

Использование каннабидиола при лечении эпилепсии: эффективность и безопасность в клинических испытаниях

Аннотация: Каннабидиол (КБД) — один из многочисленных каннабиноидов, который не оказывает психотропного воздействия и синтезируется из конопли (*Cannabis sativa*). КБД является терпенофенолом и с каждым годом к нему проявляется все больший научный интерес ввиду перспективности его применения в медицине. КБД показал свою эффективность как антиэпилептическое, антипсихотическое, нейро-защитное, анксиолитическое вещество, а также как антидепрессант. Нейрозащитное свойство КБД, как оказалось, связано с его превосходными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Цель данного обзора заключается в оценке эффективности и безопасности приема КБД совместно с известными антиэпилептическими препаратами при лечении тяжелой формы резистентной эпилепсии, посредством анализа последних публикаций и результатов клинических испытаний, нацеленных на изучение оказываемых КБД эффектов при лечении различных форм эпилепсии. Полученные на данный момент результаты научных изысканий о применении КБД в медицине могут принести надежду тем, кто страдает эпилепсией резистентной ко всем традиционным антиэпилептическим препаратам.

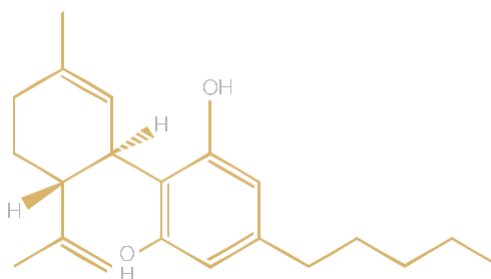
Ключевые слова: каннабидиол; резистентная к лечению эпилепсия; клинические испытания

1. Вступление

Каннабис сатива (*Cannabis sativa*) — это известное еще с древних времен растение, из которого получают более ста различных каннабиноидов. Среди них наиболее изучаемыми являются дельта — 9 тетрагидроканнабинол (Δ^9 -ТГК) — психотропное вещество и каннабидиол (КБД) — не психотропный фитоканнабиноид. КБД является циклогексаном.

Большинство каннабиноидов оказывают воздействие на каннабиноидные рецепторы, с которыми КБД практически не взаимодействует. Тем не менее, он оказывает влияние на деятельность других рецепторов: серотониновых [5-НТ], опиоидных [ОР], неканнабиноидных G протеин-спаренных (GPCR), а также на ионные каналы и ферменты.

Рис. 1. Структура КБД



В последнее время научное сообщество начало проявлять интерес к этому веществу ввиду его безопасных характеристик и нейрозащитных свойств, проявляемых в лечении нейродегенеративных заболеваний, включая боковой амиотрофический склероз, болезни Паркинсона, Гентингтона и Альцгеймера. Нейрозащитное действие КБД обусловлено его противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. В нескольких научных экспериментальных исследованиях КБД показал свои противовоспалительные свойства, модулируя некоторые провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 β

(IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и α -фактор некроза опухолей (TNF- α), а также регулирование клеточного цикла и функции иммунных клеток. Более того, другой механизм противовоспалительного действия КБД осуществляется посредством его взаимодействия с ванилоидным рецептором переходного потенциала первого типа (TRPV1). TRPV1 рецептор является неизбирательным катионным каналом, который, в случае активации, обеспечивает приток Ca₂₊. Чувствительность, как и плотность TRPV1, увеличивается во время нейровоспалительных процессов. Связь КБД и TRPV1 приводит к снижению чувствительности этих рецепторов с последующим снижением воспаления. КБД также оказывает сильное антиоксидантное действие, модулируя действие индуцируемой синтазы диоксида азота и нитротирозина, а также снижает выделение активных кислородных веществ.

К КБД проявляют также интерес из-за его терапевтических свойств: антидепрессантных, нейро-лептических, анальгетических и противоопухолевых. Кроме того, было выявлено, что КБД может существенно уменьшить две основных формы тревожности: обсессивно-компульсивное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство.

Помимо этого, в течение длительного времени КБД исследовали на антиконвульсивные свойства. Несколько исследований подтвердили его эффективность в лечении эпилептических припадков, особенно у детей. В 2016 году появились первые результаты третьей стадии клинических испытаний, показывающие положительное воздействие КБД при лечении резистентных эпилептических заболеваний, включая синдром Леннокса-Гасто (СЛГ) и синдром Драве (СД).

Эпилепсия является хроническим неврологическим заболеванием. У 30% пациентов, страдающих эпилепсией, ввиду несостоятельности проведенных стандартных антиэпилептических терапий эпилепсия переходит в резистентную форму. Эта форма эпилепсии характеризуется периодическими припадками, которые отрицательно сказываются на качестве жизни.

Целью данного обзора является анализ последних клинических испытаний, зарегистрированных на ClinicalTrials.gov. Данные испытания изучают использование пациентами, страдающими тяжелыми формами резистентной эпилепсии, различных составов КБД. Также проведен обзор исследований, которые были одобрены комитетами по этике в PubMed.

2. Эпилепсия

В соответствии с данными ВОЗ эпилепсия затрагивает более 50 млн. человек по всему миру. Эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических заболеваний и характеризуется главным образом типичными повторными приступами различного характера. «Приступ» — это преходящее внезапное избыточное возбуждение нейронов коры головного мозга. Эпилепсия может также привести к дефициту сенсомоторной и когнитивной активности, ухудшая качество жизни и увеличивая риск преждевременной кончины. Международная Лига Борьбы с Эпилепсией подразделяет эпилептические приступы на фокальные, генерализованные и неклассифицированные. Фокальные приступы, вызванные аномальной электрической активностью в ограниченной части головного мозга, подразделяются на простые и сложные. Простые фокальные приступы характеризуются моторными, соматосенсорными и сенсорными проявлениями, протекающими без нарушения сознания. Комплексные же фокальные приступы сопровождаются потерей сознания.

Генерализованные приступы начинаются в одной или нескольких частях головного мозга и могут распространиться на весь головной мозг. Генерализованные приступы подразделяются на: абсансы (типичные и атипичные), характеризующиеся быстрой или внезапной потерей сознания; тонические приступы, приводящие к затвердению мышц; атонические кризисы, характеризующиеся потерей мышечного контроля; клонические приступы, приводящие к ритмичным мышечным движениям; миоклонические приступы, характеризующиеся мышечными судорогами и локализованным тремором. И в заключение, тонико-клонические приступы, которые являются наиболее серьезным видом эпилептических приступов, длящихся от пяти до десяти минут, и характеризующихся судорогой всего тела.

Неклассифицированные эпилептические приступы — приступы, которые нельзя включить ни в

одну из вышеописанных групп, когда неизвестна первопричина. Подобные приступы также называют «эпилептическими спазмами», характеризующимися внезапным сгибанием или разгибанием конечностей. Вторичная эпилепсия — эпилепсия, возникающая по причине различных факторов, таких как: травма головы, инфекционные заболевания (менингит, СПИД, вирусный энцефалит), злоупотребление алкоголем и наркотиками, другие патологические состояния (опухоль головного мозга, инсульт).

Наиболее широко известными видами эпилепсий являются синдром Драве (СД), синдром Стерджа-Вебера (болезнь Стерджа-Вебера — БСВ), Комплекс Туберозного Склероза (КТС), синдром Ве-ста (ВС) и синдром Леннокса-Гасто (СЛГ).

Синдром Драве — это редкая энцефалопатия, которая проявляется в первый год жизни. СД обусловлен мутацией в генном коде $\alpha 1$ субэлементом потенциалозависимого натриевого канала (SCN1A).

Причиной БСВ (энцефалотригеминального ангиоматоза) является соматическая мутация гена 9q21 (GNAQ), который кодирует Gq-протеин, отвечающий за внутриклеточную связь нескольких G-протеин-спаренных рецепторов, отвечающих за контроль различных факторов роста и вазоактивных пептидов. У пациентов обнаруживаются нарушения различной степени тяжести, фокальные эпилептические приступы.

Комплекс Туберозного Склероза — это ауточномное доминантное заболевание, вызванное мутацией двух генов: TSC1 (локализованный на хромосоме 9p34.3), который кодирует гамартин, и TSC2 (локализованный на хромосоме 16p13.3), который кодирует тубулин. Пациенты с КТС чаще всего страдают генерализированной эпилепсией.

Синдром Веста или инфантильный спазм (ИС) — это эпилептическая энцефалопатия. Этот синдром связан с генетической гетерогенностью, и мутированный ген CDKL5 (циклин-зависимый кана-за-подобный) в большинстве случаев наблюдается у пациентов с данным синдромом. СВ связан с синдроминфантильными спазмами, электрической гипсаритмической трассировкой мозга и значительной задержкой или остановкой психомоторного развития.

Синдром Леннокса-Гасто является тяжелой эпилептической энцефалопатией в детском возрасте. Этот синдром представляет собой редкое состояние, вызванное, скорее всего, мутацией в генах. Тем не менее, до настоящего времени все еще остается неясным, как вовлеченные в процесс гены вызывают этот синдром, в основном проявляющийся в периодических приступах, начиная с раннего возраста. Эпилептическая форма, не поддающаяся терапии с использованием как минимум двух или трех специально подобранных антиэпилептических препаратов, называется резистентной эпилепсией, и ей страдают около 30% пациентов.

3. Стандартные антиэпилептические препараты

Применение стандартных антиэпилептических препаратов (САП) является основным видом лечения эпилепсии, нацеленного на облегчения приступов. Эпилептогенный выброс возникает в результате повышенной нейровозбудимости, вызванной потенциалозависимыми ионными каналами и изменениями в концентрации нейротрансмиттеров. САПы обычно снижают нейронную возбудимость путем блокирования эффекторной деятельности нейротрансмиттеров, таких как глутаминовая кислота, и усиления ингибиторных нейротрансмиттеров, таких как гамма-аминомасляная кислота (eng. γ -aminobutyric acid — GABA). Более того, антиэпилептическое действие большинства САПов обусловлено потенциалозависимыми натрий-ионными (Na^+) и кальций-ионными (Ca^{2+}) каналами. Нейронные Na^+ и Ca^{2+} каналы отвечают за повышение потенциала и встроенный эффекторный контроль нервной системы. Некоторые САПы инактивируют единичные потенциалозависимые каналы, в то время как другие инактивируют сразу оба канала. Оба этих механизма приводят к уменьшению повышенной неврологической возбудимости. Примером взаимодействия с единичным каналом являются фенитоин, который избирательно блокирует натрий-ионный канал, и этосуксимид (ethosuximide), который блокирует Т-образный кальций-ионный канал.

