

Критический обзор роли каннабиноидных соединений Δ^9 -тетрагидроканнабинола (Δ^9 -ТГК) и каннабидиола (КБД) и их комбинации в лечении рассеянного склероза

Аннотация: Многие люди с рассеянным склерозом (РС) бесконтрольно употребляют каннабис или продукты из каннабиса для лечения симптомов, связанных с этим заболеванием. Соответственно, препарат Sativex, синтетическая комбинация каннабидиола (КБД) и Δ^9 -тетрагидроканнабинола (Δ^9 -ТГК), была одобрена для лечения симптомов мышечной спастичности. У животных КБД эффективно уменьшает количество Т-клеточных инфильтратов в спинном мозге, что позволяет предположить, что КБД обладает противовоспалительными свойствами. Делая это, КБД, как было показано, задерживает появление симптомов у подопытных животных с рассеянным склерозом и замедляет прогрессирование заболевания. Важно отметить, что комбинации КБД и Δ^9 -ТГК кажутся более эффективными при лечении подопытных животных с рассеянным склерозом. В то время как КБД уменьшает количество клеточных инфильтратов в спинном мозге, Δ^9 -ТГК снижает показатели мышечной спастичности. В исследованиях на людях результаты менее обнадеживающие и противоречат результатам, полученным на животных. Препараты, которые обеспечивают комбинацию Δ^9 -ТГК и КБД в соотношении 1:1, по-видимому, лишь умеренно эффективны в снижении показателей мышечной спастичности, но, по-видимому, почти так же эффективны, как современные передовые методы лечения, и вызывают менее серьезные побочные эффекты, чем другие методы лечения, такие как баклофен (агонист ГАМК-В рецептора) и тизанидин (агонист α 2-адренорецептора). Результаты рассмотренных исследований свидетельствуют о том, что каннабиноиды могут помочь в лечении невропатической боли у больных РС в качестве дополнительной терапии к уже разработанным методам лечения боли. Важно отметить, что лечение каннабиноидными соединениями может вызвать значительную когнитивную дисфункцию. Для дальнейшего понимания роли каннабиноидов в лечении рассеянного склероза крайне необходимы долгосрочные двойные слепые плацебо-исследования.

Ключевые слова: рассеянный склероз; каннабиноид; Δ^9 -тетрагидроканнабинол; каннабидиол; мышечная спастичность; невропатическая боль; воспаление; экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит; нейропротекция; когнитивная деятельность; подопытные животные

1. Введение

Первые сведения об использовании растения каннабис можно датировать 400 годом до н.э. В Китае его выращивали для производства бечевки, веревки и бумаги. Первое документально подтвержденное использование каннабиса в качестве лекарственного средства было зафиксировано только в первом веке нашей эры, в старейшей известной фармакопее Пен-Цао Цзин. С тех пор на протяжении веков растение каннабис использовалось как в рекреационных, так и в медицинских целях, несмотря на то, что биологические и научные основы его механизма действия были неизвестны еще несколько десятилетий назад. В 1920-х годах в Америке была проведена клеветническая кампания, в которой утверждалось, что марихуана превращает любого, кто ее употребляет, в помешанных на наркотиках жестоких преступников. Это привело к быстрому введению ограничительных законов, некоторые из которых действуют до сих пор, и каннабис был классифицирован как опиоидный наркотик, что усиливает негативное отношение общества к его употреблению.

В настоящее время около 124 млн. человек ежегодно употребляют каннабис, при этом самым популярным способом употребления является курение. Несмотря на относительно низкий потенциал как для физической, так и психологической зависимости, каннабис относится к наркотиком класса С в Великобритании и Ирландии и имеет разную степень легальности в Соединенных Штатах Америки и за их пределами. Несмотря на легализацию в некоторых странах и регионах, употребление каннабиса по-прежнему ограничено и считается пагубным пристрастием. Сдвиг в этом отношении можно наблюдать между 1980 и 1990 годами, когда каннабис начали назначать в качестве противорвотного средства и средства, повышающего аппетит у ВИЧ-инфицированных и онкологических больных, а также для снижения внутриглазного давления у пациентов с глаукомой.

Для медицинского применения каннабиса при рассеянном склерозе (РС) существует четыре основных способа введения: пероральное введение, введение через слизистую оболочку, подкожное введение и трансдермальное введение. Имеются данные, позволяющие предположить, что до 4% людей с РС в настоящее время употребляют или ранее незаконно и неконтролируемо употребляли продукты каннабиса для лечения симптомов своего заболевания.

1.1. Рассеянный склероз, невропатология, пути лечения и результаты

Рассеянный склероз – это дегенеративное нейровоспалительное заболевание, поражающее центральную нервную систему (ЦНС). Он характеризуется значительным количеством демиелинизирующих бляшек как в сером, так и в белом веществе, которые могут быть идентифицированы по потере миелина и связанных с ним олигодендроцитов, предположительно аутоиммунной этиологии. Степень наблюдаемого постоянного клинического дефицита более тесно связана со степенью атрофии и потери аксонов по сравнению со степенью демиелинизации или количеством имеющихся поражений. Эти воспалительные поражения состоят в основном из Т-лимфоцитов и меньшего количества В-лимфоцитов, плазмы, микроглии и макрофагов. Эти типы клеток, по-видимому, активно участвуют в процессе демиелинизации. Присутствие антигенов гистосовместимости, молекул клеточной адгезии и цитокинов, экспрессируемых в очагах поражения, также предполагает, что Т-клеточный иммунореактивный ответ ответственен за нейровоспаление при РС.

Рассеянный склероз можно рассматривать как расстройство с несколькими подтипами и вариантами. Были выявлены три основных типа рассеянного склероза; (1) рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, который состоит из эпизодов ухудшения или появления новых симптомов. (2) первичный прогрессирующий рассеянный склероз, который состоит из линейного ухудшения симптомов в течение нескольких лет, но все еще есть периоды, когда симптомы улучшаются, и (3) вторичный прогрессирующий рассеянный склероз, когда симптомы ухудшаются и больше нет признаков ремиссии. Проявление симптомов и тяжесть симптомов зависят от того, где в ЦНС расположены демиелинизирующие бляшки.

Как общеизвестно, в настоящее время нет лекарства от рассеянного склероза, несмотря на это, существуют два основных фармакотерапевтических направления. Первое из них включает препараты, изменяющие течение заболевания, такие как рекомбинантный интерферон β -1a (например, Avonex), рекомбинантный интерферон β -1b (например, Бетаферон) и глатирамера ацетат, которые, по-видимому, не только помогают предотвратить рецидив, но и улучшают нейropsychологические исходы у людей с РС. Они блокируют гамма-интерферон и индуцируют высвобождение противовоспалительных клеток. Второй фармакотерапевтический путь включает препараты, изменяющие симптомы, которые могут улучшить качество жизни пациента за счет уменьшения боли, мышечной спастичности и проблем с настроением, связанных с рассеянным склерозом. Такие препараты включают агонист ГАМК-В-рецепторов баклофен и агонист α 2-адренорецепторов тизанидин.

1.2. Эндоканнабиноидная система и рассеянный склероз

На протяжении веков как рекреационное, так и медицинское использование каннабиса было слепым. Биологические объяснения его действия были неизвестны. С резким ростом потребления наркотиков в рекреационных целях в Америке в 1960-х годах аналогичный всплеск был замечен в изучении последствий такого употребления. Изучая эндоканнабиноидную систему, исследователи смогли понять, какое влияние соединения каннабиса могут оказывать на тело и разум.

Эндоканнабиноидная система состоит, по меньшей мере, из двух типов рецепторов класса А, связанных с G-белком, которые проявляют преимущественно механизмы передачи сигналов Gi/o: рецептор каннабиноида 1 (CB1) и рецептор каннабиноида 2 (CB2), которые могут быть активированы эндогенными каннабиноидами, синтезируемыми по мере необходимости, или экзогенно вводимыми соединениями. Рецепторы для этих эндогенных лигандов можно обнаружить в ЦНС, как в головном, так и в спинном мозге, главным образом в лобной коре, базальных ядрах и мозжечке, а также диффузно по всему телу, особенно в желудочно-кишечном тракте, жировой ткани, печени и соединительных тканях. Важно отметить, что каннабиноидные рецепторы могут быть обнаружены в пресинаптическом соединении, таким образом участвуя в ретроградной передаче сигналов, что является специфической особенностью этой биохимической системы.

