

CIESZKOWSKA, Joanna, CZERWIK, Julia, CZUBALA, Marta, DMOCHOWSKA, Joanna & KAMIŃSKI, Jakub. The use of cannabinoid compounds in therapy in children - future or threat? *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;25(1):66-74. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.25.01.006>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43539>
<https://zenodo.org/record/7889155>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 12.04.2023. Revised: 20.04.2023. Accepted: 03.05.2023. Published: 03.05.2023.

The use of cannabinoid compounds in therapy in children - future or threat?

Zastosowanie związków kannabinoidowych w terapii u dzieci – przyszłość czy zagrożenie?

Joanna Cieszkowska⁽¹⁾, Julia Czerwik⁽²⁾, Marta Czubala⁽³⁾, Joanna Dmochowska⁽⁴⁾, Jakub Kamiński⁽⁵⁾

¹ joasia.cieszkowska.99@gmail.com, Medical University of Lublin

² julia.czerwik26@gmail.com, Medical University of Lublin

³ marta.czubala99@gmail.com, Medical University of Lublin

⁴ joannadmochowska.um@gmail.com, Medical University of Lublin

⁵ jak.kaminski1998@gmail.com, Medical University of Lublin

Summary

Introduction and objective:

Therapy with the use of "medical marijuana" is becoming more and more popular with patients, who often perceive it as a more natural and safe form of treatment. It is also more and more boldly considered by physicians in the pediatric population, especially when standard methods of pharmacotherapy prove insufficient. The following review focuses on the possibilities of using cannabis preparations in children with drug-resistant epilepsy, autism spectrum disorders and spasticity. It also draws attention to the possible side effects and risks of unjustified use of medical marijuana.

State of knowledge:

In the pediatric population, high efficacy and a favorable safety profile have been proven so far in the treatment of epileptic seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome, and for the treatment of epileptic seizures in tuberous sclerosis complex, (TSC) . Although the therapy has been approved only for the above-mentioned indications, high hopes are also placed on the use of cannabinoids to treat the symptoms of other diseases and disorders, including spasticity and autism spectrum disorders.

Conclusions:

The research carried out so far gives hope for the possibility of using medical marijuana in other indications as well, as its use correlates with the reduction of i.a. symptoms of spasticity or autism spectrum disorders. At the same time, further studies are needed to assess the balance of benefits and potential risks of the therapy. Since recreational cannabis use in youth is known to be associated with serious adverse events, and medical cannabis use has a relatively strong placebo effect, decisions about its use should always be made carefully and based on scientific evidence.

Keywords: autism; *Cannabis*; CBD; spasticity; THC

Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy:

Terapia z zastosowaniem „medycznej marihuany” cieszy się coraz większym zainteresowaniem ze strony pacjentów, którzy często postrzegają ją jako bardziej naturalną i bezpieczną formę leczenia. Jest również coraz śmiej rozpatrywana przez lekarzy w populacji pediatrycznej, zwłaszcza gdy standardowe metody farmakoterapii okazują się niewystarczające. Poniższy przegląd skupia się na możliwościach zastosowania preparatów konopi u dzieci w padaczce lekoopornej, zaburzeniach ze spektrum autyzmu i spastyczności. Zwraca również uwagę na możliwe działania niepożądane i zagrożenia płynące z nieuzasadnionego zażywania medycznej marihuany.

Opis stanu wiedzy:

W populacji pediatrycznej do tej pory udowodniono wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa w terapii napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut i zespołem Dravet oraz do leczenia napadów padaczkowych w stwardnieniu guzowatym. Mimo że zatwierdzono terapię jedynie w wyżej wymienionych wskazaniach, duże nadzieje pokładane są także w zastosowaniu kannabinoidów do leczenia objawów innych chorób i zaburzeń, między innymi spastyczności czy zaburzeń ze spektrum autyzmu.

Wnioski:

Dotychczasowe badania dają nadzieję na możliwość zastosowania medycznej marihuany również w innych wskazaniach, jako że jej stosowanie koreluje z redukcją m.in. objawów spastyczności czy zaburzeń związanych ze spektrum autyzmu. Jednocześnie potrzebne są kolejne badania, pozwalające oszacować bilans korzyści i potencjalnych zagrożeń wynikających z terapii. Ponieważ wiadomo, że rekreacyjne używanie konopi indyjskich wiąże w młodości wiąże się z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, stosowanie marihuany do celów medycznych ma stosunkowo silny efekt placebo, decyzje o jej wykorzystaniu należy zawsze podejmować ostrożnie i w oparciu o naukowe dowody.