С другой стороны, такие препараты как карбамазепин, ламотригин, окскарбазепин и зонисамид контролируют приступы, блокируя оба потенциалозависимых ионных канала.

Есть также антиэпилептические препараты, которые усиливают энергетическую систему гамма-аминомасляной кислоты. Гамма-аминомасляная кислота является основным ингибирующим трансмиссером нервной системы, который оказывает воздействие на гамма-аминомасляные рецепторы, лиганд-зависимые ионные рецепторы и усиливает проводимость хлора. САПы отвечают за увеличение передачи гамма-аминомасляной кислоты, уменьшая нейровозбудимость. К препаратам, которые оказывают воздействие подобными механизмами, относятся бензодиазепины, фенобарбитал, стирипентол, тиа-габин и вигабатрин. Бензодиазепины (такие как клобазам, диазепам, лоразепам и клоназепам), фено-барбиталы и стирипентолы усиливают перенос гамма-аминомасляной кислоты путем аллостерической активации гамма-аминомасляных рецепторов, тем самым увеличивая частоту открывания хлор-каналов (Cl⁻). Вигабатрин, напротив, является ингибитором передачи гамма-аминомасляной кислоты, энзимом, отвечающим за катаболизм гамма-аминомасляной кислоты. Вместе с ускорением ее передачи, другие препараты проявляют свои антиэпилептические свойства путем блокирования натриевых и кальциевых каналов. К САПам, которые действуют с помощью описанных выше механизмов, относятся также фел-бамат, ламотригин и топирамат. К другим препаратам также относятся вальпроевая кислота и леветира-цетам, механизм действия которых заключается в усилении передачи гамма-аминомасляной кислоты и блокирования кальциевых каналов.

Антиконвульсивная и нейрозащитная эффективность некоторых препаратов обеспечивается ингибиторными свойствами нейротрансмиссеров, таких как глутамат. Глутамат (глутаминовая кислота) — самый распространенный эффекторный нейротрансмиссер, отвечающий за аффекторную передачу нейронам. Фелбамат и топирамат также ингибируют глутамат, тем самым уменьшая повышенную нейронную возбудимость.

Выбор того или иного препарата в основном зависит от определения вида припадков и эпилептического синдрома. Для пациентов, страдающих эпилепсией, эффективный контроль за припадками является определяющим фактором для обеспечения должного качества жизни. Чтобы достичь максимального терапевтического эффекта и избежать побочных эффектов, необходимо индивидуально для каждого пациента подбирать дозировку антиэпилептических препаратов. Такие эпилептические синдромы, возникающие у детей, как СД, СЛГ и СВ, являются вызовом для врачей, поскольку у пациентов часто вырабатывается резистенция к антиэпилептическим препаратам. Таким образом, нужны безопасные и эффективные терапии, чтобы снизить риск неврологических последствий. В качестве наиболее предпочтительных препаратов в лечении детской эпилепсии используют фенобарбитал, фенитоин, бензодиазепины, топирамат, леветирацетам и вальпроевую кислоту.

4. Каннабидиол и молекулярные цели в эпилепсии

КБД оказывает слабое воздействие на эндоканнабиноидные рецепторы, но у него есть свои собственные механизмы взаимодействия с другими молекулярными целями. Ванilloидный рецептор переходного потенциала (TRPV) является тем самым ионным каналом, на который КБД способен оказать высокое воздействие. Рецептор TRPV1 является неизбирательным каналом, который имеет высокую степень проницаемости для Ca²⁺ и вовлечен в модулирование припадков при эпилепсии. Фактически, находясь в активном состоянии, он способствует высвобождению глутамата и увеличению Ca²⁺, с последующим увеличением нейронной возбудимости. Похоже, что антиэпилептические свойства КБД проявляются не из-за прямого взаимодействия с этими молекулярными целями. Однако, наблюдения показали, что агонистическое воздействие КБД на TRPV определяет степень снижения чувствительности этих каналов с последующей нормализацией внутриклеточного Ca²⁺.

Кальций-ионный канал Т-типа является другим классом ионных каналов, с которыми взаимодействует КБД. Эти каналы контролируют пиковые уровни Ca²⁺ в нейронах и вовлечены в регулирование клеточной возбудимости. Активация этих каналов в результате гиперполяризации нейронных мембран определяет увеличение концентрации внутриклеточного Ca²⁺, таким образом, кальций-ионные каналы Т-типа увеличивают возбудимость нейронов. Взаимодействие КБД с кальций-ионными каналами Т-типа приводит к блокированию этих каналов. Этот механизм, возможно, и отвечает за антиэпилептический

эффект, несмотря на то, что подтверждений этому пока нет и научные исследования по данному вопросу пока не проводились.

Серотониновый рецептор (5-гидрокситриптамин [5-НТ]), принадлежит к группе протеин-спаренных рецепторов, которые делятся на 7 классов (от 5-НТ₁ до 5-НТ₇). Эти рецепторы могут деполяризовать или гиперполяризовать нейроны, модифицируя проводимость и/или концентрацию ионов внутри клеток. Это говорит о том, что рецепторы типа 5-НТ вовлечены в процесс эпилепсии, несмотря на то, что их роль еще не совсем ясна. КБД показывает высокую степень взаимодействия с двумя серотониновыми рецепторами: 5-НТ_{1А} и 5-НТ_{2А}. Эти рецепторы могут иметь различные функции и регулирующие характеристики. Фактически, активация 5-НТ₁ рецепторов в гиппокампе приводит к усилению ингибирования серотонинергических нейронов. Дисрегуляция мозговой нейротрансмиссии посредством 5-НТ₂ возможно отвечает за патофизиологию депрессии и эпилепсии. Однако, поскольку роль серотониновых рецепторов в эпилепсии пока еще не ясна, подтипы 5-НТ_{1А} и 5-НТ_{2А} могут представлять собой четкие терапевтические цели, через которые КБД может проявить свои антиэпилептические свойства. Опиоидные рецепторы (ОР) являются G-протеин-спаренными рецепторами, которые играют роль в мозговых нарушениях, включая эпилепсию. В своих высоких микромолярных концентрациях КБД отвечает за блокировку μ - и δ - опиоидных рецепторов, и это блокирование возможно оказывает антиконвульсивное действие, хотя научных исследований, подтверждающих эту теорию, пока нет. КБД показывает хорошую степень взаимодействия с отдельным G-протеин-спаренным рецептором (GPR55), относящимся к классу рецепторов, отвечающих за модуляцию синаптической передачи. Агонистическое действие КБД на этот рецептор, похоже, ослабляет передачу с последующим антиэпилептическим эффектом.

Важной энзим целью, на которую нацелен КБД, при лечении эпилепсии является цитохром P450 (CYP450). КБД ингибирует CYP450, однако этот механизм, похоже, не влияет напрямую на антиэпилептический механизм. Возможно, он отвечает за печеночный метаболизм различных САПов, что до-казал совместный прием КБД и клобазама (CLB).

5. Каннабидиол: клинические испытания при эпилепсии

В последние десятилетия было проведено несколько клинических испытаний с целью выявления потенциальной эффективности КБД в лечении эпилепсии.

Данный обзор предоставляет результаты исследований, сохраненных на <http://clinicaltrials.gov>. В таблице № 1 представлен перечень завершенных и находящихся в стадии проведения испытаний. В рамках всех испытаний проводилось тестирование КБД как вспомогательного средства к стандартным антиэпилептическим препаратам. Большинство испытаний показали эффективность и безопасность применения КБД, особенно в случаях с младенцами, детьми и подростками. Описываемые исследования были одобрены комитетами по этике (см. таблицу № 2). В описании клинических испытаний уделялось внимание возможному взаимодействию КБД с другими антиэпилептическими препаратами. Исследования, изучающие комбинацию КБД/дельта⁹ ТГК были исключены из обзора.

5.1. Завершенные Клинические Испытания

Все клинические испытания (фазы 1, 2 и 3) оценивают безопасность и/или эффективность КБД при его совместном приеме со стандартными антиэпилептическими препаратами. Большинство из этих исследований проводились с участием пациентов (от 0,5 до 17 лет) с диагнозами генетической врожденной эпилепсии, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Драве и синдрома Веста, резистентными к стандартным антиэпилептическим терапиям. Предоставленные ниже исследования включают данные по краткосрочному приему КБД (от 10 дней до 3 месяцев).

Клиническое испытание 1 и 2 фазы NCT023234673 оценивало эффективность и безопасность КБД раствора, принимаемого орально, в трех различных дозировках (10, 20 и 40 мг/кг в день) в течение 10 последовательных дней 61 ребенком в возрасте от 1 до 17 лет с резистентной формой эпилепсии. Целью исследования явилась оценка концентрации в плазме КБД и его метаболита

(7-гидроксиканнабидиола, 7-ОН-КБД) в образцах крови, отобранных в базовые промежутки времени в первый день и затем в 10 день после лечения (в 1, 2, 3, 8, 12, 24, 48, 72 часа). В первый день концентрация КБД в плазме и его метаболита увеличились пропорционально его дозировки. Эти уровни, однако, уменьшились на 10 день. Более того, концентрации КБД по отношению к его метаболиту в первый и десятый дни удвоились. Отрицательные показания в клинической карте тяжести заболевания к концу лечения свидетельствовали об улучшении самочувствия пациентов при приеме КБД во всех дозировках. Улучшение, зависящее от дозировки препарата, также наблюдалось во время ежедневных припадков. Серьезные побочные явления, такие как апноэ, кожная сыпь и тромбоз, наблюдались у 5% пациентов, которые получали среднюю дозу КБД, и у 9,5%, которые получали высокую дозу. Дальнейшие побочные явления, такие как анемия, желудочно-кишечные заболевания (диарея, запор, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота), расстройство нервной системы (сонливость, психомоторная гиперреактивность, припадки, атаксия) наблюдались у 65% пациентов, принимавших низкие дозы КБД, у 45%, принимавших средние дозы и у 80,95%, принимавших высокие дозы. Результаты данного исследования показали, что КБД может считаться безопасным и переносимым даже при высоких концентрациях.

