

CBD (КБД/каннабидиол) для лечения расстройств аутистического спектра: опыт одного центра в Турции и обзоры литературы

Аннотация

Введение: Расстройство аутистического спектра – это расстройство развития нервной системы, характеризующееся дефицитом общения, социального взаимодействия, ограниченным интересом и повторяющимся поведением. Хотя в настоящее время диагностируется все больше случаев аутизма, ни одно лекарство не одобрено для лечения его основных симптомов или когнитивных и поведенческих проблем, связанных с данным заболеванием. Следовательно, существует настоятельная необходимость в разработке эффективного и безопасного лечения.

Цель: В настоящем исследовании мы стремимся поделиться нашим 2-летним опытом лечения аутизма каннабисом, обогащенным КБД, и провести обзор последних исследований.

Материалы и методы: В исследование были включены 33 ребенка (27 мальчиков, 6 девочек) с диагнозом расстройство аутистического спектра, которые наблюдались в период с января 2018 по август 2020 года. Средний возраст составил $7,7 \pm 5,5$ лет. Средняя суточная доза каннабидиола (КБД) составляла 0,7 мг/кг/сут (0,3–2 мг/кг/сут). Средняя продолжительность лечения составила 6,5 месяцев (3–28 месяцев). Препараты, использованные в этом исследовании, содержали КБД полного спектра действия и следов тетрагидроканнабинола (ТГК) в количестве менее 3%.

Результаты: Результаты оценивались до и после лечения на основе клинических интервью. При каждом последующем посещении родителей просили оценить эффективность лечения каннабисом, обогащенным КБД. Согласно отчетам родителей, у 6 (19,35%) пациентов не было отмечено изменений в повседневной жизнедеятельности. Основные улучшения в ходе лечения были следующими: уменьшение поведенческих проблем было зарегистрировано у 10 пациентов (32,2%), увеличение выразительности речи было зарегистрировано у 7 пациентов (22,5%), улучшение когнитивных функций было зарегистрировано у 4 пациентов (12,9%), увеличение социального взаимодействия было зарегистрировано у 3 пациента (9,6%), а снижение стереотипов было зарегистрировано у 1 пациента (3,2%). Родители

сообщили об улучшении когнитивных функций у пациентов, которые более двух лет придерживались лечения каннабисом, обогащенным КБД. Прием антипсихотического препарата удалось прекратить только у одного пациента, у которого наблюдались легкие симптомы расстройства аутистического спектра. Никаких изменений в употреблении других лекарственных препаратов и доз не было. Кроме того, данное исследование включает обширный обзор литературы, касающейся лечения с помощью КБД при расстройствах аутистического спектра. Согласно недавним исследованиям, средняя доза КБД составляла $3,8 \pm 2,6$ мг/кг/сут. Соотношение КБД и ТГК в использованных препаратах составляло 20:1. Наиболее значительные улучшения были замечены в поведенческих проблемах, о которых сообщалось у 20-70% пациентов.

Вывод: Использование более низких доз КБД и следов ТГК представляется многообещающим в лечении поведенческих проблем, связанных с аутизмом. Кроме того, это лечение может быть эффективным в контроле основных симптомов и когнитивных функций.

Никаких существенных побочных эффектов при низких дозах каннабиса, обогащенного КБД, по сравнению с другими исследованиями замечено не было.

Контекст

Расстройство аутистического спектра (РАС) - это расстройство развития нервной системы, которое варьируется по степени тяжести и характеризуется дефицитом общения, социального взаимодействия, ограниченным интересом и повторяющимся поведением. За последние три десятилетия число детей с диагнозом РАС увеличилось в 3 раза. В настоящее время им страдает до 1 из 54 человек. У этих людей возникают сопутствующие заболевания, такие как эпилепсия, умственная отсталость и проблемы с поведением.

Этиопатогенез РАС остается в значительной степени неизвестным. По-видимому, здесь задействовано несколько генетических, перинатальных и экологических факторов. Некоторые исследователи выявили дисбаланс в эндогенной системе нейротрансмиссии, такой как серотонинергическая, γ -аминомасляная кислота (ГАМК) и эндоканнабиноидная система (ЭКС), которые регулируют такие функции, как эмоциональные реакции и социальные взаимодействия, обычно нарушаемые при РАС.

Эндоканнабиноиды (ЭКБ) и их рецепторы присутствуют в нервной системе, соединительной ткани внутренних органов, железах и иммунной системе. Каннабиноидный рецептор 1 (CB1) представляет собой рецептор, связанный с G-белком (GPR), который обнаруживается главным образом в центральной нервной системе. У млекопитающих высокие концентрации CB1 обнаружены в гиппокампе,

базальных ганглиях, базолатеральной миндалине, гипоталамусе и мозжечке – области мозга, которая регулирует аппетит, память, исчезновение страха, двигательные реакции и позы. CB1 также может быть обнаружен в ненеуронных клетках. Данные указывают на то, что каннабиноидный рецептор типа 2 (CB2) связан с различными иммунными функциональными явлениями. Однако он может играть функционально значимую роль в центральной нервной системе.

Существует два эндогенных каннабиноида, N-арахидоноилэтаноламин (анандамид) и два арахидоноилглицерина (2-AG). ЭКС был расширен за счет открытия новых вторичных рецепторов, лигандов и ферментов метаболизма лигандов, включая переходный потенциал рецептора катионного канала подсемейства V члена 1 (TRPV1).

Анандамид и 2-AG могут действовать через рецепторы CB1 и CB2 и оказывать целый ряд биологических эффектов в центральных и периферических клетках. Анандамид расщепляется амидгидролазой жирных кислот (ФААН); ингибиторы ФААН приводят к увеличению содержания анандамида. КБД действует как ингибитор ФААН. Эндоканнабиноидная передача сигналов происходит в ретроградном направлении; то есть передача сигналов инициируется в постсинаптических нейронах и воздействует на пресинаптические терминалы. В отличие от классических нейротрансмиттеров, эКБ не сохраняются. Они вырабатываются по мере необходимости при стимуляции постсинаптических клеток.

