

100 CANNABIDIOL* ISOLATE * CBD

посібник для лікарів

ЗМІСТ

Частина 1

Що є CBD? 4

Частина 2

CBD – непсихоактивний канабіноїд.
Що таке канабіноїди? 5

Частина 3

Як діють канабіноїди?
Ендоканабіноїдна система. 6

Частина 4

Доведена ефективність:
медичні властивості канабідіолу 9

Частина 5

Перспективи CBD: дослідження
терапевтичних властивостей канабідіолу 10

Частина 6

Як діє CBD: молекулярні механізми
впливу канабідіолу 13

Частина 7

CBD у лікуванні епілепсії 14

Частина 1

Що є CBD?

CBD – це натуральна речовина з рослини Коноплі звичайні (*Cannabis sativa*). На відміну від інших компонентів канабіса, CBD не викликає змін свідомості, ейфорії або звикання, препарати CBD безпечно вживати дітям.

Протягом останніх років вживання канабідіолу невпинно зростає в багатьох країнах світу. Канабідіол вживають розчиненим в олії, додають в харчові продукти, напої, косметичні та гігієнічні засоби. **CBD має багато терапевтичних ефектів, серед яких зменшення запалення, нейропротекція, покращення сну, знеболення, зниження тривоги.** Крім цього CBD має виражену антиоксидантну дію.

Ефективність CBD доведена у лікуванні рідкісних форм дитячої епілепсії. Канабідіол також є складовою ліків проти болю та спастичності пов'язаних із розсіяним склерозом.

Олія CBD

CBD практично нерозчинний у воді, але добре розчинний у жирі та спиртї. Зазвичай CBD розчиняють у рослинних оліях, таких як оливкова, конопляна, кокосова. Наразі найкращою для виготовлення CBD-олії вважається MCT олія – дієтичний продукт, що є фракцією кокосової олії.

Дозування. Безпечною дозою для дорослого вважається до 1500 мг CBD на добу, що дорівнює 15 мл 10-% CBD- олії. Але і в менших дозах (100-300 мг) CBD має терапевтичні ефекти. Рекомендована початкова доза CBD 15-20 мг/день.

Фармакокінетика. Середня біодоступність CBD після перорального вживання для людини складає $\approx 6\%$, хоча індивідуальна біодоступність CBD варіює. Максимальна концентрація CBD в плазмі настає через 2.5 - 5 годин після перорального вживання. **Вживання CBD з жирною, висококалорійною їжею збільшує біодоступність CBD в 5 разів.** Інгаляція підвищує біодоступність CBD до 31 % та прискорює час до максимальної концентрації у плазмі до 3 хвилин. Час напіврозпаду CBD складає від 1.5 до 11 години.

Побічна дія. У високих дозах (10-20 мг/кг/д) CBD може викликати: зниження апетиту, діарею, сонливість, втому, порушення сну, а також підвищення печінкових трансаміназ (АЛТ і АСТ).

Токсичність. CBD має дуже низьку токсичність: LD50 після внутрішньовенного введення мавпам-резус складає 212 мг/кг. За умов перорального вживання LD50 не встановлено. CBD не викликає змін у функції ЦНС і не є психотропним. Дослідження дії CBD не виявило тератогенних або мутагенних ефектів.

Зберігання. CBD-олію зберігають при кімнатній температурі, у темному місці. Запобігайте нагріву, тривалому впливу світла і повітря на CBD-олію. Оптимальний термін зберігання CBD-олії 1-2 роки, після чого в олії зменшується кількість CBD і розчин міняє колір. Вживання CBD-олії після закінчення терміну придатності не має шкідливих ефектів на організм. Для

продовження терміну дії CBD-олію зберігають у холодильнику, в цьому разі олія згущується і перед вживанням пляшку необхідно залишити у темному місці при кімнатній температурі, щоб CBD-олія набула потрібної консистенції. Не рекомендується заморозувати CBD-олію.

Частина 2

CBD – непсихоактивний канабіноїд. Що таке канабіноїди?

Канабіноїди (від латинської назви Cannabis) – це група терпенфенольних сполук, що входять до складу конопель. Відомо про > 60 видів канабіноїдів.

Психоактивна дія канабіса залежить від канабіноїда ТГК (**Δ9-тетрагідроканабінол, дронабінол**). Різні сорти конопель містять від 0.08% (технічні коноплі в Україні) до 30 - 40 % ТГК. Окрім психотропної дії, ТГК має виражені медичні властивості (анальгетик та антиміметик). В печінці CBD пригнічує метаболізм ТГК до більш психоактивного 11-гідрокси-ТГК, таким чином CBD зменшує пов'язану з ТГК інтоксикацію, тахікардію, паніку і тривогу.

