

Małgorzata Stachoń¹, Milena Sierocka¹, Piotr Poniewierski^{1,2},
Anna Kostiukow², Włodzimierz Samborski²

Received: 18.06.2020
Accepted: 20.11.2020
Published: 30.11.2020

Zastosowanie kannabinoidów w terapii dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu

Cannabinoids in the treatment of children with autism spectrum disorder

¹ Neurorozwojowe Studenckie Koło Naukowe, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

² Katedra i Klinika Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Małgorzata Stachoń, Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań, e-mail: malgosastachon@gmail.com

Streszczenie

Wstęp: Zainteresowanie użyciem marihuany w celach leczniczych wzrosło wraz z wyodrębnieniem dwóch związków: tetrahydrokannabinolu (THC) i kannabidiolu (CBD). Właśnie wtedy rozpoczęto badania nad wpływem marihuany na przebieg poszczególnych chorób. **Cel:** Celem pracy była analiza wykorzystania kannabinoidów w terapii dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu. **Wyniki:** Istnieją różne sposoby podawania kannabinoidów. Badacze posługują się różnymi preparatami w dawkach od 0,04 mg do 900 mg. Badania wstępne prowadzi się na modelach zwierzęcych – najczęściej wykorzystywane są genetycznie modyfikowane myszy. Zauważono, że kannabinoidy mają pozytywny wpływ na zachowania społeczne i emocjonalne dzieci, a także wykazują działanie przeciwłękowe i przeciwpsychotyczne. Kannabidiol odgrywa istotną rolę w wydzielaniu wazopresyny i oksytocyny. U niektórych pacjentów odnotowuje się działania niepożądane. U osób z zaburzeniami neurologicznymi i psychiatrycznymi dostrzega się działanie antydepresyjne i przeciwpadaczkowe. **Wnioski:** Terapia z zastosowaniem kannabinoidów nie jest standardem leczniczym u dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, a wykorzystywane dawki istotnie się różnią. Udowodniono pozytywne działanie kannabinoidów w przypadku zaburzeń współistniejących. Możliwe, że w analizowanej grupie pacjentów kannabinoidy mają działanie przeciwłękowe i pozwalają ograniczyć zastosowanie leków przeciwpsychotycznych. Dostrzega się również działanie antydepresyjne i redukujące częstotliwość napadów padaczkowych. Wykazano, że związki CBD podawane myszom chorym na zespół Dravet korzystnie wpływają na interakcje społeczne, których nieprawidłowości są jednym z osiowych objawów zaburzeń ze spektrum autyzmu.

Słowa kluczowe: kannabinoidy, marihuana, autyzm, pediatria

Abstract

Introduction: Isolation of two compounds, tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), contributed to an increased interest in the use of marijuana for medicinal purposes. It was then that research on the effects of marijuana on the course of different diseases began. **Aim:** The aim of this paper was to analyse the use of cannabinoids in the treatment of children with autism spectrum disorder. **Results:** There are different methods for cannabinoid administration. Researchers use various preparations with doses ranging between 0.04 mg to 900 mg. Preliminary studies are conducted on animal models, usually in genetically modified mice. Cannabinoids have been found to have a positive effect on social and emotional behaviours of children, as well as to show anxiolytic and antipsychotic effects. Cannabidiol plays an important role in the secretion of vasopressin and oxytocin. Some patients experience adverse effects. Antidepressant and anticonvulsant effects have been observed in patients with neurological and mental disorders. **Conclusions:** Cannabinoid therapy is not the standard of care in children with autism spectrum disorders, and the doses used vary significantly. There is evidence for the positive effects of cannabinoids in patients with comorbidities. It is possible that cannabinoids have an anxiolytic effect and allow for a reduced use of antipsychotics in the analysed group of patients. Antidepressant and anticonvulsant effects have also been observed. Furthermore, it was shown that CBDs administered in mice with Dravet syndrome improve social behaviour, dysfunction of which is one of the central symptoms of autism spectrum disorder.