Интересно, что КБД проявляет низкое сродство к рецепторам CB1 и CB2. КБД способствует возбуждающей нейротрансмиссии глутамата и ингибирующей ГАМК через мозг посредством агонизации рецептора TRPV1. Кроме того, КБД может усиливать ГАМКергическую передачу путем антагонизма рецептора 55, связанного с G-белком (GPR55), особенно в базальных ганглиях. Считается, что КБД является агонистом префронтальных серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов (Рис. 1).

Другим механизмом действия может быть вазопрессин и окситоцин. Присутствие окситоцина в СМЖ, по-видимому, происходит из-за окситоцинергических связей нейронов с лимбической системой, стволом головного и спинного мозга. Рецепторы окситоцина распределены в различных частях центральной нервной системы, таких как базальные ганглии, лимбическая система, таламус и гипоталамус, а также ствол мозга. Окситоцин модулирует социальное поведение, двигательные функции, контроль боли, память и обучение, пищевое поведение, стресс и беспокойство, а также обработку эмоций. Введение окситоцина снижает стресс, беспокойство и депрессию у подопытных животных. Этот эффект, по-видимому, модулируется частично воздействием окситоцина на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГПА) и опиоидергическую и дофаминергическую системы в структурах лимбического мозга.

Несколько исследований на животных подтверждают роль окситоцина в улучшении социального поведения, эффект, который, по-видимому, затрагивает мелатонинергическую и эндоканнабиноидную системы, в частности увеличение социальных взаимодействий, вызываемых агонизмом на четырех рецепторах меланокортина (MC4R). КБД приводит к усилению выделения вазопрессина и окситоцина; таким образом, это может положительно повлиять на основные симптомы РАС. Исследования показали, что введение окситоцина пациентам с РАС улучшает социальное взаимодействие, уменьшает классическое повторяющееся поведение и увеличивает зрительный контакт. Другой механизм действия КБД заключается в действии в качестве антагониста дофаминовых рецепторов, что может облегчить его использование в качестве антипсихотического средства.

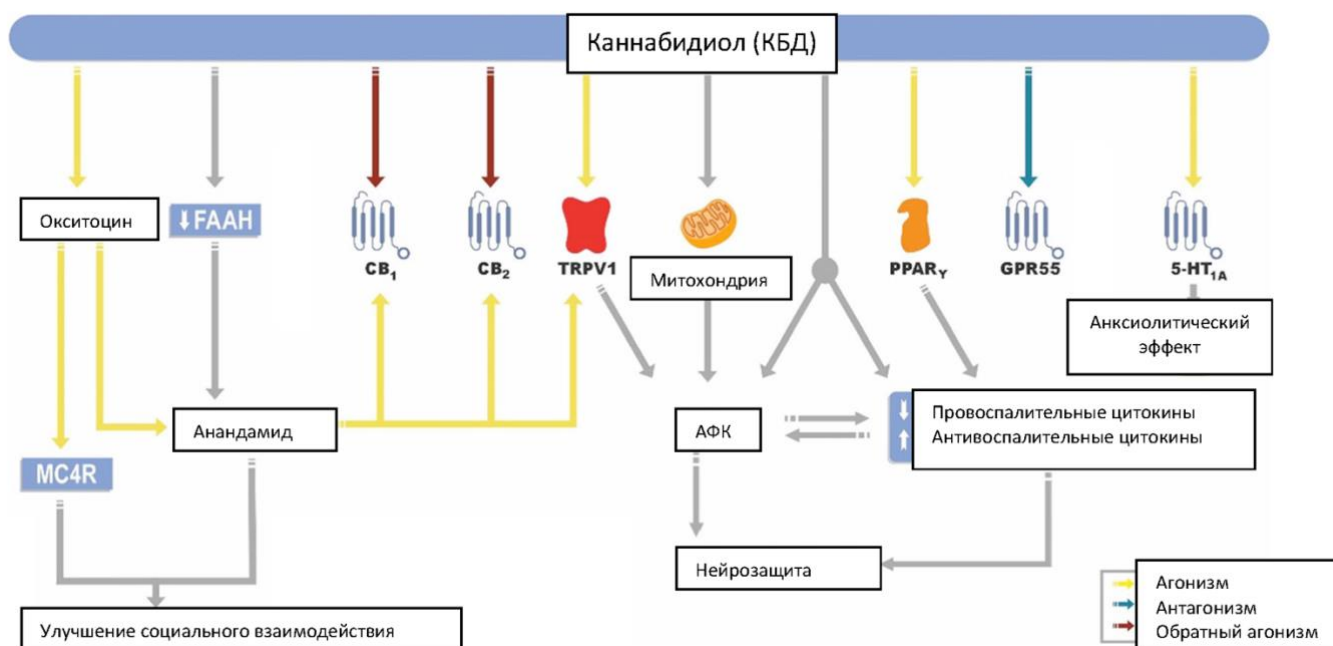


Рис. 1 КБД и механизм действия. КБД, каннабидиол; FAAH, амидгидролаза жирных кислот СВ, каннабиноидный рецептор; TRPV1, транзитный потенциал рецептора в канале 1; PPAR-γ, рецептор, активируемый пролифератором пероксисом-гамма; GPR, рецептор, связанный с G-белком; GPR55, рецептор, связанный с G-белком 55; 5-НТ_{1А}, рецептор серотонина 5НТ; MC4R, рецептор меланокортина 4; АФК, активные формы кислорода

СВД (КБД) может действовать как нейропротектор против токсинов митохондриального действия. Высоко липофильный аспект КБД дает им доступ к внутриклеточным участкам действия. Многие исследования предполагали, что митохондрии являются мишенями для КБД, и многие теории основаны на этой идее; одна из этих теорий заключается в том, что внешняя митохондриальная мембрана имеет рецепторы СВ1. Эта теория показывает, что КБД влияет на функцию клеток, устанавливая гомеостаз и влияя на митохондрии и выработку энергии.