Многостороннее клиническое испытание второй фазы (NCT02551731) проводилось с 9 детьми (в возрасте от 6 до 36 месяцев) с диагнозом «инфантильного спазма», резистентного к основным методам терапии. Пациенты принимали дозы КБД по 20 мг/кг/день orally. В соответствии с протоколом, исследование было разделено на 2 части: часть А и часть Б. В части А оценивалась эффективность, определяемая как полное регулирование спазмов и гипсаритмии (если таковые были на момент снятия результатов), подтвержденных видео-электроэнцефалограммой и проверкой на безопасность на 14 день лечения. С другой стороны, в части Б оценивалась эффективность и долгосрочная безопасность вплоть до 64 недель лечения. В части А у 14,3% детей было отмечено полное регулирования спазмов и гипсаритмии на 14 день. Только у 33% были побочные явления, в то время как серьезные побочные явления и вовсе отсутствовали. Результаты клинических испытаний в части Б записаны не были, так как все участники, кроме одного, вышли из программы. Таким образом, есть подтвержденные результаты эффективности и безопасности КБД раствора, принимаемого orally, по прошествии 14-ти дневного периода лечения.

Таблица 1. Завершенные клинические испытания приема КБД при эпилепсии (<http://clinicaltrials.gov>).

В таблице показана эффективность и безопасность КБД при различных формах эпилепсии.

Во всех испытаниях КБД принимался в качестве вспомогательного препарата к обычным антиэпилептическим препаратам

Идентификатор	Название Исследования	Пациенты	Условия	Доза КБД	Сопутствующие стандартные антиэпилептические препараты	Эффективность	Безопасность
NCT02987114	Исследование с целью оценки безопасности, устойчивости и эффективности PTL101 (Каннабидиола) при приеме внутрь orally в качестве вспомогательного препарата инкурабельной эпилепсии	16 детей (в возрасте от 2 до 15 лет)	Инкурабельная эпилепсия	25–450 мг/кг/день	.	.	.
NCT02324673	Пероральный раствор КБД при лечении детей с резистентной эпилепсией	61 ребенок (в возрасте от 1 до 17 лет)	Резистентная эпилепсия	10, 20, 40 мг/кг/день	.	Улучшение состояния	Серьезные побочные явления у 5% пациентов, принимавших среднюю дозу КБД и у 9,5%, принимавших высокую дозу
NCT02551731	Пероральный раствор КБД при лечении резистентных инфантильных спазмов	9 младенцев (в возрасте от 6 до 36 месяцев)	Резистентные инфантильные спазмы	20–40 мг/кг/день	.	Полное регулирование спазмов у 14,3% младенцев после 14-ти дневного лечения	Серьезных побочных явлений зафиксировано не было.

NCT02318602	Пероральный раствор КБД в качестве вспомогательного препарата при лечении резистентной эпилепсии	52 ребенка и подростка в возрасте от 1 до 18 лет	Лечение резистентной эпилепсии	10, 20, 40 мг/кг/день	-	-	Серьезные побочные явления у 77,8% младенцев, 38,46% детей и 0% у подростков
NCT02224703	GWPCARE2 Исследование с целью изучения эффективности и безопасности Каннабидиола (GWP42003-P) при лечении детей и подростков с синдромом Драве	150 детей и подростков (в возрасте от 2 до 18 лет)	Синдром Драве	10, 20 мг/кг/день	-	-	-
NCT02695537	Безопасность и устойчивость Эпидиолекса (Epidiolex) у пациентов в возрасте от 1 до 18 лет со стойкой эпилепсией	100 детей и подростков в возрасте от 1 до 18 лет	Устойчивая эпилепсия	5–50 мг/кг/день	Клобазам, Вальпроат, Леветирацетан, Фенобарбитал, Клоназепам, Фенитоин, Карбамазепин, Ламотригин, Окскарбазепин, Этосуксимид, Топирамат, Вигабатрин, Зонисамид, Эсикарбазепин, Ретигабин, Прегабалин, Перампанел, Руфинамид, Лакосамид	-	У 4 детей, принимавших вальпроат, наблюдалось нарушение функции печени
						Уменьшение припадков у 63,6% после 12 недель лечения	Улучшение профиля приема антиэпилептических препаратов
NCT02700412	Университет Алабамы в Бирмингеме (University of Alabama, Birmingham (UAB)) КБД программа для взрослых	100 детей и взрослых от 15 до 99 лет	Эпилептические припадки	5–50 мг/кг/день	Клобазам, Вальпроат, Ламотригин, Леветирацетам, Руфинамид	-	У 4 детей, принимавших вальпроат, наблюдалось нарушение функции печени
						Уменьшение припадков у 63,6% после 12 недель лечения	Улучшение профиля приема антиэпилептических препаратов
NCT02224560	Эффективность и безопасность GWP42003-P при судорогах у детей и взрослых, страдающих синдромом Леннокса-Гасто (GWPCARE3)	255 детей и взрослых в возрасте от 2 до 55 лет	Синдром Леннокса-Гасто	10, 20 мг/кг/день	Клобазам, Вальпроат, Ламотригин, Леветирацетам, Руфинамид	Средний процент снижения частоты припадков от базового уровня на 37,2% при приеме 10 мг/кг/день КБД и на 41,9% при приеме 20 мг/кг/день КБД	Серьезные побочные явления были отмечены у 19,4% пациентов, принимавших 10 мг/кг/день и у 15,85% пациентов, принимавших 20 мг/кг/день
NCT02091206	Фармакокинетика ранжированной дозировки и исследование безопасности GWPCARE1 при лечении детей с синдромом Драве (GWPCARE1)	34 ребенка в возрасте от 4 до 10 лет	Синдром Драве	5, 10, 15 мг/кг/день	Клобазам, вальпроат, стирипентол, леветирацетам, топирамат	-	Серьезные побочные явления, вызванные проводимой терапией, у 5 пациентов; серьезные побочные явления у 10%, принимавших по 5 мг/кг/день КБД, у 25% — по 10 мг/кг/день и 11,11% — по 20 мг/кг/день. У 6 пациентов, принимавших вальпроат были повышена аспартаттрансфераза или аланинтрансфераза
NCT02091375	Изучение антиэпилептической эффективности GWPCARE1 при лечении детей и подростков с синдромом Драве (GWPCARE1)	120 детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет	Синдром Драве	20 мг/кг/день	Клобазам, вальпроат, стирипентол, леветирацетам, топирамат	Средняя частота припадков снизилась с 12,4 до 5,9 по сравнению с группой, принимавшей плацебо	Серьезные побочные явления у 16,39% пациентов

NCT02224690	Исследование по изучению эффективности и безопасности Каннабидиола (GWP42003-P; КБД) как вспомогательного препарата при лечении припадков у детей и взрослых, страдающих синдромом Леннокса-Гасто (GWPCARE4)	171 ребенок и взрослый (в возрасте от 2 до 55 лет)	Синдром Леннокса-Гасто	20 мг/кг/день	Клобазам, вальпроат, леветирацетам, топирамат, руфинамид	Месячная частота приступов уменьшилась в среднем на 43% от базовой	Серьезные побочные явления, вызванные проводимым лечением, были выявлены у 4 пациентов; серьезные побочные явления у 23,6% пациентов. У 16 пациентов из 36, принимавших вальпроат, выявлено повышение уровня трансаминазы
NCT02224573	GWPCARE5 — открытое исследование влияния КБД (GWP2003-P) при лечении детей и подростков, страдающих синдромами Драве и Леннокса-Гасто.	246 детей и подростков (от 2 лет и старше)	Синдром Драве Синдром Леннокса-Гасто		CLB, вальпроат, стирепентол, леветирацетам, топирамат	Частота припадков в месяц снизилась в среднем с 38% до 44%	Серьезные побочные явления у 29,2% пациентов
NCT02565108	Рандомизированное контролируемое испытание с целью изучения возможного взаимодействия друг с другом КБД и Клобазам	20 взрослых (в возрасте от 18 до 65 лет)	Эпилепсия	20 мг/кг/день	Клобазам		2 участника выбыли ввиду возникших серьезных побочных явлений (в кластере припадков)
NCT02564952	Независимое расширенное исследование возможного взаимодействия КБД и Клобазам	18 взрослых (в возрасте от 18 до 65 лет)	Эпилепсия	Изначально 20 мг/кг/день титрированные до 30 мг/кг/день	Клобазам		Серьезные побочные явления у 11% пациентов

Таблица 2. Данные, полученные в результате проведенных и одобренных местными комитетами по этике испытаний (<https://www.cbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Эта таблица показывает эффективности и безопасность приема КБД при различных формах эпилепсии. Во всех исследованиях КБД используется в качестве вспомогательного препарата к стандартным антиэпилептическим препаратам

Проект исследования	Субъекты	Условия	Доза КБД	Стандартные антиэпилептические препараты	Эффективность	Безопасность
Проспективное открытое исследование с расширенным доступом	214 детей и взрослых от 1 до 30 лет	Резистентная эпилепсия	Изначальная доза в 2–5 мг/кг/день титрована до максимального значения в 50 мг/кг/день	Клобазам, вальпроат	Среднее снижение в частоте ежемесячных моторных припадков на 36,6%	Серьезные побочные явления, вызванные проводимой терапией, были зафиксированы у 20 пациентов; Серьезные побочные явления у 30% пациентов. Тромбоцитопения и усиление печеночной дисфункции у пациентов, принимавших вальпроат
Проспективное открытое исследование	Дети и взрослые от 1 до 30 лет	Резистентная эпилепсия	Изначальная доза в 2–5 мг/кг/день титрована до максимального значения в 50 мг/кг/день	-	Общее качество жизни значительно улучшилось у 48 пациентов. Усредненная частота припадков составила 13,9.	-
Проспективное открытое межклиническое (multicentre) исследование	55 детей и взрослых от 1 до 30 лет	Эпилепсия, Синдром Драве, расстройство CDKL5, Синдром Дуза, Дублированный синдром (Dup15q)	Изначальная доза в 5 мг/кг/день титрована до максимального значения в 50 мг/кг/день	Клобазам, вальпроевая кислота, леветирацетам, руфинамид, фелбамат, топирамат	Уменьшение среднемесячного показателя по судорогам от базового показателя на 51,4% к 12 неделе и на 59,1% к 48 неделе.	Серьезные побочные явления, связанные с проводимой терапией — эпилептический статус у 9% и респираторная инфекция у 5%
Проспективное открытое исследование	40 детей от 1 до 17 лет	Резистентная эпилепсия	Изначальная доза в 5 мг/кг/день титрована до максимального значения в 50 мг/кг/день	-	Усредненная частота припадков в 51% была зафиксирована после 12 месяцев лечения, и она сохранилась к 96 неделе	4 пациента прервали свое участие в исследовании из-за побочных явлений. Серьезные побочные явления были выявлены у 15 пациентов