Первый идентифицированный эндогенный каннабиноидный лиганд, N-арахиноилэтаноламид, сокращенный до анандамида в честь санскритского слова Ананда, что означает «блаженство», был впервые обнаружен в 1992 году с помощью масс-спектрометрии и магнитно-резонансной спектроскопии. Вскоре после этого был обнаружен второй эндогенный каннабиноидный лиганд 2-арахиноилглицерин (2-AG). Эти эндоканнабиноидные соединения образуются непосредственно перед возбуждающим высвобождением после синтеза из жирных соединений в клеточной мембране. Как только эти соединения высвобождаются в основном из тела клетки и дендритов, они оказывают свое действие на пресинаптические нейроны. Интересно, что самая недавно определенная расширенная эндоканнабиноидная система, включает в себя несколько медиаторов, которые биохимически связаны с эндоканнабиноидами, а также их рецепторы и метаболические ферменты, которые, по-видимому, играют роль в терапевтическом воздействии на рассеянный склероз и другие нейродегенеративные состояния.

Каннабиноиды являются сложными и включают компоненты в классах поликетидов, терпеноидов, сахаров, алкалоидов, флавоноидов и хинонов; они относятся к классу меротерпеноидов. Растение каннабис содержит два соединения, которые были тщательно изучены, и оба в наибольшем количестве содержатся в воскообразной смоле, окружающей листья и цветы растения каннабис. Первым из них является Δ^9 -тетрагидроканнабинол (Δ^9 -ТГК), основной психоактивный компонент растения каннабис и наиболее распространенный. Впервые он был обнаружен в 1964 году Гаони и Мехуламом и подтвержден синтезом и рентгеновской кристаллографией как сложный эфир бензолсульфоната. Вторым компонентом является каннабидиол (КБД), непсихоактивный каннабиноидный лиганд, химическая структура которого была успешно выделена в 1940 году и изучена Мехуламом и Шво в 1963 году. Другими фармакологически интересными соединениями являются каннабинол (КБН), каннабиноидные кислоты и каннабиварин (КБВ).

В отношении химической структуры и путей биосинтеза каннабиноидов, включая Δ^9 -ТГК и КБД, существует структурное сходство, включающее резорцин (А-кольцо) и терпеноидную часть (С-кольцо). Терпеноиды формируются, начиная с (не)-мевалонатных путей, которые продуцируют диметилаллилпирофосфат (DMAPP) и изопентенилпирофосфат (IPP). И DMAPP, и IPP затем соединяются геранилпирофосфатсинтазой с образованием геранилпирофосфата (GPP), который является предшественником многих терпеноидов. Кроме того, соединение оливолевой кислоты с GPP с помощью геранилтрансферазы (т.е. путем сборки и модификации поликетидного звена C12 и монотерпенового звена дезоксисилулозофосфатного пути) образует каннабигероловую кислоту (CBGA), которая является отправной точкой биосинтеза для большинства каннабиноидов и прямым предшественником КБД и Δ^9 -ТГК. КБД является результатом окислительной циклизации CBGA, которая приводит к образованию связи между С-1 и С-6 пренильного звена.

Важно отметить, что совсем недавние результаты показывают, что значительное количество КБД превращается в Δ^9 -ТГК при хроматографическом анализе с системой впрыска горячего газа, когда для осаждения белков плазмы используются кислотные осаждающие агенты, такие как TFA, TCA, HClO₄, H₂SO₄, ZnSO₄ или CHCl₃. Это открытие может быть очень важным не только для определения эффективных доз и концентраций в плазме крови фармакологами и врачами, изучающими фармакокинетику препаратов, содержащих КБД, в терапевтических целях, но также и для судмедэкспертов, которые по ошибке могут признать невиновных людей виновными в употреблении марихуаны или препаратов на ее основе.

Δ^9 -ТГК, высоколипофильное (т.е. малорастворимое в воде) смолистое масло при низком давлении паров светло-желтого цвета, представляет собой 21-карбон терпеноид с внутренней двойной связью (C9 C10) и двумя стереоцентрами (6a, 10a), с левовращающим транс-стереоизомером, (–)-транс- Δ^9 -ТГК (6aR, 10aR). Δ^9 -ТГК, кислота Δ^9 -ТГК (Δ^9 -ТГКК) и каннабидиоловая кислота (КБДК) являются результатами циклизации СВГА через катионный промежуточный продукт с положительным зарядом при C-3. В частности, для синтеза КБДК и Δ^9 -ТГКК необходимо стереоселективное замыкание кольца, индуцируемое либо КБДК, либо ТГКК-синтазой, в то время как

субварианты КБН и КБД также получают из СВГА. На рис. 1 ниже показана структура как Δ^9 -ТГК, так и КБД.

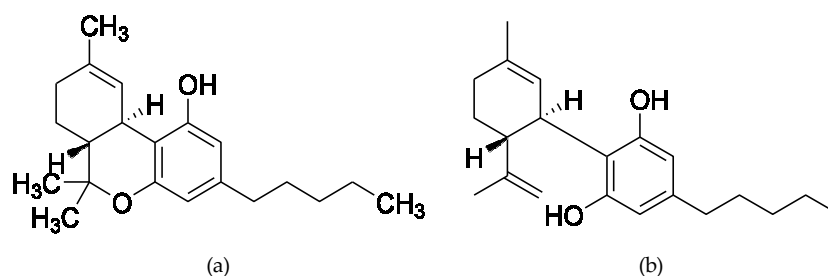


Рисунок 1. Химическая структура двух наиболее изученных молекул каннабиноидов: (а) Δ^9 -тетрагидроканнабинола и (б) каннабидиола.

Δ^9 -ТГК активирует как CB₁, так и CB₂. Он обладает самой высокой активностью как в отношении CB₁, так и CB₂ по сравнению со всеми другими фитоканнабиноидами. Однако он действует как умеренный частичный агонист по отношению к обоим рецепторам, поскольку он не может вызвать их полную активацию для получения максимального ответа. Таким образом, в качестве частичного агониста он представляет собой смешанный профиль агониста-антагониста в зависимости от типа клеток, экспрессии рецепторов и присутствия эндоканнабиноидов или других полных агонистов. По сравнению с эндогенными каннабиноидами родство с CB₁ и активность Δ^9 -ТГК сопоставимы с AEA и 2AG. Δ^9 -ТГК также напоминает AEA по своим функциональным свойствам (т.е. они оба являются частичными агонистами) и отличается от 2AG, который индуцирует полный ответ от обоих рецепторов в качестве полного агониста.

За исключением эффектов на CB₁ и CB₂, Δ^9 -ТГК действует как мощный агонист предполагаемого каннабиноидного рецептора GPR18, в то время как он также проявляет активацию GPR55 в различных анализах, не влияя на фосфорилирование ERK1/2 или накопление β -аррестина, несоответствие, которое нуждается в дальнейшем изучении. Более того, Δ^9 -ТГК не влияет на рецептор ваниллоида типа 1 (TRPV1; т.е. рецептор капсаицина), в то время как он проявляет агонистические эффекты на каналах TRPV2, TRPV3 и TRPV4. Δ^9 -ТГК также, по-видимому, является антагонистом рецептора серотонина 5HT_{3A} и аллостерическим модулятором опиоидные рецепторы. Специфические рецепторы, не связанные с G-белком, также были предложены в качестве агонистических мишеней Δ^9 -ТГК, такие как рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR), в частности, подтипа PPAR-гамма, неканнабиноидного рецептора, расположенного в ядре клетки.

PPAR представляют собой группу из трех ядерных рецепторов, а именно PPAR- α , PPAR- γ и PPAR- δ . PPAR запускаются гормонами, эндогенными жирными кислотами и различными питательными соединениями. При активации PPAR связываются с определенными сегментами ДНК, стимулируя или предотвращая транскрипцию определенных генов. Многие из генов, регулируемых PPAR, участвуют в энергетическом гомеостазе, поглощении и метаболизме липидов, чувствительности к инсулину и других метаболических функциях. Противоопухолевые эффекты Δ^9 -ТГК, а также эффекты сосудистой релаксации были связаны с его агонизмом в отношении PPAR-гамма. Кроме того, низкие концентрации Δ^9 -ТГК значительно увеличивают амплитуды активируемых глицином токов, и именно эта активность Δ^9 -ТГК на глициновых рецепторах (GlyRS), по-видимому, способствует анальгезии у подопытных мышей, вызванной каннабисом.