Słowa kluczowe: autyzm; *Cannabis*; CBD; spastyczność; THC

Wstęp

Ostatnie lata stanowią okres rozwoju świadomości lekarzy, farmaceutów oraz pacjentów na temat możliwości wykorzystania medycznej marihuany w terapii niektórych chorób. Obecnie badacze rozpatrują wykorzystanie w leczeniu jedynie dwóch substancji z grupy kannabinoidów zawartych w *Cannabis sativa*: kannabidiolu (CBD) oraz Δ^9 -tetrahydrokannabinolu (THC). Szczególne emocje, ale również wątpliwości budzi używanie medycznej marihuany u dzieci. W Polsce, Zgodnie z Ustawą 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).

Układ endokannabinoidowy

Historia uprawy konopi sięga Azji sprzed 2700 lat p.n.e. Doceniano wówczas zarówno ich medyczne, jak i niemedyczne właściwości; włókna rośliny służyły między innymi do produkcji tekstyliów i lin. W tradycyjnym leczeniu indyjskim wykorzystywano działanie uspokajające konopi, rozkurczowe, przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe, przeciwbólowe, przeciwbakteryjne, a nawet pobudzające apetyt czy łagodzące biegunki [1]. Obecnie kannabinoidy używane w terapii nazywa się potocznie marihuaną leczniczą [2]. W obrębie rodzaju *Cannabis* wyróżniamy trzy główne gatunki: *C. sativa*, *C. indica* oraz *C. ruderalis*. Gdy w 1964 roku z *Cannabis sativa* wyizolowano składnik aktywny - THC, rozpoczęto badania zmierzające do otrzymania leków opartych o jego strukturę. Tak odkryto układ endokannabinoidowy (*endocannabinoid system*, ECS), który składa się z receptorów, endokannabinoidów oraz enzymów, odpowiadających za ich syntezę i rozkład. Receptory kannabinoidowe typu 1 (*cannabinoid receptor type 1*, CB1) występują przede wszystkim na zakończeniach nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), głównie w układzie limbicznym, korze mózgowej, hipokampie, rdzeniu kręgowym i ciele migdałowatym [3]. Rola receptorów CB1 jest również istotna w obwodowym układzie nerwowym (jelito cienkie, tkanka tłuszczowa, mięśnie, serce, płuca, nerki, wątroba, jądra, jajniki) oraz tkankach obwodowych [4, 5]. Z kolei receptory kannabinoidowe typu 2 (*cannabinoid*

receptor type 2, CB2) występują prawie wyłącznie obwodowo i pełnią funkcję immunomodulacyjną, wpływając na produkcję cytokin (ich rolą jest redukcja syntezy cytokin prozapalnych i zwiększanie syntezy cytokin przeciwzapalnych) [5,6]. Receptory CB2 zlokalizowano między innymi na powierzchni komórek hematopoetycznych, keratynocytów oraz komórek układu immunologicznego, w tym na limfocytach B, makrofagach, monocytach i komórkach tzw. naturalnych zabójców (*Natural Killers*, NK) [5]. Oba receptory kannabinoidowe należą do grupy receptorów metabotropowych i są sprzężone z białkami G1/0 [1].

Podział związków kannabinoidowych

Wśród związków kannabinoidowych wyróżnia się kannabinoidy endogenne, fitokannabinoidy i kannabinoidy syntetyczne. Naturalne endokannabinoidy to związki lipidowe, wśród których najistotniejszymi są anandamid (AEA) oraz 2-arachidonilglicerol (2-AG). AEA występuje zarówno w OUN, jak i w wielu tkankach obwodowych. Jest słabym agonistą receptorów CB1 oraz bardzo słabym agonistą CB2 [7]. Z kolei 2-AG wykazuje powinowactwo w stosunku do obu receptorów kannabinoidowych. Działanie ECS opiera się na modulowaniu uwalniania neuroprzekazników na drodze sygnalizacji wstecznej (*retro grade signaling*). Receptory CB1 są umiejscowione na powierzchni presynaptycznej neuronów i modulują uwalnianie neurotransmiterów takich jak: acetylocholina, noradrenalina, serotonina, glutaminian i GABA (kwas γ -aminomasłowy) [1].

