac, H.R. Freitas, M.M. de Almeida, P.F. Schuck, G.C. Ferreira, B.L.D.S. Andrade-da-Costa, és I.H. Trevenzoli. „Quality of Life and a Surveillant Endocannabinoid System”. *Frontiers in Neuroscience* 15 (2021). <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.747229>.
5. Nichols JM, Kaplan BLF. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020 Feb 27;5(1):12-31. doi: <https://doi.org/10.1089/can.2018.0073>, PMID: 32322673; PMCID: PMC7173676.
6. Cervino C, Pasquali R, Pagotto U. Cannabinoid receptor antagonists and the metabolic syndrome: Novel promising therapeutical approaches. *Mini Rev Med Chem*. 2007 Jan;7(1):21-30. doi: <https://doi.org/10.2174/138955707779317812>, PMID: 17266634.
7. CANNABIDIOL (CBD) Critical Review Report Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting Geneva, 4-7 June 2018  
[https://www.who.int/docs/default-source/controlled-substances/whocbdreportmay2018-2.pdf?sfvrsn=f78db177\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/controlled-substances/whocbdreportmay2018-2.pdf?sfvrsn=f78db177_2)
8. <https://www.unodc.org/unodc/en/frontpage/2020/December/cnd-votes-on-recommendations-for-cannabis-and-cannabis-related-substances.html>

9. van de Schoot, R., de Bruin, J., Schram, R. et al. An open source machine learning framework for efficient and transparent systematic reviews. *Nat Mach Intell* 3, 125–133 (2021). <https://doi.org/10.1038/s42256-020-00287-7>
10. Abbotts, K.S.S., T.R. Ewell, H.M. Butterklee, M.C. Bomar, N. Akagi, G.P. Dooley, és C. Bell. „Cannabidiol and Cannabidiol Metabolites: Pharmacokinetics, Interaction with Food, and Influence on Liver Function”. *Nutrients* 14, sz. 10 (2022). <https://doi.org/10.3390/nu14102152>.
11. Bergeria, C.L., T.R. Spindle, E.J. Cone, D. Sholler, E. Goffi, J.M. Mitchell, R.E. Winecker, G.E. Bigelow, R. Flegel, és R. Vandrey. „Pharmacokinetic Profile of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Metabolites in Blood Following Vaporization and Oral Ingestion of Cannabidiol Products”. *Journal of Analytical Toxicology* 46, sz. 6 (2022): 583–91. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab124>.
12. Birnbaum, A.K., A. Karanam, S.E. Marino, C.M. Barkley, R.P. Remmel, M. Roslawski, M. Gramling-Aden, és I.E. Leppik. „Food Effect on Pharmacokinetics of Cannabidiol Oral Capsules in Adult Patients with Refractory Epilepsy”. *Epilepsia* 60, sz. 8 (2019): 1586–92. <https://doi.org/10.1111/epi.16093>.
13. Crockett, J., D. Critchley, B. Tayo, J. Berwaerts, és G. Morrison. „A Phase 1, Randomized, Pharmacokinetic Trial of the Effect of Different Meal Compositions, Whole Milk, and Alcohol on Cannabidiol Exposure and Safety in Healthy Subjects”. *Epilepsia* 61, sz. 2 (2020): 267–77. <https://doi.org/10.1111/epi.16419>.
14. Rooney, T.A., J.W. Carpenter, B. Kukanich, S.M. Gardhouse, G.C. Magnin, és T.N. Tully Jr. „Feeding Decreases the Oral Bioavailability of Cannabidiol and Cannabidiolic Acid in Hemp Oil in New Zealand White Rabbits (*Oryctolagus Cuniculus*)”. *American Journal of Veterinary Research* 83, sz. 10 (2022). <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.01.0006>.
15. Deabold, K.A., W.S. Schwark, L. Wolf, és J.J. Wakshlag. „Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats”. *Animals* 9, sz. 10 (2019). <https://doi.org/10.3390/ani9100832>.

16. Corroon, J., és J.A. Phillips. „A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users”. *Cannabis and Cannabinoid Research* 3, sz. 1 (2018): 152–61.  
<https://doi.org/10.1089/can.2018.0006>.
17. Perkins, D., J. Butler, K. Ong, T.-H. Nguyen, S. Cox, B. Francis, M. McIntosh, és B. Lilley. „A Phase 1, Randomised, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cannabidiol in Fed Healthy Volunteers”. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 45, sz. 5 (2020): 575–86. <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00624-6>.
18. Taylor, L., B. Gidal, G. Blakey, B. Tayo, és G. Morrison. „A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects”. *CNS Drugs* 32, sz. 11 (2018): 1053–67.  
<https://doi.org/10.1007/s40263-018-0578-5>.
19. Bradley, S., S. Young, A.M. Bakke, L. Holcombe, D. Waller, A. Hunt, K. Pinfold, P. Watson, és D.W. Logan. „Long-Term Daily Feeding of Cannabidiol Is Well-Tolerated by Healthy Dogs”. *Frontiers in Veterinary Science* 9 (2022).  
<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.977457>.
20. Thai, C., B. Tayo, és D. Critchley. „A Phase 1 Open-Label, Fixed-Sequence Pharmacokinetic Drug Interaction Trial to Investigate the Effect of Cannabidiol on the CYP1A2 Probe Caffeine in Healthy Subjects”. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 10, sz. 11 (2021): 1279–89. <https://doi.org/10.1002/cpdd.950>.
21. Golombek, P., M. Müller, I. Barthlott, C. Sproll, és D.W. Lachenmeier. „Conversion of Cannabidiol (CBD) into Psychotropic Cannabinoids Including Tetrahydrocannabinol (THC): A Controversy in the Scientific Literature”. *Toxics* 8, sz. 2 (2020). <https://doi.org/10.3390/TOXICS8020041>.
22. Mozaffari, K., S. Willette, B.F. Lucker, S.E. Kovar, F.O. Holguin, és I. Guzman. „The Effects of Food on Cannabidiol Bioaccessibility”. *Molecules* 26, sz. 12 (2021). <https://doi.org/10.3390/molecules26123573>.