Перспективное открытое межклиническое исследование	607 детей Средний возраст — 13 лет	Резистентная эпилепсия	Изначальная доза в 2–10 мг/кг/день увеличена до 50 мг/кг/день		Усредненная частота припадков в 51% была зафиксирована после 12 месяцев лечения, и она сохранилась к 96 неделе	Серьезные побочные явления были выявлены у 33% пациентов.
Программа расширенного доступа	5 младенцев в возрасте от 1 до 45 месяцев	Синдром Стерджа-Вебера	1–25 мг/кг/день	Левитирацетам, вальпроовая кислота, фелбамат, клобазам, руфинамид, перампанел, Кларазепат, окскарбазепин, Лакосамид, топирамат	50% снижение припадков у всех пациентов. Улучшение качества жизни у всех пациентов	Во время испытаний были зафиксированы средние побочные явления.
Ретроспективное исследование	210 детей младше 19 лет	Эпилепсия	2,9 и 5,8 мг/кг/день	Клобазам	50% снижения количества припадков у 33% пациентов в группе, принимавшей КБД; у 44%, принимавших КБД+Клобазам и у 38%, принимавших только Клобазам	Побочные явления у 36% пациентов и у 7% пациентов, принимавших КБД совместно с клобазамом.
Клиническое с расширенным доступом испытание нового препарата	13 детей и подростков от 4 до 19 лет	Стойкая эпилепсия	5–25 мг/кг/день	Клобазам	50% снижение количества припадков у 69.23% пациентов	У 77% пациентов отсутствие серьезных побочных явлений
Открытое исследование с фиксированной последовательностью	78 здоровых пациентов		750 мг дважды в день	Клобазам, стирепентол, вальпроат		Средние побочные явления у 8 пациентов, слабые побочные явления практически у всех пациентов
Исследование расширенного доступа	18 детей и взрослых (от 2 до 31 года)	Комплекс Туберозного Склероза	5–50 мг/кг/день	Клобазам, Лакосамид, левитирацетам, ламотригин, вальпроовая кислота, руфинамид	У 4 пациентов количество припадков снизилось на 80%. У 1 пациента припадки прекратились	Побочные явления у 66,7% пациентов
Программа расширенного доступа	26 детей от 1 до 17 лет	Резистентная эпилепсия	5–25 мг/кг/день	Клобазам	50% снижение количества припадков	Серьезные побочные явления у 23,1% пациентов

Участники клинического испытания NCT02324673 и NCT02551731 были также привлечены к открытому клиническому испытанию NCT0231860. Участники были разделены по возрастному принципу на три группы: младенцы (от 1 до 2 лет), дети (от 2 до 12 лет) и подростки (от 12 до 17 лет). Каждый ребенок продолжал лечение с применением КБД в тех же дозах, что и во время испытаний NCT0232467 (10, 20 и 40 мг/кг ежедневно) и NCT02551731 (20 мг/кг ежедневно) в течение 48 недель. Основной целью испытания было определение степени безопасности КБД как вспомогательного препарата при лечении детей с резистентными конвульсивными заболеваниями.

Последующее лечение совместно с приемом стандартных антиэпилептических препаратов шло непрерывно, изменение в дозировки вносились, если это было необходимо в интересах безопасности или контроля над припадками. Такие побочные явления как судороги, статус эпилепсии и изменения в психическом состоянии были у 77.78% младенцев, 38.46% детей и 0% подростков. У 88.89% младенцев, 92,31% детей и 88.24% подростков никакие серьезные побочные явления (такие как анемия, диарея, запоры, рвота, инфекция верхних дыхательных путей, ринофарингит, средний отит и грипп) не наблюдались. Каких-либо значительных изменений в жизненных показателях или заданных показателях базовой линии у пациентов выявлено не было. Результаты показали, что, если прием КБД нельзя считать безопасным для младенцев, то он обычно хорошо переносится более взрослыми детьми.

Межклиническое (multicentre) открытое клиническое исследование NCT03196934, явилось про-должением исследования NCT02318602. Целью исследования стала оценка безопасности в долго-срочной перспективе принимаемого орально КБД в качестве вспомогательного препарата при лече-нии резистентной эпилепсии. На сегодняшний день результаты пока недоступны.

Шесть рандомизированных двойных слепых исследований с контрольным использованием пла-цебо было профинансировано GW Pharmaceuticals для оценки действия новой формулы очищенного КБД масла (GWP42003-P или Epidiolex) — антиэпилептического препарата, который одобрен Управ-лением США по контролю за продуктами и лекарствами как препарат для лечения эпилепсий у паци-ентов в возрасте от 2 лет, страдающих синдромом Драве и Леннокса-Гасто.

Первое клиническое исследование GWPCARE1 было разделено на две части: Часть А (NCT02091206) и часть Б (NCT02091375). NCT02091206 — рандомизированное двойное слепое исследование (2 фаза) проводилось с целью оценки безопасности различных доз перорального раствора КБД (GWP42003-P), принимаемого детьми от 4 до 10 лет, страдающих синдромом Драве. До начала испытаний, как минимум за месяц, все участники должны были стабилизировать прием сво-их стандартных антиэпилептических препаратов, прием которых затем осуществлялся на протяжении всего эксперимента. Пациентам методом случайного отбора назначали 5, 10 или 20 мг/кг/день КБД или плацебо в пропорции 4:1. Помимо этого, пациенты должны были принимать свои стандартные антиэпилептические препараты за 2 часа до приема КБД. Основной целью была оценка возникнове-ния побочных явлений, связанных с лечением. Также была проведена фармакокинетическая оценка — были сделаны замеры концентрации КБД и его метаболита (7-ОН-КБД и 7-карбоксиканнабидиола 7-СООН-КБД) в плазме, а также концентрации принимаемого пациентом стандартного антиэпилепти-ческого препарата. Такие серьезные побочные явления, связанные с применением лечения, как ги-пертермия и судороги, были у 5 пациентов: у одного, который принимал 5 мг/кг/день, у двух, которые принимали 10 мг/кг/день и у одного, который принимал 20 мг/кг/день КБД, а также у одного паци-ента, принимавшего плацебо. У 80% пациентов, принимавших 5 мг/кг/день, у 62,5%, принимавших 10 мг/кг/день и у 77,78%, принимавших 20 мг/кг/день КБД, таких серьезных побочных, связанных с применением терапии, явлений, как гипертермия, сонливость, ослабленный аппетит, рвота, седатив-ное состояние, аномальное поведение, выявлено не было.

Серьезные побочные явления, такие как эпилептический статус, судороги, парвовирусная инфек-ция, макулопапулезная сыпь были выявлены у 10% пациентов, кто принимал 5 мг/кг/день КБД, у 25%, кто принимал 10 мг/кг/день и у 11.11%, кто принимал 20 мг/кг/день, а также у 14.29%, кто принимал плацебо. КБД обычно хорошо переносится при дозировке от 5–20 мг/кг/день. Повышенный уро-вень трансаминазы (аспартаттрансферазы или аланинтрансферазы) выявлялся только в случае, если пациенты принимали в качестве стандартного антиэпилептического препарата вальпроат. Исследо-вания показали, что воздействие КБД и его метаболитов увеличивается в зависимости от дозировки, и 7-СООН-CBD был одним из самых распространенных метаболитов, циркулирующих в крови. Фак-тически к концу проведения эксперимента уровни 7-СООН-CBD были в 13–17 раз выше, чем КБД. Результаты также показали фармакокинетическое взаимодействие КБД и клобазама, что привело к приросту N-десметилклобазама (N-CLB) в плазме пациентов. Увеличение уровня N-CLB отсутствовало у пациентов, которые принимали стирипентол, чему, возможно, поспособствовало ингибирование изо-энзима CYP2C19.

Все дозы КБД хорошо переносились пациентами, и доза в 20 мг/кг/день КБД была выбра-на для экспериментов в части Б (NCT02091375). В испытании NCT02091375 участвовало 120 детей в возрасте от 2 до 10 лет, страдающих синдромом Драве и резистентной эпилепсией. В течение 14 недель, помимо стандартных антиэпилептических препаратов, 61 участник принимал КБД орально по 20 мг/кг/день, а 59 — принимали плацебо. В течении лечения с приемом КБД, серьезные побоч-ные явления (эпилептическое состояние, судороги и сонливость) возникли у 16,39% пациентов и у 5,8% в группе, принимавшей плацебо. С другой стороны, такие средние побочные явления как диа-рея, рвота, гипертермия, усталость, инфекция верхних дыхательных путей, ринофарингит, ухудшение

аппетита, сонливость, летаргия, головокружения, судороги, кашель, раздражительность, увеличение гамма-глутамилтрансферазы и трансаминазы, потеря веса были выявлены у 75,41% пациентов, принимавших КБД в дозе 20 мг/кг/день и у 47,46% пациентов, принимавших плацебо. Результаты показывают, что после приема КБД, средняя частота припадков уменьшилась с 12.4 до 5.9, по сравнению с результатами, полученными в группе, принимавшей плацебо — снижение с 14.9 до 14.1. У 43% пациентов, принимавших КБД и у 27%, принимавших плацебо, частота судорог снизилась на 50%, а у 3 пациентов припадки прекратились вовсе. Несмотря на то, что КБД явился причиной высоких показателей по средним побочным явлениям, его использование в лечении пациентов, страдающих синдромом Драве, показало свою эффективность.

Позднее, компания GW запустила 3 фазу испытаний, WGCARE2 (NCT02224703), с целью оценки реакции пациентов, страдающих синдромом Драве, на прием препарата GWP42003-P в дозах 10 мг/кг/день и 20 мг/кг/день в течение 14 недель. Результаты пока не доступны, поскольку в настоящий момент происходит набор участников от 2 до 18 лет.

