

<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences</p> <p>Official website: www.medicisciences.com</p>	
---	--	---

Use of cannabidiol for schizophrenia treatment: literature review

Akvilė Gečaitė¹, Darius Jokūbonis^{1,2}

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Republican Centre for Addictive Disorders, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. A promising new pharmacological target in the context of schizophrenia is the endocannabinoid system. Modulation of this system by the non-psychotropic cannabinoid agent cannabidiol (CBD) may have antipsychotic properties, and thus may be a promising new agent for the treatment of schizophrenia.

Aim: to review the efficacy and potential side effects of cannabidiol for the treatment of schizophrenia.

Methods. The literature review was performed based on the scientific database of PubMed. Systematic reviews and meta-analyses no older than 10 years were included. A total of 27 articles were reviewed, of which 8 were rejected.

Results. Cannabidiol increases plasma levels of the endogenous cannabinoid anandamide, which is related to its antipsychotic effects. A more significant reduction of positive and negative symptoms of schizophrenia is observed in patients with acute psychosis or in the early stages of the illness compared to patients with chronic or treatment-resistant schizophrenia. Side effects caused by the use of this substance are rare, the most common observed were sedation, dizziness and diarrhea.

Conclusion. There is an increasing number of studies showing positive therapeutic effects of cannabidiol for the treatment of schizophrenia. However there remains a need for more randomized controlled trials comparing the effectiveness of cannabidiol with antipsychotic drugs and placebo. Therefore there is Grade B recommendation supporting the use of cannabidiol for the treatment of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, psychopharmacotherapy, cannabidiol.

Kanabidiolio panaudojimas šizofrenijos gydyme: literatūros apžvalga

Akvilė Gečaitė¹, Darius Jokūbonis^{1,2}

¹Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas Medicinos Fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Kauno srities prilausomybės ligų centras, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Dėl naujų terapinių taikinių poreikio šizofrenijos gydyme vis daugiau tyrimų atliekama didelio susidomėjimo susilaukusioje endokanabinoidinėje sistemoje. Šios sistemos moduliavimas nepsichotropine kanabinoidine medžiaga kanabidioliu (CBD) siejamas su antipsichotinėmis savybėmis, todėl manoma, jog gali tapti potencialia nauja medžiaga šizofrenijos gydyme.

Tikslas. Įvertinti kanabidiolio veiksmingumą šizofrenijos gydymo kontekste ir galimus šios medžiagos nepageidaujamus poveikius.

Metodai. Literatūros apžvalga atlikta remiantis moksline PubMed duomenų baze. Buvo įtrauktos ne senesnės nei 10 metų sisteminės apžvalgos ir metaanalizės. Iš viso peržiūrėti 27 straipsniai, iš kurių 8 buvo atmesti.

Rezultatai. Antipsichotinis kanabidiolio poveikis siejamas su jo gebėjimu didinti endogeninio kanabinoide anandamido koncentraciją. Reikšmingesnis teigiamų bei neigiamų šizofrenijos simptomų sumažėjimas stebimas pacientams su ūmia psichoze ar ankstyvose ligos stadijose lyginant su pacientais sergančiais lėtine ar gydymui atsparia šizofrenija. Šios medžiagos vartojimo sukelti nepageidaujami poveikiai reti, dažniausi jų: slopinimas, galvos svaigimas ir viduriavimas.

Išvados. Daugėja tyrimų rodančių teigiamą kanabidiolio terapinį poveikį gydant pozityvius ir negatyvius šizofrenijos simptomus. Vis dėlto išlieka daugiau atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, lyginančių kanabidiolio efektyvumą su antipsichotiniais vaistais bei placebo, poreikis, todėl kanabidiolio vartojimui šizofrenijos gydyme suteikiama B lygio rekomendacija.

Raktiažodžiai: šizofrenija, psichofarmakoterapija, kanabidiolis

1. Įvadas

Nepaisant daugybės tyrimų šizofrenijos gydymo srityje, rezultatai kuklūs, trečdalis šios ligos atvejų yra atsparūs įprastiniam gydymui, vienintelis įrodymais paremtas vaistas tokiais atvejais – klozapinas [1–3]. Be to, gydymas antipsichotikais gali sukelti rimtų metabolinių ir neurologinių nepageidaujamų poveikių. Dėl naujų terapinių taikinių poreikio šizofrenijos gydyme vis daugiau tyrimų atliekama didelio susidomėjimo susilaukusioje endokanabinoidinėje sistemoje. Šios sistemos veikimas pagrindiniu psichoaktyviu kanapių komponentu – Δ^9 -tetrahidrokanabinoliu (THC) siejamas su ūmiu psichoziniu poveikiu ir pažinimo sutrikimais [1,4–7]. Tačiau nepsichotropinė augalinės kilmės kanabinoidinė medžiaga kanabidiolis (CBD) siejamas su antipsichotinėmis savybėmis, todėl manoma, jog gali tapti potencialia nauja medžiaga šizofrenijos gydyme [1,8,9].