Известно, что ТГК является основным психоактивным компонентом каннабиса. ТГК является частичным агонистом СВ1 и СВ2. Сигналы через трансдуцирующий G-

белок и активация этих G-белков ТГК вызывают ингибирование активности аденилциклазы, закрытие кальциевых каналов, управляемых напряжением, и открытие выпрямляющих калиевых каналов. Психоактивная природа ТГК ограничивает его применение из-за побочных эффектов. Однако разнообразная смесь ТГК с другими фитоканнабиноидами с очень слабой психоактивностью или вообще без нее начала использоваться в качестве терапевтического препарата на людях. В этом исследовании мы стремимся поделиться нашим 2-летним опытом лечения аутизма каннабисом, обогащенным КБД, и провести обзор последних исследований.

Методы и материалы

Пациенты

Данное исследование было проведено в Педиатрических клиниках неврологии в Стамбуле в соответствии с Хельсинкской декларацией. Лечение каннабисом, обогащенным КБД, было начато у 54 пациентов, которым был поставлен диагноз РАС. В исследовании приняли участие 33 (27 мальчиков, 6 девочек) с диагнозом расстройство аутистического спектра, которые наблюдались в период с января 2018 по август 2020 года. Диагноз РАС был основан на критериях DSM V (Американская психиатрическая ассоциация, 2013). 21 участник отказался участвовать в этом исследовании. Наиболее распространенными причинами отказа от участия в исследовании были страх перед побочными эффектами, стоимость каннабиса, обогащенного КБД, горький вкус и поведенческие проблемы. Средний возраст 21 ребенка, не участвовавшего в исследовании, составил $7,2 \pm 4,2$. У 10 пациентов был аутизм легкой степени, в то время как у 11 был тяжелый аутизм в соответствии с DSM V. Четыре пациента были девочками, а 17 – мальчиками. У троих детей была аномальная ЭЭГ, а у одного была диагностирована эпилепсия, и он получал лечение вальпроевой кислотой. Три пациента посещали обычные школы и получали там образование, в то время как 18 пациентов имели интеллектуальные нарушения. Все не участвовавшие в исследовании 21 пациент с РАС принимали антипсихотические препараты. 16 пациентов принимали рisperидон, а 5 пациентов – арипипразол. Средняя продолжительность приема антипсихотических препаратов составила $8,2 \pm 2,6$ месяца. Средняя продолжительность наблюдения составила $4,4 \pm 1$ года.

Информированное согласие было получено от родителей всех детей, участвовавших в исследовании. Средний возраст 33 детей, участвовавших в исследовании, составил $7,7 \pm 5,5$. У пятнадцати пациентов был легкий аутизм, в то время как у 18 был тяжелый аутизм в соответствии с DSM V. У трех пациентов была диагностирована эпилепсия до начала употребления каннабиса, обогащенного КБД; двое из них принимали окскарбазепин, а один – вальпроевую кислоту. У 7 пациентов были аномальные результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ) без каких-либо эпизодов

предыдущих припадков. 5 пациентов посещали обычные школы и получали там свое образование, в то время как 28 пациентов имели интеллектуальные нарушения и посещали школы, которые удовлетворяли особые образовательные потребности. Два пациента употребляли каннабис, обогащенный КБД, более двух лет. У наших пациентов не было заранее определенной продолжительности этого лечения. Все пациенты с РАС принимали антипсихотические препараты. 26 пациентов принимали рисперидон, а 7 пациентов – арипипразол. Средняя продолжительность приема антипсихотических препаратов составила $8,5 \pm 2,3$ месяца. Всем пациентам было оказано психосоциальное лечение. Средняя продолжительность наблюдения составила $4,6 \pm 1,3$ года. Не было никаких существенных различий между профилями 2 групп (участвующих и неучаствующих) в отношении соотношения полов, медианного возраста и тяжести аутизма.

Лечение

Правовая основа для употребления лекарств, содержащих каннабис, в Турции не до конца ясна, и в этих препаратах разрешено использовать максимум 0,3% ТГК. Из-за отсутствия и трудности доступа к этим терапевтическим препаратам использовались различные штаммы каннабиса и экстракты каннабиса, обогащенные КБД. Использовались два бренда каннабиса, обогащенного КБД, - С*** и С***. Оба имели схожие доступные формы в виде капель по 500, 1000 и 2500 мг/ 30 мл и содержали КБД полного спектра действия и следы ТГК. Прием этих капель был начат с дозировок, рассчитанных в соответствии с массой тела пациента, с одной капли под язык 2 раза в день и 1 капли каждые 3 дня. Средняя суточная доза каннабиса, обогащенного КБД, составляла 0,7 мг/кг (0,3–2 мг/кг). Ни одному пациенту не давали ежедневную поддерживающую дозу КБД выше 40 мг/сут. Средняя продолжительность лечения составила 6,5 месяцев (3-28 месяцев).

Результаты оценивались до и после лечения на основе клинических интервью. При каждом последующем посещении родителей просили оценить общую эффективность лечения каннабисом, обогащенным КБД. Согласно отчетам родителей, у 6 (19,35%) пациентов не было отмечено изменений в повседневной жизнедеятельности. Основные улучшения лечения были следующими: уменьшение поведенческих проблем было зарегистрировано у 10 пациентов (32,2%), увеличение выразительности речи было зарегистрировано у 7 пациентов (22,5%), улучшение когнитивных функций было зарегистрировано у 4 пациентов (12,9%), улучшение социального взаимодействия было зарегистрировано у 3 пациента (9,6%), а снижение автоматизма было зарегистрировано у 1 пациента (3,2%). Родители сообщили об улучшении когнитивных функций у пациентов, которые более двух лет придерживались лечения каннабисом, обогащенным КБД. Прием антипсихотического препарата удалось прекратить только у одного пациента, у которого наблюдались легкие симптомы РАС. Никаких изменений в употреблении

других лекарственных препаратов и в дозах не было.

