



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Addictive Behaviors



Каннабидиол снижает зависимость от курения: предварительные изыскания



Основные результаты:

- В данном исследовании был изучен вопрос о способности каннабидиола (КБД) влиять на количество выкуриваемых сигарет;
- прием КБД, в отличие от плацебо, позволил снизить количество выкуренных сигарет по истечении одной недели;
- препараты, которые воздействуют на эндоканнабиноидную систему, могут быть эффективны в лечении никотиновой зависимости.

Аннотация: Мировое сообщество все больше и больше признает роль эндоканнабиноидной системы в организме людей, которые имеют никотиновую зависимость. Было проведено пилотное, рандомизированное, двойное слепое исследование с использованием плацебо для оценки влияния использования каннабидиола (КБД) курильщиками, которые решили бросить курить. 24 курильщика были отобраны случайным образом, 12-ти из них выдали ингаляторы с КБД веществом, а 12-ти другим – плацебо. Их проинструктировали, что в течении недели они должны использовать ингалятор каждый раз, когда захотят покурить. Через неделю лечения у курильщиков, принимавших плацебо, количество выкуриваемых сигарет не изменилось. В случае же с курильщиками, принимавшими во время исследования КБД, количество выкуриваемых сигарет снизилось приблизительно на 40%. Результаты также указывают на то, что определенный эффект от КБД длился и после прекращения его использования. Эти первичные данные, вместе с полученными в доклинических исследованиях обоснованиями применимости КБД, дают основания для проведения дальнейших исследований каннабидиола как потенциального средства в лечении никотиновой зависимости.

Ключевые слова: никотин, отказ от курения, зависимость, каннабидиол, эндоканнабиноиды

ВСТУПЛЕНИЕ

Каннабидиол (КБД) входит в состав растения каннабис и не является психоактивным веществом. КБД оказывает комплексное воздействие на ряд рецепторов, включая антагонистическое воздействие на каннабиноидные CB1- и CB2- рецепторы, а также ингибирующее действие на усвоение и ферментативный гидролиз эндогенного каннабиноидного нейротрансмиттера – анандамида. КБД недавно привлек к себе внимание благодаря своим седативным и антипсихотическим свойствам. Считается, что в этом процессе важную роль играет эндоканнабиноидная система, а факты свидетельствуют о том, что КБД может быть очень полезен в борьбе с никотиновой зависимостью.

Большое количество источников утверждают, что CB1- рецепторы модулируют эффект вознаграждения при употреблении никотина и других наркотиков. Возврат к предпочтительному условному месту (ПУМ) в проводимых над крысами и мышами с модифицированным геном CB1 тестах отсутствовал, когда те систематически принимали римонабант – антагонист CB1. Предварительное лечение римо-

набантом также позволило снизить самостоятельный прием грызунами никотина, этанола, метамфетамина и морфина. Римонабант действует путем блокировки желая повторного поиска вещества после абстиненции, в данном случае от никотина. Одним из самых важных результатов, пожалуй, стали результаты трех клинических исследований действия римонабанта как препарата, способствующего прекращению курения. Исследования показали, что 20 мг вещества могут увеличить шансы бросить курить в 1.5 раза. Полученный эффект отнесли к его способности регулировать эндоканнабиноидную систему, которая, в свою очередь, регулирует количество дофамина. Однако вещество римонабант был изъят из оборота, поскольку его побочным эффектом явились депрессия и суицид у некоторых пациентов. Но КБД, в отличие от римонабанта, обладает отличным профилем безопасности. Он может быть использован как альтернативное средство для нормализации эндоканнабиноидной системы, что и показало недавнее исследование – регулярный прием КБД увеличивает обедненный уровень анандамида – главного нейромедиатора эндоканнабиноидной системы.

Хотя конкретных исследований по влиянию КБД на зависимость от никотина не проводилось, имеющиеся результаты других исследований позволяют предположить, что КБД может стать эффективным средством в лечении зависимости. У героинозависимых крыс, КБД снижал тягу к поиску наркотика, и эффект наблюдался еще в течение 14 дней после одиночной инъекции вещества. Было обнаружено, что систематический прием КБД кокаино- и метамфетамин зависимыми грызунами повлиял на процесс восстановления у тех Предпочтительного Условного Места (ПУМ). Натуралистические исследования с участием людей продемонстрировали, что КБД снижает силу сигналов ТГК (тетрагидроканнабидиола) у зависимых от каннабиса людей. Те, кто курил каннабис с низким содержанием КБД, демонстрировали заметную склонность к употреблению вещества и повышенному аппетиту, в то время как у курящих с высоким содержанием КБД, зависимость и склонность отсутствовали или снижались. КБД является отличным средством лечения зависимости благодаря его анксиолитическим (седативным) свойствам, так как тревожность является ключевым симптомом, часто наблюдаемым у тех, кто начал воздерживаться от употребления никотина и наркотиков.