Fitokannabinoidy to kannabinoidy pochodzenia roślinnego, do których zalicza się dwa najlepiej przebadane związki: THC oraz CBD. Pierwszy wymieniony związek jest częściowym agonistą receptorów kannabinoidowych, natomiast drugi - CBD - jest ich antagonistą [8, 9]. THC jest odpowiedzialny za charakterystyczny stan odurzenia związany z konsumpcją konopi indyjskich; z kolei CBD, nieodurzający składnik, ma szereg właściwości terapeutycznych. W przeciwieństwie do THC, CBD nie działa jako agonista receptora CB1, co wyjaśnia brak odurzenia przy jego stosowaniu. Różne odmiany konopi zawierają różne proporcje THC i CBD: konopie uprawiane do celów niemedycznych („rekreacyjnych”) mają bardzo wysokie stężenie THC i znikomą zawartość CBD [10]. W Polsce nastąpiła zmiana ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z dnia 24 marca 2022 roku, która podnosi limit THC z 0,2% do 0,3%. Ustawa weszła w życie i obowiązuje od 7 maja 2022 roku. To oznacza, że w Polsce dozwolone jest posiadanie konopi siewnych (*Cannabis sativa* L.) o łącznej zawartości THC nie przekraczającej 0,3% [11].

Obecnie, w leczeniu stosuje się tzw. medycyna marihuanę - susz wyselekcjonowanych odmian konopii indyjskiej, standaryzowaną na zawartość CBD o ograniczonej zawartości THC [1]. Dostępne leki to areozol do rozpylania w jamie ustnej zawierający THC i CBD w stosunku zbliżonym do 1:1 stosowany w łagodzeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (*multiple sclerosis*, MS) oraz roztwór doustny zawierający wyłącznie CBD wykorzystywany przy napadach padaczkowych, np. w przebiegu zespołu Lennox-Gastauta. Oprócz tego stosuje się leki syntetyczne: dronabinol, który jest syntetycznym odpowiednikiem THC, wykorzystywanym w leczeniu niedożywienia w przebiegu AIDS, bólu neuropatycznego oraz wymiotów, oraz nabilon, analog THC, lek stosowany na wymioty towarzyszące chemioterapii oraz jako adiuwant leczenia bólu neuropatycznego [1, 12].

Cannabis mają ograniczone zastosowanie w medycynie, a do obrotu dopuszczono dotychczas niewielką liczbę preparatów opartych o ich strukturę, jednakże kannabinoidy, mimo, że wymagają jeszcze wielu badań, stanowią obiecującą opcję terapeutyczną w przebiegu niektórych schorzeń [1].

Zastosowanie kannabinoidów w terapii padaczki

Padaczka jest przewlekłą chorobą ujawniającą się często w dzieciństwie (szczyt zachorowalności wśród dzieci i osób starszych), polegającą na występowaniu nawracających napadów padaczkowych [13]. Jej patomechanizm wynika z przejściowych zaburzeń czynności mózgu, które skutkują pojawieniem się nieprawidłowych i nadmiernych wyładowań zaburzających optymalną funkcję neuronów. Farmakoterapia polega na stosowaniu leków przeciwdrgawkowych, często dożywotnio. W 50% przypadków pierwszy preparat zapewnia kontrolę napadów, drugi jest skuteczny w około 13% przypadków, a trzeci lub dwa stosowane jednocześnie dodatkowo mogą pomóc u zaledwie 4% pacjentów. Pomimo dostępności wielu skutecznych preparatów przeciwpadaczkowych, około 20-30 % pacjentów ma padaczkę oporną na leczenie, o której możemy mówić, jeśli nie działają dwa dobrze dobrane do typu napadów leki podawane we właściwej dawce [14]. Ponadto jedna czwarta chorych odstawia leki z uwagi na liczne działania niepożądane. Te aspekty skłaniają do poszukiwania nowych metod mających zapewnić kontrolę napadów. Opcją leczenia są metody chirurgiczne, neurostymulacja czy dieta ketogeniczna [14]. Wielu chorych pokłada nadzieję w marihuanie, gdyż niedawne badania wyraźnie wykazały, że czysty CBD przynosi korzyści w leczeniu określonych typów lekoopornej padaczki [15].