Далеко не всі канабіноїди мають психоактивний вплив. Другий по вмісту в рослині канабіноїд, **канабідіол** (cannabidiol, CBD) не має психотропної дії та не викликає ейфорії. За хімічною будовою, CBD подібне до ТГК, проте має відмінний і складний механізм дії та інший спектр ефектів. За деякими параметрами дія CBD є протилежною ТГК.

CBD має позитивний вплив на когнітивні здібності. Адміністрація CBD перед вживанням ТГК покращило (порівняно з плацебо) результат проходження тестів на епізодичну та вербальну пам'ять. Щоденне вживання CBD 200 мг протягом 10 тижнів покращило пам'ять, увагу та вербальне навчання у людей, що вживають канабіс

Тетрада ефектів ТГК:

- гіполокомоція
- гіпотермія
- аналгезія
- катаlepsія

Ліки з канабіноїдами

- Пероральний синтетичний дронабінол (ТГК) продається у різних країнах під маркою Marinol® (Solvay Pharmaceuticals) і був схвалений у США для лікування нудоти, пов'язаної з хіміотерапією у 1985 році, а в 1992 - для стимуляції апетиту при ВІЛ/СНІДі.
- Набілон (Цезамет, Cesamet) є синтетичним диметил-гептиловим аналогом ТГК (Британська медична асоціація, 1997), який демонструє більшу ефективність і подовжений період напіврозпаду.

Деякі автори відзначають, що пацієнти надають перевагу цільним препаратам канабісу, ніж пероральному ТГК, що вказує на терапевтичні властивості інших компонентів канабісу, окрім ТГК.

- Суміш рослинних ТГК:СВD (в рівних частинах) зареєстрована під маркою «Сатівекс» та схвалена в Канаді в 2005 для лікування центрального невропатичного болю при розсіяному склерозі, а в 2007 - для лікування непереборного болю при онкологічних захворюваннях.
- 10-% розчин чистого СВD є зареєстрованим препаратом «Епідіолекс», що призначається для зменшення епілептичних нападів при деяких рідкісних формах дитячої епілепсії. «Епідіолекс» назначають від 1 року життя.

Канабіноїд	Торгівельна назва препарату	Призначення
ТГК	Марінол, Набілон	лікування нудоти, пов'язаної з хіміотерапією, та для стимуляції апетиту при ВІЛ/СНІДі.
ТГК+СВD	Сатівекс	лікування центрального невропатичного болю при розсіяному склерозі та непереборного болю при онкологічних захворюваннях.
СВD	Епідіолекс	зменшення епілептичних нападів при деяких рідкісних формах дитячої епілепсії

Канабіс - природне джерело СВD

Унікальні властивості конопель відомі людству не одну тисячу років. Коноплі також активно використовують у промисловості для вироблення паперу, тканини, пластику тощо. Ці технічні сорти мають дуже низький вміст ТГК та інших канабіноїдів. Технічні коноплі не мають психоактивної або терапевтичної дії.

Де в коноплях містяться канабіноїди?

Канабіноїди містяться в суцвіттях та листях жіночих рослин канабісу. Натомість їх практично немає у насінні цих рослин. З насіння канабісу виробляють олію. Конопляна олія має високу харчову цінність і іноді використовується як розчинник для СВD, проте сама по собі олія з насіння конопель не містить канабіноїдів (ні психоактивного ТГК, ні канабідіолу).

Частина 3

Як діють канабіноїди? Ендоканабіноїдна система.

Пошук клітинних рецепторів, від яких залежить психоактивна дія ТГК, призвів до відкриття однієї з найважливіших регуляторних систем організму – ендоканабіноїдної системи (ЕКС).

Серед функцій ЕКС:

- підтримка гомеостазу;
- регуляція сну, апетиту, харчової поведінки та енергетичного обміну;
- нейрогенез і нейропротекція;
- регуляція настрою, пам'яті, навчання, тривожних та депресивних станів;
- знеболення;
- модуляція імунної системи;
- регуляція фертильності, вагітності, пре- та постнатального розвитку.

Знижений рівень активності ЕКС пов'язаний зі зниженням больового порогу, розладами травлення, настрою та сну. Гіпофункція ЕКС також спостерігалась при посттравматичному стресовому розладі.

До складу ЕКС входять:

- каннабіноїдні рецептори (CB1, CB2, TRPV, GPR55);
- ендоканнабіноїди - ендогенні ліганди каннабіноїдних рецепторів (анандамід, 2-AG);
- ензими (FAAH, MAGL), що беруть участь у синтезі та деградації ендоканнабіноїдів.