Δ^9 -ТГК подвергается метаболизму в печени до 11-гидрокси- Δ^9 -ТГК, это вещество является более мощным, чем Δ^9 -ТГК, а также проникает через гематоэнцефалический барьер. Δ^9 -ТГК имеет короткий период полураспада в плазме, поскольку он быстро распространяется путем диффузии в липидную ткань, но биологический период полураспада увеличивается. Таким образом, период полувыведения Δ^9 -ТГК из тканей составляет около 7 дней, а полное выведение разовой дозы может занять до 30 дней.

Химия, фармакология и молекулярные мишени КБД недавно были широко изучены. Таким образом, вкратце, более забытый в течение десятилетий фитоканнабиноид КБД, в отличие от Δ^9 -ТГК, обладает небольшой способностью к связыванию ни с CB1, ни с CB2, что, вероятно, объясняет отсутствие его психотропной активности. Интересно, что, подобно Δ^9 -ТГК, КБД также считается многоцелевым соединением. При низких микромолярных и субмикромолярных концентрациях КБД ингибирует равновесный транспортер нуклеозидов (ENT), сопряженный с G-белком рецептор GPR55 и транзиторный рецепторный потенциал канала меластатина типа 8 (TRPM8). С другой стороны, КБД усиливает активность рецептора 5-HT_{1a}, GlyRs $\alpha 3$ и $\alpha 1$, транзиторный рецепторный потенциал канала анкирина типа 1 (TRPA1) и оказывает двунаправленное действие на внутриклеточный кальций. Количественные результаты взаимодействий мембранных белков КБД по мишеням, типу клеток и IC₅₀ или EC₅₀ указывают на то, что IC₅₀s/ EC₅₀s КБД значительно схожи между всеми его мишенями (за исключением GlyRs), при этом IC₅₀s варьируются от 0,06 до 4 мкм для различных рецепторных мишеней, в то время как для натриевых каналов, в частности, диапазон IC₅₀ составляет 1,9–3,8 мкм.

При более высоких микромолярных концентрациях КБД действует главным образом через рецепторно-независимые каналы и путем связывания с различными неканнабиноидными рецепторами. Он активирует каналы TRPV1 и TRPV2 (EC₅₀ = 3,2 ± 3,5 мкм). Кроме того, недавние исследования показывают, что КБД влияет на экспрессию некоторых генов путем прямой активации PPAR, в частности подтипа PPAR-гамма. Он также способствует активности PPAR- α путем ингибирования амидгидролазы жирных кислот (FAAH). Способность КБД активировать PPAR- γ имеет многообещающие терапевтические последствия, особенно в отношении рака и метаболических нарушений. Для получения недавнего и подробного описания концентраций фитоканнабиноидов и соответствующих рецепторных потенциалов экстрактов каннабиса, а также чистых фитоканнабиноидов и эталонных соединений, пожалуйста, ознакомьтесь с очень интересным исследованием Янга и его коллег. В недавнем систематическом обзоре, посвященном фармакокинетике КБД у людей, было обнаружено, что, хотя в исследованиях на животных пероральная биодоступность низкая, в исследованиях на людях сообщалось о периоде полувыведения КБД между 1,4-10,9 ч после использования оромукозального спрея, 2-5 дней после постоянного перорального приема, 24 ч после внутривенного введения и через 31 ч после курения.

Как и в случае с другими расстройствами, возникает вопрос, можно ли использовать каннабиноидные соединения для лечения рассеянного склероза. Если да, то эффективны ли они и каков механизм их действия в улучшении симптоматики? Помогают ли они, уменьшая симптоматику и улучшая качество жизни пациента, или же они обладают нейропротекторным действием, тем самым изменяя течение заболевания? Для того, чтобы попытаться определить некоторые возможные ответы на эти вопросы и определить прогресс на сегодняшний день, а также приоритеты предстоящих исследований, в этом обзоре представлен критический анализ литературы.

2. Исследования на животных

Иммунная система человека и ЦНС, возможно, являются двумя из самых сложных систем в организме, поэтому моделирование заболевания, опосредованного иммунной системой человека и поражающего ЦНС, представляет собой чрезвычайно сложную задачу. Потребность в моделировании рассеянного склероза на животных поддерживается рядом ограничений исследований на людях, таких как ограниченный доступ к тканям рассеянного склероза человека, поскольку вскрытия при этом заболевании смещены в сторону поздней стадии заболевания, что делает изучение заболевания еще более трудным. Еще одним ограничением является тот факт, что экспериментальные препараты не могут быть непосредственно протестированы на людях по этическим соображениям, по крайней мере, до того, как будут доступны данные об эффективности и безопасности у других групп. Другим преимуществом моделирования РС у животных является тот факт, что экспериментальные условия могут быть изменены в исследованиях на животных более простым и контролируемым образом по сравнению с исследованиями на людях.

Точно имитируя рассеянный склероз на подопытных животных, мы можем наблюдать эффективность каннабиноидных соединений в лечении заболевания. После изучения литературы были идентифицированы три индуцированные модели рассеянного склероза на животных: вирусно-индуцированная демиелинизация, токсин-индуцированная демиелинизация и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, все со своими преимуществами и недостатками с точки зрения изучения эффектов каннабиноидов.

2.1. Моделирование рассеянного склероза на животных

2.1.1. Вирусно-индуцированная демиелинизация

Вирус мышинного энцефаломиелита Тейлера (TMEV) используется для индуцирования рассеянного склероза, эпилептических припадков и индуцированного вирусом миокардита у чувствительных штаммов мышей, таких как мыши SJL, впервые описанных Максом Тейлером в 1934 году. Внутримозговая инфекция TMEV вызывает вялый паралич задних конечностей и острый полиоэнцефаломиелит и хроническую демиелинизацию через две недели после заражения. TMEV может быть обнаружен в основном в олигодендроцитах, микроглии и астроцитах, при этом апоптотические олигодендроциты идентифицируются до хронической демиелинизации в белом веществе спинного мозга. Иммунная система хозяина имеет тенденцию быстро выводить вирус из головного мозга, но не из спинного мозга. В литературе сообщалось о нескольких преимуществах использования TMEV в качестве модели рассеянного склероза, и они включают: хроническое заболевание, которое длится всю жизнь животного; патология ограничена ЦНС с поражением головного мозга, ствола мозга и позвоночника у трансгенных мышей, что делает его полезным для изучения специфических фармакологических соединений, таких как каннабиноиды, поскольку они также оказывают воздействие за пределами ЦНС; T1 (время продольной релаксации) гипоинтенсивности в головном мозге и T2 (время поперечной релаксации) гипоинтенсивности в таламусе, аналогичные заболеванию человека, обнаруженному с помощью магнитно-резонансной томографии; геморрагическая демиелинизация, соответствующая атрофии головного и спинного мозга, аналогичная тем, которые наблюдаются при заболевании человека; и было обнаружено, что несколько вирусных штаммов, подобных TMEV, вызывают у людей демиелинизирующие заболевания, такие как рассеянный склероз.

2.1.2. Токсин-индуцированная демиелинизация

Демиелинизация, вызванная токсином, отличается от демиелинизации, вызванной вирусом, тем, что она не пытается имитировать рассеянный склероз, а имитирует процессы демиелинизации и ремиелинизации клеток. Эта модель индуцируется у животных либо введением токсина лизолецитина, активатора фосфолипазы A2, либо добавлением токсина купризона, хелатора ионов меди, в пищу животного. Аналогично тому, что можно обнаружить в бляшках людей с рассеянным склерозом, участки поражения животных, которым вводили лизолецитин, инфильтрируются Т-клетками, В-клетками и макрофагами с последующей спонтанной ремиелинизацией. Эта модель может быть полезной при индуцировании хронического демиелинизирующего заболевания, поскольку оно характеризуется дегенерацией олигодендроцитов, а не прямым поражением миелиновой оболочки.

Основываясь на этих более ранних подходах, недавно была предложена новая модель – модель купризонного аутоиммунного энцефаломиелимита (КАЭ). Эта модель напоминает экспериментальную модель аутоиммунного энцефаломиелимита (ЭАЭ) (описанную ниже) как по своей гистопатологии, так и по способу ее развития. Модель КАЭ индуцируется путем скормливания мышам купризона в течение двух недель с последующей инъекцией полного адьюванта Фрейнда и коклюшного токсина. После инкубационного периода может наблюдаться значительная демиелинизация наряду с явными рентгенологическими аномалиями в мозолистом теле. Это создает модель, которую можно использовать для наблюдения за прогрессированием демиелинизации и ремиелинизации в разные моменты времени и с постепенными эффектами в разных областях мозга. И недавно были предложены конкретные манипуляции для разработки этой модели в зависимости от точных целей и направленности каждого исследования с ее использованием. Принимая во внимание дерегуляцию эндоканнабиноидной системы при рассеянном склерозе и ее важную роль в нейропротекции против демиелинизации, эта модель может оказаться очень полезной для тестирования влияния каннабиноидных соединений на восстановление миелина после демиелинизирующего инсульта.

