

Применение каннабидиола в лечении тревожности: короткий обзор результатов доклинических и клинических исследований

Аннотация: в настоящее время нет одобренных фармакотерапий, применяемых при лечении зависимости от кокаина и других психостимулирующих наркотиков. Результаты некоторых исследований пока-зали, что каннабидиол (КБД) может стать одним из эффективных средств при лечении наркотической за-висимости. Ниже вы найдете описания многочисленных доклинических исследований и экспериментов, проводимых с лабораторными грызунами и участием людей в области применения КБД и его влияния на действие стимулирующих наркотических веществ, в частности кокаина и метамfetамина. В том чис-ле будут рассматриваются вероятные механизмы, которые лежат в основе терапевтического потенциала КБД при лечении заболеваний, связанных с употреблением стимулирующих препаратов. КБД понижа-ет токсическое воздействие и силу припадков, связанных с употреблением кокаина, поведенческую повышенную чувствительность, вызываемую метамfetаминами, мотивацию к самостоятельному приему кокаина и метамfetамина, тягу к повторному приему кокаина, вызванному жизненной обстановкой и стрессом, а также метамfetамина, принимаемого с целью поиска новых ощущений. КБД также делает возможным устранение вызванных употреблением амfetамина факторов возврата к повторному употре-блению наркотических препаратов, тормозит действие таких факторов после употребления кокаина, а в случае употребления метамfetамина, такие факторы устраняет. Исследования показывают, что КБД может ослабить побочные эффекты, связанные с употреблением крэка: симптомы, возникающие при абстиненции, сильную тягу, импульсивность и паранойю. Потенциальные механизмы, входящие в защит-ные функции КБД в части снижения зависимости от приема психостимулирующих наркотиков, включают в себя: предотвращение нейроадаптации, вызванной приемом наркотического средства (изменения в нейромедиаторах и во внутриклеточных сигнализирующих путях), уничтожение aberrантных воспомина-ний, вызванных приемом наркотиков, восстановление когнитивного дефицита, вызванного психостимуля-торами и ослабление психических расстройств, связанных с употреблением психостимуляторов.

Ключевые слова: каннабиноиды; каннабис; CBD; клинические испытания; психическое заболевание

Вступление

Тревожное расстройство является наиболее распространенным психическим расстройством в мире и ложится огромным экономическим бременем на общество и государство. Тревожность ха-рактеризуется обостренным чувством приближения возможных угроз и сопровождается избыточным страхом, который является эмоциональной реакцией на неизбежную угрозу. Постоянный страх и тре-вожность приводят к не способному к адаптации поведению, характеризующемуся беспокойством, и беспомощностью. Тревожность ассоциируется с паническими атаками, реакцией избегания и ощуще-нием болезненности, которые приводят к проблемам в отношениях, растущей безработице и повы-шенному риску суицида. Нейропсихиатрические тревожные расстройства включают в себя синдром генерализированной тревожности (СГТ), социальное расстройство тревожности (также известное как социофобия), специфическую фобию, паническое расстройство и агорафобию (боязнь открытого пространства). В Диагностическом и Статистическом Справочнике Психических расстройств обес-сивно-компульсивное расстройство (ОКР) и расстройство, связанное с посттравматическим стрессом (РПС) больше не классифицируются как расстройства тревожности, однако оба характеризуются, в том

числе, повышенной тревожностью и обладают схожей симптоматологией с тревожными расстройствами. Данные расстройства в основном являются хроническими и продолжительными, длящимися от 6 и более месяцев, а также характеризуются высокой степенью сопутствования другим расстройствам тревожности и психических расстройств.