Данное исследование нацелено на изучение воздействия КБД, принимаемого в низких дозах посредством ингалятора, на никотиновую зависимость у людей, принявших решение бросить курить. Мы выдвигаем гипотезу о том, что прием КБД через посредничество эндоканнабиноидной системы позволит снизить количество выкуриваемых сигарет.

2. МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

2.1. План и участники

В двойном слепом контролируемом исследовании, в котором помимо исследуемого вещества использовали плацебо, 24 курильщика были привлечены и свободным образом распределены между двумя группами: одна принимала плацебо (6 мужчин и 6 женщин), другая – КБД (6 мужчин и 6 женщин). Критерии отбора на участие в исследовании были следующими: участник должен был выкуривать более 10 сигарет в день и изъявлять желание бросить курить; быть в возрасте от 18 до 36 лет; не иметь историю употребления психостимулирующих веществ и не иметь проблем с физическим здоровьем; отсутствие беременности. Исследования были одобрены институциональным комитетом по этике, и были проведены в соответствии с хельсинской декларацией. Все участники дали письменное согласие, подписанное при свидетелях, на участие в эксперименте.

2.2. Методика проведения

До момента случайного отбора непосредственно в центре исследования участники были проверены и в течении одной недели посредством смс оповещали ученых о своем ежедневном употреблении сигарет. Они посетили центр исследования дважды с интервалом в одну неделю. Во время первой тестовой сессии (предварительное тестирование), через 1 час воздержания от курения были

записаны демографические данные, данные преморбидного IQ теста (Тест Векслера по взрослому чтению WTAR), уровни выдыхаемого оксида углерода. Участники также заполнили базовые данные, описанные ниже, и с ними провели короткую консультацию о том, как снизить количество выкуриваемых сигарет. Данная консультация включала в себя 10 минутную связанную с психологическими аспектами лекцию о предотвращении рецидива курения и имеющихся побуждающих факторов. Участникам разда-ли ингаляторы, обучили как правильно вдыхать максимальное количество препарата. Их проинструктиро-вали, что необходимо использовать ингалятор каждый раз, когда возникнет желание курить и записывать данные по количеству выкуриваемых сигарет и использованию ингалятора в дневник. В течении недели между двумя контрольными днями тестирования (предварительное тестирование и посттестирование – 0 и 7 день) участникам в одно и тоже время ежедневно посредством смс оповещения присылали на-поминания, что они должны вносить в дневник данные о выкуренных сигаретах, частоте использования ингалятора, силе тяги и те же данные сообщать ученым посредством смс сообщений. В день посттести-рования в исследовательском центре были проведены замеры настроения и тяги к курению (см. ниже). Участники также в течение последующих двух недель, следующих за днем посттестирования, вели днев-ники, а в конце по телефону ответили на вопросы по количеству выкуренных ими сигарет.

2.3. Прием препарата

КБД или плацебо принимались посредством дозирующего ингалятора (pMDI). Каждый участник впрыскивал аэрозоль в дозе 400 µg растворенного в этаноле (5%) КБД или плацебо (только этанол). Первичные исследования показали биодоступность КБД, принимаемого посредством ингалятора (>65%).

2.4. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

2.4.1 Базовые замеры

Зависимость была оценена по 4-х бальной шкале тяжести зависимости (SDS). Признаки тревож-ности и симптомов депрессии оценивались по каталогу признаков тревожности Шпильбергера (STAI) и каталогу признаков депрессии Бэка (BDI). Особенности импульсивности были оценены с помощью Шкалы поведенческой импульсивности (BIS).

2.4.2 Замеры во время теста

В течении недели между контрольными тестированиями участники должны были ежедневно со-общать посредством смс информацию о количестве раз, когда они использовали ингалятор и сколько сигарет ими было выкурено. Они также отвечали на вопрос: «Как сильно, по шкале от 1 до 100, ты хочешь курить?». Таким образом в моменте была оценена сила тяги.

2.4.3 Повторные замеры на 1 и 7 день

Количество выкуренных сигарет явилось результирующей переменной. Уровни выдыхаемого ок-сида азота были замерены в 1 и 7 дни как показатели статуса курения. Сила тяги была оценена с помощью шкалы силы тяги Тиффани (TCQ). Также была использована шкала оценки настроения (MRS), состоящая из 16 позиций, как ключевой инструмент для оценки побочных эффектов (за один час до и после приема плацебо). Факторный анализ компонентов данных замеров дал результаты по седатив-ному эффекту, депрессии и тревожности.