Dotychczasowe wyniki wskazują, że kannabinoidy mogą działać jako środki neuroprotektcyjne, a także mogą zmniejszać reakcje zapalne u pacjentów z padaczką. CBD wydaje się mieć większą skuteczność niż całe rośliny konopi w leczeniu napadów padaczkowych, jako że opisy przypadków i przeglądy dotyczące palenia marihuany opisywały działanie zarówno przeciw-, jak i prodrógawkowe. Jednak w odniesieniu do samego CBD, dwa niedawno otwarte badania z grupą pacjentów z padaczką oporną na leczenie, otrzymujących dawki doustne CBD jako terapia wspomagająca stosowane leki przeciwpadaczkowe, dały podobne wyniki: odsetek pacjentów odpowiadających na poziomie około 50% i zmniejszenie liczby napadów w tygodniu o nieco poniżej 50%. Co istotne, mimo dużego zróżnicowania między pacjentami w ramach każdego z badań, wyniki te udało się odzwierciedlić u pacjentów z różnymi pierwotnymi przyczynami napadów, takimi jak zespół Dravet czy stwardnienie guzowate. Warto zwrócić uwagę, że CBD wydaje się działać synergistycznie do klobazamu (który oprócz podstawowego wskazania w leczeniu ostrych i przewlekłych stanów jest wykorzystywany jako lek wspomagający w leczeniu napadów padaczkowych, gdy dotychczasowe leczenie przeciwdrogawkowe nie dało zadowalających wyników) a u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi i behawioralnymi wykazano poprawę w tych obszarach, niezależnie od redukcji napadów [16].

Niedawny przegląd systematyczny i metaanaliza dotyczące skuteczności i tolerancji czystego CBD i konopi z dużą zawartością CBD wykazały większą skuteczność CBD niż placebo w leczeniu padaczki lekoopornej, niezależnie od etiologii padaczki. Działania niepożądane obejmowały senność, zmniejszony apetyt, spadek wagi, drażliwość, zwiększoną częstość (!) napadów padaczkowych i biegunki. W badaniach laboratoryjnych obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych u pacjentów, którzy również otrzymywali kwas walproinowy. Zdarzenia niepożądane występowały częściej na początku leczenia w porównaniu z długoterminową obserwacją [17]. Klinicyści powinni zwracać uwagę na reakcje między CBD lub konopią o dużej zawartości tego związku, a lekami przeciwpadaczkowymi, które są również metabolizowane przez kompleks cytochromu P450. W kontekście farmakoterapii padaczki warto podkreślić, że stężenie aktywnych metabolitów benzodiazepin znacznie wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu CBD lub konopi bogatej w CBD [16].

W 2018 roku po serii badań potwierdzających skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa CBD pod nazwą Epidyolex[®] otrzymało zgodę Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) a następnie w 2019 r. zatwierdzenie przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency*, EMA) do leczenia napadów związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta lub zespołem Dravet u pacjentów w wieku 2 lat i starszych oraz do leczenia napadów padaczkowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (*tuberous sclerosis complex*, TSC) u pacjentów powyżej 1 r.ż. Preparat, mimo że został zatwierdzony do stosowania na terytorium Unii Europejskiej i wpisany do Rejestru Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP, nie jest obecnie dystrybuowany i sprowadzenie leku obowiązuje w ramach procedury importu docelowego [18-20].

Zastosowanie kannabinoidów w terapii zaburzeń ze spektrum autyzmu

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (*autism spectrum disorder*, ASD) dotyczą do 2,5% dzieci na całym świecie i stanowią poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego [21]. Osoby z ASD mają trudności społeczne i komunikacyjne, wykazują stereotypowe lub powtarzające się zachowania i zainteresowania, mają problemy sensoryczne, trudności w odpowiednim korzystaniu z komunikacji niewerbalnej, a w wielu przypadkach upośledzone funkcje. Deficyty te występują już we wczesnym dzieciństwie i prowadzą do znacznej niepełnosprawności [16]. Około 50% dzieci i młodzieży z ASD wykazuje zaburzenia dotyczące zachowania, w tym napady złości, niepokój ruchowy, obsesje i kompulsje, nieprzestrzeganie zaleceń, agresję i autoagresję w postaci tendencji do samookaleczenia. Trudności behawioralne dzieci z ASD są przyczyną ich ograniczonego wchodzenia w relacje rówieśnicze [22, 23] i często powodują większy niepokój u opiekunów niż podstawowe objawy autyzmu [16]. Zachowania nieprzystosowane ograniczają również zdolność dziecka do czerpania korzyści z wysiłków interwencyjnych, tym samym pogarszając długoterminowe rokowanie [24]. Standardowe leczenie opiera się na interwencjach behawioralnych, psychoedukacji, terapii zajęciowej, terapii zabawą i terapii logopedycznej. Objawowo włącza się leczenie farmakologiczne, zwłaszcza atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi i stabilizatorami nastroju. Jednak zarówno skuteczność, jak i tolerancja farmakoterapii u dzieci z ASD są mniej efektywne niż u prawidłowo rozwijających się dzieci z podobnymi objawami [16].