В настоящее время к основным фармакологическим препаратам для лечения тревожных расстройств относят серотониновые абсорбирующие ингибиторы, серотониновые неэпинефрированные абсорбирующие ингибиторы, ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты, частичные антагонисты 5-гидрокситриптамина рецептора 1A (5-HT_{1A}) и бензодиазепины. Данные фармакотерапии оказывают побочные эффекты и показывают низкую эффективность (40–60% пациентов) и большинство пациентов не достигают полной ремиссии. Тревожные расстройства могут также лечиться с помощью когнитивно-поведенческой и когнитивно-познательной терапии, однако данные терапии могут дорого стоить и не всегда эффективны в определенных терапевтических контекстах. Таким образом существует сильная необходимость в разработке новых подходов в лечении тревожных расстройств. Каннабидиол (КБД), входящий в состав растения каннабис, обладает терапевтическим потенциалом для лечения многих нейropsychиатрических заболеваний.

Препарат Epidiolex® (99% КБД; 0,1% дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТГК)) был одобрен в нескольких странах для лечения эпилепсии и клинических испытаний для доказательства его применимости в лечении детской эпилепсии. Растущий интерес к терапевтическим свойствам КБД виден из большого количества систематических обзоров и мета-анализов, опубликованных в научной литературе за последние несколько лет, которые показывают его терапевтический потенциал. КБД хорошо переносим и эффективен при лечении социальной тревожности, что подтверждено исследованиями в моделях публичных выступлений. По результатам более ранних исследований можно судить о том, что КБД может быть эффективен при лечении шизофрении и болезни Паркинсона и возможно колита. Обзоры публикаций результатов доклинических исследований показывают, что КБД возможно способен уменьшать раковые опухоли, лечить алкогольную зависимость, снижать боли и действовать как противовоспалительное, анальгетическое, антидепрессантное, антидиабетическое вещество, как препарат для лечения заболевания Альцгеймера и других заболеваний.

Основной психоактивный компонент каннабиса, ТГК, в основном оказывает воздействие на каннабиноидный рецептор CB₁. Для сравнения, фармакологический профиль КБД очень отличается от ТГК и все еще полностью не изучен. Тем не менее, уже известно, что КБД взаимодействует с рецепторами центральной и периферийной нервной системы, которые отвечают за регулирование страха и тревожности. К таким рецепторам относятся серотониновый рецептор (5-HT_{1A}), CB₁ и CB₂ рецепторы, ваниллоидный рецептор 1 типа (TRPV1) и рецептор переходного потенциала. Считается, что КБД в малых и средних дозах оказывает на активацию 5-HT_{1A} рецепторов седативный эффект. В то время как антагонизм TRPV1 поддается анксиолитическому эффекту более высоких доз КБД, анксиогенный эффект более высоких доз КБД включает в себя TRPV1 агонизм. Деятельность TRPV1 является уникальной для КБД и других каннабиноидов, таких как ТГК, которые не взаимодействуют с каналами данного рецептора.

Существует другой механизм, посредством которого КБД оказывает седативный эффект – действие эндогенного каннабиноидного анандамида в мозге. КБД усиливает активность каннабиноидного рецептора напрямую путем увеличения уровня эндоканнабиноидов, воздействуя на эндоканнабиноидный метаболизм. КБД обладает способностью ингибировать инзим жирнокислотной амидовой гидролазы, который метаболизирует анандамид, что приводит к повышению уровня анандамидов и косвенной активации рецептора CB₁. Считалось, что активация рецептора CB₁ позволяет КБД проявлять свои свойства по воздействию на укоренившийся страх. Эндоканнабиноидная проводимость является частью эндогенной седативной нейромодуляторной системы, таким образом ингибирование деятельности жирнокислотной амидовой гидролазы может стать тем самым путем, благодаря которому терапия с КБД позволит снизить симптомы тревожности.

После недавней декриминализации и легализации рекреационного и медицинского каннабиса в некоторых странах и юрисдикциях, количество употребляемого каннабиса возросло. КБД привлек к себе огромное внимание как потенциальный терапевтический препарат, являющийся безопасным, хо-рошо переносимым и практически не имеющим побочные эффекты. ВОЗ подтвердила, что результаты проведенных контролируемых и открытых исследований выявили хорошую переносимость и хороший профиль КБД. Некоторые исследования показали, что КБД нетоксичен, не приводит к изменениям в приеме пищи и каталепсии, не влияет на физиологические показатели, не изменяет психомоторную и психологическую функции. Помимо этого, прием КБД даже в концентрациях 1500 мг/день хорошо переносится людьми.