2.1.3. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ)

В 1930-х годах Риверс и др. обнаружили модель аутоиммунного энцефаломиелимита у мышей, изучая неврологические осложнения, связанные с вакциной против бешенства. Несколько лет спустя Вольф и его коллеги отметили сходство между демиелинизирующим заболеванием человека и этим новым ЭАЭ.

ЭАЭ можно индуцировать у восприимчивых животных путем инъекции SC либо миелинового олигодендроцитарного гликопротеина (MOG) (35-55), основного белка миелина или протеолипидного белка. Как только происходит иммунизация, происходит активация и экспансия периферических антигенспецифичных Т-клеток, которые затем попадают в ЦНС, сталкиваются с миелиновым антигеном и вызывают заболевание.

Важная критика модели, которую следует отметить, заключается в том, что терапевтические подходы оказались успешными в модели рассеянного склероза ЭАЭ, но при тестировании на людях с заболеванием эти подходы оказались неэффективными. Несмотря на эту важную критику, ЭАЭ на сегодняшний день является наиболее используемой моделью рассеянного склероза у животных. На момент написания этой рукописи было опубликовано более 13 тысяч статей.

2.2. Каннабидиол замедляет симптомы при введении мышам с ЭАЭ

Несколькими авторами было показано, что КБД уменьшает тяжесть ЭАЭ у мышей. Основные вопросы, которые следует задать: какова клинически эффективная доза, необходимая для улучшения; какие молекулярные изменения происходят после лечения; и, самое главное, эффективен ли КБД в снижении нейровоспаления, связанного с моделью рассеянного склероза у подопытных животных?

Противоречивым аспектом в литературе являются дозы КБД, вводимые животным. Некоторые исследователи обнаружили, что введение более низких доз КБД, между 5-20 мг/кг, эффективно для уменьшения признаков заболевания, в то время как другие исследователи обнаружили, что гораздо более высокая доза в 50 мг/кг – это доза, которая наиболее значительно улучшила результаты методов балльных оценок, при этом сохранилась некоторая чувствительность лап (см. Таблицу 1 ниже, где приводится краткое описание доз и эффектов препарата на подопытных животных). В 2018 году Ловетт-Рак и его коллеги продемонстрировали, что 20 мг/кг КБД, вводимого внутривентриально, значительно снижали количество провоспалительной инфильтрации интерферона γ (IFN- γ) и интерлейкина-17 (IL-17) у самок мышей C57BL/6, которым вводили MOG (35-55). Они обнаружили, что терапия КБД приводит к индукции миелиновых клеток-супрессоров и подавлению пролиферации MOG-специфических Т-клеток. Аналогичным образом, из-за снижения уровня клеток-супрессоров, производных миелина, благотворное воздействие КБД было полностью обращено вспять.

Таблица 1. Краткое описание воздействия каннабиноидов на мышей с ЭАЭ моделированным РС.

Лиганд (Путь)	Концентрация (Время введения в днях после индуцирования заболевания)	Вид (Пол)	Эффект
КБД (в/б)	20 mg/kg (9–25) 5–10 mg/kg (0)	C57BL/6 (ж)	↑
КБД (в/б)	10 mg/kg (0) 50 mg/kg (0)	C57BL/6 (ж)	↑
КБД (ж/з)	75 mg/kg (1)	C57BL/6 (ж)	↑
КБД (в/б)	5 mg/kg (19–21)	C57BL/6 (ж)	↑
КБД (в/б)	5 mg/kg (11–13) 5 mg/kg (210)	C57BL/6 (ж)	↑
КБД:Δ ⁹ -ТГК (в/в)	10 mg/kg (210)	Biozzi ABH (м/ж)	↑
КБД:Δ ⁹ -ТГК (п/к)	10 mg/kg (11)	C57BL/6 (ж)	↑
Δ ⁹ -ТГК (п/к)	20 mg/kg (11)	C57BL/6 (ж)	↑
КБД (п/к)	20 mg/kg (11)	C57BL/6 (ж)	–
КБД: Δ ⁹ -ТГК (п/к)	10 mg/kg (10–15)	C57BL/6 (ж)	↑
КБД (п/к)	20 mg/kg (10–15)	C57BL/6 (ж)	–
Δ ⁹ -ТГК (п/к)	20 mg/kg (10–15)	C57BL/6 (ж)	↑
КБД:Δ ⁹ -ТГК (в/в)	10 mg/kg (10–15)	C57BL/6 (ж)	↑
КБД: Δ ⁹ -ТГК масляный экстракт (ж/з)	215 mg/kg (6–18)	Lewis (ж)	↑
КБД масляный экстракт (ж/з)	215 mg/kg (6–18)	Lewis (ж)	–
Δ ⁹ -ТГК масляный экстракт (ж/з)	215 mg/kg (6–18)	Lewis (ж)	–

в/б = внутрибрюшинно; ж/з = через желудочный зонд; в/в = внутривенно; п/к = подкожно; ж♀ = женский пол; м = мужской пол; ↑ = положительное уменьшение симптоматики и гистологических маркеров; – = отсутствие существенных изменений в симптоматике и гистологических маркерах.

Гонсалес-Гарсия и его коллеги использовали метод визуализации для оценки эффективности КБД у мышей C57BL/6, инфицированных ЭАЭ. Они обнаружили снижение внешнего коэффициента диффузии в базальных ядрах, гиппокампе и мозолистом теле у всех мышей, получавших КБД, но наиболее заметно в группе с более высокой дозой 50 мг/кг. Из гистологического анализа было обнаружено, что КБД сам по себе значительно уменьшает повреждение аксонов, клеточную инфильтрацию и демиелинизацию, а также снижает уровень IL-6, провоспалительного цитокина. Также наблюдалось снижение активности микроглии. Результаты показали, что КБД вызывал снижение количества активации ионизированной кальций-связывающей адаптерной молекулы 1 (IBA-1), помеченной у мышей с адоптивным переносом ЭАЭ, а рецепторы СВ2 экспрессировались на высоких уровнях в микроглии, что позволяет предположить, что активация рецепторов СВ2 важна при РС. Аналогично, Грасси и другие продемонстрировали, что КБД обладает антиапоптогическим действием в отношении нейродегенеративных аспектов рассеянного склероза. Эти авторы использовали клиническую оценку заболевания (1-6) для измерения благотворного воздействия КБД и обнаружили, что мыши с ЭАЭ, получавшие КБД, демонстрировали большую тенденцию к выздоровлению по сравнению с мышами с ЭАЭ без терапии. Они также обнаружили, что, мыши с ЭАЭ, получавшие КБД, смогли сохранить реакцию чувствительности лап. Гистологический анализ этого исследования показал, что сигнальный путь митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) сильно активируется индукцией ЭАЭ, и повторное введение КБД снижает уровни экспрессии и предотвращает гибель нейронов. Это согласуется с выводами Фицпатрика и Даунера, которые много писали на эту тему.

Аналогично результатам исследований, представленных выше, Николс и коллеги обнаружили, что лечение мышей с ЭАЭ пероральным приемом КБД раньше, чем в других исследованиях, снижало клиническую оценку заболевания, опять же у мышей C57BL/6. Гистологический анализ этого исследования показал, что у мышей, получавших КБД перорально, значительно снижался уровень миелиновых клеток-супрессоров.

Как и в этих статьях, сообщалось, что в трактах белого вещества мозжечка было меньше клеточных инфильтратов и Т-клеток. Исходя из этого, авторы пришли к выводу, что КБД играет определенную роль в снижении нейровоспаления в мозжечке. В этом исследовании сообщалось об увеличении IFN- γ , что противоречит выводам Ловетт-Ракке, который сообщил, что КБД может уменьшить количество доступного IFN- γ .