2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta literatūros apžvalga, naudojantis kompiuterine bibliografinė medicinine duomenų baze PubMed. Paieškai pasirinktos šių raktinių žodžių kombinacijos: [canabidiol](#), [schizophrenia](#), psychosis, adverse effects, safety and tolerability. Analizuotos ne senesnės nei 10 metų anglų kalba parašytos meta-analizės ir sisteminės apžvalgos. Iš 27 peržiūrai pasirinktų publikacijų, 8 buvo atmestos. Iš surinktos informacijos išskirtos trys svarbiausios temos: veikimas, efektyvumas, saugumas ir galimi nepageidaujami poveikiai.

3. Rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Veikimas

Pagrindiniai endokanabinoidinės sistemos komponentai - CB1 ir CB2 receptoriai bei

endogeniniai ligandai, kurie jungiasi su šiais receptoriais. CB2 receptorių daugiau randama periferinėje nervų sistemoje, o CB1 centrinėje. Daugiausiai CB1 receptorių nustatoma pamato branduoliuose, smegenėlėse, hipokampe ir smegenų žievėje. Du svarbiausiai endogeniniai kanabinoidų ligandai - anandamidas ir 2-arachidonoilo glicerolis (2-AG). Jie veikia kaip retrogradiniai signalo pernešėjai: sintetinami ir išskiriami postsinapsinėje galūnėlėje, jie jungiasi prie presinapsinės nervinės galūnėlės ir reguliuoja stimuliuojančių bei slopinančių nervinių signalų pernešėjų išsiskyrimą. Endokanabinoidinė sistema siejama su daug galvos smegenų funkcijų, tokių kaip nuotaika, atmintis ir atlygio sistemos procesai [1].

Stebimi sveikų individų ir sergančiųjų šizofrenija endokanabinoidinės sistemos skirtumai. Pagrindiniai jų: sergančiųjų smegenų skystyje ir kraujyje nustatoma padidėjusi anandamido koncentracija bei padidėjęs CB1 receptorių tankis [1,10,11]. Neurovizualiniuose tyrimuose ryškiausias CB1 receptorių kiekio padidėjimas stebimas uodeguotame branduolyje, saloje, juostinėje žievėje, apatinėje kaktinėje žievėje, momeninėje žievėje, vidurinėje smilkininėje žievėje ir tilte [1]. 18 tyrimų sisteminėje apžvalgoje ir meta-analizėje buvo nustatyta, jog padidėjęs psichoze sergančių asmenų endokanabinoidinės sistemos aktyvumas stebimas visose ligos stadijose nepriklausomai nuo antipsichotinių medikamentų ar kanapių vartojimo ir yra atvirkščiai susijęs su psichozės simptomų sunkumu. Šios sistemos suaktyvėjimas normalizuojasi pasiekus psichozės remisiją. Anandamido koncentracija smegenų skystyje siūloma kaip potencialus diagnostinis šizofrenijos žymuo [10].

Manoma, jog kanabidiolis veikia kaip CB1 ir CB2 receptorių antagonistas, alosterinis CB1 receptorių modulatorius, kuris slopina anandamido įsisavinimą ir metabolizmą taip didindamas endogeninių kanabinoidų koncentraciją. Tai siejama su šios medžiagos antipsichotiniu poveikiu. Be to kanabidiolis pasižymi ir priešuždegiminiu poveikiu. Minėti kanabidiolio poveikiai stebimi tiek asmenims sergantiems psichozinėmis ligomis, tiek sveikiems ar turintiems didelę šizofrenijos išsivystymo tikimybę [1,10,12,13]. Padidėjusi anandamido koncentracija smegenų skystyje siejama su sumažėjusiais pozityviais ir negatyviais šizofrenijos simptomais bei geresne pažinimo funkcija. Pozityvių simptomų sumažėjimas siejamas su anandamido sukeliamu retrogradiniu mezolimbinės hiperdopaminerginės būsenos slopinimu. Poveikis negatyviems simptomams ir pažinimo funkcijai siejamas su anandamido poveikiu endokanabinoidinės sistemos tarpininkams, veikiantiems sužadavimo ir slopinimo pusiausvyrą centrinėje nervų sistemoje [10].