Прекращение приема и побочные эффекты

У 13-летнего пациента мужского пола с тяжелым аутизмом возникли генерализованные судороги после применения 5 мг КБД сублингвально, и прием препарата был прекращен из-за этого побочного эффекта. Эпилептические припадки сохранялись, несмотря на прекращение лечения. Интериктальная ЭЭГ сна показала симметричные двусторонние лобно-височные комплексы резких и медленных волн. Пациент регулярно получал вальпроевую кислоту, и после приема этого противосудорожного препарата у него не было приступов. Через две недели также был прекращен прием каннабиса, обогащенного КБД, у девятилетнего пациента мужского пола с тяжелым аутизмом из-за значительного увеличения стереотипных движений. Ни у одного пациента не было обнаружено изменений в лабораторных показателях, связанных с каннабисом, обогащенным КБД.

Беспокойство было единственным зарегистрированным побочным эффектом у 7 (22%) из 31 пациента, которые продолжали лечение не менее трех месяцев, и у этих пациентов доза каннабиса, обогащенного КБД, была снижена. По мере того как количество снижали, беспокойство уменьшалось.

Обзор других исследований

Популярность каннабиса, обогащенного КБД, для лечения аутизма растет. Анализы обзорных статей были проведены для широкого и тщательного изучения литературы в этой области. Аран и др. (2019) были первыми, кто ретроспективно оценил воздействие каннабиса, обогащенного КБД, на 60 детей с РАС и серьезными поведенческими проблемами, используя открытое когортное исследование. Средний возраст составил $11,8 \pm 3,5$ года; 82% пациентов принимали психотические препараты; 77% пациентов имели низкую когнитивную функцию; и 23,3% пациентов страдали эпилепсией. Все дети получали КБД и ТГК в соотношении 20:1. Средняя общая суточная доза составила $3,8 \pm 2,6$ мг/кг/сут КБД и $0,29 \pm 0,22$ мг/кг/сут ТГК для детей, получавших три суточные дозы (n=44), и $1,8 \pm 1,6$ мг/кг/сут КБД и $0,22 \pm 0,14$ мг/кг/сут ТГК для детей, которые получили две суточные дозы (n=16). Дозы титровали в течение 2-4 недель. Средний период наблюдения составил $10,9 \pm 2,3$ месяца. Эффективность оценивалась с использованием шкалы Общего впечатления от изменений у лиц, осуществляющих уход (CaGI). Значительное улучшение поведенческих проблем было отмечено у 61% пациентов.

Таблица 1 Характеристики включенных исследований/эффективность препаратов, содержащих каннабис, при РАС (см на 13-14 странице)

Снижение тревожности и проблем с общением наблюдалось у 39 и 47% соответственно. Основываясь на этих многообещающих результатах, Арен и др. запустили новое плацебо-контролируемое перекрестное исследование. Это исследование продолжается, и новые результаты будут рассмотрены в будущих публикациях.

Другое исследование было проведено для оценки эффективности и безопасности воздействия каннабиса, обогащенного КБД, на аутизм. Это проспективное открытое исследование было проведено Лихи Бар-Левом Шлейдером и соавт. и включал 188 пациентов. Средний возраст составил $12,9 \pm 7$ лет. В общей сложности 14,4% пациентов страдали эпилепсией. Большинство пациентов принимали препараты с 30% КБД и 1,5% ТГК, а средние концентрации КБД и ТГК составляли $79,5 \pm 61,5$ мг и $4,0 \pm 3,0$ мг соответственно. После одного месяца лечения 179 пациентов продолжили лечение, и только 119 пациентов смогли пройти обследование. Значительное улучшение было отмечено у 48,7% пациентов, умеренное улучшение было отмечено у 31,1% пациентов, и никаких изменений не было зарегистрировано у 14,3% пациентов. О побочных эффектах сообщалось у 5,9% пациентов. После 6 месяцев лечения 155 пациентов продолжили лечение с помощью КБД. Из последней группы 93 пациента ответили на вопросы анкеты, из них 30,1% сообщили о значительном улучшении, 53,7% сообщили об умеренном улучшении, 6,4% сообщили о незначительном улучшении и 8,6% пациентов сообщили об отсутствии изменений. Качество жизни, настроение и способность выполнять повседневную жизнедеятельность оценивались до начала лечения и через 6 месяцев. В общей сложности 31,3% пациентов сообщили о хорошем качестве жизни до лечения. Через 6 месяцев этот процент увеличился до **66,8%**.

Пауло Флери и др. (2019) провели проспективное, обсервационное и открытое исследование с участием когорты из 18 пациентов с аутизмом, которые получали каннабис, обогащенный КБД (с соотношением КБД к ТГК 75/1). Средняя доза КБД составляла 4,55 мг/кг/сут (минимум 3,75 мг и максимум 6,45 мг/кг/сут). Средняя доза ТГК составляла 0,06 мг/кг/сут (минимум 0,05 и максимум 0,09 мг/кг/сут). Средний возраст составлял 10 лет. 15 пациентов (10 без эпилепсии и 5 с эпилепсией) придерживались лечения, и только у одного пациента не наблюдалось улучшения аутичного поведения. Наиболее значительные улучшения были отмечены в отношении судорог, синдрома дефицита внимания/гиперактивности, нарушений сна, общения и социального взаимодействия. Барчел и др. (2019) провели открытое исследование на 53 детях, страдающих аутизмом. Средний возраст составил 11 (4-22) лет; эти пациенты получали КБД в концентрации 30% и в соотношении КБД к ТГК