Козела и др. отличались в своем подходе тем, что они выбрали низкую дозу КБД 5 мг/кг из исследований ревматического артрита, в которых использовались каннабиноиды. Даже при низкой дозе КБД их гистологический анализ показал уменьшение повреждения аксонов, а также активацию микроглии и активацию Т-клеток в спинном мозге, причем снижение клинических показателей было заметно с 23-го дня после индуцирования ЭАЭ. Рахими и др. обнаружили очень похожие результаты, показывающие, что применение КБД у мышей, инфицированных ЭАЭ, вызывало снижение показателей нейроповеденческих показателей, уменьшало воспаление, демиелинизацию, повреждение аксонов и экспрессию цитокинов у мышей C57BL/6, получавших низкую дозу 5 мг/кг, вводимую внутривенно. Авторы обнаружили, что эти эффекты были заметны на 16-й день, и пришли к выводу, что КБД предотвращает окислительное повреждение нейронов и нейродегенерацию. Эти исследования показывают, что КБД на самом деле эффективен в задержке появления симптомов при ЭАЭ и замедляет прогрессирование заболевания.

2.3. Комбинации Δ 9-ТГК и КБД более эффективны в облегчении симптомов и снижении нейровоспаления

Из обзора литературы следует, что комбинация Δ 9-ТГК и КБД более эффективна в уменьшении симптомов, связанных с рассеянным склерозом у подопытных животных, по сравнению с введением Δ 9-ТГК или КБД как таковых. Этот состав был получен в лекарственном средстве (6aR,10aR)-6,6,9-триметил-3-пентил-6a,7,8,10a-тетрагидробензо[с]хромен-1-ол;2-[(6R)-3-метил-6-проп-1-ен-2-илциклогекс-2-ен-1-ил]-5-пентилбензол-1,3-диол (набиксимолы; Sativex). Sativex – это растительный препарат, содержащий определенное количество и стандартизированные экстракты Δ 9-ТГК и КБД, разработанные для оромукозального спрея с потенциальной анальгетической активностью, а также другие незначительные каннабиноиды, флавоноиды и терпены, полученные из двух сортов растений каннабиса. В исследовании 2012 года ученые сравнили эффекты Sativex, соединения, сочетающего Δ 9-ТНС и КБД в соотношении 1:1, с положительным контролем баклофена, передового средства для лечения мышечной спастичности, связанной с рассеянным склерозом или повреждением спинного мозга. Вводили пять мг/кг препарата Sativex, при этом эффект наблюдался в течение 10 мин и продолжался не менее двух часов. Сообщалось, что это введение уменьшило пиковую спастичность на 20%. В другой группе 10 мг/кг препарата Sativex также вводили подкожно. В этой группе наблюдалось пиковое снижение спастичности на 40%. Преимущества, наблюдаемые в группе с более высокой дозой, были такими же, как и в контрольной группе с положительным баклофеном, где было обнаружено снижение пиковой спастичности на 40%. Было сделано заключение, что Δ 9-ТГК вызывал это снижение спастичности из-за его агонистических свойств в отношении СВ1, в то время как КБД снижал уровни клеточных инфильтратов из-за его PPAR-гамма-ассоциации. Авторы сообщили о легком седативном эффекте как о единственном побочном эффекте лечения каннабисом. Это большое преимущество по сравнению с современным передовым лечением баклофеном, которое имеет несколько заметных побочных эффектов, таких как судороги, сонливость, усталость, боли в животе, недостаточная доза и передозировка. Если этот капельно вводимый оромукозальный препарат, который позволяет пациенту самостоятельно достигать оптимальной дозы, так же эффективен, как современные передовые методы лечения, такие как баклофен, но проявляет более благоприятные побочные эффекты, может ли он стать новым средством терапии первой линии?

Совсем недавно, в 2015 году, Морено-Мартет и его коллеги вводили препарат Sativex в дозе 10 мг/кг. Авторы сообщили, что Sativex значительно смягчил неврологические симптомы при ЭАЭ, одновременно уменьшая количество и объем клеточных агрегатов в спинном мозге этих мышей. Было обнаружено, что КБД сам по себе только задерживает появление симптомов и не уменьшает агрегацию клеток. Это противоречит данным, описанным в литературе ранее, где было обнаружено, что КБД действительно уменьшает агрегацию клеток, проникающих в спинной мозг.

В 2019 году несколько авторов начали углубленно изучать эффекты введения $\Delta 9$ -ТГК и КБД у мышей. Как видно из других исследований, Аль-Гези и соавторы вводили комбинацию $\Delta 9$ -ТГК и КБД в дозе 10 мг/кг в соотношении 1:1. Их результаты показали, что комбинация двух соединений уменьшает нейровоспаление и подавляет клеточную инфильтрацию провоспалительных цитокинов TN1 и TN17, а также снижает уровень IL-17, IFN- γ , фактора некроза опухоли α (TNF- α) и IL-1 β при одновременном подавлении провоспалительных фенотипов. Это в некоторой степени согласуется с описанной выше литературой, в которой было обнаружено, что КБД сам по себе может снижать количество провоспалительных цитокинов и стимулировать выработку противовоспалительных цитокинов. Интересно, что авторы обнаружили, что 20 мг/кг $\Delta 9$ -ТГК или КБД только отсрочили появление симптомов, и только КБД или $\Delta 9$ -ТГК, или только $\Delta 9$ -ТГК могут ослабить неврологическую инвалидность. Подтверждая выводы Морено-Мартет и др., Аль-Гези и его коллеги обнаружили, что лечение мышей с дефицитом СВ1 и СВ2 с помощью $\Delta 9$ -ТГК или КБД не имело положительного эффекта. В другой публикации 2019 года Аль-Гези и его коллег, изучающих влияние каннабиноидов на микробиом кишечника, сообщалось, что комбинация $\Delta 9$ -ТГК и КБД вызывает снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-17 и IFN- γ , а также видов бактерий, разрушающих муцин, при одновременном стимулировании противовоспалительного IL-10 и трансформирующий фактор роста β (TGF β). Авторы сообщили, что каннабиноиды подавляют нейровоспаление у подопытных животных с моделированным рассеянным склерозом, предотвращая микробный дисбиоз, наблюдаемый при ЭАЭ. В этом исследовании было также обнаружено, что комбинированный препарат увеличивал количество миелоцитов-супрессоров на периферии кишечного микробиома, особенно в селезенке.

Кроме того, в 2019 году Чжоу и его коллеги изучили эффекты сочетания $\Delta 9$ -ТГК и КБД. Они обнаружили, что эти соединения значительно сокращают время отдергивания хвоста от болевого раздражителя. Авторы обнаружили, что каннабиноидные соединения вызывают значительное улучшение показателей неврологической инвалидности и поведенческих показателей за счет снижения TNF- α и увеличения нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). Эта статья противоречит выводам статей, рассмотренных в этом разделе, поскольку авторы не сообщили о статистически значимой разнице, но о заметной разнице в снижении отдергивания левой и правой лапы от болевого раздражителя между группой, получавшей $\Delta 9$ -ТГК и КБД, и группой, получавшей КБД.

Из литературы ясно, что только $\Delta 9$ -ТГК и комбинации $\Delta 9$ -ТГК и КБД более эффективны в снижении инвалидности и мышечной спастичности, которые вызваны смоделированным рассеянным склерозом у животных. Наиболее эффективными оказались более высокие дозы комбинированных препаратов $\Delta 9$ -ТГК и КБД, по 10 мг/кг каждого соединения или выше (например, 20 мг/кг). Это дозы, которые находятся в пределах допустимого диапазона для человека.

3. Исследования на человеке

3.1. *Каннабиноиды лишь умеренно эффективны в снижении мышечной спастичности, вызванной рассеянным склерозом*

Гиперактивные спинномозговые рефлексы вызывают зависящие от скорости тонические рефлексы растяжения со значительными подергиваниями сухожилий (более известные как мышечная спастичность), что является значительной причиной инвалидности при РС. Литература показывает, что каннабиноиды могут уменьшать мышечную спастичность у подопытных крыс с ЭАЭ индуцированным РС, но литература лишь частично поддерживает использование каннабиноидов для уменьшения симптомов мышечной спастичности у людей.

В подтверждение результатов исследований на животных Маринелли, Мори, Каннева и соавт. изучили влияние спрея Δ9-ТГК:КБД на РС в начале и после 4-недельной фазы лечения. После 4-недельной фазы лечения у 20 из 36 пациентов (56%) было отмечено значительное снижение данных электромиографии. У 22% пациентов не было отмечено существенной разницы, а у остальных 22% пациентов было отмечено значительное увеличение. Авторы сообщили о значительном снижении рефлекса растяжения мышц и значительном снижении модифицированной шкалы Эшворта (MAS) во время лечения у пациентов, получавших Δ9-ТГК:КБД. Что касается этого исследования, следует отметить, что пациенты все еще активно получали терапию против мышечной спастичности препаратами первой линии (в основном баклофеном), что, возможно, повлияло на субъективные и объективные результаты лечения спастичности.