В третьей фазе клинических испытаний NCT02224560 (GWCARE3) участвовали 225 пациентов в возрасте от 2 до 55 лет, страдающих синдромом Леннокса-Гасто, у которых припадки возникали от двух и более раз в неделю. Данное испытание было нацелено на оценку безопасности и эффективности перорального раствора КБД (GWP42003-P) как вспомогательного препарата при лечении стандартными антиэпилептическими препаратами. Пациенты были разделены на 3 группы, принимая КБД в дозах 10 мг/кг/день, 20 мг/кг/день или плацебо в течение 14 недель. В течение курса лечения такие серьезные побочные явления как пневмония, эпилептический статус, повышенные концентрации аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы, возникли у 19,4% пациентов, принимавших 10 мг/кг/день КБД, у 15,85%, принимавших 20 мг/кг/день КБД и у 10,53%, принимавших плацебо. С другой стороны, такие несерьезные побочные явления как диарея, рвота, гипертермия, усталость, инфекция верхних дыхательных путей, ринофарингит, ухудшение аппетита, наблюдались у 53,75% пациентов, принимавших 10 мг/кг/день КБД, у 76,83%, принимавших 20 мг/кг/день КБД и у 52,63% пациентов, принимавших плацебо. Усредненный процент снижения частоты припадков по сравнению с базовой линией составил 37,2% у принимавших 10 мг/кг/день КБД, 41,9% у принимавших 20 мг/кг/день КБД и 17,2% у пациентов, принимавших плацебо. Результаты, опубликованные авторами исследования, показывают, что существует прямая зависимость снижения частоты припадков от дозировки добавляемого к стандартным антиэпилептическим препаратам КБД.

В 3 фазе клинического испытания NCT0222469 (GWPCARE4) были проведены исследования 171 пациента в возрасте от 2 до 55 лет с диагнозом синдром Леннокса-Гасто. Пациенты должны были уже принимать с целью предотвращения припадков один или несколько антиэпилептических препаратов (в большинстве случаев это были ламотригин, вальпроат и клобазам) в стабильных дозировках в течение как минимум 4 недель к моменту проведения испытаний. Основной целью было выявление эффективности перорального раствора КБД (GWP42003-P) как дополнительного лечения в снижении количества припадков по сравнению с контрольной группой, принимавшей плацебо. Вторичной целью была оценка безопасности КБД путем оценки тяжести побочных явлений. Пациенты были разделены на 2 группы: 85 принимали плацебо и 86 принимали КБД в дозах по 20 мг/кг/день в течение 14 недель. Серьезные побочные явления (пневмония, вирусная инфекция, повышение аланинаминотрансферазы, повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы) возникли у 23,26% пациентов, принимавших КБД и у 4,71% у пациентов, принимавших плацебо. Серьезные побочные явления, связанные с применением терапии (увеличение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы) возникли у 4 пациентов, принимавших КБД.

С другой стороны, такие распространенные побочные явления как диарея, рвота, потеря аппетита и сонливость были выявлены у 61,63% пациентов, принимавших КБД и у 50,59% пациентов, принимавших плацебо. После 14-ти недельного курса лечения месячная частота припадков уменьшилась в среднем на 43,9% от базовой линии в группе, принимавшей КБД. Уменьшение частоты припадков на 50% и более было отмечено у 44% пациентов, принимавших КБД и у 24% пациентов, принимавших

плацебо. Исследование показало, что у многих пациентов, принимавших помимо стандартных антиэпилептических препаратов КБД, наблюдалась сонливость. Высокие уровни трансаминазы также были зафиксированы у пациентов, принимавших вальпроат. Несмотря на высокие показатели по несерьезным побочным явлениям при долгосрочном приеме пациентами с синдромом Леннокса-Гасто перорального раствора КБД, отмечено снижение частоты припадков по сравнению с группой пациентов, принимавшей плацебо.

Далее, все пациенты, которые прошли лечение в период испытаний NCT02091206, NCT02091375, NCT02224703, NCT02224560 или NCT02224690 были включены в шестое клиническое испытание WGPCARE5 (NCT 02224573). Результаты данного испытания должны были помочь убедиться в безопасности длительного периода приема перорального КБД раствора. Пациенты получали раствор КБД (100 мг/мл) титрированный от 2,5 до 20 мг/кг/день в течение 2 недель вместе со стандартными антиэпилептическими препаратами. Средняя продолжительность лечения составила 274 дня. Такие серьезные побочные явления как эпилептический статус и спазмы имели место у 29,2% пациентов. Обычные побочные явления (диарея, гипертермия, слабый аппетит и сонливость) имели место у 93,2% пациентов. У 17,2% пациентов, прошедших GWPCARE1 и принимавших вальпроовую кислоту наблюдалось увеличение печеночной трансаминазы. У пациентов из GWCARE1, части Б, месячная частота припадков уменьшилась в среднем на 38-44% за 12 недельный период. 48,85% пациентов сообщили об улучшении общего состояния после 48 недель лечения. Данное испытание показало, что долго-срочное лечение с применением КБД для снижения частоты припадков у пациентов, страдающих синдромом Драве, безопасно и эффективно.

Клиническое испытание NCT02565108 (2 фаза) проводилось с участием двадцати пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих эпилепсией и принимающих клобазам. Это исследование изучало возможное взаимодействие между двумя препаратами — КБД и клобазамом. Перед экспериментом все участники стабильно в течение месяца принимали антиэпилептические препараты, включая клобазам. Во время исследования, пациенты, принимали пероральный раствор КБД (GWP42003-P) в дозировке 20 мг/кг/день после приема клобазамом последовательно в течение 21 дня. У 75% пациентов в группе, принимавшей КБД и у 50% в группе, принимавшей плацебо, не проявились обычные побочные явления (диарея, тошнота, рвота, головокружения, слабость, дерматит). Результаты показали, что все пациенты снизили поддерживающую дозу КБД на 10% в день.

Восемнадцать участников, которые завершили испытания NCT02565108 были приглашены для участия в независимом расширенном испытании NCT02564952. Данное испытание проводилось с целью определения безопасности использования КБД. Изначально, все участники получали 20 мг/кг/день КБД, после чего дозу либо снижали, либо увеличивали до 30 мг/кг/день. Все участники во время испытаний продолжали получать клобазам. Помимо клобазамом, участники могли принимать не более двух стандартных антиэпилептических препаратов. Только 7 участников из 18 дошли до конца испытаний, у 11,1% были серьезные побочные явления (эпилептический статус, припадки, аномальный уровень аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы). У 94,44% пациентов были средние побочные явления (диарея, рвота, головокружения, гипернатриемия, судороги, сонливость, раздражительность, респираторная инфекция дыхательных путей). Высокий процент побочных явлений при совместном приеме КБД и клобазамом свидетельствует о возможной небезопасности такого приема в течение более продолжительного периода времени.

Клинические испытания первой фазы NCT02695537 и NCT0270042 нацелены на оценку в течение длительного периода безопасности и восприимчивости к принимаемому оральному раствору КБД (Эпидиолекс — Epidiolex) в различных дозах: от 5 мг/кг/день до 25 мг/кг/день с дополнительной титрацией в некоторых случаях до 50 мг/кг/день. К участию в данных клинических испытаниях привлекли 100 пациентов с резистентной эпилепсией. Клиническое испытание NCT02695537 проводилось с пациентами в возрасте от 1 до 18 лет, а NCT02700412 — в возрасте от 17 до 99 лет. Анализировалось возможное взаимодействие КБД с антиэпилептическими препаратами у 39 взрослых и 42 детей. Анализ проводился с целью выявления неоднородных изменений как в дозе КБД, так и других антиэпи-

лептических препаратов. В двух собранных группах (детей и взрослых) результаты показали, что при линейном увеличении дозы КБД, происходило линейное увеличение в уровнях сыворотки топирама-та, руфинамида и N-десметилклобазама (N-CLB) и линейное уменьшение уровня клобазама. Тем не менее не наблюдалось значительных изменений в уровнях других антиэпилептических препаратов (вальпроата, леветирацетама, фенобарбитала, клоназепама, фенитоина, ламотригина, окскарбазепина, этосуксимида, вигабатрина, эзогабина (ретигабина), прегабалина, перампанела и лакосамида). У 6 взрослых и 8 детей наблюдался седативный эффект. Совместный прием вальпроата и КБД привел к высоким уровням аланин- и аспараттрансферазы. Проверка печёночной функции выявила у 4 детей повышенное в три раза превышающее нормальный предел повреждение печени (дети прервали участие в эксперименте), а у 8 взрослых было выявлено повреждение, превышающее нормальный предел в два раза. Данные взрослые прервали прием вальпроата.

В другом исследовании и клиническом испытании (NCT02224690) были выявлены сонливость и высокий уровень трансаминазы, когда пациенты стали принимать совместно КБД и клобазам. В заключении, результаты, полученные учеными, показали, что КБД безопасен для приема совместно с антиэпилептическими препаратами за исключением вальпроата, ввиду того, что у пациентов наблюдались серьезные повреждения печени. Скорее всего это происходило из-за того, что КБД усиливал токсичные свойства вальпроата. Было также отмечено взаимодействие КБД с клобазамом. Поскольку оба препарата усваиваются цитохромным P450 путем, их взаимодействие может часто индуцировать высокие уровни N-десметилклобазама в плазме. Поэтому очень важно осуществлять мониторинг взаимодействия этих двух препаратов. Однако, возникающие отрицательные эффекты не являются серьезными, а совместный прием КБД и клобазама может считаться безопасным, особенно для детей с рефракторной эпилепсией. Часть полученных результатов из исследований NCT02695537 и NCT02700412 была описана Жафларски (*Szaflarski, J.P.; Bebin, E.M.; Comi, A.M.; Patel, A.D.; Joshi, C.; Checketts, D.; Beal, J.C.; Laux, L.C.; De Boer, L.M.; Wong, M.H. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. Epilepsia 2018, 59, 1540–1548*). (Долгосрочная безопасность и воздействие каннабидиола на детей и взрослых с резистентной эпилепсией: результаты программы расширенного доступа) Результаты испытаний показали эффективность и безопасность Эпидиолекса (Epidiolex) у 72 детей и 60 взрослых. Полученные результаты показали среднее уменьшение количества припадков всех типов на 12 неделю эксперимента у 63,6% пациентов. Снижение было стабильным. Фактически между 12, 24 и 48 неделями не наблюдалось больших отличий. Тяжесть припадков, оцениваемая по шкале Чалфонта (Chalfont Seizure Severity Scale, CSSS) составила 39,3 на 12 неделю по сравнению с показанием базовой линии на уровне 80,7. и показания оставались стабильными как в период с 12 по 24 неделю, так и с 24 по 48. Анализ антиэпилептического профиля указывает на значительное улучшение в части тяжести и наличия побочных явлений по сравнению с базовой линией и 12 недель с последующей стабильностью в период 12-24 и 24-48 недели. Результаты исследования показали значительное улучшение в профиле побочных явлений, в тяжести кризисов и уменьшении частоты припадков уже на 12 неделю и улучшения, которые затем поддерживались вплоть до 48-ой недели эксперимента.

