

# Zastosowanie kannabidiolu w terapii uzależnień w świetle badań klinicznych

Julia Lewandowska<sup>1</sup>, Jan Kapała<sup>1</sup>, Łukasz Puchala<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska (student)

<sup>2</sup> Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Adres do korespondencji

Łukasz Puchala, Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ul. Warszawska 30, 10-082, Olsztyn, Polska, e-mail: lukasz.puchala@uwm.edu.pl

## Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

## Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.08.19

Zaakceptowano: 2020.09.24

Opublikowano on-line: 2020.09.28

## DOI

10.32383/farmpol/127827

## ORCID

Julia Lewandowska (ORCID iD: 0000-0002-3493-2047)

Jan Kapała (ORCID iD: 0000-0003-4019-851X)

Łukasz Puchala (ORCID iD: 0000-0003-0009-947X)

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## The use of cannabidiol in addiction therapy in the light of research

Addiction is a chronic recurrent disorder characterized by substance abuse and withdrawal syndrome with “craving.” Cannabidiol (CBD), a non-psychoactive cannabinoid, is used to treat neurological conditions, including substance or behavioral addiction.

This analysis focuses on evaluating the results of available clinical trials, assessing the potential of CBD pharmacotherapy for drug addiction, smoking, cannabis and alcohol use disorders.

Clinical trials registered in the clinicaltrials.gov database and the resources of the Pubmed database were analyzed in search of those published in 2010–2020. The review was conducted in July and August 2020. The search terms were for CBD and addiction. The sought studies include randomized controlled and crossover (RCT) studies, open label clinical trials and case studies.

9 articles were identified for review: 6 small RCTs, 2 case studies and 1 open-label clinical study including: 5 studies on CBD in cannabis use disorders (including 63 patients in total; 25 women and 38 men), 2 studies on CBD use for treatment of addiction to smoking (54 patients; 26 women and 28 men), 1 study of CBD in the treatment of heroin dependence (9 patients; 9 men) and 1 study of CBD in drug addiction treatment (38 patients; 19 women and 19 men).

Cannabidiol may be a therapeutic option for treating addiction. It is active not only as a substitute, but also supports the treatment of other addictions. Good tolerance and neuroprotective effect determine its high therapeutic potential.

**Keywords:** clinical research, CBD, addiction treatment, cannabidiol, substance withdrawal syndrome.

© Farm Pol, 2020, 76(8): 423–429

## Wstęp

Uzależnienia są to pospolicie występujące zaburzenia neuropsychiatryczne, które ze względu na charakterystykę możemy podzielić na uzależnienia od substancji (ang. *substance addictions*) oraz uzależnienia behawioralne (ang. *non-substance addictions*) [1]. Do typowych cech nałogu należą: nadużywanie substancji oraz syndrom odstawienia wraz z głodem psychicznym (ang. *craving*) będącym silnym pragnieniem, a niekiedy nawet odczuwaniem przymusu zażycia określonego środka [2, 3]. Głód psychiczny jest bezpośrednim czynnikiem wpływającym na powrót do substancji uzależniającej [4].

Dotychczas stosowane metody farmakoterapii uzależnień nie są w pełni satysfakcjonujące. Wśród potencjalnych metod terapii głodu psychicznego oraz uzależnień coraz większym zainteresowaniem cieszy się układ endokannabinoidowy (ang. *endocannabinoid system*, ECS), na którego receptory zlokalizowane w obrębie obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego oddziałują kannabinoidy [5].

Kannabinoidy są naturalnymi składnikami konopii (*Cannabis*). Do grupy kannabinoidów zalicza się około 85 związków chemicznych. Najlepiej poznanymi są  $\delta$ -9-tetrahydrokannabinol (THC) o działaniu psychoaktywnym oraz kannabidiol (CBD), niewykazujący działania psychoaktywnego [6]. CBD przyciąga coraz większą uwagę ze względu na brak potencjału nadużywania, wysoki profil bezpieczeństwa i złożoną farmakologię [5].