«Розслабся, їж, спи, забудь і захисти» – таким може бути зміст “повідомлень”, які продукує активність ендоканнабіноїдів.

Теорія клінічного ендоканнабіноїдного дефіциту

Ендоканнабіноїдна система функціонує в організмі постійно. Тонічна активність ЕКС залежить від концентрації ендоканнабіноїдів, їх синтезу і катаболізму, а також відносної щільності каннабіноїдних рецепторів.

Теорія клінічного ендоканнабіноїдного дефіциту (Clinical Endocannabinoid Deficiency, 2001) пов'язує знижений тонус ЕКС з розвитком зокрема мігрені, фіброміалгії та синдрому подразненого кишечника.

Крім цього, згідно теорії, знижений тонус ЕКС може призвести до багатьох патологічних станів, серед яких: затримка розвитку новонароджених, кістозний фіброз, каузалгія, плечова плексопатія, фантомний біль у кінцівках, дитячі колики, глаукома, дисменорея, гіперемезис вагітних, втрата плода (повторювані викидні), посттравматичний стресовий розлад, біполярний розлад.

Канабіноїдні рецептори

CB1 рецептори займають перше місце за поширеністю в головному мозку (серед G-білокспряжених рецепторів). Активація CB1 рецепторів грає важливу роль в процесах пам'яті, анальгезії, терморегуляції та регуляції рухових функцій. CB1 рецептори також експресуються на периферії нервової системи, в ендотеліальних та м'язових клітинах судин. Агоністи CB1 мають виражену протинудотну дію. Активація CB1 рецепторів фітоканабіноїдом ТКГ є головним механізмом психоактивної дії канабіса.

CB2 рецептори переважно експресуються на клітинах імунної системи

Ендоканабіноїди

Два найбільш досліджених ендоканабіноїда є - анандамід та 2-AG.

Анандамід (arachidonylethanolamide, AEA) є високоафінним частковим агоністом CB1 рецепторів та майже не взаємодіє з CB2 рецептором. В головному мозку анандамід є модулятором системи винагороди.

- У перекладі з санскриту «ананда» (**आनन्द**) - внутрішнє блаженство.
- У невеликих кількостях анандамід міститься в шоколаді.
- Споглядання будь-якої їжі (перед споживанням) призводить до значного збільшення рівнів анандамід у крові.
- Кількість анандамід зростає після гострої адміністрації морфіну або героїну.
- У хворих на мігрень спостерігаються змінені рівні анандамід у спинномозковій рідині.

Ендоканабіноїд 2-AG (на відміну від анандамід) активує обидва типи канабіноїдних рецепторів - CB1 та CB2.

- В крові концентрація 2-AG складає 10-500 нМ, що на порядок вище за концентрацію анандамід (1-5 нМ).
- 2-AG міститься в материнському та коров'ячому молоці.
- Рівень 2-AG збільшується, коли людина споглядає та споживає свою улюблену їжу, звичайна їжа не викликає збільшення 2-AG.

У однієї жінки з Шотландії в наслідок рідкісної мутації гену FAAH був високий рівень анандамід. Жінка була нечутлива до болю, мала "імунітет" до тривожності і не відчувала страху. Опіки та порізи (які вона часто мала) заживали на ній швидше ніж було очікувано.

Експериментальне «вимкнення» гену FAAH у мишей призвело до пригнічення гідролізу анандамід та збільшення в 15 разів концентрації AEA в головному мозку тварин. Миші демонстрували тонічну анальгезію у відповідь на больовий та інфламаторний подразники.

У присутності Δ9-ТГК CBD діє як антагоніст CB1 рецепторів (блокує активність), таким чином CBD пригнічує психоактивну дію ТКГ.

- В людей, які страждають на нервову анорексію (Anorexia nervosa), навіть після відновлення ваги, не відбувається збільшення 2-AG у відповідь на презентацію або вживання улюбленої їжі.

Ферменти ЕКС

Метаболізм ендоканабіоїдів залежить від активності наступних ферментів:

- гідролаза амідів жирних кислот (fatty acid amidohydrolase, FAAH)
- моноацилгліцеролліпаза (MAGL)
- неспецифічні ферменти, як циклооксигенази або ліпоксигенази.

Вплив CBD на активність ЕКС

CBD модулює активність ЕКС, проте майже не взаємодіє з канабіоїдними рецепторами.

- **Антагонізм CB1 рецепторів.** Відсутність психоактивної дії CBD пояснюється його нездатністю активувати CB1 рецептори.
- **Антагонізм CB2 рецепторів.** CBD є зворотнім агоністом CB2 рецепторів. Протизапальні властивості CBD (пригнічення міграції імунних клітин), вірогідно залежать від цього механізму.
- **Гальмування активності ензимів ЕКС.** Адміністрація CBD викликає збільшення рівнів анандаміду в плазмі крові.