На данный момент не было выявлено признаков возникновения зависимости у людей, принимавших КБД. КБД не проявил себя как препарат, приводящий к одурманиванию, не относится к веществам, распространяемых на улицах; у принимавших КБД не возникало желаний «попробовать еще раз», потому что он «нравится» или оказывает «сильное» воздействие, КБД не оказывает негативное воздействие и не приводит к сонливости.

Доклинические исследования

Седативные свойства КБД были изучены в доклинических исследованиях с использованием поведенческих тестов и некоторых моделей испытаний на животных. Тесты на грызунах, в которых те должны были преодолевать усложненный лабиринт после систематического приема КБД, показали кривую зависимости реакции от дозировки КБД в форме колокола. Проведенные опыты показали, что КБД обладает седативными свойствами при малых и средних концентрациях, а при более высоких дозах оказывает анксиогенный эффект. Данные были позже подтверждены испытанием других моделей (врожденного страха и тревожного поведения), где грызуны в рамках проводимых тестов были помещены либо в лабиринт, либо в открытое пространство, либо в камеру с включенным и выключенным светом, либо в камеру с хищниками. КБД, особенно в тестах с лабиринтом, как у мышей, так и у крыс, проявил седативный эффект сравнимый с действием диазепама. Другие поведенческие тесты с участием крыс, включая тест по выработке условного рефлекса, закапывания шариков, непредсказуемого стресса, подвергания опасности перед хищником, тест социального взаимодействия – все они выявили, что КБД обладает седативными, антистрессовыми, антикомпульсивными свойствами.

Для изучения механизма воздействия седативных свойств КБД, на животных были использованы модели введения микро инъекций. Когда КБД вводили в определенные мозговые области, отвечающие за тревожность, включая центральное ядро и мозжечковую миндалину, а также серое тело, был обнаружен седативный эффект КБД. Антагонизм 5-НТ1А рецептора привел к ослаблению седативного эффекта, тем самым пропуская некоторые симптомы тревожности. Общие доклинические результаты подтверждают роль КБД в седативном процессе, однако стоит отметить, что большая часть доклинических испытаний проводилась с самцами животных, поэтому необходимо провести исследования и на самках.

Клинические исследования

Наблюдаемый седативный эффект КБД у животных, дал возможность направить в нужном направлении исследования с участием человека. Первые клинические исследования свойств КБД и его воздействия на тревожность были проведены в 1980-е года, когда было продемонстрировано, что КБД может ослабить анксиогенное и психоактивное воздействие ТГК на организм человека. С тех пор исследования с участием волонтеров, страдающих расстройством социальной тревожности, подтвердили, что КБД оказывает седативный эффект на организм человека. С целью изучения оказываемого КБД воздействия на тревожность в клинических исследованиях был проведен тест симуляции публичных выступлений. Как у здоровых волонтеров, так и у пациентов, имеющих расстройство социальной тревожности, при приеме ими КБД в дозах 400 мг/кг или 600 мг/кг было отмечено субъективное сни-

жение симптомов тревожности, а также снижение когнитивной заторможенности и дискомфорта при публичном выступлении. Нейровизуальные исследования приема КБД выявило изменение в кровяных потоках в определенных частях головного мозга, отвечающих за тревожность: мозжечковой миндалине, гипоталамусе, гиппокампе и поясной извилине головного мозга. К тому же, ретроспективные исследования выявили эффективность КБД в снижении симптомов тревожности у пациентов, страдающих расстройством тревожности и расстройством, связанным с посттравматическим стрессом. В рамках данных исследований изучались различные дозировки КБД (25-75 мг/день) и методы его приема (орально или рассасыванием) в составе различных психо- и фармакотерапий.