Kannabidiol oddziałuje głównie na receptory kannabinoidowe typu 1 (ang. *cannabinoid receptor type 1*, CB1R) oraz typu 2 (ang. *cannabinoid receptor type 2*, CB2R). CB1R i CB2R są najważniejszymi receptorami układu endokannabinoidowego o szerokim działaniu w zakresie regulacji funkcji układu nerwowego [6]. Kannabidiol jest inhibitorem hydrolazy amidu kwasu tłuszczowego (FAAH), inhibitorem wychwytu N-arachidonoilietanolaminy (AEA), antagonistą agonistów receptorów CB1 i CB2, agonistą receptorów 5-hydroksytryptaminowych (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>3</sub>), inhibitorem degradacji tryptofanu, inhibitorem wychwytu adenozyiny, pośrednim agonistą receptorów adenozynowych A<sub>2A</sub>, allosterycznym modulatorem receptorów opioidowych  $\mu$  i  $\delta$  oraz dopaminowych (D<sub>2</sub>), inhibitorem transportera dopaminy, agonistą receptorów gamma aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów (PPAR $\gamma$ ) oraz pozytywnym allosterycznym modulatorem kwasu gamma-aminomasłowego (GABA<sub>A</sub>). Powyższe mechanizmy reakcji kannabidiolu wskazują na duży potencjał tej substancji w terapii uzależnień. CBD wykazuje działanie

pobudzające perystaltykę jelit, przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, znieczulające, przeciwo-wotworowe, przeciwzapalne, przeciwpadaczkowe, neuroprotektoryjne, uspokajające oraz wazorelaksacyjne, działając na szereg innych receptorów [7].

CB1R są receptorami sprzężonymi z białkiem G, znajdującymi się w neuronach presynaptycznych wielu obszarów mózgu. Należą do nich komórki nerwowe jądra półleżącego przegrody – podstawowej struktury układu nagrody. CBD jest niekompetycyjnym antagonistą receptorów CB1 oraz CB2, wywierającym silną negatywną allosteryczną modulację. W ten sposób kannabidiol hamuje mechanizmy wywoływane przez inne psychoaktywne kannabinoidy zawarte w konopiach, które są agonistami tych receptorów. Inaktywacja CB1R przez CBD powoduje pobudzenie odkomórkowego prądu potasowego oraz zahamowanie dokomórkowego prądu wapniowego, tym samym prowadząc do obniżenia potencjału i hiperpolaryzacji błony presynaptycznej. Obniżenie pobudliwości błony neuronu zmniejsza ilość uwalnianych neuroprzekaźników (glutaminy, noradrenaliny acetylocholino). Odwrotny mechanizm zachodzi podczas aktywacji tych receptorów przez substancje psychoaktywne (kokainę, nikotynę, heroinę, amfetaminę czy THC), w wyniku działania których następuje zwiększenie uwalniania dopaminy pobudzającej jądro półleżące. Powyższy proces prowadzi do pojawienia się satysfakcji i subiektywnego poczucia szczęścia. Odpowiada także za chęć ponownego przyjęcia substancji odurzającej oraz powstanie uzależnienia [8]. Oprócz osłabienia deregulacji mezolimbicznego szlaku dopaminergicznego, kannabidiol zmniejsza aktywność lewego ciała migdałowatego [7, 9, 10]. Ma to wpływ na obniżenie lęku, a co za tym idzie zmniejszenie odczuwanego głodu psychicznego przez uzależnioną jednostkę, które są istotnym czynnikiem wpływającym na powrót do nałogu. Przytoczone wyżej mechanizmy wskazują na wysoki potencjał kannabidiolu w leczeniu uzależnień.

## Materiały i metody

Niniejszy przegląd literatury został wykonany na przełomie lipca i sierpnia 2020 r. i obejmuje badania publikowane przez PubMed oraz ClinicalTrials w latach 2010–2020, najstarszy zakwalifikowany dokument pochodzi z 2013 r. Wyszukiwano hasła: CBD, *cannabidiol*, *addiction*, *addictive behavior*, *drug use*, *substance use disorder*, *cocaine use disorder*, *methamphetamine use disorder*, *cocaine dependence*, *methamphetamine dependence*, *opioid addiction*, *tobacco smoking*, *cigarette consumption*, *alcohol use disorder*, *behavioral addictions*. Selekcja publikacji

została dokonana niezależnie przez dwóch autorów. W przeglądzie uwzględniono równoległe oraz skrzyżowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, otwarte badania kliniczne oraz opisy przypadków medycznych. Podczas poszukiwania nie stosowano ograniczeń względem płci, wieku i pochodzenia etnicznego pacjentów, miejsca przeprowadzenia badań oraz wielkości próby.