CBD гальмує активність ферменту FAAH, що гідролізує анандамід; зниження інтенсивності гідролізу анандаміду призводить до збільшення його концентрації.

CBD пригнічує зворотне захоплення анандаміду.

Крім цього, CBD гальмує неспецифічні ензими (ліпоксигенази), що беруть участь в деградації анандаміду. Таким чином, **CBD призводить до збільшення концентрації анандаміду** в тканинах організму.

Частина 4

Доведена ефективність: медичні властивості канабідіолу

Епілепсія

Результати досліджень показали, CBD є ефективним засобом для зниження епілептичних нападів, пов'язаних з різними розладами:

- щоденне вживання CBD (10-20 мг/кг) протягом 14 тижнів суттєво зменшило частоту

конвульсивних нападів асоційованих із синдромами Драве та Ленокса-Гасто. Загальний стан пацієнтів покращився у порівнянні з плацебо.

- щоденне вживання CBD протягом 3 місяців (5 мг/кг/, щоденне збільшення до 50 мг/кг) істотно зменшило кількість нападів у пацієнтів (вік: 2-31 р.) з діагнозом комплекс туберозного синдрому та резистентна епілепсія.

CBD є активним компонентом протиепілептичного препарату епідіолекс. В 2018 році він був зареєстрований в США. В ЕС епідіолекс назначають, як допоміжний засіб до клобазаму.

Знеболення (суміш ТГК:СВD = 1:1)

Δ9-ТГК має більш виражену анагетичну дію, ніж СВD, однак психоактивний вплив ТГК обмежує або унеможлиблює його клінічне використання.

Ко-адміністрація Δ9-ТГК + СВD забезпечує 200-кратне збільшення анагетичної дії низьких доз ТГК, без побічних наслідків. Спрей з рівними частинами СВD:ТГК (сатівекс) є препаратом проти болю пов'язаного із онкологічними захворюваннями та розсіяним склерозом. Ко-адміністрація СВD:ТГК зменшує нейропатичний біль і покращує якість життя пацієнтів. Сатівекс показав ефективність у клінічних дослідженнях: нейрогенного болю, хронічного нестерпного болю, центрального нейропатичного болю при розсіяному склерозі, периферичного нейропатичного болю, болю при ревматоїдному артриті.

Частина 5

Перспективи СВD: дослідження терапевтичних властивостей канабідіолу

З формацевтичної точки зору, СВD є дуже цікавою молекулою, що має широкий спектр впливу на різні біохімічних механізми. Відомо про > 70 молекулярних мішеней СВD. Водночас СВD практично не викликає побічних ефектів і має дуже низьку токсичність

Терапевтичні властивості СВD наразі досліджуються у ряді клінічних станів серед яких: тривожність, запалення, шизофренія, зловживання наркотичних речовин, посттравматичний стресовий розлад та інші. СВD розглядається як потенційні ліки від раку, діабету та допоміжний засіб за будь-яких нейродегенеративних розладів. СВD демонструє антиепілептичні, анагетичні, антиоксидантні та нейропротекторні властивості.

1. Тривожність

За опитуванням споживачів, тривожність є однією з основних причин вживання СВD. В дослідженнях із здоровими людьми та пацієнтами з розладом соціальної тривожності СВD демонструє ансіолітичну дію (зменшує тривожність) під час симульованої публічної

дповіді (модель гострого індукованого стресу):

- пероральне вживання CBD (300-600 мг) зменшило суб'єктивне відчуття тривоги під час симульованої публічної доповіді, ефективність CBD була на рівні з діазепамом (10 мг) та іспіроном (5 мг).
- у пацієнтів із розладом соціальної тривоги CBD (600 мг, перорально) істотно зменшило тривогу (до контрольного рівня у здорових людей) під час симульованої публічної доповіді, однак рівень тривожності до та після тесту не відрізнявся від плацебо.
- разова висока доза CBD (400 мг) зменшує нервову активність в лімбічних та паралімбічних структурах головного мозку, що вказує на анксиолітичну дію.

Результати досліджень анксиолітичної дії CBD не є завжди позитивними, подальші дослідження необхідні для підтвердження ефективності CBD при тривожних розладах.

В деяких експериментах крива доза/ефект CBD була U-подібної форми: середня доза (300 мг) мала анксиолітичну дію (відносно плацебо), тоді як низька (150 мг) та висока (600 мг) дози не мали ефекту.

2. Психоз

Мета-аналіз показав, що пацієнти з психозом мають високий рівень анандаміду в спинномозковій рідині та крові, та високу експресію CB1 рецепторів. Збільшений тонуус ЕКС спостерігався на всіх стадіях захворювання, від продромної до хронічного психозу.