Keywords: cannabinoids, marijuana, autism, paediatrics

WSTĘP

Na przestrzeni lat powstawały różne klasyfikacje autyzmu. Klasyfikacja najnowsza, DSM-5 z 2013 roku, bazuje na DSM-IV-TR z roku 2000, wprowadza jednak kilka znaczących zmian. Określenie „całościowe zaburzenia rozwoju” zamieniono na „zaburzenia ze spektrum autyzmu” (*autism spectrum disorder*, ASD), a możliwość uszczegółowienia rozpoznania dotyczy poziomu zaburzeń funkcjonowania, obecności niepełnosprawności intelektualnej i rozwoju mowy. Wcześniej wyróżniano autyzm, zespół Retta, zespół Aspergera, dziecięce zaburzenia dezintegracyjne i niezdiagnozowane inaczej całościowe zaburzenia rozwojowe. Dotychczasowa triada objawów została w DSM-5 zinterpretowana jako dwie grupy symptomów: deficyty interakcji społecznej i komunikacji oraz występowanie ograniczonych, powtarzalnych wzorców zachowań, czynności i zainteresowań. W procesie diagnostycznym ze względu na różnorodny obraz kliniczny należy mieć na uwadze objawy współtowarzyszące: lęk, zaburzenia snu i nastroju oraz padaczkę (American Psychiatric Association, 2013, 2000; Gu, 2017). Niniejsza praca odnosi się głównie do tematyki zaburzeń autystycznych.

Marihuana nazywane są suszone kwiaty konopi. Konopia indyjska zawiera 60 kannabinoidów, do których należą kannabidiol (CBD) i tetrahydrokannabinol (THC) (Klimkiewicz i Jasińska, 2018; Oberbarnscheidt i Miller, 2016). Kannabinoidy używane w terapii nazywa się potocznie marihuaną leczniczą (Hadland *et al.*, 2015). Po I wojnie światowej konopie znalazły zastosowanie jako środek psychoaktywny, początkowo tylko w Ameryce (Abbott i Chase, 2008). Około 1940 roku z rośliny wyizolowano dwa związki: THC i CBD. Był to początek zainteresowania badaczy możliwościami leczniczymi marihuany (Devinsky *et al.*, 2015). W badaniach analizowano m.in. wpływ wymienionych substancji na choroby neurologiczne i autyzm (Premoli *et al.*, 2019). Najpierw badania prowadzono wyłącznie na zwierzętach, w późniejszym okresie – także na ludziach, z użyciem różnych dawek (Kaplan *et al.*, 2017).

Uprawa i rozprowadzanie konopi są ściśle określone przez polskie prawo. Organizacje państwowe nadają pozwolenie i wyznaczają miejsce, w którym dana osoba może rozpocząć uprawę. Do przywiezienia lub wywiezienia konopi za granicę również niezbędne jest zezwolenie (Dz.U. 1966 nr 45 poz. 277).

Jak głosi Ustawa z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, do celów farmaceutycznych można wykorzystywać ziele, wyciągi, nalewki i żywicę konopi innych niż włókniste (Dz. U. 2017 poz. 1458). Osobom fizycznym konopie mogą być wydawane lub dostarczane tylko za okazaniem recepty wypisanej przez lekarza (Dz.U. 1966 nr 45 poz. 277).

Celem niniejszej pracy jest analiza wykorzystania kannabinoidów w terapii dzieci z ASD.

MATERIAŁ I METODA

Niniejszy artykuł opiera się na analizie prac naukowych opublikowanych od roku 2004, znalezionych w bazach PubMed, ResearchGate i Google Scholar za pomocą haseł: *marihuana*, *marihuana autism*, *cannabinoids autism*, *cannabinoids*, *cannabidiol*, *autism spectrum disorder*, *cannabis*, *autism*. Przeanalizowano 50 artykułów, z których 30 wykorzystano, a pozostałe odrzucono ze względu na brak szczegółowych i wiarygodnych informacji.

WYNIKI

Sposób podania kannabinoidów

W badaniach naukowych kannabinoidy są aplikowane na różne sposoby. Metoda podjęzykowa jest oceniana jako jedna z lepiej tolerowanych, zwłaszcza przez dzieci (Aran *et al.*, 2019; Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019). Badacze opisują ponadto zastosowanie metody przezskórnej, czyli aplikację bezpośrednio na skórę, a także za pomocą gastroenterostomii (Lorenz, 2004).