Клиническое испытание 2 фазы NCT02987114 — это однозадачное исследование N-десметилклобазама (N-CLB), в котором участвовало 16 детей в возрасте от 2 до 15 лет, страдающих стойкой эпилепсией. Целью данного испытания была оценка переносимости и эффективности перорального раствора PTL101 (желатиновые матричные зеленые шарики, содержащие КБД) как вспомогательного средства в лечении стойкой эпилепсии у детей. Все участники эксперимента должны были стабилизировать прием антиэпилептических препаратов за 4 недели до его начала. Данное клиническое испытание включило в себя наблюдение в течение 4 недель за клиническими параметрами и в течение 13 недель за лечением с применением КБД в дозах от 25 мг/кг/день до максимальной дозы в 450 мг/кг. Затем за пациентами продолжали наблюдать в течение 2 недель. Результаты данного исследования пока еще не доступны.

Результаты, полученные от всех завершенных испытаний, показывают, что КБД является безопасным веществом при его приеме совместно со стандартными антиэпилептическими препаратами.

Существуют некоторые опасения относительно совместного приема КБД с вальпроатом и клобазамом. В частности, несколько исследований показали, то совместный прием КБД и вальпроата приводит к снижению функции печени в связи с увеличением трансаминазы. Это изменение является обратимым и не приводит к устойчивому повреждению печени. Фармакокинетические исследования показали, что КБД, при совместном приеме с клобазамом, отвечает за увеличение метаболитов бензодиазепина в плазме. Результаты всех испытаний, в которых оценивалась эффективность КБД, свидетельствуют о его способности уменьшать частоту припадков.

5.2. Клинические испытания, одобренные местными комитетами по этике

В этой части обзора предоставлены результаты клинических испытаний, опубликованные в пери-одических журналах. Большинство из работ описывают результаты, полученные в течение длительного периода лечения с применением КБД, и предоставляют важные данные об эффективности препарата. Помимо этого предоставлены также детализированные данные о стандартных антиэпилептических препаратах, принимаемых совместно с КБД.

Исследование, проведенное Geoffrey и его командой (Geoffrey, A.L.; Pollack, S.F.; Bruno, P.L.; Thiele, E.A. *Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Взаимодействию между препаратами клобазам и каннабидиол при лечении рефракторной эпилепсии у детей. Epilepsia 2015, 56, 1246–1251*). Исследование было одобрено Советом Институционального Анализа Массачусетского Центрального Госпиталя (Massachusetts General Hospital) и оценивало взаимодействие КБД и клобазамом. Целью исследования была оценка возможного взаимодействия КБД и клобазамом, эффективности, безопасности и фармакокинетики данного взаимодействия. К исследованию были привлечены 13 пациентов (от 4 до 19 лет) с рефрактерной эпилепсией, которых лечили с помощью клобазамом. Пациенты начали принимать КБД в дозировке 5 мг/кг/день, а затем увеличивать дозу на 5 мг/кг/день до 25 мг/кг/день в течение 8 недель. Клобазам принимался ежедневно в стабильной дозе 0.5 мг/кг, которую затем постепенно уменьшали, если наблюдались побочные явления. Содержание КБД, клобазамом и N-CLB в плазме измерялись на 4-й и затем на 8-й неделе. Результаты исследования эффективности показали снижение частоты судорог на 50% у 9 пациентов из 13. У двоих пациентов, однако, было увеличение частоты судорог в течение периода лечения, поэтому доза клобазамом была снижена. Были зафиксированы увеличения уровней клобазамом, КБД и их метаболитов в плазме. Уже на 4 неделю эксперимента, значение уровней клобазамом увеличилось в диапазоне от 60–80%, в то время как значение N-CBL увеличилось на 300–500%. Результаты исследования безопасности показали, что у 77% пациентов были зафиксированы побочные явления в виде сонливости (у 6 человек), атаксии (у 2 человек), раздражительности (у 2 человек), прерывистый сон (у 1 человека), затруднение мочеиспускания (у 1 человека), тремор (у 1 человека) и потеря аппетита (у 1 человека). После подбора дозы клобазамом все побочные явления были устранены. Таким образом, результаты показали, что между КБД и клобазамом происходит взаимодействие, и что КБД влияет на уровень N-CLB в плазме больше чем на уровень клобазамом.

Эффективность взаимодействия между КБД и клобазамом также можно увидеть в работе Rogari. Это исследование было одобрено Советом Институционального Анализа Вандерbiltского Университета (Vanderbilt University). В этом ретроспективном исследовании была поставлена цель определить эффективность КБД как отдельно принимаемого препарата, так и принимаемого вместе с клобазамом. В исследовании участвовали 209 детей младше 19 лет, страдающих эпилепсией. Продолжительность приема отдельно КБД составила 1.1 год, КБД и клобазамом — 1,3 года и отдельно клобазамом — 2.5 лет. Уменьшение количества принимаемых антиэпилептических препаратов наблюдалось у 21% пациентов в группе, принимавшей КБД, у 26% пациентов в группе, принимавшей КБД + кло-базам, и у 18% пациентов в группе, принимавшей только клобазамом. Отсутствие припадков было у 14% пациентов группы, принимавшей КБД, у 9% пациентов группы, принимавшей КБД + клобазам, и у 11% пациентов группы, принимавшей только клобазамом. Результаты, опубликованные авторами, также показали снижение кризисов более чем на 50% у 33% пациентов группы, принимавшей КБД, у 44% пациентов группы, принимавшей КБД + клобазам, и у 38% пациентов группы, принимавших только кло-

базам. Также наблюдалось, что среди пациентов основным синдромом во всех группах был синдром Леннокса-Гасто и у группы, принимавшей КБД уровень отклика организма на препарат составил 58%, у группы, принимавшей КБД + клобазам — 52%, и у группы, принимавшей клобазам — 40%. Седа-тивный эффект явился наиболее распространенным побочным явлением у 36% пациентов из группы, принимавшей КБД, у 7% пациентов из группы, принимавшей КБД + клобазам, и у 0% пациентов из группы, принимавшей клобазам.

Результаты данного ретроспективного исследования показывают, что КБД полезен при лечении рефрактерной эпилепсии со свойствами, которые нельзя отнести к его взаимодействию с клобазамом или повышенным уровнем его активного метаболита.

Моррисон провел фармакокинетическое исследование, которое оценивало возможное взаимодействие КБД (Epidiolex) с клобазамом, стирипентолом и вальпроатом (Morrison, G.; Crockett, J.; Blakey, G.; Sommerville, K. A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2019. Независимое фармакокинетическое испытание с целью исследования возможного взаимодействия между каннабидиолом и клобазамом, стирипентолом или вальпроатом). Это исследование было одобрено Независимым Комитетом по Этике Фонда Этической Оценки Биомедицинских Исследований г. Ассен, Нидерланды. Для проведения 1 фазы этого открытого исследования были привлечены 78 здоровых участников. Первичной целью было оценить взаимодействие многократного приема КБД (выступающего в качестве «злоумышленника») с антиэпилептическими препаратами (выступающими в качестве «жертвы») при их установившихся концентрациях в плазме: клобазам (и его активный метаболит, N-десметилклобазам); стирипентол и вальпроат (и его возможный гепатотоксичный метаболит, 4-ene-VPA). Также была проведена оценка взаимодействия КБД («жертвы») и его метаболитов 7-OH-CBD и 7-COOH-CBD в установившихся концентрациях в плазме с различными дозами клобазам, стирипентола или вальпроата («злоумышленников»). КБД принимался по 750 мг два раза в день, клобазам по 10 мг/кг/день, стирипентол по 750 мг и вальпроат по 750 мг два раза в день. Результаты показали значительное взаимодействие между КБД и клобазамом. Когда клобазам был использован как препарат-жертва, наблюдалось значительное увеличение его метаболита (N-CLB). Это увеличение связано с ингибированием CYP2C19. В добавок, концентрация активного метаболита 7-OH-CBD увеличилась, когда КБД совместно принимался с клобазамом. Количество стирипентола при установившихся концентрациях в плазме увеличилось на 28%, и на 50%, после приема КБД. Увеличение на 50% концентрации стирипентола возможно было связано с ингибированием CYP2C19 каннабидиолом. Напротив, совместный прием стирипентола с КБД не привел к увеличению концентраций КБД, но привел к увеличению на 29% 7-OH-CBD и на 13% 7-COOH-CBD. Взаимодействие КБД и вальпроата не повлияло на фармакокинетику двух препаратов. Что касается исследования безопасности, 6 участников покинули эксперимент из-за побочных явлений: трое, когда клобазам был добавлен к принимаемому в неизменной концентрации КБД и трое, когда к нему был добавлен вальпроат. Умеренные побочные явления наблюдались у 8 участников. Полученные результаты авторами исследования показали умеренную степень переносимости при совместном приеме препаратов. Более того, было отмечено двунаправленное взаимодействие между клобазамом и КБД, когда они принимались совместно.