В експериментах з пацієнтами, які мають психоз, щоденне вживання високих доз CBD (800 мг) протягом 28 днів мало ефект порівняний з аміносуплідом, водночас, CBD не мав побічної дії, притаманної антагоністам D2/D3 рецепторів. CBD також був ефективним, як допоміжна терапія у дослідженні пацієнтів з шизофренією. Побічні ефекти були на рівні групи плацебо.

Дослідження, що вивчали менші дози CBD (600 мг), не показали ефективності канабідіолу проти симптомів психозу.

3. Знеболення

В експериментах з тваринами CBD має знеболюючу дію в кількох моделях, зокрема, нейропатичного болю та болю, пов'язаного з артритом. CBD також може посилювати антиноцицепцію, викликану морфіном. Трансдермальний гель з CBD зменшує біль у пацієнтів з периферичним нейропатичним болем (250 мг CBD/3 рідкі унції ≈ 89 мл).

4. Запалення

CBD демонструє виражену імуносупресорну дію. Доклінічні дослідження показали, CBD значно пригнічує активацію мікроглії та синтез запальних цитокінів, включаючи IL-1 β , IL-6, інтерферон- β (IFN- β). CBD також зменшує трансміграцію лейкоцитів шляхом зменшення експресії молекули адгезії судинних клітин.

5. Вуглеводний обмін

CBD зменшує маркери запалення в мікроциркуляторному руслі підшлункової залози при цукровому діабеті 1 типу (в моделі на мишах). CBD має протизапальну дію та поліпшує ліпідні та гліцемічні параметри у пацієнтів з діабетом 2 типу (100 мг /2 р на день).

6. Нейропротекція

Нейропротекторна дія CBD показана в клінічних дослідженнях гострих та хронічних нейродегенеративних розладів: розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, шизофренії, епілепсії, аутоімунного енцефаломієліту. Дослідження показали: CBD запобігає нейротоксичному впливу на нейрони кори високих концентрацій глутамата, а також значно зменшує об'єм інфаркту, викликаного оклюзією середньої мозкової артерії.

Механізми нейропротекторної дії CBD:

- CBD (5 мг/кг, IP) зменшує запалення в нервовій системі, зокрема зменшує активацію мікроглії і Т-клітини, знижує синтез прозапальних цитокінів (IL-1 β), хемокінів (CCL2, CCL5), молекул адгезії судинних клітин (VCAM-1) та активних форм кисню.
- CBD має виражену антиоксидантну дію. Антиоксидантна дія CBD є вищою за таку у вітамінів С та Е. Також CBD збільшує активність ферментів ендogenous захисту від окисного стресу (збільшує рівень мРНК Cu-Zn супероксиддисмутази).
- CBD зменшує ключові ознаками нейродегенерації: окисний стрес, мітохондріальну дисфункцію, запалення НС, зміни пов'язані з токсичністю високих концентрацій глутамата, накопиченням заліза та агрегацією білків.

Експериментальні підтвердження нейропротекторної дії CBD:

- CBD усуває нейротоксичність, спричинену етанолом, через незалежний від канабіноїдних рецепторів антиоксидантний механізм
- В дослідженні на мишах *in vitro* адміністрація CBD (20 мг/кг, IP) протягом 3 тижнів достовірно ($p < 0,05$) зменшило депонований A β пептид та покращила когнітивні здібності в тестах на просторову орієнтацію.
- Адміністрація CBD (0.1 мг /кг) після гіпоксії-ішемії зменшило короткострокове пошкодження мозку та було пов'язано з екстрацеребральними перевагами (позитивні ефекти на функцію легень, серця та гемодинаміку).

7. Зловживання та залежність

Доклінічні та клінічні дослідження демонструють: CBD перешкоджає розвитку залежності та знижує симптоми відміни. CBD має перспективи у лікуванні залежності від нікотину, опіатів та ТГК.

8. Сон

Показано, що CBD має подвійний вплив на затримку сну, тобто він пов'язаний із зменшенням

часу до засипання при низьких дозах і збільшенням часу при високих дозах. Добровольці після вживання CBD (160 мг) витрачали значно більше часу на сон, ніж ті, хто отримував плацебо.

9. Депресія

У дослідженнях генетичної моделі депресії на щурах, CBD показав прогеданічну та антидепресивну дію: 15 мг/кг – збільшило локомоторну активність, 30-45 мг/кг – збільшило локомоцію та вивчення тваринами нового об'єкту (параметр гедонічної поведінки).