Oprócz sposobu podania ważną rolę w leczeniu odgrywa postać kannabinoidów. Wykorzystuje się przede wszystkim formę kropelkową – kannabinoidy rozpuszczone w oliwie z oliwek czy oleju sezamowym (Aran *et al.*, 2019; Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019; Kurz i Blaas, 2010; Lorenz, 2004). Badacze izraelscy wspominają również o zastosowaniu przez pacjentów samego kwiatostanu, jednak informacje te nie zostały sprecyzowane (Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019).

Dawkowanie

W retrospektywnym badaniu dotyczącym dawkowania kannabinoidów izraelscy naukowcy przebadali 60 dzieci z ASD w wieku 5–18 lat. Uczestnicy spełniali kryteria klasyfikacji DSM-5 i podlegali ocenie za pomocą dwóch testów psychologicznych: ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) i CARS (Childhood Autism Rating Scale). Plan leczenia zakładał zastosowanie substancji zawierającej CBD i THC w stosunku 20:1, przyjmowanej 2 lub 3 razy dziennie przez 2–4 tygodnie. Dawkę stopniowo zwiększano do dawki docelowej. U dzieci stosujących lek 3 razy dziennie było to $3,8 \pm 2,6$ mg/kg m.c./dobę CBD i $0,29 \pm 0,22$ mg/kg m.c./dobę THC. W przypadku dzieci przyjmujących lek 2 razy dziennie dawka była mniejsza: $1,8 \pm 1,6$ CBD i $0,22 \pm 0,14$ THC (Aran *et al.*, 2019).

Inni izraelscy badacze podjęli próbę leczenia kannabinoidami w grupie 188 dzieci z ASD. Średni wiek pacjentów wynosił $12,9 \pm 7,0$ lat. Znaczącą różnicą w stosunku do badania opisanego wyżej była obecność pacjentów z padaczką i z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej. Diagnozę stawiano zgodnie z izraelskimi standardami, mówiącymi o współpracy neurologów z psychiatrami dziecięcymi, brakuje natomiast szczegółowych informacji o spełnieniu konkretnych kryteriów. Aż 81,9% badanych było płci

męskiej – stanowi to odzwierciedlenie danych epidemiologicznych, które wskazują na większe rozpowszechnienie ASD wśród chłopców. Podawany lek zawierał 30% CBD ($79,5 \pm 61,5$ mg/dobę) i 1,5% THC ($4,0 \pm 3,0$ mg/dobę). Jak łatwo zauważyć, mimo różnicy dawek proporcja substancji w obu badaniach była identyczna. Autorzy nie powiązali wielkości dawki z wagą pacjentów. Lek podawano 3 razy dziennie, stopniowo zwiększając dawkę. Pacjentom, u których występowały bezsenność i zwiększona agresja, wieczorem podawano dodatkowo preparat zawierający 3% THC, w dawce $5,02 \pm 4,5$ mg. Autorzy podkreślają, że w celu dostosowania dawki niezbędna jest co najmniej dwumiesięczna obserwacja pacjenta, a zakres dawek może wynosić od 3 do nawet 20 kropli 3 razy dziennie (Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019).

Znacznie mniejszą grupę przebadali naukowcy niemieccy, którzy przeanalizowali 8 przypadków zastosowania terapii THC. Dawki wahały się od 0,04 mg/kg m.c./dobę do 1 mg/kg m.c./dobę. W badaniach nie uczestniczyły co prawda dzieci z autyzmem, jednak większość pacjentów wykazywała objawy podobne jak w ASD – zaburzone interakcje społeczne, nieprawidłowy kontakt wzrokowy czy obniżony nastrój – które udało się złagodzić dzięki terapii. Naukowcy przypuszczają, iż THC w dawce większej niż 0,1 mg/kg m.c./dobę mogłoby wpływać na zahamowanie zachowań autystycznych. Zaznaczają również, że wyższe dawki pozwalały ograniczać niepokój (Lorenz, 2004).