Spośród otrzymanych wyników wyszukiwania, po przeprowadzeniu analizy, wykluczono powtarzające się prace, artykuły opisujące zastosowanie terapeutyczne konopi lub leków, w których kannabidiol nie był jedyną substancją czynną oraz badania opisujące zastosowanie CBD w terapiach innych niż leczenie uzależnień (także behawioralnych). Ostatecznie otrzymano zestaw wyników przedstawiających zastosowanie CBD w terapii nadużywania substancji.

Z zakwalifikowanych artykułów wyodrębniono następujące dane: rok publikacji, model badania, liczba badanych (ich płeć i wiek), typ uzależnienia omawiany w badaniu, dawkowanie oraz sposób podania CBD, a także wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności zastosowanej terapii. Skuteczność CBD w terapii uzależnień była monitorowana w wyszukanych badaniach za pośrednictwem specjalnych kwestionariuszy mających za zadanie określić m.in. poziom pobudzenia pacjentów, występowanie oraz natężenie objawów głodu psychicznego a także poziom zadowolenia z przyjmowania substancji uzależniającej. Ze względu na znaczną różnorodność badań poddanych przeglądowi, wyniki poszczególnych prac potraktowano opisowo.

W dyskusji przytoczone zostały także analizy przedkliniczne i aktualnie trwające badania kliniczne, w celu pogłębienia zagadnienia zastosowania CBD w terapii zaburzeń związanych z uzależnieniami.

### Ograniczenia przeglądu

Należy zwrócić uwagę na niewielką liczbę uczestników poddanych metaanalizie badań. Większość włączonych do przeglądu badań wymaga powtórzenia na większej populacji, celem weryfikacji uzyskanych rezultatów.

### Wyniki

W przeglądzie analizowano 9 prac ujętych w **tabeli 1**: 6 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, 2 opisy przypadków oraz 1 otwarte badanie kliniczne. Spośród wybranych prac, pięć dotyczyło zastosowania CBD w terapii uzależnienia od konopi indyjskich (63 pacjentów: 25 kobiet i 38 mężczyzn), dwie – użycia CBD

w leczeniu nikotynizmu (54 pacjentów; 26 kobiet i 28 mężczyzn), jedna – wykorzystania CBD w terapii heroinizmu (9 pacjentów; 9 mężczyzn), a jedna skupiła się na zastosowaniu CBD w terapii uzależnienia od narkotyków (38 pacjentów; 19 kobiet i 19 mężczyzn).

### CBD w farmakoterapii uzależnienia od marihuany

W zakończonym w kwietniu 2017 r. potrójnie zaślepionym, skrzyżowanym i randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym na 31 pacjentach (14 kobietach i 17 mężczyznach) w wieku 18–50 lat z historią uzależnienia od marihuany, sprawdzano zastosowanie terapii z użyciem CBD. Badanym podawano kannabidiol doustnie w 3 dawkach (200 mg, 400 mg i 800 mg). Na podstawie analizy przeprowadzonego badania można stwierdzić, że CBD nie wywiera istotnego wpływu na odczuwany przez pacjentów poziom zadowolenia czy siłę przyjmowanego narkotyku. Istotna różnica została wykryta w obrębie zmiany HR – częstotliwość rytmu serca po podaniu CBD była wyższa niż w grupie z placebo [11].

W 2018 r. opublikowano wyniki badania, które zostało przeprowadzone na 20 pacjentach (4 kobietach i 16 mężczyznach) w wieku 18–35 lat z historią uzależnienia od marihuany, w którym sprawdzano terapeutyczne możliwości CBD. Uczestnikom badania podawano kannabidiol w jednej dawce (200 mg). Pacjenci przed i po zakończeniu terapii zostali poddani psychologicznej oraz poznawczej ocenie, a także byli monitorowani podczas trwania badania. Po zakończeniu terapii uczestnicy nie zgłaszali żadnych skutków ubocznych. Wykryto natomiast obniżony poziom zadowolenia z palenia marihuany oraz obniżenie natężenia dolegliwości psychotycznych i depresyjnych w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem terapii [12].

Wyniki podwójnie zaślepionego, równoległego randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego, zakończonego w styczniu 2019 r., przeprowadzonego na grupie 10 pacjentów (6 kobietach i 4 mężczyznach), z których 9 ukończyło leczenie, wskazują, że przyjmowanie Epidolexu (800 mg CBD) podczas 6 tygodniowej terapii zwiększyło ilość dziennie palonej marihuany. Do tej pory nie opublikowano pełnego zestawu wyników, które obejmowałyby subiektywną ocenę zadowolenia pacjentów, poczucie głodu psychicznego, objawy lęku i depresji, odstawienie konopi indyjskiej, a także liczbę palonych papierosów [13].