2.5 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные анализировались с помощью PASW Statistics (v.18.0) t-Test, а там, где данные не являлись параметрическими, использовался Mann-Whitney U test для анализа базовых характеристик, а также

серии повторных измерений ANOVA для анализа данных по курению, силе тяги, настроению и тре-вожности. Корреляция личности была учтена при изучении связи между использованием ингалятора и выкуренными сигаретами.

Таблица 1. Базовые данные до и после приема КБД и плацебо

	День 0 группа КБД	День 0 группа Плацебо	День 7 группа КБД	День 7 группа Плацебо
Возраст	28 (4.29)	28.08 (6.17)		
Тест IQ-WTAR	43.93 (4.46)	44.33 (3.42)		
Кол. выкуриваемых сигарет в день	18.20 (3.42)	16.54 (2.67)		
Продолжительность курения, лет	14.25 (5.95)	11.33 (4.23)		
Счет Фагерстрома	5.0 (1.53)	5.17 (1.11)		
Депрессия: BDI	9.42 (5.98)	10.08 (2.94)		
Зависимость: SDS	7.58 (3.61)	9.58 (1.62)		
Признаки тревожности (STAI)	35.67 (8.98)	33.58 (8.10)		
Импульсивность: BIS	66.17 (6.95)	67.25 (12.89)		
MRS – седативный эффект	38.35 (17.01)	29.19 (14.19)	41.68 (16.43)	39.85 (15.00)
MRS – депрессия	30.58 (14.57)	34.62 (12.01)	34.67 (11.12)	31.43 (13.05)
MRS – тревожность	39.08 (23.50)	34.14 (15.96)	25.79 (16.58)	31.96 (14.34)

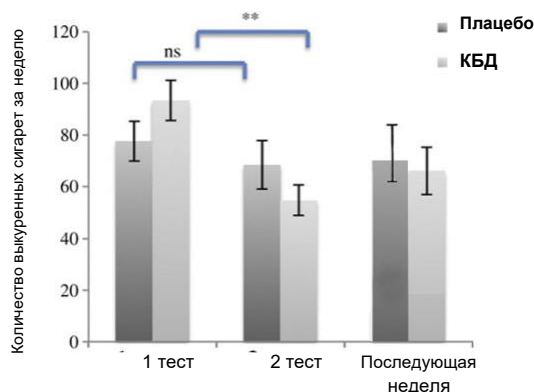
MRS – шкала оценки настроения

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Участники

Участники были тщательно подобраны в соответствии с демографическими данными, группы были сбалансированы по полу и возрасту, в соответствии с результатами IQ теста, количеству выкури-ваемых сигарет в день, количеству лет и данным шкалы зависимости от никотина (шкала Фаргестрома), а также набранными баллами по BDI, BIS, SDS и STAI тестам.

3.2. Количество выкуренных сигарет



Повторные измерения ANOVA, учитывающие факторы времени (до начала эксперимента (1-й тест), после – (2-й тест) и в последующую неделю) и фактор применяемых препаратов

(плацебо, КБД) выявили важное пограничное взаимодействие основного времени и лечения [$F(2,42)=3.12$, $p=0.054$; $\eta^2p=0.13$]. Запланированные сопоставления данных выявили, что полученные результаты обусловлены значительным снижением в количестве выкуриваемых сигарет в группе, которая принимала КБД, в то время как такое снижение в группе, принимавшей плацебо, выявлено не было, а тренд, после коррекции Бонферони, наблюдался еще 2 недели после окончания тестирования ($p=0.034$). Общее количество выкуренных сигарет в течении недели коррелируется с общим количеством добровольцев, использовавших ингаляторы с КБД.

3.3. Тяга к никотину (табл. 2)

Уровень тяги к никотину оценивался с помощью шкалы силы тяги Тиффани (TCQ) на 1 и 7 дни, а на 21 день были проведены повторные измерения ANOVA, которые выявили лишь основной эффект времени [$F(2,42) = 3.26$, $p = 0.048$; $\eta^2p = 0.13$]. Запланированные сопоставления выявили значительное снижение тяги к курению у обеих групп с 1 по 7 день ($p<0.001$) и отсутствие ощутимой разницы в результатах между двумя группами на 1 и 21 день замеров.

Таблица 2. Базовые данные до и после приема КБД и плацебо

	0 День группа КБД	0 день группа плацебо	7 день группа КБД	7 день группа плацебо
TCQ	43.83 (15.50)	51.25 (10.65)	37.08 (12.36)	38.75 (12.68)
MRS – седативный эффект	38.35 (17.01)	29.19 (14.19)	41.68 (16.43)	39.85 (15.00)
MRS – депрессия	30.58 (14.57)	34.62 (12.01)	34.67 (11.12)	31.43 (13.05)
MRS – тревожность	39.08 (23.50)	34.14 (15.96)	25.79 (16.58)	31.96 (14.34)

TCQ: Шкала силы тяги Тиффани; MRS: Шкала измерения настроения.