10. Пухлини

У дослідженнях in vitro та in vivo CBD демонструє протипухлинну дію: зменшує життєздатність та інвазивність пухлинних клітин та індукує апоптоз.

Частина 6

Як діє CBD: молекулярні механізми впливу канабідіолу

CBD має надзвичайно широкий спектр впливу на організм. Вже відомо понад 70 різноманітних молекулярних мішеней дії CBD, серед яких різноманітні ферменти, іонні канали, G-білокспряжені рецептори та транспортери. Наслідком переважної більшості (75%) ефектів CBD є гальмування клітинної активності, тоді як стимуляції клітинних функцій відбувається у 25% взаємодії CBD.

Молекулярна мішень		Характер дії CBD		
назва	опис	напрямок дії	опис	терапевтичний ефект взаємодії
TRPV1	іонотропний рецептор	агоніст (активація)	аналог капсаїцину, але без больового ефекту	аналгезія
5HT1A	серотоніновий рецептор	агоніст	активація	знеболення, зниження тривоги, зниження нудоти, зниження ризику інсульту, зниження депресивної поведінки
NaV, CaV	натрієві та кальцієві іонні канали	антагоніст	блокада активації іонних струмів	протиепілептична дія
α3 GlyR	гліцинові рецептори	агоніст	потенціація активності	знеболення

MOR DOR	μ та δ опіятні рецептори	негативний модулятор	змінює властивості рецепторів	зниження опіятної залежності та вірогідності рецидиву
D2, D3	допамінові рецептори	частковий агоніст	часткова активація	зменшення симптомів психозу
A1	аденозінкові рецептори	повний агоніст	активація	сприятливий вплив на серцеві аритмії та ішемічні / реперфузійні ураження міокарда
CNT, ENT	зворотне захоплення аденозину	інгібітор	пригнічення зворотного захоплення аденозину	зниження запалення, зниження секреції фактору некрозу пухлини
CB1	канабіноїдний рецептор	негативний алостеричний модулятор	зменшення активації рецептора	відсутність психоактивної дії
CB2	канабіноїдний рецептор	інверсивний агоніст	блокада рецептора	зниження імунної активації
FAAH	фермент гідролізу анандаміду	інгібітор	пригнічення зворотного захоплення анандаміду	збільшення рівнів анандаміду, підсилення тонусу ЕКС
GPR55	орфаний канабіноїдний рецептор	антагоніст	блокада рецептора	функції рецептори невідомі
PPARγ	ядерні рецептори	агоніст	активація	позитивні ефекти на метаболізм глюкози та жирних кислот, антиоксидантна та протизапальна дія

Частина 7

CBD у лікуванні епілепсії

Показання

EPIDIOLEX (10-% розчин CBD) показаний для лікування судом, пов'язаних із:

- синдромом Леннокса-Гастро (СЛГ);
- синдромом Драве (ДС);
- комплексом туберозного склерозу (КТС).

Епідіолекс назначають пацієнтам віком від 1 року.

Вживання високих доз канабідіолу може викликати гепатоцелюлярне ураження. Перед початком вживання CBD визначте рівні сироваткових трансаміназ (АЛТ і АСТ) та загальний білірубін у всіх пацієнтів.

Дозування канабідіолу

Дозування CBD при нападах, пов'язаних із синдромом Леннокса-Гасто або синдромом Драве	Доза мг/кг	Разів на день	Добова доза мг/кг
Початкова доза (перший тиждень)	2.5	2	5
Підтримуюча доза (другий тиждень)	5	2	10
Максимальна рекомендована доза	10	2	20

Не рекомендовано збільшувати дозу CBD частіше ніж раз на два дні.

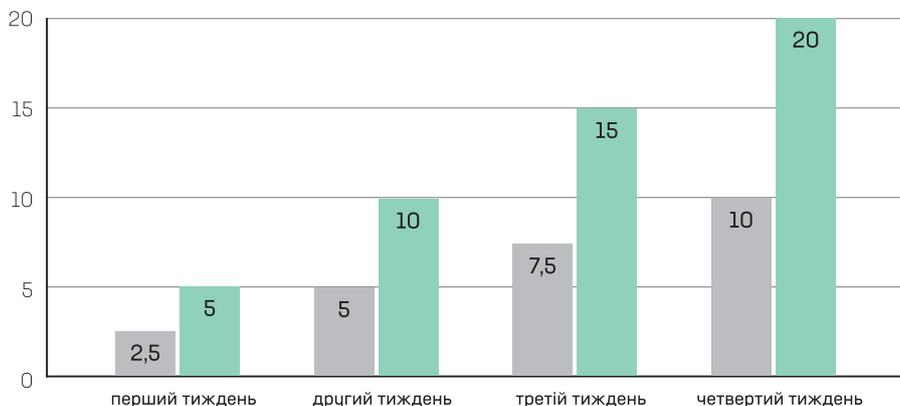
Максимальну дозу рекомендовано пацієнтам, які добре переносять CBD (5 мг/кг двічі на день) і потребують подальшого зниження інтенсивності судом.