Rezultaty zastosowania kannabinoidów

W literaturze dotyczącej różnych grup pacjentów wskazywano na przeciwłękowy, przeciwpyschotyczny, przeciwzapalny i antyoksydacyjny potencjał kannabinoidów. Wśród osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu jednymi z najczęstszych skutków terapii kannabinoidami były redukcja zachowań destrukcyjnych, zmniejszenie lęku i poprawa zachowań społecznych. W badaniach izraelskich wykazano, że działanie terapeutyczne kannabinoidów wpływa na zażywanie leków dodatkowych. Przed terapią aż 82% pacjentów przyjmowało leki przeciwpyschotyczne lub stabilizatory nastroju. Leczenie THC i CBD sprawiło, że u 33% osób można było zmniejszyć dawki leków dodatkowych, a u 24% – nawet je odstawić. Wyniki uzyskane w skali Caregiver Global Impression of Change (CGIC), wypełnianej przez opiekunów, wskazują na znaczną poprawę zachowań i komunikacji dzieci oraz spadek poziom lęku (Aran *et al.*, 2019). O ograniczeniu zażywania leków przeciwpyschotycznych – w autyzmie stosowanych najczęściej w celu redukcji drażliwości i zachowań destrukcyjnych – piszą też inni naukowcy, w których badaniu 20% pacjentów mogło te leki odstawić. Badacze zwracają uwagę, że dotyczy to nie tylko leków przeciwpyschotycznych, lecz także przeciwdepresyjnych, nasennych, uspokajających i przeciwpadaczkowych (Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019).

W pracach badawczych analizuje się ponadto działanie poszczególnych składników leku. Uważa się, że THC wpływa

głównie na poprawę nastroju, a CBD działa przede wszystkim przeciwłękowo i przeciwpadaczkowo oraz sprzyja aktywizacji mózgu i prawidłowemu przetwarzaniu informacji (Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019; Devinsky *et al.*, 2016; Verrotti *et al.*, 2016). O przeciwłękowym działaniu CBD wspomina również Gu (2017) – to bardzo istotne, ponieważ zaburzenia lękowe występujące u dzieci z ASD mogą zwiększać nasilenie innych objawów. Według Gu w leczeniu lęku zastosowanie znajdują jedynie umiarkowane dawki CBD (300 mg).

Wspólnym wnioskiem z powyższych badań jest wpływ kannabinoidów na poprawę psychospołecznego i emocjonalnego funkcjonowania pacjentów, a więc także jakości ich życia (Campos *et al.*, 2017; Gu, 2017).

Warto zwrócić uwagę na jeszcze trzy kwestie opisywane w literaturze przedmiotu. Pierwszą jest leczenie bezsenności – u pacjentów z tym objawem towarzyszącym izraelscy naukowcy z powodzeniem stosują specjalne dawkowanie (Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019).

Druga kwestia to działanie kannabinoidów na oksytocynę i wazopresynę, które miałyby pozytywnie modyfikować zachowania społeczne (Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019; Mastinu *et al.*, 2018). Naukowcy zauważają zależność między układem endokannabinoidowym a interakcjami społecznymi. Na podstawie licznych badań na myszach wydaje się, że oksytocyna wpływa na mobilizację anandamidu (najczęściej badanego endokannabinoidu występującego we wspomnianym układzie) w jądrze półleżącym, co przyczynia się do upośledzenia społecznego. Badacze sugerują możliwość zastosowania leków donosowych, które dzięki zawartości CBD wspomagałyby rejestrację wydzielania wazopresyny i oksytocyny w organizmie (Premoli *et al.*, 2019). Kwestią trzecią jest zależność między kannabinoidami a mikroglejem, koordynującym rozwój ośrodkowego układu nerwowego i współodpowiedzialnym za homeostazę. Zakłada się, że mikroglej jest zaangażowany w patogenezę zaburzeń ze spektrum autyzmu, a jego aktywność może być modelowana za pomocą lipidowych endokannabinoidów – co czyni system endokannabinoidowy głównym czynnikiem modyfikującym zaburzenia. W przyszłości powyższe obserwacje zostaną być może wykorzystane w leczeniu, dziś z tak ukierunkowaną terapią kannabinoidami wiążą się liczne wątpliwości (Araujo *et al.*, 2019).