Przypadek 19-letniej kobiety, która od 13 roku życia paliła dziennie 4–8 papierosów z marihuaną pokazuje, że każda próba odstawienia konopi indyjskich wiązała się z pojawieniem się, między

**Tabela 1.** Podsumowanie badań włączonych do przeglądu.

**Table 1.** Summary of studies included in the review.

Nazwa badania	N	Klasyfikacja	Model badania	Opis badanej grupy	Dawkowanie CBD i droga podania	Metody pomiaru działania CBD
NCT01844687 [28] 2017	31	CBD w terapii uzależnienia od marihuany	RCT	Kobiety (n = 14) i mężczyźni (n = 17) z historią uzależnienia od marihuany, w wieku 18–50 lat	3 dawki (200 mg, 400 mg, 800 mg CBD) – doustnie	Mood Scale ‚Feeling High’ – Marijuana Rating Form: Like – Strength – HR
NCT03102918 [26] 2019	10	CBD w terapii uzależnienia od marihuany	RCT	Kobiety (n = 6) i mężczyźni (n = 4) z historią uzależnienia od marihuany, w wieku 18–65 lat	1 dawka (800 mg) – doustnie	Samodzielny opis użycowania marihuany
Crippa JA i in. [14] 2013	1	CBD w terapii uzależnienia od marihuany	Opis przypadku	Kobieta uzależniona od marihuany, w wieku 19 lat	2 dawki (300 mg, 600 mg) – doustnie	SCID–CV
Shannon S i in. [16] 2015	1	CBD w terapii uzależnienia od marihuany	Opis przypadku	Mężczyzna uzależniony od marihuany, w wieku 27 lat	Obniżające się dawki (24 mg – 18 mg)	PSQI, HAM–A
Solowij N i in. [17] 2018	20	CBD w terapii uzależnienia od marihuany	Otwarte badanie kliniczne	Kobiety (n = 14) i mężczyźni (n = 16) z historią uzależnienia od marihuany, w wieku 18–35 lat	1 dawka (200 mg) – doustnie	BDI, STAI, CAPE, GAF, SOFAS, RAVLT, AST
Morgan CJ i in. [18] 2013	24	CBD w terapii uzależnienia od palenia tytoniu	RCT	Kobiety (n = 12) i mężczyźni (n = 12) z historią uzależnienia od palenia tytoniu, w wieku 18–35 lat	1 dawka (0,4 mg) – inhalacja	TCQ, MRS
Hindocha C i in. [15] 2018	30	CBD w terapii uzależnienia od palenia tytoniu	RCT	Kobiety (n = 14) i mężczyźni (n = 16) z historią uzależnienia od palenia tytoniu – w wieku 18–35 lat	1 dawka (800 mg CBD) – doustnie	QSU–B – MPSS – HR – BP
NCT02902081 [29] 2019	38	CBD w terapii uzależnień narkotykowych	RCT	Zdrowe kobiety (n = 19) i mężczyźni (n = 19) – w wieku 19–35 lat	3 dawki (300 mg – 600 mg – 900 mg CBD) – doustnie	IAPS
NCT01605539 [30] 2016	9	CBD w terapii uzależnienia od heroiny	RCT	Mężczyźni (n = 9) z historią uzależnienia od opioidów – w wieku 21–65 lat	2 dawki (400 mg – 800 mg CBD) – doustnie	VASC – HCQ – BP – VASA – PANAS – HR – RR – T

Rozwinięcia użytych skrótów: CBD – kannabidiol; RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; IAPS – International Affective Picture System; VASC – Visual Analog Scale for Craving; HCQ – Heroin Craving Questionnaire; BP – ciśnienie tętnicze; VASA – Visual Analog Scale for Anxiety; PANAS – Positive and Negative Affect Schedule; HR – rytm serca; RR – częstość oddechów; T – temperatura; TCQ – Tiffany Craving Scale; MRS – Mood Rating Scale; QSU–B – Questionnaire of Smoking Urges – brief; MPSS – Mood and Physical Symptoms Scale; BDI – Beck Depression Inventory; STAI – State–Trait Anxiety Inventory; CAPE – Community Assessment of Psychic Experiences; GAF – Global Assessment of Functioning; SOFAS – Social Occupational Functioning Assessment Scale; RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test; AST – Attention Switching Task; SCID–CV – Structured Clinical Interview for DSM–IV; PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index; HAM–A – Hamilton Anxiety Rating Scale.