Дополнительно подтверждая результаты исследований на животных, Марков и его коллеги изучили эффекты препарата Sativex в качестве дополнительной терапии при РС в двухэтапном исследовании. Участникам было разрешено увеличить дозу до максимум 12 распылений в день, пока не наблюдалось оптимальное облегчение симптомов. Пациенты, которые сообщили об улучшении числовой оценочной шкалы мышечной спастичности (NRS) на $\geq 20\%$, были классифицированы как респонденты в фазе А (70,5% выборки) и были рандомизированы в группы плацебо или лечения в фазе В. По сравнению с исходными показателями у этих респондентов значительно улучшились средние показатели мышечной спастичности, средние показатели боли и показатели MAS по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с умеренной и тяжелой резистентной мышечной спастичностью рассеянного склероза, которые первоначально реагировали на спрей Δ9-ТГК:КБД в течение 4-недельного испытательного периода, добавление спрея Δ9-ТГК:КБД к уже оптимизированному лечению мышечной спастичности является лучшей альтернативой простой корректировке только препаратов первой линии.

Аналогично исследованию, описанному выше, Ферро с соавторами также реализовали двухфазную схему: четырехнедельную фазу титрования, за которой следует фаза лечения. Опять же, пациенты с РС, у которых было снижение мышечной спастичности по шкале NRS на $\geq 20\%$ в четырехнедельной фазе А, были классифицированы как реагирующие и были переведены в фазу В. Авторы сообщили, что 90,6% пациентов, классифицированных как отвечающие на препарат Sativex в фазе А, продолжали демонстрировать клиническую пользу и хорошую переносимость медикаментозного лечения даже после 14-недельного периода наблюдения. Эти преимущества все еще были очевидны при годовом наблюдении за показателями NRS и MAS при мышечной спастичности, но не при тестировании способности ходить, скорее всего, из-за низкой чувствительности. Эти результаты свидетельствуют о том, что набиксимолы столь же эффективны для лечения мышечной спастичности, как и средства первой линии.

Кехлер и соавторы изучали эффекты спрея Sativex (т.е. Δ9-ТГК:КБД) в качестве дополнительного средства терапии у 95 пациентов или в качестве монотерапии у 25 пациентов, которые испытывали слабость или нестабильность при антиспастических препаратах первой линии, таких как тизанидин или баклофен. Авторы сообщили о среднем снижении NRS на 57% (средние баллы от 7,0 до 3,0) в течение 10 дней после начала терапии. Было показано, что у пациентов, получавших Δ9-ТГК:КБД в качестве монотерапии, не наблюдалось увеличения мышечной слабости и наблюдалось снижение показателя NRS, аналогичное тем, кто получал препарат в качестве дополнительной терапии. Следует отметить, что 23 пациента (13,9%) вышли из исследования из-за побочных реакций, таких как головокружение, пространственная дезориентация, усталость и недержание мочи. Несмотря на эти побочные реакции, авторы все же сообщили, что комбинация препаратов хорошо переносилась (см. Таблицу 2 ниже для описания побочных эффектов, о которых сообщили авторы).

Эти результаты были лишь частично воспроизведены Леокарни и его коллегами. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, были обнаружены значительные улучшения шкалы MAS, которая обычно считается менее чувствительной к изменениям мышечной спастичности. Несмотря на это положительное изменение, в показателях нейрофизиологии у пациентов, получавших либо плацебо, либо Sativex, не было зарегистрировано существенной разницы в изменениях по сравнению с исходным уровнем. Аналогичным образом, не было зарегистрировано никакой существенной разницы в изменении объективных показателей шкалы NRS.

Интересно, что Ван Амеронген и его коллеги изучали влияние каннабиноидов на мышечную спастичность, связанную с рассеянным склерозом, несколько иначе, чем в исследованиях, перечисленных выше. Они использовали ECP002A, синтетический препарат Δ9-ТГК (см. Таблицу 3 для списка каннабиноидных лигандов, используемых в исследованиях на людях). В отличие от исследований на животных, эти авторы сообщили, что не было существенной разницы в показателях мышечных рефлексов, спастичности или болевых ощущений по шкале NRS или MAS между пациентами, получавшими ECP002A, и пациентами, получавшими плацебо. Вызывает некоторое беспокойство то, что авторы зарегистрировали 200 нежелательных явлений, большинство из которых были классифицированы как легкие, 9 побочных эффектов, связанных с лечением, были классифицированы как умеренные, а 1 эффект (эйфория) был поставлен и классифицирован как тяжелый, поскольку он значительно нарушал повседневную жизнь и работу пациента. Эти легкие побочные эффекты состояли в основном из головокружения, эйфорического настроения (приподнятого настроения), головной боли, сонливости и усталости.

Таблица 2. Частота нежелательных явлений у пациентов с рассеянным склерозом, получавших каннабиноиды, из исследований, в которых сообщалось о таких случаях.

Нежелательное явление									Total
Головокружение	5	7	13	35	4	34	50	4	152
Головная боль	0	0	9	0	0	7	9	3	208
Сонливость	0	0	9	11	0	16	0	0	36
Мышечная слабость	3	2	5	0	0	1	0	3	14
Спастичность	0	0	3	4	0	0	0	0	7
Парестезия	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Дрожание	0	0	3	0	0	0	0	1	4
Пространственная дезориентация	2	1	0	0	0	16	34	4	57
Шум в ушах	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Нарушение настроения	0	0	0	0	0	2	0	1	3
Эйфория	0	0	9	0	0	0	0	1	10
Нарушение внимания	0	0	1	0	2	6	0	11	20
Бессонница	0	0	1	0	0	0	2	0	3
Усталость	5	0	5	29	2	16	25	6	88
Плохое самочувствие	0	0	5	50	0	5	0	0	60
Чувство жара	0	0	3	0	0	0	0	0	3
Дискомфорт в полости рта	4	0	3	0	0	19	13	5	44
Тошнота	2	0	1	0	0	12	17	2	34
Нарушение аппетита	0	0	2	3	0	0	0	0	5
Стоматит	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Недержание мочи	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Гипертония	0	1	0	0	0	8	0	0	9
Фарингит	0	1	0	0	0	2	0	0	3
Затуманенность зрения	0	0	0	0	0	4	0	0	4
Диарея	0	0	0	0	0	7	13	0	20
Рвота	0	0	0	0	0	5	0	0	5
Ухудшение памяти	0	0	0	0	0	6	0	0	6
Психомоторные нарушения	0	0	0	0	0	5	0	0	5
Общее количество нежелательных явлений									806
Общее количество участников	166	22	24	144	28	312	333	17	

Таблица 3. Каннабиноидные лиганды, используемые в исследованиях спастичности, боли и когнитивных способностей у людей.

Лиганд	Химическое название
Набиксимолс (Sativex)	(6aR,10aR)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol;2-[(6R)-3-methyl-6-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol
Δ9-тетрагидроканнабиол (Dronabinol)	(-)-(6aR,10aR)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol
ЕСР002А	(-)-(6aR,10aR)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol

В заключение этого параграфа, данные лишь частично подтверждают идею о том, что каннабиноидные соединения, которые переносят Δ9-ТГК и КБД в соотношении 1:1, или лекарственные препараты, которые переносят только Δ9-ТГК, уменьшают мышечную спастичность, вызванную рассеянным склерозом.

Полифенольная природа КБД делает его мощным антиоксидантом. Таким образом, несмотря на комбинацию в Sativex, КБД может усиливать некоторые полезные эффекты Δ9-ТГК, поскольку он снижает психоактивность Δ9-ТГК для повышения его переносимости и расширения терапевтического окна. КБД может противодействовать некоторым функциональным последствиям активации СВ1 в головном мозге, возможно, путем косвенного усиления активности рецепторов аденозина А1 посредством ингибирования ENT. Этот эффект может частично объяснить, почему употребляющие препараты каннабиса с высоким содержанием Δ9-ТГК и КБД менее склонны к развитию психотических симптомов, чем те, кто употребляет препараты с низким содержанием Δ9-ТГК и КБД. Sativex снимает мышечную спастичность и боль при рассеянном склерозе более эффективно, чем

только Δ9-ТГК, возможно, потому, что эффекты КБД позволяют пациентам переносить более высокие дозы Δ9-ТГК. КБД может также дополнять антиспастические эффекты Δ9-ТГК, возможно, за счет местного усиления глицинового сигнального пути, ингибирования распада эндоканнабиноидов или замедления демиелинизации посредством противовоспалительных, антиоксидантных и антиэксцитотоксических механизмов.