W rezultacie pomimo szeroko zakrojonego leczenia behawioralnego i medycznego, 40% dzieci i młodzieży z ASD cierpi z powodu objawów psychopatologicznych, które poważnie oddziałują na jakość życia i wywierają negatywny wpływ na ich rodziny [25, 26]. Frustracja wynikająca z dotychczasowego leczenia skutkuje wysokim odsetkiem rodziców szukających pomocy w medycynie komplementarnej i alternatywnej [16].

Omawiana wcześniej padaczka, w leczeniu której kannabinoidy znalazły zastosowanie, jest jednym z najczęstszych schorzeń współistniejących z ASD, występującym u 10–30% dzieci i młodzieży z zaburzeniami ze

spektrum autyzmu, a kilka procesów patofizjologicznych jest zaangażowanych w oba procesy chorobowe. Stąd pozytywny wpływ kannabinoidów na pacjentów z lekooporną padaczką budzi zainteresowanie terapią u dzieci z ASD [15].

Mechanizm działania medycznej marihuany w zaburzeniach ze spektrum autyzmu związany jest z receptorem CB1, który ulega silnej ekspresji w korze czołowej i obszarach podkorowych związanych z funkcjonowaniem społecznym. Receptory CB1 oraz ich endogenne ligandy: AEA oraz 2-AG regulują funkcjonowanie społeczne i lęk społeczny w modelach zwierzęcych oraz u ludzi [16]. Wykazano, że aktywacja ECS w jądrze półleżącym (mobilizacja AEA i wynikająca z tego aktywacja receptorów CB1) napędzana przez oksycytnę - neuropeptyd wzmacniający więzi społeczne, jest konieczna i wystarczająca do wyrażenia właściwości interakcji społecznych [27]. Zmniejszoną aktywność endokannabinoidową wykazano w kilku modelach zwierzęcych z ASD. Wykazano, że aktywacja ECS i podawanie CBD przywraca deficyty społeczne [16]. Pojedyncze doustne podanie 600 mg CBD 34 mężczyznom (17 neurotypowym i 17 z ASD) zwiększyło przedczołową aktywność hamującego neuroprzekaźnika, kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) u neurotypowych i zmniejszyło aktywność GABA u osób z ASD [28]. Co więcej, stwierdzono, że dzieci z ASD mają niższy obwodowy poziom endokannabinoidów [29, 30]. W związku z tym rozregulowanie ECS może odgrywać ważną rolę w patofizjologii ASD i może stanowić cel interwencji farmakologicznej [16].

Cztery niekontrolowane opisy przypadków z udziałem 60, 188, 53 i 18 dzieci z ASD i poważnymi problemami behawioralnymi, wykazały wysoką tolerancję i skuteczność stosowania szczepów konopi bogatych w CBD. Opisy te obarczone są jednak błędami metodyki prowadzenia badań. Zgłoszono, że leczenie znacząco zmniejszyło drażliwość i niepokój u większości uczestników oraz poprawiło deficyty społeczne u około połowy badanych, ale z uwagi na wymienione nieścisłości wyniki te należy interpretować ostrożnie [16].

Leczenie kannabinoidami wiąże się ze stosunkowo silnym efektem placebo w porównaniu z innymi metodami leczenia farmakologicznego. Oczekuje się, że efekt placebo będzie jeszcze większy w badaniach osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, w których stosuje się subiektywną ocenę zachowania. Dlatego badania kontrolowane placebo są wymagane nawet w przypadku wstępnej oceny skuteczności leczenia [16]. W kontrolowanym podwójnie zaślepionym badaniu placebo w ośrodku referencyjnym, 150 dzieci (w wieku 5–21 lat) z ASD i problemami behawioralnymi zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej: placebo lub jeden z dwóch roztworów kannabinoidów przez 12 tygodni. Roztwory kannabinoidów stanowiły: (1) ekstrakt z całych roślin konopi zawierający CBD i THC w stosunku 20:1; oraz (2) oczyszczone CBD i THC w tym samym stosunku i w tej samej dawce, bez innych składników rośliny konopi, takich jak pomniejsze kannabinoidy, terpeny i flawonoidy, które mogą również przyczyniać się do efektu terapeutycznego. Kurację stosowano doustnie jako dodatek do dotychczasowego leczenia, ze średnią dawką CBD 5,5 mg/kg mc./dzień, podzieloną na trzy dawki dzienne. Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane, najczęstszymi skutkami ubocznymi były senność i utrata apetytu. Wyniki badań okazały się bardzo obiecujące: wykazano znacznie wyższą niż w przypadku placebo skuteczność kannabinoidów w redukcji drażliwości u pacjentów, a także w kontrolowaniu innych objawów zaburzeń autystycznych, bez przewagi ekstraktu z całej rośliny nad czystymi kannabinoidami [16].