4 a 6 dniem od odstawienia używki, zwiększonego niepokoju, utraty apetytu, migreny, drażliwości, bezsenności, koszmarów nocnych i pocenia się. U pacjentki stwierdzono zespół odstawienia konopi na podstawie SCID–CV (ang. *Structured clinical interview for DSM–IV Clinician Version*) i podjęto próbę hospitalizacji z leczeniem kannabidiolem w schemacie pierwszego dnia – 300 mg, od drugiego do dziesiątego dnia – 600 mg i jedenastego dnia – 300 mg. Skuteczność terapii oceniono używając Skali Depresji Becka (BDI), Skali Lęku Becka (BAI), skali oceniającej dyskomfort związany z odstawieniem oraz listy kontrolnej oceniającej obecność objawów odstawienia marihuany. Codzienna ocena wykazała wycofanie się symptomów abstynencyjnych, lękowych i dysocjacyjnych podczas leczenia. Po 6 miesiącach, podczas kontroli, pacjentka stwierdziła, że ilość palonej marihuany po leczeniu zmniejszyła się do 1–2 papierosów z marihuaną tygodniowo [14].

Przypadek kliniczny 27–letniego mężczyzny – zdiagnozowano chorobę afektywną dwubiegunową oraz uzależnienie od marihuany i wdrożono terapię przy użyciu olejku CBD. Początkowy

schemat obejmował 24 mg kannabidiolu, dawkę stopniowo zmniejszono do 18 mg. Podczas comiesięcznych konsultacji w szpitalu pacjent zgłaszał obniżenie niepokoju i ustabilizowanie regularności snu, a także zaprzestanie palenia marihuany [15].

W terapii uzależnień wykorzystywane są również preparaty zawierające CBD w połączeniu z THC (w stosunku bliskim 1:1). W 2018 r. opublikowano wyniki podwójnie zaslepionego, randomizowanego i kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzonego na 40 osobach (11 kobietach i 29 mężczyznach) w wieku 18–65 lat, z historią uzależnienia od marihuany, w którym badano wpływ terapii ekstraktami z konopii w połączeniu z terapią behawioralną na ilość przyjmowanych przez pacjentów narkotyków, rejestrowaną za pomocą kwestionariusza TLFB (ang. *Timeline Followback Method Assessment*) i „dzienniczka palenia” w okresie 12–tygodniowym. Maksymalną dozwoloną dawkę przyjmowania preparatu w sprayu ustalono na 42 rozpylenia (113,4 mg THC/105 mg CBD dziennie). W badaniu klinicznym zaobserwowano

zmniejszenie się głodu narkotykowego u pacjentów stosujących preparat zawierający CBD i THC. Ilość palonej marihuany zmniejszyła się u 70,5% pacjentów z grupy badanej. Efekty uboczne nie zostały zaobserwowane [16]. Podobne wnioski zostały zaobserwowane w dwóch innych badaniach z 2014 i 2016 r. [17, 18].

### **CBD w farmakoterapii uzależnienia od kokainy**

Wyniki badania, przeprowadzonego na szczerach uzależnionych od alkoholu i kokainy, którym podawano przez 7 dni w 24-godzinnych odstępach podskórnie CBD, zostały opublikowane we wrześniu 2018 r. Próba wykazała wpływ kannabinoidów na obniżenie poziomu stresu i niepokoju w trakcie testu podwyższonego labiryntu krzyżowego. Stan spokoju utrzymywał się przez około 5 miesięcy od podania CBD, pomimo że poziom stężenia CBD w osoczu i mózgu pozostawał wykrywalny tylko przez 3 dni od przyjęcia ostatniej dawki [19].

Zakończone w grudniu 2019 r. badanie kliniczne, przeprowadzone na grupie 110 osób uzależnionych od kokainy, ocenia wpływ CBD na zmianę odczuwania głodu psychicznego i obecność powrotu do nałogu. W podwójnie zaślepionej, randomizowanej próbie trwającej 92 dni podawano CBD w dawkach: 400 mg i 800 mg. Badanie zostało podzielone na dwie fazy: pierwszą, trwającą 10 tygodni przeprowadzoną w szpitalu oraz drugą, trwającą 12 tygodni, obserwację ambulatoryjną. Wyniki badania nie zostały jeszcze opublikowane, ale istnieje szansa, że mogą dać pierwszy dowód na skuteczność CBD w terapii uzależnienia od kokainy [20].