Działania niepożądane kannabinoidów

Aran i wsp. (2019) przebadali 60 dzieci z ASD. Tylko 5% pacjentów przerwało leczenie ze względu na zwiększoną drażliwość, uwagę badaczy zwrócił jednak nietypowy przypadek 13-letniej dziewczynki. Po zastosowaniu CBD w dawce 6,5 mg/kg m.c./dobę i THC w dawce 0,72 mg/kg m.c./dobę wystąpiła nagła zmiana zachowania, obejmująca niewyłąkową wokalizację oraz jadłowstręt i brak snu przez 48 godzin. Po zaprzestaniu podawania kannabinoidów i zastosowaniu ziprazidonu (1,4 mg/kg m.c./dobę) symptomy ustąpiły dopiero po 9 dniach. Autorzy zaznaczają, iż wysokie stężenie THC w stosunku do CBD (proporcja 1:6) mogłoby

powodować poważne problemy psychotyczne, wymagające leczenia psychiatrycznego. U pozostałych pacjentów najczęstszymi skutkami ubocznymi były niepokój, drażliwość i utrata apetytu. Skuteczność leczenia analizowano na podstawie kwestionariuszy: Caregiver Global Impression of Change (CGIC), Home Situations Questionnaire – Autism Spectrum Disorder (HSQ-ASD) i Autism Parenting Stress Index (APSI) (Aran *et al.*, 2019).

Niepokój i problemy z sennością u pacjentów leczonych kannabinoidami raportują Bar-Lev Schleider i wsp. (2019), którzy podkreślają także występowanie efektu psychoaktywnego, problemów z trawieniem, suchości w ustach oraz dwóch sprzecznych objawów: nadmiernego apetytu i braku apetytu u badanych.

Zastanawiającą prognozę sformułowano w Stanach Zjednoczonych: badacze przewidują wzrost wskaźnika ASD o około 60% w stanach, w których konopie są legalne, w porównaniu ze stanami, w których nadal są nielegalne. „Epidemia autyzmu” ma stać się widoczna około 2030 roku (Reece i Hulse, 2019).

Wpływ kannabinoidów na ssaki – model zwierzęcy

W celu określenia wpływu kannabinoidów prowadzono liczne badania na zwierzętach. Badaczom udało się potwierdzić wielokierunkowe działanie CBD na organizmy szczurów. Zwierzętom z modyfikacją genetyczną (zwierzęcy model autyzmu) podano CBD, który – jak podaje Gu – wpłynął na redukcję napadów drgawkowych. Substancja ta prawdopodobnie obniża poziom stresu, a w rezultacie poprawia jakość snu. Badania wskazują ponadto na poprawę interakcji społecznych oraz redukcję niepełnosprawności umysłowej i ruchowej zwierząt (Gu, 2017).

Kaplan i wsp. (2017) przedstawili wpływ CBD na zmodyfikowane genetycznie (przez wprowadzenie mutacji w genie *Scn1a*) myszy z zespołem Dravet, padaczką i autyzmem. Podanie CBD poprawiło interakcje społeczne wśród gryzoni oraz zredukowało natężenie i częstotliwość napadów padaczkowych. Aktywność myszy hiperaktywnych spadła do poziomu myszy zdrowych, z czym nie wiązało się spowolnienie ruchów. Nie odnotowano poprawy koordynacji ani funkcji motorycznej zwierząt. Aktywność społeczną zbadano za pomocą Three-Chamber Test. Początkowo myszy ze zwierzęcym modelem zespołu Dravet wykazywały mniejszą aktywność społeczną niż grupa kontrolna, składająca się z myszy zdrowych. Po podaniu małej dawki (10 lub 20 mg/kg m.c.) CBD zwierzęta chore częściej wchodziły w interakcje, spędzały więcej czasu w komorze z innym osobnikiem. Nie odnotowano zmiany w zakresie poruszania się w otwartej przestrzeni. U zdrowych gryzoni nie dostrzeżono zmiany w zachowaniu po podaniu CBD. Zastosowanie większej dawki CBD u zwierząt modyfikowanych genetycznie nie przynosiło poprawy zachowań społecznych. Badania wykazały dużą zależność między dawką leku a efektami terapii. Udowodniono, iż mała dawka poprawia zachowania

społeczne u myszy z zespołem Dravet, natomiast większa (100 mg/kg m.c.) działa przeciwpadaczkowo – zmniejsza liczbę i łagodni przebieg napadów (Kaplan *et al.*, 2017).