Другое исследование с целью оценки эффективности перорального раствора КБД (GWP42003-P), в качестве препарата при лечении резистентной эпилепсии у пациентов с КТС (Комплекс Туберозного Склероза) было проведено Хессом (Hess, E.J.; Moody, K.A.; Ge rey, A.L.; Pollack, S.F.; Skirvin, L.A.; Bruno, P.L.; Paolini, J.L.; Thiele, E.A. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2016, 57, 1617–1624. Каннабидиол как новый метод лечения резистентной эпилепсии при комплексе туберозного склероза). Исследование было одобрено Советом Институционального Анализа Массачусетского Центрального Госпиталя и FDA — Управлением США по контролю за продуктами и лекарствами. Из привлеченных к исследованию 56 пациентов, только 18 из них в возрасте от 2 до 31 года участвовали в исследовании до конца, поскольку у них был КТС. Во время набора в программу, пациенты принимали от одного до семи антиэпилептических препаратов, таких как лакосамид (14 пациентов), клобазам (10 пациентов), леветирацетам (7 пациен-

тов), ламотригин (5 пациентов), вальпроевая кислота (3 пациента) и руфинамид (3 пациента). Лечение началось с приемом КБД в дозах по 5 мг/кг/день. Эта доза увеличивалась по 5 мг/кг/день каждую неделю до максимальной дозы в 50 мг/кг/день, которая поддерживалась в течение 12 месяцев. После третьего месяца лечения, дозы КБД и антиэпилептических препаратов были изменены с целью контроля над припадками. 15 пациентов довели дозировку до 25 мг/кг/день КБД, в то время как 5 — до 50 мг/кг/день. И при этих дозировках ни у кого не возникало побочных явлений в связи с приемом КБД. У 6 пациентов дозировка КБД была снижена для того, чтобы облегчить побочные явления и взаимодействие с принимаемыми совместно антиэпилептическими препаратами. У 66,7% пациентов наблюдались такие побочные явления как головокружения, атаксия и диарея. После трех месяцев лечения у 4 пациентов наблюдалось снижение частоты припадков на 80%, а один пациент и вовсе избавился от припадков на весь период проведения эксперимента, т.е. до 12 месяца. Результаты также показали, что по прошествии трех месяцев у пациентов, которые принимали совместно с клоба-замом КБД, процент отклика организма на антиэпилептическое лекарство возрос до 58,3% с 33,3%. Принимая во внимания результаты исследования, которые были предоставлены автором, КБД можно считать надежным и безопасным методом лечения рефрактерной эпилепсии у людей с комплексом туберозного склероза.

Пять пациентов, привлеченных в данное исследование, были включены в другое межклиническое исследование расширенного доступа, проводимое Девински (*Devinsky, O.; Marsh, E.; Friedman, D.; Thiele, E.; Laux, L.; Sullivan, J.; Miller, I.; Flamini, R.; Wilfong, A.; Filloux, F. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurol. 2016, 15, 270–278, Применение каннабидиола при лечении резистентной эпилепсии: открытое интервенционное испытание*). Исследование проводилось в 11 центрах в США. Целью исследования была оценка безопасности, переносимости и эффективности КБД (Epidiolex) при его приеме детьми и подростками с тяжелой формой стойкой резистентной эпилепсии (терапия проводилась в основном с пациентами с синдромом Драве и Леннокса-Гасто). Данное исследование было одобрено советами институционального анализа в местах его проведения. КБД принимался как дополнительное средство к антиэпилептическим препаратам. Для испытания были набраны 214 пациентов в возрасте от 1 до 30 лет. Далее в течение 12 недель проводился мониторинг 162 пациентов, после того, как они приняли первую дозу КБД. Эта группа наблюдалась с целью анализа безопасности и переносимости КБД. 137 пациентов (64%) были включены в анализ эффективности.

Все пациенты начали лечение с приема КБД в начальной дозе от 2–5 мг/кг/день с ежедневным ее увеличением до 50 мг/кг/день в течение 12 недель. Так, в группе, где исследовалась безопасность приема КБД, у 30% наблюдались серьезные побочные явления. Серьезные побочные явления, связанные с проводимой терапией, такие как эпистатус, диарея, пневмония и потеря веса, были зафиксированы у 20 участников. Напротив, у 79% участников каких-либо серьезных побочных явлений, таких как ухудшение аппетита, усталость, сонливость, диарея, судороги, летаргия, эпистатус, не наблюдались. После 12 недель лечения результаты показали среднемесячное уменьшение двигательных конвульсий на 36.5%.

У 32 пациентов с синдромом Драве, лечение привело к среднемесячному снижению судорог на 49%, у 16 пациентов такое снижение было на 50%. У пациентов с синдромом Леннокса-Гасто (30 человек) среднее уменьшение частоты конвульсий составило 36,8%. Результаты, полученные в результате исследования, показали, что КБД похоже способствует снижению частоты припадков, а также является безопасным, даже для пациентов с синдромом Драве и Леннокса-Гасто.

Другое исследование, проведенное Сандсом (*Sands, T.T.; Rahdari, S.; Oldham, M.S.; Nunes, E.C.; Tilton, N.; Cilio, M.R. Long-term safety, tolerability, and efficacy of cannabidiol in children with refractory epilepsy: results from an expanded access program in the US. Cns Drugs 2019. Долгосрочная безопасность, переносимость и эффективность каннабидиола при лечении детей с рефрактерной эпилепсией: результаты программы расширенного доступа в США*). Данное исследование было одобрено Комитетом по Этике Исследований Человека Детского Госпиталя UCSF Benioff. Пероральный раствор КБД (Epidiolex) принимался

совместно с другими антиэпилептическими препаратами 26-ю пациентами в возрасте от 1 до 17 лет. Дозы антиэпилептического препарата не должны были изменяться в течение четырех недель базового уровня (до начала лечения) и далее не должны были изменяться в течение первых трех месяцев терапии. КБД принимался в начальной дозе в 5 мг/кг ежедневно и последовательно, затем дозы увеличивали еженедельно по 5 мг/кг/день до максимальной дозы в 25 мг/кг/день. Продолжительность терапии составила от 4 до 53 месяцев. Забор крови пациентов проходил в базовый период, после 1-го, 2-го и 3-месяца и затем один раз в квартал. В течение всего периода терапии проводился мониторинг частоты припадков и побочных явлений. Главным результатом проведенного исследования была эффективность КБД, проявленная в снижении более чем на 50% частоты двигательных конвульсий. 15 из 26 пациентов прекратили лечение: один по причине эпилептического статуса, один из-за серьезной потери веса, остальные из-за отсутствия признаков эффективного воздействия. Однако, у 6 пациентов наблюдались серьезные побочные явления (у 3 — эпилептический статус, у 2 — кататония, и у 1 — гипоальбуминемия. У 26 пациентов серьезных побочных явлений не наблюдалось. Наблюдалось лишь ослабление аппетита (у 10 участников), диарея (у 9 участников) и потеря веса (у 8 участников). Тем, у кого началась стремительная потеря веса, дозировки КБД были снижены. Изменения в концентрациях антиэпилептических препаратов наблюдались у 4 пациентов. У троих было увеличение концентрации клобазама, у одного — фенобарбитала. У трех пациентов наблюдалось повышение уровней аминотрансферазы и аланинотрансферазы, когда КБД принимался совместно с вальпроатом. Снижение частоты припадков более чем на 50% было вновь выявлено у 38,4% пациентов после трех месяцев лечения, у 56,7% — после 6 месяцев, у 42,3% — после 9 месяцев, у 38,4% — после 12 месяцев, у 42,3% — после 18 месяцев и у 34,6% — после 24 месяцев. В завершении, после 24 месяцев лечения из 26 участников только девять продолжили принимать КБД в качестве дополнительной лечебной терапии. Из них у 7 наблюдалось 50% снижение частоты двигательного кризиса, и далее трое совсем избавились от припадков. Только у 7 из оставшихся в программе участников частота припадков снизилась более чем на 50% после 36 месяцев приема КБД. Результаты, предоставленные авторами исследования, показали, что долгосрочный прием КБД приводит к значительному клиническому снижению частоты припадков и имеет низкий уровень серьезных побочных явлений. Стоит отметить, что из-за того, что большинство участников вышли из программы приема КБД вскоре после нескольких месяцев лечения, уровень неблагоприятных эффектов может быть недооценен.

Используя ту же формулу КБД (Epidiolex) и те же дозы, Каплан и его команда (Kaplan, E.H.; O_ermann, E.A.; Sievers, J.W.; Comi, A.M. *Cannabidiol treatment for refractory seizures in Sturge-Weber syndrome. Pediatric Neurol.* 2017, *Лечение с применением каннабидиола рефрактерных припадков у пациентов с синдромом Стерджа-Вебера.* 71, 18–23.e12) провели исследование, которое было одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами, США. В исследовании применялся Epidiolex в лечении рефрактерной эпилепсии у детей с синдромом Стерджа-Вебера. Для исследования были привлечены 5 пациентов в возрасте от 1 до 45 лет. Переносимость к максимальной дозе в 25 мг/кг/день смогли показать только два пациента, три — к 20 мг/кг/день. Три пациента прекратили участие в исследовании из-за отсутствия показателей эффективности (38 неделя и 9 неделя), а один — из-за временного увеличения количества припадков при титровании дозы. Данный пациент затем вернулся в программу. Три участника продолжили прием КБД в течение более одного года. У всех участников наблюдалось хотя бы одно побочное явление, такое как припадки, проблемы с поведением, увеличенная аспаратаминотрансфераза или усталость. Все кратковременные побочные явления исчезли после корректировки дозировок антиэпилептических препаратов или КБД. У двух участников наблюдалось снижение количества припадков более чем на 50% на 14 неделе и у трех пациентов усиление мозговой функции обоих полушарий. Как показывают результаты исследования, КБД хорошо переносится пациентами и является реальным кандидатом в качестве дополнительной терапии при лечении больных с синдромом Стерджа-Вебера.

Розенберг, принадлежащий той же исследовательской группе Девински, продолжил исследование по оценке качества жизни при детской эпилепсии до и после приема КБД (Epidiolex). Исследование было одобрено советом институциональной этики Лангонского Медицинского центра (Longone Medical Center). Для проведения исследования были привлечены пациенты в возрасте от 1 до 30 лет

со стойкой резистентной эпилепсией. Вместе с принимаемыми стандартными антиэпилептическими препаратами, пациентам давали 50 мг/кг/день КБД в течение 12 недель. После 12-ти недельного лечения с приемом КБД, среднемесячная частота припадков составила 13.9, а изменение по сравнению с базовой линией (начало эксперимента) — 39,4%. Кроме того, результаты показали улучшение на 8.2 ± 9.9 пунктов шкалы оценки качества жизни.