### **CBD w farmakoterapii uzależnienia od opioidów**

W 2016 r. opublikowano wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego dotyczącego wpływu CBD (podawanego w dawkach: 400 mg i 800 mg) na krótko i długoterminowe objawy lęku i niepokoju prowadzące do silnego uczucia głodu psychicznego wśród 10 pacjentów uzależnionych od heroiny. Oprócz obniżenia się parametrów psychologicznych, zmniejszyły się też parametry fizjologiczne (tętno czy poziom kortyzolu) związane ze stresem warunkującym powrót do nałogu. Ponadto, badanie kliniczne nie wykazało działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem CBD [21].

W 2023 r. zostanie podjęty projekt badawczy *Exploratory Dose Ranging Study Assessing APH-1501 for the Treatment of Opioid Addiction*, który

skoncentruje się na opisanie roli kannabidiolu w modulowaniu głodu opioidowego u osób uzależnionych. Analizie podlegać będzie: bezpieczeństwo terapii, tolerancja CBD, parametry fizjologiczne zmieniające się wraz z odczuwaniem głodu psychicznego (ciśnienie krwi, tętno, saturacja, temperatura, rytm oddechowy, EKG, poziom kortyzolu w ślinie) oraz subiektywna ocena lęku i głodu psychicznego [22].

### **CBD w terapii lęku i niepokoju w leczeniu odwykowym**

W 2019 r. podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone na 38 osobach (19 kobietach i 19 mężczyznach) przedstawiło wpływ kannabidiolu (podawanego w dawkach 300 mg, 600 mg, 900 mg) na reakcje emocjonalne związane z bodźcami w postaci IAPS (ang. *The International Affective Picture System*). Uczestnicy po podaniu CBD wykazywali mniejsze pobudzenie podczas oglądania zarówno negatywnych, pozytywnych, jak i neutralnych obrazów [23]. Badanie potwierdza tezę, że CBD może być stosowane jako środek przeciwłękowy.

### **CBD w leczeniu nałogowego palenia papierosów**

Wyniki przedstawione w badaniu *Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: Preliminary findings* sugerują, że CBD może skutecznie przyczynić się do ograniczenia nikotynizmu wśród nałogowych palaczy. W badaniu z 2013 r. w czasie 7-dniowego stosowania inhalatora z CBD, w momencie poczucia potrzeby zapalenia papierosa, nastąpiło znaczne zmniejszenie liczby palonych papierosów w porównaniu z brakiem redukcji w grupie placebo. Zmiana natężenia głodu psychicznego nie została zaobserwowana w żadnej z grup badanych, z wyjątkiem dwóch dni testowych w ośrodku badawczym. Wśród obu grup badanych zmniejszyło się poczucie niepokoju [24].

Rezultaty podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania klinicznego z 2018 r. przeprowadzonego na 30 pacjentach (14 kobietach i 16 mężczyznach) potwierdzają wyniki wcześniej przytoczonego badania. U palaczy, którym podawano CBD doustnie w dawce 800 mg obniżyła się przyjemność z palenia papierosów i podatność na bodźce przypominające o chęci zapalenia w porównaniu z grupami placebo. Nie zmniejszyła się jednak liczba wypalonych papierosów. Badanie nie zarejestrowało żadnych skutków ubocznych [25].

## CBD w farmakoterapii choroby alkoholowej

Współczesne leczenie odstawienia alkoholu obejmuje podawanie benzodiazepin, które są skuteczne w leczeniu objawów odstawienia, ale budzą obawy związane z efektami ubocznymi (potencjał nadużycia, rozwój uzależnienia fizycznego i silne działanie uspokajające) oraz ryzykiem powrotu do nałogu z powodu pojawienia się nasilonego niepokoju [26, 27]. Pomimo wad leczenia benzodiazepinami, dotychczas nie udało się potwierdzić żadnej innej bezpieczniejszej ani skuteczniejszej alternatywy farmakologicznej dla benzodiazepin w leczeniu alkoholizmu [28].