23. Cortopassi, J. „Warfarin Dose Adjustment Required after Cannabidiol Initiation and Titration”. *American Journal of Health-System Pharmacy* 77, sz. 22 (2021): 1846–51. <https://doi.org/10.1093/AJHP/ZXAA268>.
24. Neelakantan, H., R.J. Tallarida, Z.W. Reichenbach, R.F. Tuma, S.J. Ward, és E.A. Walker. „Distinct Interactions of Cannabidiol and Morphine in Three Nociceptive Behavioral Models in Mice”. *Behavioural Pharmacology* 26, sz. 3 (2015): 304–14. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000119>.
25. Anderson LL, Absalom NL, Abelev SV, Low IK, Doohan PT, Martin LJ, Chebib M, McGregor IS, Arnold JC. Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia*. 2019 Nov;60(11):2224-2234. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.16355>, Epub 2019 Oct 17. PMID: 31625159; PMCID: PMC6900043.
26. Bergmann, KR, Broekhuizen, K, Groeneveld, GJ. Clinical trial simulations of the interaction between cannabidiol and clobazam and effect on drop-seizure frequency. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86: 380–385. <https://doi.org/10.1111/bcp.14158>
27. Franco-Vadillo, A., M. Toledo-Blass, Z. Rivera-Herrera, G. Guevara-Balcazar, O. Orihuela-Rodriguez, J.A. Morales-Carmona, A. Kormanovski-Kovzova, P. Lopez-Sanchez, I. Rubio-Gayosso, és M.D.C. Castillo-Hernandez. „Cannabidiol-Mediated RISK PI3K/AKT and MAPK/ERK Pathways Decreasing Reperfusion Myocardial Damage”. *Pharmacology Research and Perspectives* 9, sz. 4 (2021). <https://doi.org/10.1002/prp2.784>.
28. Viczjan, G., A. Szilagyi, B. Takacs, I. Ovari, R. Szekeres, V. Tarjanyi, T. Erdei, és mtsai. „The Effect of a Long-Term Treatment with Cannabidiol-Rich Hemp Extract Oil on the Adenosinergic System of the Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rat Atrium”. *Frontiers in Pharmacology* 13 (2022). <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043275>.
29. Bi, G.-H., E. Galaj, Y. He, és Z.-X. Xi. „Cannabidiol Inhibits Sucrose Self-Administration by CB1 and CB2 Receptor Mechanisms in Rodents”. *Addiction Biology* 25, sz. 4 (2020). <https://doi.org/10.1111/adb.12783>.

30. Ignatowska-Jankowska B, Jankowski MM, Swiergiel AH. Cannabidiol decreases body weight gain in rats: involvement of CB2 receptors. *Neurosci Lett*. 2011 Feb 18;490(1):82-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.12.031>, Epub 2010 Dec 21. PMID: 21172406.
31. Scopinho AA, Guimarães FS, Corrêa FM, Resstel LB. Cannabidiol inhibits the hyperphagia induced by cannabinoid-1 or serotonin-1A receptor agonists. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011 Apr;98(2):268-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.01.007>, Epub 2011 Jan 14. PMID: 21238476.
32. Ledesma-Corvi, S., E. Hernández-Hernández, és M.J. García-Fuster. „Exploring Pharmacological Options for Adolescent Depression: A Preclinical Evaluation with a Sex Perspective”. *Translational Psychiatry* 12, sz. 1 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01994-y>.
33. Osborne, A.L., N. Solowij, I. Babic, X.-F. Huang, és K. Weston-Green. „Improved Social Interaction, Recognition and Working Memory with Cannabidiol Treatment in a Prenatal Infection (Poly I:C) Rat Model”. *Neuropsychopharmacology* 42, sz. 7 (2017): 1447–57. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.40>.
34. Škopek, M., J. Heidler, J. Hnizdil, és J. Šulc. „The Effect of Cannabidiol (Cbd) on Simple and Complex Reaction Times”. *Trends in Sport Sciences* 28, sz. 2 (2021): 147–51. <https://doi.org/10.23829/TSS.2021.28.2-8>.

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönettel tartozom témavezetőimnek, Dr. Farkas Zsuzsának és Dr. Józwiak Ákosnak a szakdolgozatom elkészüléséhez nyújtott segítségükért és türelmükért.



## **Nyilatkozatok**