3.2. Efektyvumas

Monoterapija kanabidioliu ar jo vartojimas kartu su antipsichotiniais vaistais siejamas su palengvėjusiais pozityviais bei negatyviais šios patologijos simptomais. Reikšmingesnis teigiamų bei neigiamų šizofrenijos simptomų sumažėjimas stebimas pacientams su ūmia psichoze ar ankstyvose ligos stadijose lyginant su pacientais sergančiais lėtine ar gydymui atsparia šizofrenija [7,14]. Pabrėžiama kanabidiolio nauda gydant $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinolio medžiagos kanapėse sužadintas psichozes, pažinimo funkcijų sutrikimus bei mažinant su kanapių vartojimu susijusią šizofrenijos išsivystymo riziką ateityje

[1,6,7,14,15]. F. M. Leweke, D. Piomelli ir kt. atliktame dvigubai aklame monocentriname atsitiktinių imčių lygiagrečių grupių kontroliuojamame tyrime su 42 šizofrenija sergančiais tiriamaisiais, iš kurių 37 pacientams stebėta aktyvi psichozės smptomatika, atskleista, jog keturias savaites skiriant 600–800 mg kanabidiolio per parą psichozės simptomai palengvėjo panašiai kaip vartojant antipsichotinį vaistą amisulpridą, tačiau buvo stebima mažiau nepageidaujamų poveikių [16]. P. McGuire, P. Robson ir kt. dvigubai aklame lygiagrečių grupių tyrime su 88 tiriamaisiais, (45 iš jų priklausė kontrolinei grupei), kurio metu šizofrenija sergantys pacientai šešias savaites kartu su antipsichoziniais vaistais vartojo 1000 mg kanabidiolio per parą, buvo stebimas teigiamų simptomų sumažėjimas lyginant su kontroline grupe [17]. Dar vienas A. W. Zuardi, S. L. Morais ir kt. tyrimas atskleidė, jog 1500 mg kanabidiolio kasdien 26 dienas yra naudingas gydant atsparią gydymui šizofreniją [18]. Du atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai su 887 šizofrenija sergančiais tiriamaisiais, kuriems buvo skiriama 600-800 mg kanabidiolio per parą 2-4 savaites, (kontrolinės grupės gavo 800 mg amisulprido arba placebo per parą), parodė, jog skiriant kanabidiolio pagerėjo pažinimo funkcijos ir psichozės simptomai [19,20].

Kelių publikacijų duomenimis tyrimų nepakanka rekomenduoti kanabidiolį šizofrenijai gydyti, pažymimas poreikis atlikti daugiau tyrimų, lyginančių kanabidiolio ir placebo ar antipsichotinių vaistų efektyvumą [21,22]. 2022 metų sisteminės apžvalgos duomenimis kanabidiolio vartojimui šizofrenijos gydyme suteikiama B lygio rekomendacija [15].

3.3. Saugumas ir galimi nepageidaujami poveikiai

Gydymas kanabidioliu turi palankų nepageidaujamų poveikių profilį lyginant su kitais antipsichotiniais preparatais [21]. 2017 metų sisteminės apžvalgos duomenimis nepageidaujamų poveikių vartojant kanabidiolį stebėta nebuvo arba jie buvo pavieniai, kurių dažniausi – slopinimas ir galvos svaigimas [23]. 2020 metų 36 atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų sisteminėje apžvalgoje ir meta-analizėje nagrinėjusioje nepageidaujamus kanabidiolio poveikius 50 metų ir vyresniems asmenims, daroma išvada, jog ši medžiaga gerai toleruojama, gydymas ja retai sukelia nepageidaujamų poveikių, iš kurių pateikiamas tik vienas stebėtas – viduriavimas (ŠS 5,03, 95 proc. PI 1,44–17,61). Šioje publikacijose pabrėžiama, jog nepaisant šių išvadų, būtina stebėti galimą šios medžiagos sąveiką su kitais vaistais [11]. Dviejose sisteminėse apžvalgose ir meta-analizėse tyrinėjusiose kanabinoidų pagrindo medikamentų vartojimo saugumą populiacijoje virš 50 metų, daroma išvada, jog ši medžiaga pakankamai saugi vartoti ir vyresniems asmenims [24,25].