Zastosowanie kannabinoidów u dzieci ze spastycznością

Spastyczność to nadmierne napięcie mięśni, powodujące znaczne ograniczenie ruchomości. Jest wynikiem uszkodzenia OUN. Często spastyczność występuje jako skutek mózgowego porażenia dziecięcego. Zaburzenia pracy mięśni mogą wpływać również na pracę narządów wewnętrznych, co może powodować ból lub trudności w mówieniu [31].

Otwarte badanie z udziałem 25 dzieci (w wieku od 1 do 17 lat) ze złożonymi zaburzeniami ruchowymi wykazało poprawę w zakresie spastyczności i mimowolnych ruchów dystonicznych, trudności ze snem, nasilenia bólu i jakości życia. Uczestnicy otrzymywali jeden z dwóch szczepów konopi bogatych w CBD przez 5 miesięcy, przy czym stosunek CBD do THC był równy w pierwszym szczepie 20:1, a w drugim 6:1. Nie stwierdzono znaczących różnic między dwoma zastosowanymi szczepami [32]. W opisie przypadku z 12 dziećmi z oporną na leczenie spastycznością związaną z zaburzeniami rozwojowymi zauważono poprawę w zakresie spastyczności i dystonii po zastosowaniu dronabinolu. Z kolei w opisie przypadku obejmującym siedmioro dzieci z neurodegeneracją związaną z kinazą pantotenanową (PKAN), poprawa następowała po zastosowaniu różnych odmian konopi [33, 34].

W podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach pod kątem wpływu kannabinoidów na spastyczność stosowano ekstrakty z całych roślin konopi indyjskich lub Sativex®, czyli ekstrakt 1:1 THC: CBD zawierający od 2,5 do 120 mg THC i CBD. U pacjentów wyniki wizualnej skali analogowej (VAS) dla najbardziej dokuczliwych objawów okazywały się być znacząco obniżone [35].

Potencjalne zagrożenia terapii kannabinoidami

Obecna wiedza na temat długoterminowych działań niepożądanych kannabinoidów opiera się głównie na obserwacjach użytkowników stosujących konopie w celach rekreacyjnych [1]. Niemniej kannabinoidy zdają się mieć odmienny wpływ na dzieci i młodzież niż na osoby dorosłe, ponieważ narażenie może mieć wieloletnie konsekwencje w tej populacji. Doniesienia z badań na zwierzętach wykazały, że poziomy endokannabinoidów w różnych miejscach OUN są znacznie wyższe w okresie dzieciństwa i dojrzewania, a drastycznie spadają w wieku dorosłym. Receptory kannabinoidowe są również szczególnie obfite w korowo-limbicznych obszarach mózgu u dorastających szczurów. Dalsze badania dowiodły, że narażenie na kannabinoidy na etapach rozwojowych upośledza rozwój uczenia się i pamięci oraz wiąże się z występowaniem lęku. Trwałe konsekwencje są nadal niejasne, ponieważ czas ekspozycji może odgrywać kluczową rolę. Niemniej wyżej wymienione argumenty sugerują, że modulacja ECS u dzieci i młodzieży zmienia funkcjonalną i strukturalną plastyczność OUN. Do tej pory nie przeprowadzono kontrolowanych badań na dzieciach. Można jednak założyć, że egzogenny dodatek kannabinoidów przypuszczalnie wpływa na rozwój i funkcjonowanie mózgu oraz powoduje długofalowe skutki.

Chociaż istnieją sprzeczne dowody dotyczące wpływu CBD na chęć przyjmowania pokarmu, jedna z metaanaliz sugeruje, że CBD zmniejsza apetyt, chociaż żaden mechanizm biologiczny tego działania nie został w pełni rozszyfrowany. Owe odkrycie ma kluczowe znaczenie w terapii dzieci, ponieważ spadek apetytu może upośledzać ich rozwój. Zespoły padaczkowe i autyzm, w których to stosowanie konopi jest rozpatrywane, są nierzadko związane z upośledzeniem wzrostu i problemami z karmieniem. Stosowanie CBD może również skutkować dodatkowymi zdarzeniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego, takimi jak m.in. przyspieszona perystaltyka jelit. Dlatego zarówno lekarz, jak i rodzice pacjenta powinni zwracać szczególną uwagę na rozwój fizyczny i odżywienie pacjenta podczas leczenia CBD [36].