3.2. Каннабиноиды могут быть эффективными в уменьшении невропатической боли при РС

Считается, что невропатическая боль (НП) вызвана поражением или дисфункцией ЦНС, возможно, в результате растормаживания кортикоспинальной системы или хронической активации ноцицептивных афферентов, и является распространенным симптомом рассеянного склероза, поражающим от 17% до 70% пациентов.

Для двухэтапного исследования, проведенного Ферри с соавторами, было отобрано 28 пациентов с РС. Этим пациентам вводили препарат Sativex в течение одного месяца. Это исследование было направлено на изучение возможности Sativex уменьшить боль, которая была количественно оценена по шкале NRS, для выявления подкорковых поражений вызванные лазером потенциалы также использовались. 74% пациентов отреагировали на терапию препаратом Sativex в конце фазы А, но не было никакой существенной разницы между показателями боли по шкале NRS и амплитудой вызванного лазером потенциала между группой, проходившей терапию препаратом Sativex и группой с исходными показателями. Результаты фазы В показали, что препарат Sativex был эффективен в снижении показателей боли по шкале NRS и вызывал уменьшение амплитуды вызванных лазером потенциалов. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что терапия препаратом Sativex является эффективным методом снижения НП у пациентов с РС, несмотря на это, следует отметить, что в данном исследовании не использовалась группа плацебо и период наблюдения был относительно коротким.

Более благоприятный план клинического исследования был реализован Лэнгфордом и соавторами, которые выполнили двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование параллельных групп в большой выборке из 393 пациентов. В фазе А этого исследования, пациентам плацебо группы двойной анонимности давали либо препарат Sativex, либо контрольное вещество. Каждые 100 мкл спрея доставляли 2,7 мг Δ^9 -ТГК и 2,5 мг КБД на слизистую оболочку полости рта. Пациентам было разрешено распылять спрей не более 12 раз в день. В фазе А те, кто получал Sativex, самостоятельно вводили в среднем 8,8 доз спрея в день по сравнению со средним показателем 11,1 в группе плацебо. У 50% пациентов в группе, получавшей Sativex, наблюдалось снижение показателей боли по шкале NRS на 30%, в то время как у 45% пациентов в контрольной группе наблюдалось аналогичное снижение. В конце этого этапа у пациентов в группе, получавшей лечение, среднее снижение боли по шкале NRS составило 1,93 балла, а у пациентов в контрольной группе среднее снижение составило 1,76 балла. Аналогичным образом, ни один из второстепенных конечных показателей этого исследования (Краткий перечень боли - Краткая форма, Общее впечатление субъекта об изменениях) и оценки качества сна не показали статистически значимой разницы в пользу терапии. Эти результаты не достигли статистической значимости, но были клинически значимыми. В конце фазы В данного исследования, фазы без контроля плацебо, только 24% пациентов потерпели неудачу в лечении препаратом Sativex по сравнению с 57% в группе плацебо, что свидетельствует об эффективности основных конечных показателей (баллы по шкале NRS) и некоторых второстепенных конечных показателей.

В другом исследовании Руссо и др. также изучали эффекты препарата Sativex на 10 пациентах с РС и НП и 10 пациентах с РС без НП. Эти исследователи оценивали влияние препарата на оценку боли по шкале NRS, MAS и нейрофизиологические показатели. Во время лечения все пациенты принимали противосудорожные препараты (чаще всего баклофен), 40% из этих пациентов время от времени принимали анальгетики для облегчения боли. После одного месяца приема препарата у пациентов с РС и НП наблюдалось значительное снижение показателей боли по шкале NRS и улучшение показателей качества жизни. Эти эффекты были характерны для нейрофизиологических результатов, которые показали увеличение фронтально-центральных колебаний γ -диапазона и степень боли при движении. Данные этого исследования подтверждают эффективность Sativex в облегчении боли у пациентов с РС и улучшении качества жизни. Эти авторы предполагают, что Sativex может также стимулировать кортикальные механизмы подавления боли, поскольку клиническое облегчение боли было заметным с результатами активации сенсомоторных областей, подтверждающими идею о том, что Sativex может восстанавливать кортикальные механизмы подавления боли, скорее всего, путем модуляции сенсомоторной интеграции в отношении болевой стимуляции.

В рандомизированном контрольном исследовании 2005 года, проведенном Рогом с коллегами, изучалось влияние набиксимолов на центральную нервную систему. 66 пациентов были определены либо в группу, принимающую препарат Sativex, либо в контрольную группу. От начала до конца лечения им было предложено ежедневно заполнять отчеты о боли. Конкретная целевая доза не была установлена, и пациентам было рекомендовано самостоятельно подбирать дозу спрея поэтапно в последующие дни максимум до 48 распылений в день. Это самая высокая доза набиксимолола, введенная в любом исследовании, рассмотренном в этой рукописи. Пациенты из группы, получавшей терапию препаратом Sativex, самостоятельно вводили в среднем 9,6 доз спрея в день по сравнению с 19,1 дозами в контрольной группе. Авторы сообщили, что препарат Sativex вызвал значительное снижение показателей боли по шкале NRS, что свидетельствует об эффективности препарата. И наоборот, статистически значимой разницы не было обнаружено, но клинически значимая разница между группами лечения и группами плацебо была зарегистрирована во вторичных результатах терапии (шкала депрессии, беспокойства и стресса, шкала неврологической инвалидности Гая). Удивительно похожие результаты были получены Шимригом и др., которые изучали влияние дронабинола на пациентов с РС и НП. Здесь дозу дронабинола увеличивали каждые 5 дней на 2,5 мг, чтобы достичь суточной дозы от 7,5 мг до 15 мг (в среднем $12,7 \pm 2,9$ мг). Как и выше, авторы обнаружили клинически значимую разницу между группами плацебо и лечения, не достигнув статистической значимости. Авторы пришли к выводу, что дронабинол является безопасным долгосрочным вариантом лечения НП благодаря его обезболивающему, седативному, спазмолитическому, противовоспалительному и анксиолитическому эффектам, все из которых способствуют улучшению показателей качества жизни.

3.3. Когнитивные эффекты лечения каннабиноидами

Когнитивная дисфункция может поражать до 80% пациентов с РС и может иметь серьезные побочные эффекты, такие как трудности с сохранением работы, поддержанием значимых отношений, а также значительное влияние на качество жизни индивида, усугубляет ли каннабис эту дисфункцию?

Амеронген и др. не только использовали каннабиноиды для изучения спастичности у пациентов с РС, они также использовали их для изучения возможных когнитивных последствий лечения каннабиноидами в этой клинической популяции. Они сообщили, что лечение каннабиноидами не вызывало статистически значимого снижения стабильности осанки, когнитивных функций, настроения или психомиметических эффектов. Несмотря на это, они обнаружили, что во время лечения ECP002A произошло незначительное клинически значимое ухудшение внимания и когнитивных функций. Эти результаты аналогичны полученным Массимилиано и соавторами, которые сообщили, что их выборка из 17 пациентов с РС, получавших Sativex (в среднем 8,2 распылений в день), существенно не отличалась по показателям когнитивных способностей [Слуховой тест с последовательным сложением чисел в заданном темпе (PASAT); Функциональный тест на рассеянный склероз (MSFT)] или показателям качества жизни [Визуальная аналоговая шкала (ВАШ); Шкала оценки тяжести хронической усталости, Шкала воздействия рассеянного склероза] на этапах плацебо или лечения. Несмотря на отсутствие статистической значимости объективных показателей, наблюдалось клинически значимое нарушение, когда 11 пациентов, получавших препарат Sativex, сообщили о субъективной сонливости и чувстве замедления мышления.