Та же группа ученых под руководством Девински провела исследование по оценке безопасности и эффективности долгосрочного приема КБД пациентами, страдающими с раннего возраста заболеваниями, связанными с расстройством CDK15, синдромом Айкарди (Aicardi), Дуза, дублированным синдромом (Dup15q) и связанными с ними тяжелыми формами эпилепсии. Исследование было одобрено Советами Институционального Анализа во всех местах проведения эксперимента. Было отобрано 55 пациентов в возрасте от 1 до 30 лет (55 были включены в группу, в которой проверялась безопасность препарата, 50 — в группу, где проверялась его эффективность). Пациенты принимали фармацевтический препарат высокоочищенного КБД (Epidiolex). Лечение проходило в течение 144 недель с приемом Epidiolex в начальной дозе 5 мг/кг/день совместно с антиэпилептическими препаратами. В течение эксперимента доза увеличивалась на 2–10 мг/кг/день раз в две недели, но не более чем до 50 мг/кг/день. Исследование эффективности показало, что среднемесячный процент частоты конвульсий у всех пациентов снизился по сравнению с базовым уровнем на 51,4% к 12 неделе, на 59,1% к 48 неделе, таким образом, значительных изменений между 12 и 48 неделями не наблюдалось. Исследование безопасности КБД показало, что из 55 участников, 10 покинули эксперимент к 48 неделе, включая пятерых к 12 неделе, 4 (из-за отсутствия динамики в показателях эффективности) и один из-за побочных явлений к 48 неделе. 15 участников (27%) покинули эксперимент к 144 неделе. Смертельных исходов зафиксировано не было. Наблюдались такие серьезные побочные явления как конвульсии (9%), эпилептический статус (9%) и респираторная инфекция (5%).

В тоже время были наблюдаемы следующие побочные явления: диарея (29%), сонливость (22%), усталость (22%). Полученные результаты демонстрируют безопасность и переносимость к КБД при долгосрочном его использовании, а также снижение частоты припадков при исследуемых в эксперименте заболеваниях.

Чен и его команда (Chen, K.A.; Farrar, M.; Cardamone, M.; Gill, D.; Smith, R.; Cowell, C.T.; Truong, L.; Lawson, J.A. *Cannabidiol for treating drug-resistant epilepsy in children: the New SouthWales experience. Med. J. Aust. 2018, 209, 217–221. Каннабидиол для лечения резистентной эпилепсии у детей: новый опыт Южного Уэльса*) провели независимое исследование, которое было нацелено на оценку переносимости и безопасности КБД (Epidiolex) в лечении резистентной эпилепсии у детей. Комитет по Этике Исследований Человека Сиднейского Госпиталя одобрил протокол для проведения данного исследования. Для участия в исследовании были привлечены дети (40 детей в среднем возрасте 8,5 лет) с резистентной эпилепсией и неисчисляемыми ежедневными припадками при фокальной/мультифокальной эпилепсии, эпилептической энцефалопатии, синдромами Вебера и Леннокса-Гасто. КБД в дозе 5 мг/кг/день принимался пациентами совместно со стандартными антиэпилептическими препаратами в течение 12 недель. Изначальная доза увеличивалась еженедельно на 5 мг/кг/день до максимальной в 25 мг/кг/день. В течение лечения пять детей покинули эксперимент: двое из-за увеличившейся частоты припадков, один — из-за того, что у него начала проявляться значительная сонливость, один — из-за респираторной депрессии и один — из-за повышения уровня трансаминазы. Серьезные побочные явления возникли у 15 пациентов: увеличение частоты припадков из-за применяемой терапии (у 8 пациентов), интеркуррентное заболевание (у 5 пациентов), печеночная дисфункция (у всех пациентов), гиперлипидимия (у всех пациентов), сильная сонливость с анорексией и респираторной депрессией (у одного пациента). У двоих пациентов при увеличении дозы КБД до 10 мг/кг/день и 20 мг/кг/день проявились серьезные побочные явления, связанные с применением терапии — повышение уровня фенитоина. Одновременно с этим, такое побочное явление как гиперсомния, связанная с применением терапии была выявлена у 15 пациентов (у 10 она спонтанно прекратилась), желудочно-кишечные заболевания (тошнота, рвота, диарея) — у 9 пациентов, сонливость — у 13 и увеличение количества припадков у 2 пациентов.

Однако, у 12 детей наблюдалось улучшение общего состояния здоровья. Результаты исследования показали, что прием Epidiolex может быть полезным дополнением к терапии с использованием стандартных антиэпилептических препаратов. Важно принимать во внимание наличие отрицательных эффектов, связанное с возможным взаимодействием между КБД и антиэпилептическими препаратами.

Жафларски и его команда провели открытое с обширным доступом исследование в 25 центрах лечения эпилепсии в США, которое было одобрено советом институционального анализа в каждом из таких центров. Целью исследования была оценка безопасности и эффективности Epidiolex как вспомогательного средства при лечении с применением стандартных антиэпилептических средств пациентов с различными видами резистентных эпилепсий. Для данного исследования были привлечены 607 пациентов в среднем возрасте 13 лет. Все участники были вовлечены в исследование безопасности КБД, 508 — в исследование его эффективности. Лечение включило в себя четырехнедельный базовый период, за которым следовал период лечения в 96 недель. Во время терапии пациенты получали Epidiolex в начальной дозе 2–10 мг/кг в день с последующим увеличением до максимальной дозы 22–50 мг/кг в день. Программу исследования покинули 146 пациентов из группы, по которой проводился анализ эффективности (15% вышли из программы ввиду недостаточности показателей эффективности, 5% — из-за побочных явлений) и 136 пациентов из группы, по которой проводился анализ безопасности (15% вышли из программы ввиду недостаточного показателя эффективности, 4% — из-за побочных явлений). Серьезные побочные явления наблюдались у 33% (у 9% пациентов — конвульсии, у 7% — эпилептический статус, у 5% — пневмония и у 3% — рвота). Средние побочные явления обнаружались у 88% пациентов (диарея — у 29%, сонливость — у 22%, судороги — у 17%). Уже после 12 недели лечения среднемесячная частота эпилептических конвульсий уменьшилась на 51%, а общее число приступов сократилось на 48%. Данные изменения были стабильными в течение 96 недель терапии. В период между 12 и 96-ой неделей доза КБД составила 25 мг/кг в день, 55% пациентов в последствии снизили дозировку препарата. Половина пациентов снизила прием основных антиэпилептических препаратов клобазама и вальпроата относительно базовой линии. Те, кто принимал совместно с Epidiolex левитирацетам, дозировку не менял. Данные, полученные благодаря проведенному исследованию, показали, что КБД может приниматься как эффективное дополнительное к основным терапевтическим препаратам средство в лечении резистентной эпилепсии в течение длительного периода.

Очень большой интерес в проведенных исследовательских работах представляют собой фармакокинетические данные о взаимодействии КБД с обычными антиэпилептическими препаратами. Взаимодействие данных препаратов представляет собой сложный процесс, и он связан с индивидуальными метаболитами препаратов и возможными метаболическими путями, по которым протекает сам процесс. А именно, исследование, проведенное Джеффри (*Geffrey, A.L.; Pollack, S.F.; Bruno, P.L.; Thiele, E.A. Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Взаимодействие между клобазамом и каннабидиолом у детей с рефрактерной эпилепсией, Epilepsia 2015, 56, 1246–1251*), показало, что между КБД и клобазамом, которые принимаются совместно в лечении эпилепсии, происходит двустороннее взаимодействие. Таким образом, клобазам влияет на увеличение уровня сыворотки в метаболите КБД (7-ОН-CBD) и, наоборот, КБД влияет на увеличение концентрации метаболита клобазама (N-CLB). Подобные взаимодействия объясняют то, как КБД при взаимодействии с клобазамом повышает уровень своего метаболита в плазме. В отличие от того, как КБД взаимодействует с клобазамом, в случае с вальпроатом и стирипентолом он не влияет на их фармакокинетику, когда принимается совместно с данными антиэпилептическими средствами. Более того, стирипентол влияет лишь немного на количества КБД метаболита (7-ОН-CBD 7-COON-CBD), в то время как вальпроат влияет на небольшое увеличение 7-ОН-CBD. Механизмы взаимодействия пока еще полностью не изучены, но они не производят каких-либо серьезных эффектов. Таким образом, КБД показывает хорошие характеристики безопасности и поэтому нет необходимости прерывать терапию, если при приеме КБД принимаются и эти два препарата. Модуляции дозровок этих антиэпилептических препаратов будет достаточно для нивелирования отрицательных эффектов.

В заключении нужно сказать, что результаты этих исследований показывают, что прием КБД в качестве дополнительного препарата при приеме стандартных антиэпилептических средств в течение

длительного периода приводит к клинически значительному снижению частоты конвульсивных и общего количества припадков при различного рода эпилепсиях. Более того, в результате приема КБД наблюдается общее улучшение качества жизни пациентов.

6. Выводы

КБД является тем веществом, которое в настоящее время всесторонне исследуют на его потенциальную эффективность в лечении эпилепсии. В данном обзоре была предоставлена информация о проведенных исследованиях, в которых принимали участие младенцы, дети и подростки, страдающие резистентными к стандартным антиэпилептическим препаратам эпилепсиями.

К настоящему моменту, имеющиеся доступные данные показывают, что прием КБД совместно со стандартными антиэпилептическими препаратами приводит лишь к незначительным побочным явлениям, которые могут быть устранены путем изменения дозировки либо КБД, либо антиэпилептических препаратов. В данном контексте, особое внимание стоит уделить совместному приему КБД с вальпроатом и клобазамом. В частности, при совместном приеме КБД и вальпроата у пациентов наблюдалась дисфункция печени, поэтому необходимо следить за уровнем сыворотки данных веществ и их метаболитов. Что касается клобазамы, когда КБД принимался совместно с данным препаратом, он вызывал увеличение его метаболитов. Поскольку имеющиеся побочные явления не являются серьезными, прием КБД и клобазамы можно считать безопасным.

Доступные результаты также выделяют эффективность КБД как вспомогательного средства при приеме стандартных антиэпилептических средств. Механизм взаимодействия КБД с другими антиэпилептическими средствами пока еще мало изучен, поскольку многие метаболические пути, по которым протекает процесс, еще не изучены. Также еще не изучены многие цели, на которые ориентирован КБД в своей борьбе с эпилепсией. Однако уже те данные, которые мы имеем на сегодняшний день, говорят за то, чтобы КБД принимался совместно с известными антиэпилептическими препаратами.