1:20. Средняя суточная доза ТГК в межквартильном диапазоне (IQR) составляла 7 (4-11) мг, а средняя суточная доза КБД (IQR) составляла 90 (45-143) мг. Средняя продолжительность лечения составила 66 дней (30-588). Самоповреждения и приступы ярости улучшились на 67,6% и ухудшились на 8,8% соответственно. Улучшение симптомов гиперактивности было отмечено у 68,4% пациентов, 28,9% сообщили об отсутствии изменений, а 2,6% сообщили об ухудшении симптомов. Проблемы со сном улучшились на 71,4% и ухудшились на 4,7%. У 47,1% пациентов наблюдалось улучшение проявлений тревожности и 23,5% пациентов – ухудшение. Модждех Мостафави и др. (2020) сообщили о положительном эффекте каннабиса при РАС, особенно при агрессивном поведении и нанесении себе увечий. Маквидж и др. (2020) провели важное ретроспективное и открытое исследование на 20 пациентах с РАС (6 с эпилепсией и 14 с болью). Эти пациенты проходили курс лечения каннабисом. Исследование показало очень значительные положительные результаты. Шкала общего впечатления от изменений у лиц с аутизмом и лиц, осуществляющих уход (ASGIC), выявила улучшения сна, настроения и агрессии по отношению к себе или другим; также были отмечены улучшения в коммуникативных способностях пациентов и внимании/концентрации.

Согласно исследованию Аген и соавт., побочные явления, такие как сверхнастороженность, усугубляли нарушения сна у 14% пациентов. Этот побочный эффект был устранен путем отмены или корректировки вечерних доз. У 9% наблюдалась раздражительность и у 9% - потеря аппетита. Тринадцатилетняя девочка получала КБД в дозе 6,5 мг/кг/сут и никаких других лекарств; когда ей постепенно увеличили дозу ТГК до 0,72 мг/кг/сут, у нее развились внезапные изменения в поведении, такие как необычная вокализация и отказ от сна и еды в течение двух дней. Симптомы исчезли, когда она прекратила прием КБД и ТГК и получила антипсихотическое лечение (зипразидон). После лечения каннабисом прием психотропных препаратов у большинства пациентов был регламентирован; 33% получали меньше лекарств или меньшие дозы, 24% прекратили прием лекарств, а 8% получали больше лекарств или более высокие дозы. Лихи Бар-Лев Шлейдер и др. сообщали о легких побочных эффектах, таких как беспокойство, сонливость, сухость во рту и проблемы с пищеварением. Пауло Флери и др. сообщали, что 3 пациента прекратили употреблять каннабис, обогащенный КБД, в течение периода менее одного месяца из-за побочных эффектов (у двух пациентов ухудшилось аутистическое поведение, что могло произойти из-за неконтролируемого и внезапного прекращения приема нейролептиков; у одного пациента были бессонница, раздражительность, учащенное сердцебиение и обострение психоповеденческих кризисов, что может быть связано с взаимодействием каннабиса с ранее назначенными антипсихотическими препаратами). Также сообщалось о легких и преходящих побочных эффектах, таких как сонливость, умеренная

раздражительность, диарея, повышенный аппетит, гиперемия конъюнктивы и повышение температуры тела.

Таблица 2 Характеристики участников-пациентов, сопутствующие заболевания и побочные эффекты, о которых сообщалось (см на 15 странице)

Обсуждение

В обновленном обзоре предварительные данные свидетельствуют о том, что каннабиноиды (соединения с различным соотношением КБД и ТГК) могут оказывать благотворное влияние на некоторые симптомы, связанные с РАС, такие как поведенческие проблемы, гиперактивность и нарушения сна, с меньшим количеством метаболических и неврологических побочных эффектов, чем одобренные лекарства. Важно отметить, что лечение каннабиноидами позволяет сократить количество назначаемых лекарственных препаратов и значительно снижает частоту приступов у участников с сопутствующей эпилепсией. В этой статье мы стремились сделать некоторые критические замечания, связанные с основными выводами и механизмами действия каннабиноидов, такими как уменьшение поведенческих проблем, увеличение выразительности речи, улучшение когнитивных способностей и увеличение социального взаимодействия, когда пациенты принимали каннабис, обогащенный КБД, в дозе 0,7 мг/кг (0,3–2 мг/кг), что ниже, чем дозы, указанные в других исследованиях. Кроме того, эти результаты согласуются с другими исследованиями, которые предполагают, что добавление пациентам с РАС каннабиса, обогащенного КБД, может улучшить поведенческие проблемы. В исследовании Арен и соавторов. использовалась доза КБД $3,8 \pm 2,6$ мг/кг/сут., которая привела к улучшению тревожности и проблем с общением. Согласно Пауло Флери и соавт., средняя доза КБД составляла 4,55 мг/кг/сут, и результаты показали, что только один пациент не сообщил об улучшении аутичного поведения. Наиболее значительные улучшения были отмечены в отношении судорог, синдрома дефицита внимания/гиперактивности, нарушений сна, общения и социального взаимодействия. Кроме того, были замечены улучшения в выразительности языка. Каннабис, обогащенный КБД, может помочь детям с РАС благодаря нескольким возможным механизмам, включая его анксиолитические и антипсихотические свойства и его влияние на эндоканнабиноидную систему (ЭКС) и окситоцин. Согласно нашим результатам, мы рекомендуем использовать более низкие дозы каннабиса, обогащенного КБД.