Дозування CBD при нападах, пов'язаних із комплексом туберозного склерозу	Доза мг/кг	Разів на день	Добова доза мг/кг
перший тиждень (початкова)	2.5	2	5
другий тиждень	5*	2	10
третій тиждень	10*	2	20
четвертий тиждень (рекомендована доза)	12.5	2	25

* Ефективність доз, нижчих за 12,5 мг/кг двічі на добу, не вивчалася у пацієнтів з КТС

Потижневне збільшення дозування CBD

■ разова доза мг/кг ■ добова доза мг/кг



Коригування дози

Коригування дози рекомендовано пацієнтам із **помірним** (Child-Pugh B) або **тяжким** (Child-Pugh C) порушенням функції печінки. Також у пацієнтів з порушеннями функції печінки може знадобитися повільніше титрування дози.

Порушення функції печінки	Початкова доза мг/кг	разів на день	початкова добова доза мг/кг	Пацієнти з ЛГС або СД		Пацієнти з КТС	
				Підтримуюча доза, діапазон		Підтримуюча доза	
				разовий прийом мг/кг	добова доза мг/кг	разовий прийом мг/кг	добова доза мг/кг
помірне	2.5	2	5	5-10	10-20	12.5	25
середнє	1.25		2.5	2.5-5	5-10	6.25	12.5
тяжке	0.5		1	1-2	2-4	2.5	5

Припинення вживання канабідіолу

При припиненні прийому CBD дозу слід зменшувати поступово. Як і з більшістю протиепілептичних засобів, слід уникати різкого припинення, щоб мінімізувати ризик збільшення інтенсивності судом або епілептичного статусу.

Застереження

CBD може спричинити **дозозалежне підвищення печінкових трансаміназ**: аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансфераз (АСТ). Згідно досліджень пацієнтів з ЛГС і СД та КТС, які отримували CBD, частота підвищення АЛТ в 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН) становила 13% (10 і 20 мг/кг/день) і 12% (25 мг/кг/день). Більшість випадків підвищення АЛТ ($\leq 30\%$) спостерігалась у пацієнтів, які одночасно з CBD приймали вальпроат або клобозам.

Побічні реакції

Вживання канабідіолу у великих дозах (10-25 мг/кг/день) може спричинити деякі з наступних побічних наслідків: ураження печінки, сонливість, седація, гіперчутливість, зниження апетиту, діарея, нудота, зниження ваги, втома, астения, летаргія, дратівливість, агресивність, погіршення сну, безсоння, інфекційні захворювання.

Вживання канабідіолу під час вагітності та годування груддю

Повної інформації щодо впливу канабідіолу на розвиток плоду під час вагітності немає.

Також немає даних про наявність канабідіолу або його метаболітів у жіночому молоці, та впливу CBD на немовля, яке перебуває на грудному вигодовуванні; вплив вживання канабідіолу на виробництво молока.

Взаємодія CBD з лікарськими засобами

- Індуктори цитохромів P 450. Ко-адміністрація канабідіолу с потужними індукторами CYP3A4 та CYP2C19 (рифампін 600 мг/день) призводить до зниження в плазмі концентрації CBD та 7-OH-CBD на 32% та 62% відповідно.
- Вплив CBD на інші лікарські засоби. Канабідіол – слабкий інгібітор CYP1A2. Вживання CBD може спричинити збільшення експозиції субстратів чутливих до CYP1A2 (кафеїн, теофілін, тизанідин).

Крім цього, *in vitro* дослідження передбачають взаємодію канабідіолу із ліками, що є субстратами наступних ензимів:

- CYP2B6 (бупропіон, ефавіренз)
- УДФ-ГТ, уридин-5-дифосфат глюкуронілтрансфераза, (діфлунізал, пропופол, фенофібрат)
- UGT2B7 (гемфіброзил, ламотриджин, морфін, лоразепам)
- CYP2C8, CYP2C9 (фенітоїн).

Через пригнічення канабідіолом активності вказаних ферментів, **рекомендовано в межах клінічної доцільності зменшити дозування субстратів** UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, якщо спостерігаються побічні реакції при одночасному вживанні з CBD. Оскільки **канабідіол може як підсилити, так і пригнітити активність CYP2B6**, рекомендовано коригування дози субстратів вказаного ферменту з урахуванням клінічної ситуації.