Wykorzystując model zwierzęcy, zbadano też wpływ podwyższonego stężenia anandamidu, endokannabinoidu działającego na receptory CB1. W badaniu wzięły udział dwa rodzaje genetycznie modyfikowanych myszy: zwierzęta z zespołem łamliwego chromosomu X oraz ze szczepu BTBR. Wszystkie osobniki wykazywały zaburzenia ze spektrum autyzmu, obejmujące zaburzenia w interakcjach społecznych. Zwierzętom podawano substancje AM-251 i URB597. Za pomocą Three-Chamber Test ustalono, że leczone myszy z ASD spędzały więcej czasu w towarzystwie innych myszy. W zdrowej grupie kontrolnej anandamid nie wpłynął na zmianę zachowań społecznych (Wei, 2016).

Wybrane jednostki chorobowe, w których podejmuje się próbę leczenia kannabinoidami

Na podstawie badań i prac przeglądowych można zauważyć, że coraz częściej podejmuje się próby leczenia różnych jednostek chorobowych z wykorzystaniem CBD. Badania wykazują wpływ CBD na redukcję częstotliwości napadów padaczkowych w zespole Dravet i zespole Lennox–Gastaut (Premoli *et al.*, 2019; Thiele *et al.*, 2018).

Badacze sugerują wpływ CBD na obszary mózgu odpowiedzialne za emocje. Pojedyncza dawka CBD może obniżyć poziom stresu u zdrowych osób podczas przemówień i innych wystąpień publicznych (Premoli *et al.*, 2019).

Zdaniem niektórych badaczy CBD może wpływać na pamięć o traumatycznych przeżyciach i hamować reakcje obronne u osób z zespołem stresu pourazowego. Kannabidiol musi jednak zostać podany natychmiast po wydarzeniu powodującym traumę; uprzednie zaaplikowanie nie przynosi pożądanego efektu. Inne badania wskazują natomiast na brak poprawy – a wręcz na pogorszenie – w zakresie poziomu stresu (Lee *et al.*, 2017; Premoli *et al.*, 2019).

W nielicznych badaniach oceniano także wpływ CBD na depresję. Na podstawie uzyskanych wyników badacze sugerują, że CBD – jako substancja oddziałująca na odpowiednie receptory w mózgu – może znaleźć zastosowanie w leczeniu depresji (Premoli *et al.*, 2019).

Istnieją dowody na neuroprotektoryjne i przeciwzapalne działanie CBD (Esposito *et al.*, 2011), co może mieć znaczenie w leczeniu choroby Alzheimera i choroby Parkinsona. W badaniach kannabidiol nie wpłynął jednak na przywrócenie zaburzonych funkcji ruchowych (More i Choi, 2015; Premoli *et al.*, 2019).

Przeprowadzono również badania nad wpływem THC na pacjentów z różnymi chorobami neurologicznymi – ciężkim niedotlenieniem mózgu czy pourazowymi uszkodzeniami rdzenia. Wyniki wskazują, że THC może zmniejszać spastyczność. Ze względu na małą liczebność badanej grupy rezultaty wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach (Lorenz, 2004).

OMÓWIENIE

Głównym problemem dotyczącym badań nad skutecznością kannabinoidów u dzieci z ASD jest niewielka liczba dostępnych prac, która uniemożliwia dokonanie prawidłowych porównań i wyciągnięcie trafnych wniosków. Nie udało się też dotychczas dobrać właściwych grup kontrolnych (Aran *et al.*, 2019; Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019). Innym problemem jest brak ustalonych dawek, które stosowałoby wszyscy badacze. Obecnie dawki wahają się od 0,04 mg do 900 mg kannabinoidów. Wykorzystywane preparaty różnią się ponadto składem i pochodzą od różnych producentów (Aran *et al.*, 2019; Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019; Devinsky *et al.*, 2015; Kurz i Blaas, 2010; Lorenz, 2004; Premoli *et al.*, 2019).

Izraelscy naukowcy zwracają uwagę na konieczność starannej oceny bilansu korzyści i ryzyka. Stosowanie kannabinoidów niesie za sobą ryzyko różnych skutków ubocznych (Aran *et al.*, 2019). Objawy występujące podczas terapii są stosunkowo łatwe do zniwelowania, wymaga to jednak odpowiedniej wiedzy. Jedną z kontrowersyjnych kwestii jest obecność sprzecznych skutków ubocznych – spadku apetytu i nadmiernego apetytu – w grupie tak samo leczonych osób (Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019). Dodatkowo, ze względu na nietypową zmianę behawioralną odnotowaną u 13-letniej pacjentki (Aran *et al.*, 2019), w przyszłych badaniach warto uwzględnić wpływ kannabinoidów na zachowanie. Zastanawiający jest także brak informacji na temat uzależniającego potencjału omawianych leków – wiedza ta pomogłaby ustalić maksymalny czas wykorzystywania kannabinoidów w terapii dzieci z ASD.