Istnieje coraz więcej danych przedklinicznych wskazujących, że CBD wykazuje działanie neuroprotekcynie na obszary degenerowane przez alkohol, zapobiega deficytom poznawczym, a przede wszystkim ogranicza niepokój i zwiększa kontrolę impulsów prowadzących do powrotu do używki [29, 30]. Najnowsze badania sugerują, że istnieje potencjał CBD w leczeniu choroby alkoholowej, jednakże wymagają one poszerzenia.

We wrześniu 2019 r. rozpoczęto podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne (n = 40) w celu zbadania zastosowania CBD w terapii uzależnienia od alkoholu. Pacjentom podawany będzie kannabidiol w dwóch dawkach: 600 mg (przez pierwsze 4 tygodnie) i 1200 mg (przez następne 4 tygodnie) oraz placebo. Pomiarów będą obejmować farmakokinetykę CBD, ilość spożytego alkoholu, ocenę bezpieczeństwa dawek leku oraz stanu psychofizjologicznego pacjenta (obecność pragnienia, depresji i lęku, głodu oraz niepokoju) [31]. Drugie roczne badanie rozpoczęte w 2020 r. na 52 pacjentach analizuje skuteczność i tolerancję kannabidiolu (CBD) w leczeniu objawów odstawienia alkoholu w podwójnie zaślepionej, randomizowanej próbie kontrolowanej [32]. Wyniki obu niezależnie prowadzonych badań mogą ostatecznie potwierdzić bądź odrzucić tezę o potencjale CBD w leczeniu dolegliwości psychicznych i fizycznych związanych z odstawieniem alkoholu, a także dostarczą wskazówek dla przyszłych badań klinicznych.

## Potencjalne zastosowanie CBD w leczeniu uzależnień behawioralnych

Obecnie prowadzone są również badania kliniczne mające na celu ustalenie skutecznej terapii uzależnień behawioralnych takich jak: kompulsywne zachowania seksualne, uzależnienie od pornografii czy nałogowego kupowania. Zaburzenia te z powodzeniem próbowano leczyć naltreksonem – odwrotnym agonistą receptorów opioidowych [33,

34, 35]. Biorąc pod uwagę interakcje CBD z receptorami opioidowymi  $\mu$  i  $\delta$ , istnieje potencjał do wykorzystania kannabidiolu w leczeniu uzależnień behawioralnych.

## Podsumowanie

Kannabidiol wykazuje wysoki potencjał w leczeniu zaburzeń neuropsychicznych, jakimi są uzależnienia. Przeprowadzona analiza wskazuje na obszary, w których powinny być przeprowadzone badania kliniczne w celu ostatecznego potwierdzenia tezy o terapeutycznym potencjale kannabidiolu i o długoterminowej skuteczności terapii, gdyż aktualne dane opierają się na ocenie krótkoterminowej redukcji głodu psychicznego, a przeprowadzono je na niewielkiej liczbie pacjentów. Szczególnie istotne jest zastosowanie CBD nie tylko jako substytutu kanabinoidów, ale także substancji wspomagającej leczenie uzależnień od substancji należących do innych grup farmakologicznych. Potencjalne działanie neuroprotekcynie jest czynnikiem wskazującym na wysoki potencjał stosowania tej metody farmakoterapii.

## Piśmiennictwo

1. Zou Z, Wang H, d'Oleire Uquillas F, Wang X, Ding J, Chen H. Definition of Substance and Non-substance Addiction. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1010: 21–41. doi:10.1007/978-981-10-5562-1\_2.
2. Potvin S, Tikász A, Dinh-Williams LL, Bourque J, Mendrek A. Cigarette Cravings, Impulsivity, and the Brain. *Front Psychiatry.* 2015; 6: 125. Published 2015 Sep 8. doi:10.3389/fpsy.2015.00125.
3. Ray, L.A., Roche, D.J.O. Neurobiology of Craving: Current Findings and New Directions. *Curr Addict Rep* 2018; 5: 102–109. Dostępny w sieci <https://doi.org/10.1007/s40429-018-0202-2>. Dostęp: ????
4. Skinner MD, Aubin HJ. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 34(4): 606–623. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.11.024.
5. Hurd YL, Yoon M, Manini AF, et al. Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. *Neurotherapeutics* 2015; 12(4): 807–815. doi:10.1007/s13311-015-0373-7.
6. Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem.* 2017; 142(5): 624–648. doi:10.1111/jnc.14098.
7. Zlebnik NE, Cheer JF. Beyond the CB1 Receptor: Is Cannabidiol the Answer for Disorders of Motivation?. *Annu Rev Neurosci.* 2016; 39: 1–17. doi:10.1146/annurev-neuro-070815-014038.
8. Svíženská I, Dubový P, Sulcová A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures – a short review. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008; 90(4): 501–511. doi:10.1016/j.pbb.2008.05.010.
9. Chye Y, Christensen E, Solowij N, Yücel M. The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Front Psychiatry.* 2019; 10: 63. Published 2019 Feb 19. doi:10.3389/fpsy.2019.00063.
10. Soares VP, Campos AC. Evidences for the Anti-panic Actions of Cannabidiol. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15(2): 291–299. doi:10.2174/1570159x14666160509123955
11. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844687> (dostęp: 31.07.2010).
12. Solowij N, Broyd SJ, Beale C, et al. Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological Symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users: A Pragmatic Open-Label Clinical Trial. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018; 3(1): 21–34. Published 2018 Mar 1. doi:10.1089/can.2017.0043.
13. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03102918> (dostęp: 31.07.2020).