Употребление КБД не лишено рисков для здоровья; известные риски включают повреждение печени, неблагоприятное воздействие на мужскую репродуктивную

систему, потенциальные лекарственные взаимодействия, которые могут быть связаны с нежелательными явлениями или снижением эффективности одобренных методов лечения, а также дополнительные неизвестные риски для здоровья. Однако фармакология КБД недостаточно изучена; таким образом, мало что известно как о потенциальных терапевтических преимуществах, так и об опасностях краткосрочного или долгосрочного применения. Согласно нашему исследованию, беспокойство было единственным легким побочным эффектом, наблюдавшимся у некоторых пациентов, который был устранен после внесения некоторых коррективов в дозы. Кроме того, были отмечены генерализованные судороги после употребления каннабиса, обогащенного КБД. И эти приступы повторялись даже через несколько месяцев после прекращения лечения КБД, и были замечены аномальные результаты ЭЭГ. Таким образом, данное исследование не может сделать причинно-следственных выводов о связи между каннабисом, обогащенным КБД, и приступами. Не все пациенты получают одинаковую пользу от применения КБД. Причина, по которой некоторые пациенты испытывали положительные эффекты, в то время как другие испытывали побочные эффекты, может быть связана с генами-кандидатами, которые могут влиять на сильное психофизическое воздействие каннабиса. Гены, предположительно оказывающие специфическое влияние на каннабис, включают CNR1, CB2, FAAH, MGL, TRPV1 и GRP55. Когда у некоторых пациентов есть мутация в этих рецепторах, при употреблении каннабиса можно было наблюдать другие результаты. В других исследованиях также сообщалось об обратимых и некоторых легких побочных эффектах, ни один из которых не был опасным для жизни. Большинство побочных эффектов были преодолены путем корректировки доз. Кроме того, употребление каннабиса в рекреационных целях подростками связано с рядом рисков, включая снижение мотивации, зависимость, умеренное снижение когнитивных способностей и шизофрению. Однако все эти осложнения связаны с ТГК. Нашим исследуемым препаратом был КБД полного спектра действия и следы ТГК. Тем не менее, систематическая оценка данных о безопасности применения КБД у детей по-прежнему отсутствует. Рекомендуется провести будущие исследования, в которых будет изучено клиническое воздействие каннабиса, обогащенного КБД. Кроме того, у наших пациентов наблюдались более редкие побочные эффекты по сравнению с другими исследованиями, что могло быть связано с использованием более низких доз КБД и следов ТГК (**краткий обзор всех этих исследований приведен в Таблицах 1 и 2 (13-15 страница).**

Эти доклинические данные и текущие результаты исследования делают дальнейшее изучение этого метода лечения неконтролируемым. До тех пор, пока такие доказательства не будут доступны, врачам следует проявлять осторожность при использовании медицинского каннабиса для лечения детей с РАС, поскольку часто встречаются первоначальные сообщения о многообещающем лечении детей с РАС.

Ограничения исследования

Отсутствие контрольной исследовательской группы, использование различных штаммов экстрактов каннабиса, обогащенных КБД, разная продолжительность лечения и дозировки, а также зависимость от отчетов родителей вместо стандартных шкал оценки считаются основными ограничениями исследования. Клинические оценки проводились со знанием лечения пациентов (это была серия открытых случаев, а не слепое клиническое исследование).

Заключение

Использование более низких доз CBD (КБД) представляется многообещающим в лечении поведенческих проблем, связанных с аутизмом. Кроме того, это лечение может быть эффективным в лечении основных симптомов и когнитивных функций. Никаких существенных побочных эффектов при низких дозах каннабиса, обогащенного КБД, по сравнению с другими исследованиями замечено не было.

Таблица 1 Характеристики включенных исследований/эффективность препаратов, содержащих каннабис, при РАС

Характеристики исследования		Характеристики пациентов		Характеристики лечения			
Авторы/год	Структура исследования	Количество участников с РАС	Средний возраст (лет)	Активные лечебные дозы/ мг/сут	Суточная доза мг/кг/сут	Среднее количество месяцев наблюдения	Положительный эффект для пациентов или (%)
Серап-Экчи и др. (2021), это ретроспективное исследование	Ретроспективное исследование	33	7,7 ± 5,5	Синтетический КБД	0,7 (0,3–2) максимум 40 мг/сут	6,5	10 (32,2%) пациентов сообщили об уменьшении проблем с поведением 7 (22,5%) пациентов сообщили об улучшении выразительности речи 4 (12,9%) пациента сообщили об улучшении когнитивных функций 3 (9,6%) пациента сообщили об улучшении социального взаимодействия 1 (3,2%) пациент сообщил о снижении автоматизма 6 (19,3%) пациентов сообщили об отсутствии изменений
Аран и др. (2019)	Ретроспективное, Когортное, Открытое исследование	60	11,8 (5 - 17,5)	Каннабиноидное масло Раствор в соотношении КБД и ТГК 20:1	Сублингвальный прием 2 или 3 раза/сут с дозами КБД, указанными в 1 мг/кг/сут, и титрованием до 10 мг/кг/сут, указанных в 1 мг/кг/сут	10,9	61% пациентов сообщили об уменьшении проблем с поведением 39% пациентов сообщили об уменьшении тревожности 47% пациентов сообщили об улучшении общения 33% пациентов получали меньше лекарств или меньшие дозы 24% пациентов прекратили прием психотических препаратов 8% пациентов получали больше лекарственных препаратов
Лихи Бар-Лев Шлейдер и др. (2019)	Проспективное исследование	188	12,9	Большинство пациентов употребляли масло с 30% КБД и 1,5% ТГК. Бессонницу лечили вечерней дозой 3% масла ТГК	В среднем 79,5 ± 61,5 мг КБД и 4,0 ± 3,0 мг ТГК 3 раза в день. В среднем дополнительные 5,0 ± 4,5 мг ТГК в день при бессоннице	6	Качество жизни: 66,8% пациентов сообщили об улучшении Настроение: 63,5% пациентов сообщили об улучшении Адаптационные способности: 42,9% пациентов сообщили об улучшении Концентрация: 14% пациентов сообщили об улучшении

Таблица 1 (продолжение)