3.4. Тревожность и настроение

С помощью повторных измерений ANOVA были получены баллы в соответствии со шкалой измерения настроения MRS (седативный эффект, депрессия и тревожность). В соответствии с полученными результатами по седативному эффекту был обнаружен тренд основного эффекта времени [$F(1,22) = 3.88$, $p = 0.084$], который отображает более высокий уровень седативного эффекта в обеих группах на 7 день тестирования. Трендов в показателях основного эффекта взаимодействия и основного эффекта лечения не было. Анализ баллов депрессии не выявил основного эффекта времени, лечения либо взаимодействия. При анализе данных по тревожности был выявлен основной эффект времени [$F(1,22) = 4.79$, $p = 0.04$], отображающий низкие показатели в обеих группах во второй день замеров, при этом отсутствовали основные эффекты взаимодействия и лечения.

4. ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительные исследования были проведены с целью оценки воздействия природного кан-набиноида КБД принимаемого посредством ингалятора на никотиновую зависимость у курильщиков, которые решили бросить курить. Основным результатом проведенного испытания стало серьезное снижение количества выкуриваемых сигарет к 7 дню испытаний в группе добровольцев, которые использовали ингалятор с КБД. У группы добровольцев, которые принимали плацебо, какого-либо снижения в количестве выкуриваемых сигарет не наблюдалось. У группы, принимавшей КБД на протяжении 7 дней, наблюдалось снижение тревожности.

Насколько нам известно, проведенное исследование по демонстрации воздействия КБД на курильщиков было проведено впервые. Снижение количества выкуриваемых сигарет было поразительным и сопровождалось отсутствием каких-либо заметных отрицательных эффектов, в частности страстного желания покурить. Поскольку такая тяга играет ключевую роль в возникновении рецидива,

полученные в результате проведенного исследования результаты, дают надежду на использование потенциала КБД, поскольку у тех, кто принимал КБД посредством ингалятора, наблюдалось большое снижение количества выкуриваемых сигарет и, в тоже время, отсутствие усиливающейся тяги к никотину. Снижение количества выкуриваемых сигарет произошло вероятно из-за воздействия КБД на СВ1-рецептор. Подобное воздействие, судя по данным других источников, оказывал и римонабант. Если смотреть на нейрохимический процесс, другим возможным механизмом воздействия, который описывается результатами недавних исследований, может быть наблюдаемое у мышей ингибирование эффекта восстановления и нейрохимического эффекта никотина за счет ингибирования жирнокислотной амидовой гидралазы. А одним из свойств КБД, влияющих на поведение, по результатам проведенных исследований является свойство ингибирования жирнокислотной амидной гидралазы.

С физиологической точки зрения, снижение интенсивности курения может быть вызвано свойством КБД модулировать сигналы, что подтверждается доклиническими исследованиями, а также исследованиями, проведенными с участием людей, в которых было обнаружено, что КБД ослабляет имеющиеся отношение к вниманию отклонения, вызванные употреблением каннабиса. КБД возможно оказывает подобное воздействие и на курильщиков. Считается, что отклонение, связанное с вниманием, играет фундаментальную роль в поддержании цикла постоянной тяги и рецидива у никотино-зависимых. Таким образом можно предсказать, что снижение уровня сигналов может оказать сильный эффект и в случае употребления никотина, как и показало проведенное исследование. Недавно было обнаружено, что КБД может также нарушить повторную консолидацию, процесс, благодаря которому воспоминания дестабилизируются, что возможно имеет терапевтическое значение в процессе установки зависимости.

Проведенное исследование было предварительным и требует повторения, особенно в свете отсутствия других работ в данном направлении. Предоставленные в данной работе результаты базируются только на данных отчетов, присланных самими участниками эксперимента, что накладывает определенные ограничения, поскольку сила тяги оценивалась лишь раз в день и на нее могла повлиять недавно выкуриваемая сигарета. Сам по себе КБД не вызвал тревожности и седативного эффекта, как это сделал в свое время римонабант. В отличие от других селективных антагонистов СВ1-рецептора, таких как римонабант, КБД не привел к усилению депрессии, что дает возможность использования КБД в лечении никотиновой зависимости. Однако необходимо провести дополнительные, широкомасштабные исследования для подтверждения выдвинутых предположений данного пилотного исследования. Проведенная работа сделала свой вклад в растущий объем литературы, посвященной важности деятельности эндоканнабиноидной системы при никотиновой зависимости.