4. Išvados

Ne vienoje publikacijoje prieinama prie išvados, jog dėl savo teigiamo terapinio poveikio pozityviems ir negatyviems šizofrenijos simptomams bei palankaus nepageidaujamų poveikių profilio, kanabidiolis gali būti laikomas nauja medžiaga gydyti šizofreniją. Vis dėl to, išlieka daugiau atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, lyginančių kanabidiolio efektyvumą su antipsichotiniais vaistais bei placebo, poreikis, todėl kanabidiolio vartojimui šizofrenijos gydyme suteikiama B lygio rekomendacija.

Literatūros šaltiniai

1. Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res.* 2015 Mar 1;162(1–3):153–61.
2. Lally J, Gaughran F. Treatment resistant schizophrenia - review and a call to action. *Ir J Psychol Med.* 2019 Dec 1; 36(4):279–91.
3. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2017 Jul 1; 74(7):686–93.
4. Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry.* 2020 Apr 1; 7(4):344.
5. Poyatos L, Pérez-Acevedo AP, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Hladun O, et al. Oral Administration of Cannabis and Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review. *Medicina (B Aires).* 2020 Jun 1; 56(6):1–28.
6. Cupo L, Plitman E, Guma E, Chakravarty MM. A systematic review of neuroimaging and acute cannabis exposure in age-of-risk for psychosis. *Transl Psychiatry.* 2021 Jun 1; 11(1):217.
7. Patel SJ, Khan S, M S, Hamid P. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. *Cureus.* 2020 Jul 21; 12(7).
8. Gunasekera B, Davies C, Martin-Santos R, Bhattacharyya S. The Yin and Yang of Cannabis: A Systematic Review of Human Neuroimaging Evidence of the Differential Effects of Δ 9-Tetrahydrocannabinol and

- Cannabidiol. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021 Jun 1;6(6):636–45.
9. Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Feb 1; 269(1):87.
10. Minichino A, Senior M, Brondino N, Zhang SH, Godwlewska BR, Burnet PWJ, et al. Measuring Disturbance of the Endocannabinoid System in Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019 Sep 1; 76(9):914.
11. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Oct 1; 45(11):1799.
12. Batalla A, Bos J, Postma A, Bossong MG. The Impact of Cannabidiol on Human Brain Function: A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2021 Jan 21; 11.
13. Roser P, S. Haussleiter I. Antipsychotic-like Effects of Cannabidiol and Rimonabant: Systematic Review of Animal and Human Studies. *Curr Pharm Des*. 2012 Sep 24; 18(32):5141–55.
14. Batalla A, Janssen H, Gangadin SS, Bossong MG. The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction: Who Benefits Most? A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019 Jul 1; 8(7).
15. Khan R, Naveed S, Mian N, Fida A, Raafey MA, Aedma KK. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *J Cannabis Res*. 2020 Dec; 2(1).
16. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012; 2(3):e94.
17. Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Feb 1; 269(1):87.
18. Sarris J, Sinclair J, Karamacoska D, Davidson M, Firth J. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry*. 2020 Jan 16; 20(1).
19. A Clinical Trial on the Antipsychotic Properties of Cannabidiol - Full Text View - ClinicalTrials.gov
20. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012; 2(3):e94.
21. Ghabrash MF, Coronado-Montoya S, Aoun J, Gagné AA, Mansour F, Ouellet-Plamondon C, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis among patients with schizophrenia and other primary psychotic disorders: A systematic review with a risk of bias assessment. *Psychiatry Res*. 2020 Apr 1; 286:112890.
22. Kopelli E, Samara M, Siargkas A, Goulas A, Papazisis G, Chourdakis M. The role of cannabidiol oil in schizophrenia treatment. a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020 Sep 1; 291:113246.
23. Khoury JM, Neves M de CL das, Roque MAV, Queiroz DA de B, Corrêa de Freitas AA, de Fátima Â, et al. Is there a role for cannabidiol in psychiatry? 2017 Feb 7; 20(2):101–16.

24. Pisani S, McGoohan K, Velayudhan L, Bhattacharyya S. Safety and Tolerability of Natural and Synthetic Cannabinoids in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Open-Label Trials and Observational Studies. *Drugs Aging* 2021 3810. 2021 Jul 8; 38(10):887–910.
25. Velayudhan L, McGoohan K, Bhattacharyya S. Safety and tolerability of natural and synthetic cannabinoids in adults aged over 50 years: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2021 Apr 2; 18(3).