14. Crippa JA, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther*. 2013; 38(2): 162–164. doi:10.1111/jcpt.12018.
15. Shannon S, Opila-Lehman J. Cannabidiol Oil for Decreasing Addictive Use of Marijuana: A Case Report. *Integr Med (Encinitas)*. 2015;14(6):31–35.
16. Trigo JM, Soliman A, Quilty LC, et al. Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial. *PLoS One* 2018; 13(1): e0190768. Published 2018 Jan 31. doi:10.1371/journal.pone.0190768.
17. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(3): 281–291. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3947.
18. Trigo JM, Soliman A, Staios G, et al. Sativex Associated With Behavioral-Relapse Prevention Strategy as Treatment for Cannabis Dependence: A Case Series. *J Addict Med*. 2016; 10(4): 274–279. doi:10.1097/ADM.0000000000000229.
19. Gonzalez-Cuevas G, Martin-Fardon R, Kerr TM, et al. Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: preclinical proof of principle. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43(10): 2036–2045. doi:10.1038/s41386-018-0050-8.
20. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02559167> (dostęp: 31.07.2020).
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01605539> (dostęp: 31.07.2020).
22. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03813095> (dostęp: 31.07.2020).
23. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02902081> (dostęp: 31.07.2020).
24. Morgan CJ, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav*. 2013; 38(9): 2433–2436. doi:10.1016/j.addbeh.2013.03.011.
25. Hindocha C, Freeman TP, Grabski M, et al. Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal [published online ahead of print, 2018 May 1]. *Addiction*. 2018; 113(9): 1696–1705. doi:10.1111/add.14243.
26. Attilia F, Perciballi R, Rotondo C, et al. Alcohol withdrawal syndrome: diagnostic and therapeutic methods. *Riv Psichiatr*. 2018; 53(3): 118–122. doi:10.1708/2925.29413.
27. Bounds CG, Nelson VL. Benzodiazepines. [Updated 2020 Apr 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
28. Sachdeva A, Choudhary M, Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(9): VE01–VE07. doi:10.7860/JCDR/2015/13407.6538.
29. Liput DJ, Hammell DC, Stinchcomb AL, Nixon K. Transdermal delivery of cannabidiol attenuates binge alcohol-induced neurodegeneration in a rodent model of an alcohol use disorder [published correction appears in *Pharmacol Biochem Behav*. 2014 Nov;126:187–8]. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013; 111: 120–127. doi:10.1016/j.pbb.2013.08.013.
30. Turna J, Syan SK, Frey BN, et al. Cannabidiol as a Novel Candidate Alcohol Use Disorder Pharmacotherapy: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019; 43(4): 550–563. doi:10.1111/acer.13964.
31. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03252756> (dostęp: 31.07.2020).
32. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04205682> (dostęp: 31.07.2020).
33. Raymond NC, Grant JE, Kim SW, Coleman E. Treatment of compulsive sexual behaviour with naltrexone and serotonin reuptake inhibitors: two case studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17(4): 201–205. doi:10.1097/00004850-200207000-00008.
34. Bostwick JM, Bucci JA. Internet sex addiction treated with naltrexone. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(2):226–230. doi:10.4065/83.2.226.
35. Soares C, Fernandes N, Morgado P. A Review of Pharmacologic Treatment for Compulsive Buying Disorder. *CNS Drugs*. 2016; 30(4): 281–291. doi:10.1007/s40263-016-0324-9.