В настоящее время проводятся три клинических испытания, в которых исследуются свойства КБД как потенциального препарата для лечения расстройств тревожности. В одном испытании исследуется эффект, оказываемый приемом 300 мг КБД в день, орально, в течение 8 недель пациентами, страдающими фобическим расстройством. В приводящемся в настоящее время клиническом испытании 3 фазы исследуется эффект КБД в дозах от 200 до 800 мг в день, принимаемых в виде капсул для лечения расстройств социальной тревожности, панического расстройства и агорафобии. В открытом независимом исследовании 2 фазы в настоящий момент проводится изучение эффектов принимаемой под язык 1,0 мг тинктуры КБД (10 мг/л) три раза в день в течении 4 недель пациентами с диагнозом расстройства тревожности. Данные исследования очень важны, поскольку большинство работ по оценке воздействия КБД на тревожность проводились с участием здоровых волонтеров, а в исследованиях с участием пациентов, страдающих социальной тревожностью, принимавших лишь малые дозы, не использовались плацебо и не были установлены зависимости между реакцией на различные концентрации КБД в плазме и замерами симптомов тревожности. Последующие клинические испытания должны изучить действие КБД на другие виды расстройств тревожности, включая паническое расстройство, фобическое расстройство, а также состояния, связанные с посттравматическим стрессом и обсессивно-компульсивным расстройством.

Половые различия при тревожности и применимость КБД

Превалирующие уровни тревожности наблюдаются в большей мере у женщин чем у мужчин – практически в два раза и для обоих полов характерны различные симптомы. После полового созревания женщины более склонны к заболеванию расстройствами тревожности из-за половых гормонов и хромосом. У женщин обычно наблюдается повышенный уровень тяжести симптомов, наличие сразу нескольких расстройств, а также бремя заболевания. В части симптоматологии, женщинам более часто присущ соматический дискомфорт, сочувствие другому и разделение с ним его переживаний, а также нарушение настроения. Мужчинам больше присущи натянутые отношения, как результат чрезмерного беспокойства, повышенное чувство страха за социальные последствия, а также впадение в алкоголизм и употребление веществ. Однако симптоматология варьируется при различных расстройствах тревожности, на нее влияют факторы окружающей среды, и она зависит от зрелости, циклов менструальных фаз, хода беременности и менопаузы у женщин. Мужчины и женщины могут по-разному реагировать на психотропные препараты, поэтому важно понимать половые различия при наличии расстройств тревожности, для того, чтобы разработать более эффективные методы лечения мужчин и женщин.

ТГК проявляет себя по-разному при его употреблении животным и людьми разных полов. Половые различия наблюдались в фармакокинетике, фармакодинамике, субъективных эффектах, ответственности за употребление и терапевтическом потенциале ТГК. Таким образом, половые различия при приеме других, нацеленных на эндоканнабиноидную систему веществ, таких как КБД, возможно по-влияют на оказываемые им эффекты. Фармакокинетика КБД отличается при приеме вещества мужчинами и женщинами, однако практически нет никаких данных по сравнению его эффекта при воздействии на различный пол (как в отношении людей, так и животных). Большинство проводимых доклинических испытаний во основном проводились на самцах и пока нет каких-либо исследований сравнения потенциала КБД при его приеме самцами и самками. Из тех исследований, что проводились над самками, никакого сравнительного анализа проведено не было.

Заключение

Существующие доклинические исследования и клинические результаты подтверждают роль КБД в качестве нового препарата для лечения заболеваний, связанных с тревогой. Описанные данные до-клинических исследований продемонстрировали потенциал КБД и его анксиолитические (седативные) свойства, при приеме здоровыми добровольцами и людьми страдающими расстройством социальной тревожности. Несмотря на то, что результаты многообещающие, необходимо провести дополнительные исследования для определения эффективности КБД при других расстройствах тревожности в испытаниях с использованием плацебо, определить самые оптимальные пути приема КБД, его дозировки, а также его эффективность и срок действия. Существует острая необходимость разработать альтернативные методы лечения расстройств, связанных с тревогой, с учетом половых различий, предпочтительных уровней, симптоматики и реакций на препарат у мужчин и женщин.