Ważne jest, aby lekarze i pacjenci rozumieli, że CBD, podobnie jak każdy inny lek, nie jest odpowiedni dla każdej osoby oraz że ma skutki uboczne, które nie są bez znaczenia i należy je rozważyć przed użyciem. Najważniejszą kwestią jest to, czy istnieją wystarczające dane naukowe potwierdzające celowość zastosowania terapii w zależności od stanu pacjenta. Drugim krytycznym czynnikiem jest dawka, droga i częstość podawania. W badaniach przedklinicznych często podawano znacznie wyższe stężenia CBD. Na przykład wiele skutków sercowo-naczyniowych, uszkodzeń komórek wątrobowych, zmian hormonalnych, zmniejszonej płodności, zmian żywotności komórek *in vitro* występowało przy dawkach >200 mg/kg mc./dzień, znacznie powyżej aktualnych dawek (do 50 mg/kg mc./dobę sugerowanych w ostatnich badaniach klinicznych) [37]. Inne badania przedkliniczne *in vivo* wykorzystywały niższe dawki, podobne do tych stosowanych u ludzi, ale droga podania, dożylna lub dootrzewnowa, zapewniała wyższą biodostępność, a tym samym większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych i toksyczności. Co obiecujące, w danych z dotychczasowych badań klinicznych zgłoszono niewiele skutków dotyczących układu sercowo-naczyniowego i rozrodczego.

Interakcje leków są równie ważną kwestią, którą należy dokładnie rozważyć przy przepisywaniu CBD. Związek ten jest często dodawany do schematu innych leków, zwłaszcza przeciwpadaczkowych, a potencjalne interakcje mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych. Dane *in vitro* i *in vivo* sugerują, że CBD wchodzi w interakcje z farmaceutykami, w szczególności z substancjami metabolizowanymi przez wątrobę. Interakcje lek-lek z substratami CYP1A2 (teofilina, kofeina), CYP2B6 (bupropion, efawirenz), UGT1A9 (diflunisal, propofol, fenofibrat), UGT2B7 (gemfibrozyl, lamotrygina, morfina, lorazepam) oraz klinicznie istotne interakcje z substratami CYP2C8 i CYP2C9 (fenytoina) występują przy leku Epidiolex® [38]. U ludzi otrzymujących lek w terapii padaczki i zaburzeń psychicznych najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały zmęczenie, biegunkę, nudności i hepatotoksyczność. Ogólnie rzecz biorąc, częstość występowania tych zdarzeń była niska, i w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu tych chorób, CBD ma lepszy profil skutków ubocznych. Długość leczenia jest kolejnym ważnym czynnikiem, ponieważ brakuje danych dotyczących zdarzeń przy przewlekłym podawaniu CBD. Nadal potrzebne są badania na większych grupach pacjentów oraz ocena skutków przewlekłej terapii na genotoksyczność i cytotoksyczność, układ hormonalny i odpornościowy. Dwa z typowych działań niepożądanych po podaniu CBD to senność i uspokojenie [38, 39]. Skutki te są zależne od dawki i nasilają się w przypadku jednoczesnego podawania leków przeciwpadaczkowych, w tym klobazamu i walproinianu, oraz innych substancji działających depresyjnie na OUN.

Inną kwestią są działania wynikające ze stosowania marihuany nieznanego pochodzenia. Warto zauważyć, że preparaty konopi, jeśli są stosowane, powinny pochodzić ze źródeł właściwie kontrolowanych, najlepiej z zatwierdzonych Dobrych Praktyk Wytwarzania. Jak wynika z kilku badań, w wielu przypadkach wykazano znaczną niespójność między etykietami produktów a rzeczywistą zawartością [16]. Ponadto syntetyczne kannabinoidy są rozprowadzane przede wszystkim jako mieszanki do palenia, nazywane również „dopalaczami roślinnymi” lub „legalną” czy „syntetyczną marihuaną”. Mimo że mieszanki są sprzedawane jako zwyczajna marihuana, w przeciwieństwie do suszu *Cannabis sativa*, ich zażycie może okazać się śmiertelne (np.