Эти несущественные результаты противоречат выводам Хонорманда с соавторами, которые сообщили, что употребляющие каннабис набрали значительно более низкие баллы по PASAT, оценке ориентированию по линиям, тесту на сопоставление символов и цифр и системе исполнительных функций Делиса-Каплана (D-KEFS) по сравнению с группой плацебо, а также по тестам преклинического функционирования в выборке из 50 пациентов с РС (25 курили марихуану, 25 получали плацебо). Пациентов попросили воздержаться от употребления каннабиса перед тестированием. Пациенты воздерживались от употребления препарата в течение от 12 ч до нескольких дней. Учитывая, что период полураспада Δ^9 -ТГК составляет от 5 до 13 дней для постоянного потребления каннабиса, а метаболиты присутствуют в образцах мочи до 46 дней, возникает вопрос: достаточно ли продолжителен этот период воздержания, чтобы не повлиять на результаты? Авторы сообщили, что употребляющие каннабис в два раза чаще соответствовали мировым критериям ухудшения, которые авторы определили как неудачу в 2 из 11 использованных тестов, а также в 2 раза чаще оказывались неработающими. Аналогичные результаты были получены в исследовании 2017 года, проведенном Пателем и Файнштейном, которые изучили когнитивные функции у 140 пациентов с РС, которые курят марихуану ежемесячно или чаще, и обнаружили, что употребляющие марихуану значительно хуже справились с тестом на сопоставление символов и цифр, а также с показателями общего обучения и Калифорнийского теста на слухоречевую память-II.

Файнштейн и др. использовали краткую повторяемую батарею для оценки нейропсихологического статуса (BRNB) для пациентов с РС вместе с данными фМРТ для оценки когнитивной дисфункции у 40 пациентов, которые начали употреблять каннабис после постановки диагноза. Все они сообщали об употреблении каннабиса в среднем 4 раза в неделю для лечения НП, спастичности, недержания мочи, бессонницы и использования в рекреационных целях. Участники были включены в это исследование только в том случае, если авторы сочли, что они в целом страдают когнитивным расстройством, что было классифицировано как неудача в двух или более областях BRNB. Пациенты были распределены либо в группы воздержания от употребления каннабиса, либо в группы продолжения употребления каннабиса и прошли нейропсихологическую оценку и визуализацию головного мозга в начале и через 28 дней. Авторы сообщили, что к концу периода исследования пациенты в группе воздержания показали значительно лучшие результаты по каждому когнитивному индексу BRNB. Кроме того, группа, воздерживающаяся от употребления каннабиса, сообщила о большем количестве симптомов отмены и меньшем количестве депрессивных симптомов, но эти изменения не достигли статистической значимости.

Эти выводы были подтверждены данными фМРТ, где в группе воздержания была обнаружена более высокая активация в правой нижней лобной извилине, левой нижней лобной извилине, правом нижнем мозжечке и правом хвостом ядра. В группе воздержания также было выявлено значительное увеличение активности, зависящей от уровня кислорода в крови, в правой средней лобной извилине, левой нижней лобной извилине, правом предклинье полушарий головного мозга и левой средней лобной извилине. Авторы этого исследования пришли к выводу, что употребление каннабиса вызывает значительную когнитивную дисфункцию у пациентов с РС, а короткий период воздержания был связан с лучшими показателями в тестах скорости обработки информации, исполнительного функционирования, обучения и памяти. Эти улучшения сопровождалось увеличением мозговой активации при фМРТ.

Эти результаты МРТ были подтверждены исследованием, опубликованным Парисианом с соавторами, которые также использовали BRNB на 20 пациентах с РС, употреблявших каннабис (которых попросили воздержаться от употребления препарата по крайней мере за 12 ч до тестирования), и 19 пациентах, не употреблявших каннабис. Аналогично вышесказанному, считалось, что пациенты в целом страдают когнитивным расстройством, если они не соответствовали двум или более показателям BRNB. Затем во время фМРТ использовался тест N-назад, и испытуемых просили ответить с помощью двухкнопочной панели ответов. Авторы сообщили, что не было существенной разницы в 0- и 1-назад испытаниях, но в 2-назад испытаниях было обнаружено, что употребляющие каннабис дали меньше правильных ответов, но не было существенной разницы во времени реакции. Кроме того, употребляющие каннабис набрали значительно более низкие баллы в тесте BRNB, что показывает, что у них больше когнитивных нарушений, чем у тех, кто не употребляет каннабис.

Значительный когнитивный дефицит у пациентов с РС, которые курят марихуану, также был обнаружен Ромеро и др. Они сообщили, что употребляющие каннабис получили значительно более низкие баллы по тестам на пространственную память и значительно более низкие баллы по скорости обработки информации. Более того, значительно худшие результаты нейропсихологических тестов, данные МРТ показали, что объем серого и белого вещества в медиальной и височной областях, таламусе, базальных ганглиях и префронтальной коре был связан со значительно большим когнитивным дефицитом у 20 пациентов с РС, которые регулярно курят марихуану, по сравнению с 19 пациентами с РС, которые этого не делают. Эти авторы также сообщили, что уменьшение объема мозга коррелировало с более низкими показателями по всем нейропсихологическим тестам у пациентов с РС, курящих каннабис, по сравнению с пациентами с РС, не курящими каннабис.

4. Выводы

Основываясь на указанных источниках можно с точностью сказать, что КБД очень эффективен в замедлении появления симптомов и прогрессирования заболевания у мышей с ЭАЭ, которым был введен MOG (35-55). По-видимому, это достигается за счет уменьшения количества провоспалительных клеток, активации микроглии и Т-клеток, а также уменьшения повреждения аксонов в спинном мозге и снижения экспрессии цитокинов. Кроме того, по-видимому, когда КБД вводят внутривентрикулярно, он защищает мышь от окислительного повреждения нейронов и нейродегенерации. Было бы неточно собрать информацию из литературы касательно того, какая доза наиболее эффективна для этого, поскольку неоднократно сообщалось о противоречивых результатах, при этом в некоторых исследованиях сообщалось о дозах до 5 мг/кг, показывающих эффективные и многообещающие результаты, в то время как в других сообщается, что только более высокие дозы, до 50 мг/кг, были эффективными. Исходя из этого, в литературе ясно показано, что введение лекарственных комбинаций КБД и Δ9-ТГК, таких как набиксимолы (Sativex), более эффективно в уменьшении симптомов рассеянного склероза у мышей с ЭАЭ, чем введение КБД или Δ9-ТГК. Отчасти это может быть связано с тем, что соединения обладают синергетическим эффектом. В то время как КБД уменьшает количество инфильтрации провоспалительных цитокинов: IL-17, IFN-γ, TNF-α и IL-1β, Δ9-ТГК, по-видимому, более эффективен в снижении клинических показателей спастичности.

Результаты исследований на людях гораздо менее обнадеживающие. Недостатком этой группы исследований является тот факт, что гистологический анализ клеточных агрегатов в спинном мозге не может быть проведен у живых людей. Литература в этой области показывает, что каннабиноидные препараты, такие как Sativex или ECP002A, умеренно эффективны в снижении показателей спастичности, измеряемых с помощью шкалы NRS или MAS. Эта литература противоречива и часто трудна для расшифровки. Возможной причиной противоречивого характера этих исследований является план исследования. Справедливо, что в некоторых исследованиях используется рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование с большим объемом выборки, в то время как в других используются менее вероятные схемы исследования в небольших группах. Эти различные конструкции создают серьезные проблемы для назначающих препараты врачей, поскольку результаты представляют неопределенность. Несколько более ясная картина рисуется в отношении НП. Sativex, по-видимому, эффективен в снижении показателей боли, о которых сообщают пациенты и которые измеряются с помощью шкалы NRS, но менее эффективен в снижении объективных показателей боли, измеряемых с помощью шкалы MAS. Опять же, эти выводы могут быть противоречивыми. Некоторые исследования сообщают о статистически значимых результатах, в то время как другие сообщают о клинически значимых или незначимых результатах. Противоречивые результаты также можно рассматривать с точки зрения учета когнитивной деятельности. Опять же, некоторые авторы сообщают о статистически значимой когнитивной дисфункции и изменениях коры головного мозга в результате употребления препарата Sativex или курения каннабиса, в то время как другие обнаружили, что употребление каннабиса практически не вызывает когнитивных или корковых изменений.

Необходимы дальнейшие исследования в этой области, поскольку в настоящее время результаты совершенно запутанные и непонятные. В исследованиях на животных следует найти оптимальную дозу для оценки истинного эффекта КБД и Δ^9 -ТГК на подопытных животных с моделированным рассеянным склерозом. На людях необходимы дополнительные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые перекрестные исследования в группе пациентов, рассчитанной на долгосрочную перспективу. Делая это, исследователи получают более глубокие знания о влиянии каннабиноидных препаратов на мышечную спастичность, боль и когнитивные способности.