Характеристики исследования		Характеристики пациентов		Характеристики лечения			
Авторы/год	Структура исследования	Количество участников с РАС	Средний возраст (лет)	Активные лечебные дозы/ мг/сут	Суточная доза мг/кг/сут	Среднее количество месяцев наблюдения	Положительный эффект для пациентов или (%)
Пауло Флери и др. (2019)	Проспективное, Когортное исследование	18 (проанализировано 15)	10,9 (6–17)	Экстракт сативы, содержащий соотношение КБД: ТГК 75:1	КБД: в среднем 175 мг/сут (100-350); ТГК: 2,33 мг/сут (1,33–2,33).	12,4	30% пациентов сообщили об улучшении состояния при СДВГ 20% пациентов сообщили об улучшении расстройства поведения 25% пациентов сообщили об улучшениях в общении, социальной сфере и взаимодействии. 20% сообщили об улучшении когнитивных функций 40% сообщили об уменьшении расстройства сна
Барчел и др. (2019)	Проспективное, Когортное исследование	53	11 (4-22)	Раствор каннабиноидного масла в концентрации 30% и соотношении КБД и ТГК 20:1	КБД: 16 мг/кг (максимальная суточная доза 600 мг) ТГК: 0,8 мг/кг (максимальная суточная доза 40 мг).	66 дней (30–588)	Улучшение: 68,4% Без изменений: 28,9% Ухудшение: 2,6% - Членовредительство: Улучшение: 67,6% Без изменений: 25% Ухудшение: 8,8% - Проблемы со сном: Улучшение: 71,4% Без изменений: 23,8% Ухудшение: 4,7% - Беспокойство: Улучшение: 47,1% Без изменений: 29,4% Ухудшение: 23,5% В целом: улучшение: 74,5%; без изменений: 21,6%; Ухудшение: 3,9%
Мостафави и Гайганис (2020)	Ретроспективное, Предварительное исследование	32	Не сообщается	Медицинская марихуана или продукты на основе конопли	Отсутствует	Отсутствует	Уменьшение судорог на 91% Уменьшение агрессивности на 60%
МакВиге и др. (2020)	Ретроспективное исследование	20	Не сообщается	Медицинский каннабис	Отсутствует	Улучшение степени общей боли	Улучшение частоты и тяжести приступов Улучшение сна, настроения, агрессии по отношению к себе и/или другим, коммуникативных способностей и 50% пациентов прекратили или сократили прием других лекарств.

Таблица 2 Характеристики участников-пациентов, сопутствующие заболевания и побочные эффекты, о которых сообщалось

Автор/год	Характеристика/сопутствующая патология пациентов	Характеристика/сопутствующая патология пациентов	Прекращение/причина
Серап-Экичи и др. (2021), Это исследование	18 (54,6%) тяжелый аутизм 15 (45,4%) умеренный аутизм 3 (9%) эпилепсия 7 (21%) аномальная ЭЭГ	Беспокойство у 7 (22,5%) разрешилось после корректировки дозы, усиление судорог при автоматизме	2 (6%) приступа n=1 Увеличение автоматизма n= 1
Аран и др. (2019)	77% с низкой умственной отсталостью 14 (23,3%) с эпилепсией	Любое неблагоприятное событие (51%), нарушения сна (14%), беспокойство (9%), нервозность (9%), потеря аппетита (9%), желудочно-кишечные симптомы (7%), необъяснимый смех (7%), изменения настроения (5%), усталость (5%), ночной энурез (3,5%), тремор (3,5%), сонливость (2%), тревога (2%), спутанность сознания (2%), психопатические явления (2%)	1 (1.6%) Тяжелые психопатические явления
Лихи Бар-Лев Шнайдер и др. (2019)	27 (14,4%) с эпилепсией Принимающие нейролептики (56,9%),	Беспокойство (6,6%), сонливость (3,2%), психоактивный эффект (3,2%), повышенный аппетит (3,2%), проблемы с пищеварением (3,2%), сухость во рту (2,2%), отсутствие аппетита (2,2%)	23 (12,2%) отсутствие терапевтического эффекта и побочных эффектов, некоторые пациенты намеревались вернуться к лечению снова
Пауло Флери и др. (2019)	5 (27,7%) с эпилепсией (46,7%) принимающие нейролептики	Сонливость, умеренная раздражительность (n = 3); диарея, повышенный аппетит, гиперемия конъюнктивы и повышение температуры тела (n = 1) Никтурия (n = 2), которая в одном случае сопровождалась учащением сердцебиения, психо-поведенческими проблемами	3 из 18 (16,7%) психо-поведенческие эффекты и учащенное сердцебиение
Барчел и др. (2019)	Атипичные нейролептики (58,4%),	Сонливость (22,6%), снижение аппетита (11,3%), повышение аппетита (7,5%), бессонница (3,7%), нарушение чувствительности (к температуре) (3,7%), диарея (3,7%), выпадение волос (1,8%), тошнота (1,8%), спутанность сознания (1,8%)	5 (9.4%)
Мостафави и Гайтанис (2020)	(63%) регрессия развития	Увеличение ОКР, повторяющееся поведение, бессонница, мания (3 на конопляном масле, один на медицинской марихуане)	Отсутствует
МакВиге и др. (2020)	(69%) эпилепсия (63%) задержка развития	Три пациента сообщили о легких нежелательных явлениях (неуточненных)	Отсутствует

Источники

¹Department of Pediatric Neurology, Çukurova Medical School, 01790 Balcalı, Turkey.

²Department of Pediatric Neurology, Pediatric Neurology Clinics, Istanbul, Turkey.

Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimoto Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*. 2012;76:70–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020>.

Davies C, Bhattacharyya S. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319881916.

Dos Santos RG, Flávia LO, Rocio MS, Antonio WZ, Jaime E, Cecilio H, et al. Modulation of the endocannabinoid and oxytocinergic systems as a potential treatment approach for social anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2019.

Fusar-Poli L, Vito C, Tinacci S, Concas I, Petralia A, Signorelli MS, et al. Cannabinoids for people with ASD: a systematic review of published and ongoing studies. *Brain Sci*. 2020;9:572–6.

Leas EC, Hendrickson M, Nobles LA, Davey RT, Smith M, Dredze M, et al. Self-reported cannabidiol (CBD) use for conditions with proven therapies. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2020977.