Kurz i Blaas (2010) widzą w terapii kannabinoidami przyszłościową formę leczenia wspomagającego, potencjalnie skuteczniejszą i lepiej tolerowaną niż leki przeciwpsychotyczne.

Określenie wpływu kannabinoidów na mikroglej wymaga zdecydowanie większej wiedzy na temat samego mikrogleju oraz zbadania zależności między ośrodkowym układem nerwowym a konopią indyjską. Wiedza ta pozwoliłaby prawdopodobnie ulepszyć leczenie zaburzeń ze spektrum autyzmu (Araujo *et al.*, 2019; Karhson *et al.*, 2018).

Badacze wciąż analizują działanie CBD na zwierzęta z indukowanymi zaburzeniami ze spektrum autyzmu. Gu (2017) odnotował redukcję stresu i napadów drgawkowych oraz poprawę w zakresie interakcji między myszami po podaniu CBD. Kaplan i wsp. (2017) również zauważyli poprawę interakcji, ale wyłącznie w przypadku odpowiednio dobranej, małej dawki; dawka większa nie przyczyniała się do poprawy zachowań społecznych, co potwierdzają Premoli i wsp. (2019). Badacze wykazali pozytywny wpływ CBD na napady drgawkowe, twierdzą jednak, iż tylko duża dawka CBD łagodzi przebieg i redukuje liczbę napadów.

Kannabinoidy mogą wpływać na przebieg różnych chorób. Premoli i wsp. (2019) opisują pozytywne działanie CBD na osobę z zespołem Dravet czy zespołem Lennox–Gastauta, u których zmniejszyła się częstotliwość napadów padaczkowych.

Zdaniem badaczy CBD działa przeciwpalnie i neuroprotekcynie, co może być pomocne w leczeniu choroby Parkinsona i choroby Alzheimera. Ważne może okazać się również działanie antydepresyjne i redukujące stres. Istnieją jednak źródła mówiące o podwyższeniu poziomu stresu u osób zażywających CBD (Premoli *et al.*, 2019). Z kolei Lorenz (2004) wykazał, że THC redukuje spastyczność mięśni w różnych chorobach neurologicznych: pourazowym uszkodzeniu rdzenia i ciężkim niedotlenieniu mózgu.

Wszyscy naukowcy analizujący wpływ kannabinoidów na ludzki organizm zgodnie twierdzą, że należy prowadzić dalsze badania z udziałem liczniejszych grup badanych i grup kontrolnych (Aran *et al.*, 2019; Araujo *et al.*, 2019; Gu, 2017; Kurz i Blaas, 2010). Skuteczność kannabinoidów w terapii dzieci z ASD pozostaje niejasna. Pozytywne reakcje na CBD czy THC są znaczące, jednak dotyczą w głównej mierze zaburzeń współistniejących, nie zaś objawów osiowych. Wydaje się, że jest to terapia obiecująca, niemniej trzeba pamiętać o stwierdzanych działaniach niepożądanych. Należałoby zweryfikować, na ile niebezpieczne i jak częste są skutki uboczne terapii, a także opracować metody szybkiego ich niwelowania.

WNIOSKI

1. Udowodniono wpływ kannabinoidów na redukcję zaburzeń współistniejących u dzieci z ASD.
2. Wykazano, że związki CBD podawane myszom z zespołem Dravet korzystnie wpływają na interakcje społeczne.
3. Terapia z zastosowaniem kannabinoidów nie jest standardem leczniczym u dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, a wykorzystywane dawki i preparaty różnią się w zależności od badania.
4. W grupie pacjentów z ASD kannabinoidy mogą działać przeciwlękowo i pozwalać na zredukowanie dawek leków przeciwpsychotycznych.
5. W badaniach dostrzeżono działanie antydepresyjne oraz wpływ kannabinoidów na ograniczenie częstotliwości i nasilenia napadów padaczkowych.
6. Większość badań prowadzono na modelach zwierzęcych, więc efektywność preparatów terapeutycznych u ludzi wymaga dalszej oceny.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w odniesieniu do prezentowanej pracy.