Дослідження *in vivo* показали, що **коадміністрація з CBD збільшує концентрацію в плазмі ліків, що метаболізуються CYP2C19** (наприклад, діазепам), це може збільшити ризик побічних реакцій з боку субстратів вказаного ензиму, тому за необхідності, рекомендовано зменшити дозування таких препаратів.

Одночасне **вживання канабідіолу спричиняє 3-разове збільшення концентрації** активного метаболіту **клобазаму** (що є субстратом для CYP2C19), що може збільшити ризик побічної дії з боку клобазаму, в цьому випадку рекомендовано зменшити дозу останнього.

Одночасне вживання канабідіолу з препаратом **стирипентол** викликає збільшення експозиції останнього, проте механізм даної дії та клінічна актуальність поки не з'ясовані.

Кoadміністрація CBD разом з пероральним вживанням препарату еверолімус (субстрат для P-глікопротеїн та CYP3A4) призводить до **збільшення в 2.5 разів його максимальної концентрації та площі під кривою (AUC)**. Перед початком вживання CBD у пацієнтів, які до цього вже приймають еверолімус, варто спостерігати за змінами рівню препарату та відповідно корегувати дозування. Пацієнтами, які вже приймають канабідіол перед початком вживання еверолімусу, рекомендовані зменшити початкові дози цього препарату.

Одночасне пероральне вживання інших субстратів P-глікопротеїну (сіролімус, такролімус,

дигоксин) разом з CBD також може призвести до збільшення експозиції вказаних ліків.

Одночасне застосування CBD і вальпроату збільшує кількість випадків підвищеного рівня печінкових ферментів, в цьому разі рекомендовано припинити вживання або зменшити дозування канабідіолу.

Вживання канабідіолу разом з депресантами ЦНС (включаючи алкоголь) збільшує ризик седації та сонливості.

Приклади лікарських засобів, на які може вплинути вживання CBD	Механізм взаємодії лікарського засобу із CBD	Результат взаємодії лікарського засобу із CBD
бупропіон, ефавіренз	↓ активності CYP2B6	↑ експозиції лікарського засобу, в наслідок чого можливе збільшення побічних наслідків його дії. Рекомендовано зменшити дозування субстратів ферментів, активність яких пригнічує CBD
діфлунізал, пропופол, фенофібрат	↓ активності УДФ-ГТ	
гемфіброзил, ламотриджин, морфін, лоразепам	↓ активності UGT2B7	
фенітоїн	↓ активності CYP2C8, CYP2C9	
діазепам, клобазам	↓ активності CYP2C19	↑ концентрації препарату в плазмі крові
еверолімус	↓ активності Р-глікопротеїн та CYP3A4	↑ в 2.5 разів максимальної концентрації еверолімусу в плазмі та площі під кривою (AUC)
сіролімус, такролімус, дигоксин	↓ активності Р-глікопротеїн	↑ експозиції вказаних ліків
вальпроат	-	↑ концентрації печінкових ензимів

Наукові джерела

1. Crocq, Marc-Antoine
History of cannabis and the endocannabinoid system
Dialogues in clinical neuroscience (2022)
2. Shannon, Scott, et al.
Cannabidiol in anxiety and sleep: a large case series
The Permanente Journal 23 (2019)
3. Russo, Ethan B.
Clinical endocannabinoid deficiency (CECD)
Neuroendocrinology Letters 29.2 (2008)
4. Überall, Michael A.
A review of scientific evidence for THC:CBD oromucosal spray (nabiximols) in the management of chronic pain
Journal of pain research (2020): 399-410
5. de Almeida, Douglas L., and Lakshmi A. Devi
Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD
Pharmacology research & perspectives 8.6 (2020): e00682
6. Sholler, Dennis J., Lauren Schoene, and Tory R. Spindle
Therapeutic efficacy of cannabidiol (CBD): a review of the evidence from clinical trials and human laboratory studies
Current addiction reports 7 (2020): 405-412
7. Atalay, Sinemyiz, Iwona Jarocka-Karpowicz, and Elzbieta Skrzydlewska
Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol
Antioxidants 9.1 (2019): 21
8. Fernández Ruiz, Javier, et al.
Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid?
British journal of clinical pharmacology 75.2 (2013): 323-333
9. Maroon, Joseph, and Jeff Bost
Review of the neurological benefits of phytocannabinoids
Surgical neurology international 9 (2018)
10. Abu-Sawwa, Renad, Brielle Scutt, and Yong Park
Emerging use of epidiolex (cannabidiol) in epilepsy
The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics 25.6 (2020): 485-499

Цитування та будь-яке інше використання Посібника чи окремих матеріалів з нього можливе за умови зазначення, належним чином, авторів з обов'язковим посиланням на джерело цитування.