Lihi Bar-Lev Schleider, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real-life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Sci Rep*. 2019;9:1–3.

Maenner MJ, Shaw K, Baio J, Washington A, Patrick M. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years. *Autism Dev Disabil Monit Netw*. 2020;69:1–12.

McPartlan JM, Guy GW, Di Marzo V. Care and feeding of the endocannabinoid system: a systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. *PLoS One*. 2014;9:3.

McVige J, Headd V, Alwahaidy M, Lis D, Kaur D, Albert B, et al. Medical cannabis in the treatment of patients with autism spectrum disorder. 2020;94:1648.

Mostafavi M, Gaitanis J. Autism spectrum disorder and medical cannabis: review & clinical experience. *Semin Pediatr Neurol*. 2020;35:100833.

Paulo Fleury T, Caixeta FV, Ramires da Silva LC, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of CBD-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Front Neurol*. 2019;10:1145.

Premolia M, Francesca A, Boninia SA, Maccarinellia G, Gianoncellia A, Pinaa SD, et al. Cannabidiol: recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment. *Life Sci.* 2019;224:120–7.

Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Andreina MMR, et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomized placebo-controlled single-dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2019a;44:1398–405.

Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, Wichers R, Ajram L, Ivin G, et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *J Psychopharmacol.* 2019b;33:1141.

Rodríguez De Fonseca F, Fernández-Ruiz J, Murphy L, Cebeira M, Steger R, Bartke AW, et al. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on dopaminergic activity in several rat brain areas. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992;42:269–75.

Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1A} receptors. *Neurochem Res.* 2005;30:1037–43.

Ryan D, Drysdale AJ, Lafourcade C, Pertwee RG, Platt B. Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular Ca²⁺ levels. *J Neurosci.* 2009;29:2053–63.

Weia D, Lee Y, Coxa CD, Karsten CA, Peñagarikano O. Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward. *PNAS.* 2015;45:14084–9.

Zamberletti E, Gabaglio M, Parolaro D. The endocannabinoid system and autism spectrum disorders: insights from animal models. *J Mol Sci.* 2017;18:1916.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 11 March 2021

References

Accepted: 8 November 2021

Published online: 16 December 2021

Agrawal A, Lynskey MT. Candidate genes for cannabis use disorders: findings, challenges and directions. *Addiction.* 2009;104:518–32.

Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems—a retrospective feasibility study. *J Autism Dev Disord.* 2019;49:1284–8.

American Psychiatric Association (APA). *DSM-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs D, et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. *Front Pharmacol*. 2019;9:1521.

Bartova A, Birmingham MK. Effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on mitochondrial NADH-oxidase activity. *J Biol Chem*. 1976;251:5002–6.

Bloomfield MAP, Ashok AH, Volkow ND, Howes OD. Effect of delta9-tetrahydrocannabinol on the synthesis of dopamine and norepinephrine in Mouse brain synaptosomes. *Pharmacol Exp Ther*. 1982;221:97–103.

Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal cannabis: history, pharmacology, and implications for the acute care setting. *P T*. 2017;423:180–8.

Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimoto Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*. 2012;76:70–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020>.

Davies C, Bhattacharyya S. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319881916.

Dos Santos RG, Flávia LO, Rocio MS, Antonio WZ, Jaime E, Cecilio H, et al. Modulation of the endocannabinoid and oxytocinergic systems as a potential treatment approach for social anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2019.

Fusar-Poli L, Vito C, Tinacci S, Concas I, Petralia A, Signorelli MS, et al. Cannabinoids for people with ASD: a systematic review of published and ongoing studies. *Brain Sci*. 2020;9:572–6.

Leas EC, Hendrickson M, Nobles LA, Davey RT, Smith M, Dredze M, et al. Self-reported cannabidiol (CBD) use for conditions with proven therapies. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2020977.

Lih Bar-Lev Schleider, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real-life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Sci Rep*. 2019;9:1–3.

Maenner MJ, Shaw K, Baio J, Washington A, Patrick M. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years. *Autism Dev Disabil Monit Netw*. 2020;69:1–12.

McPartlan JM, Guy GW, Di Marzo V. Care and feeding of the endocannabinoid system: a systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. *PLoS One*. 2014;9:3.

McVige J, Headd V, Alwahaidy M, Lis D, Kaur D, Albert B, et al. Medical cannabis in the treatment of patients with autism spectrum disorder. 2020;94:1648.

Mostafavi M, Gaitanis J. Autism spectrum disorder and medical cannabis: review & clinical experience. *Semin Pediatr Neurol*. 2020;35:100833.

Paulo Fleury T, Caixeta FV, Ramires da Silva LC, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of CBD-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Front Neurol*. 2019;10:1145.

Premolia M, Francesca A, Boninia SA, Maccarinellia G, Gianoncellia A, Pinaa SD, et al. Cannabidiol: recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment. *Life Sci.* 2019;224:120–7.

Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Andreina MMR, et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomized placebo-controlled single-dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2019a;44:1398–405.

Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, Wichers R, Ajram L, Ivin G, et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *J Psychopharmacol.* 2019b;33:1141.

Rodríguez De Fonseca F, Fernández-Ruiz J, Murphy L, Cebeira M, Steger R, Bartke AW, et al. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on dopaminergic activity in several rat brain areas. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992;42:269–75.

Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1A} receptors. *Neurochem Res.* 2005;30:1037–43.

Ryan D, Drysdale AJ, Lafourcade C, Pertwee RG, Platt B. Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular Ca²⁺ levels. *J Neurosci.* 2009;29:2053–63.

Weia D, Lee Y, Coxa CD, Karsten CA, Peñagarikanob O. Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward. *PNAS.* 2015;45:14084–9.

Zamberletti E, Gabaglio M, Parolaro D. The endocannabinoid system and autism spectrum disorders: insights from animal models. *J Mol Sci.* 2017;18:1916.