Piśmiennictwo

- Abbott P, Chase DM: Culture and substance abuse: impact of culture affects approach to treatment. *Psychiatr Times* 2008; 25: 43–46.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed., American Psychiatric Association, Washington, DC 2013.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). 4th ed., American Psychiatric Association, Washington, DC 2000.

- Aran A, Cassuto H, Lubotzky A et al.: Brief report: cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems – a retrospective feasibility study. *J Autism Dev Disord* 2019; 49: 1284–1288.
- Araujo DJ, Tjoa K, Saijo K: The endocannabinoid system as a window into microglial biology and its relationship to autism. *Front Cellular Neurosci* 2019; 13: 424.
- Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N et al.: Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Sci Rep* 2019; 9: 200.
- Campos AC, Fogaça MV, Scarante FF et al.: Plastic and neuroprotective mechanisms involved in the therapeutic effects of cannabidiol in psychiatric disorders. *Front Pharmacol* 2017; 8: 269.
- Devinsky O, Marsh E, Friedman D et al.: Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 270–278.
- Devinsky O, Whalley BJ, Di Marzo V: Cannabinoids in the treatment of neurological disorder. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 689–691.
- Espósito G, Scuderi C, Valenza M et al.: Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLoS One* 2011; 6: e28668.
- Gu B: Cannabidiol provides viable treatment opportunity for multiple neurological pathologies of autism spectrum disorder. *Glob Drugs Therap* 2017; 2. DOI: 10.15761/GDT.1000134.
- Hadland SE, Knight JR, Harris SK: Medical marijuana: review of the science and implications for developmental-behavioral pediatric practice. *J Dev Behav Pediatr* 2015; 36: 115–123.
- Jednolita konwencja o środkach odurzających z 1961 r., sporządzona w Nowym Jorku dnia 30 marca 1961 r. Available from: <https://dziennikustaw.gov.pl/DU/rok/1966/wydanie/45/pozycja/277> [cited: 8 March 2021].
- Kaplan JS, Stella N, Catterall WA et al.: Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: 11229–11234.
- Karhson DS, Krasinska KM, Dallaire JA et al.: Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2018; 9: 18.
- Klimkiewicz A, Jasińska A: Zdrowotne następstwa rekreacyjnego używania kannabinoidów. *Psychiatria* 2018; 15: 88–92.
- Kurz R, Blaas K: Use of dronabinol (delta-9-THC) in autism: a prospective single-case-study with an early infantile autistic child. *Cannabinoids* 2010; 5: 4–6.
- Lee JLC, Bertoglio LJ, Guimarães FS et al.: Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *Br J of Pharmacol* 2017; 174: 3242–3256.
- Lorenz R: On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25: 40–44.
- Masi A, DeMayo MM, Glozier N et al.: An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. *Neurosci Bull* 2017; 33: 183–193.
- Masterinu A, Premoli M, Maccarinelli G et al.: Melanocortin 4 receptor stimulation improves social deficits in mice through oxytocin pathway. *Neuropharmacology* 2018; 133: 366–374.
- More SV, Choi DK: Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Mol Neurodegener* 2015; 10: 17.
- Oberbarnscheidt T, Miller NS: Pharmacology of marijuana. *J Addict Res Ther* 2016. DOI: 10.4172/2155-6105.1000S11-012.
- Premoli M, Aria F, Bonini SA et al.: Cannabidiol: Recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment. *Life Sci* 2019; 224: 120–127.
- Reece AS, Hulse GK: Effect of cannabis legalization on US autism incidence and medium term projections. *Clin Pediatr OA* 2019; 4: 154.
- Thiele EA, Marsh ED, French JA et al.; GWPCARE4 Study Group: Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085–1096.
- Ustawa z dnia 7 lipca 2017 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Available from: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20170001458/O/D20171458.pdf> [cited: 24 April 2020].
- Verrotti A, Castagnino M, Maccarrone M et al.: Plant-derived and endogenous cannabinoids in epilepsy. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 331–340.
- Wei D, Dinh D, Lee D et al.: Enhancement of anandamide-mediated endocannabinoid signaling corrects autism-related social impairment. *Cannabis Cannabinoid Res* 2016; 1: 81–89.