mieszanka typu *spice* powstaje przez spryskiwanie roślinnej matrycy roztworem syntetycznego kannabinoidu rozpuszczonego w acetonie czy chloroformie) [1]. To pokazuje jak ważna jest świadomość pacjentów, którzy nie powinni na własną rękę stosować tych preparatów jako antidotum na wszelkie dolegliwości. Niektórzy rodzice wolą wypróbować medyczną marihuanę, ponieważ jest ona postrzegana jako naturalna, a zatem bezpieczniejsza w porównaniu z zatwierdzonymi lekami przeciwpsychotycznymi, rysperydonem i aripiprazolem. Z punktu widzenia pacjenta szczególnie ważne jest uwzględnienie proporcji THC i CBD w produktach z konopi indyjskich wykorzystywanych w celach medycznych lub rekreacyjnych, ponieważ samoleczenie produktami zawierającymi kannabinoidy może narazić pacjentów na kontakt z produktami o niedokładnym oznakowaniu, zawierającymi zanieczyszczenia, niedostateczne lub nadmierne dawki, niosących za sobą ryzyko groźnych działań niepożądanych i istotnych interakcji między lekami [40, 41]. Ta zmienność w preparatach CBD (tabletki, spray do jamy ustnej, kapsułki doustne, waporyzowany materiał roślinny konopi indyjskich, proszek w oleju i produkty CBD-THC) oraz szeroki zakres dawek CBD (18-1500 mg) wpływają na trudną do przewidzenia skuteczność i działania niepożądane [42].

Podsumowanie

Zainteresowanie opinii publicznej leczeniem opartym na konopiach szybko rośnie, zwłaszcza w przypadku zaburzeń przebiegających z niesatysfakcjonującą kontrolą objawów, takich jak ASD czy padaczka oporną na leczenie u dzieci. Powyższa praca zwraca uwagę zarówno na korzyści płynące ze stosowania związków kannabinoidowych u dzieci z określonymi zaburzeniami i chorobami, jak i potencjalne zagrożenia wynikające z terapii. Dotychczas CBD zarejestrowano do leczenia napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta lub zespołem Dravet u pacjentów w wieku 2 lat i starszych oraz do leczenia napadów padaczkowych związanych z TSC u pacjentów powyżej 1 r.ż. Wykazano również redukcję spastyczności mięśni w różnych chorobach neurologicznych, lecz prace na ten temat wymagają kontynuacji. Głównym problemem dotyczącym zastosowania kannabinoidów u dzieci z ASD jest niewystarczająca liczba badań, z których płynęłyby trafne i prawidłowe wnioski. Konieczne jest oszacowanie bilansu korzyści, jak również potencjalnych działań niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem długofalowych skutków stosowania. Żaden lek nie powinien być jednak przepisywany ani zalecany, dopóki nie zostanie udowodnione, że jest bezpieczny i skuteczny w każdym rozważanym wskazaniu. Naukowcy pozostają zgodni, że dalsze badania nad wpływem kannabinoidów na ludzki organizm są niezbędne. Ponadto ważne jest, aby zastanowić się, czy lek jest bezpieczny dla każdej osoby na podstawie jej stanu zdrowia, wieku, chorób przewlekłych i innych przyjmowanych preparatów ze względu na możliwe interakcje i potencjalne długoterminowe skutki przyjmowania kannabinoidów.

Piśmiennictwo

1. Piechaczek M, Smolik M, Bystrowska B. Ciemna twarz konopi: syntetyczne kannabinoidy jako „dopalacze”. *Farm Pol.* 2022;78(5):235-248. DOI <http://dx.doi.org/10.32383/farmpol/152055>.
2. Hadland SE, Knight JR, Harris SK. Medical marijuana: Review of the science and implications for developmental behavioral pediatric practice. *JDBP.* 2015;36(2):115. DOI <https://doi.org/10.1097%2FDBP.000000000000129>.
3. Formela A, Stachowicz M, Lebedzińska A. Właściwości i perspektywa zastosowania kannabinoidów jako substancji leczniczych – szanse i zagrożenia. *Bromatol Chem Toksyk.* 2017;2:184-189.
4. Pertwee RG. Evidence for the presence of CB1 cannabinoid receptors on peripheral neurones and for the existence of neuronal non-CB1 cannabinoid receptors. *Life Sci J.* 1999;65(6-7):597-605. DOI [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(99\)00282-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00282-9).
5. Kazula A. Zastosowanie naturalnych kannabinoidów i endokannabinoidów w terapii. *Post farmakoter.* 2009;65(2):147-160.
6. Biernacki M, Skrzydlewska E. Metabolizm endokannabinoidów. *Postepy Hig Med Dosw.* 2016;70:830-843.
7. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):516-525. DOI <https://doi.org/10.1016%2Fj.biopsych.2015.07.028>.
8. Szukalski B. Kannabis–biochemia, farmakologia i toksykologia. *Alkohol Narkom.* 1997;2:27.
9. Banister SD, Arnold JC, Connor M, Glass M, McGregor IS. Dark classics in chemical neuroscience: Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *ACS Chem. Neurosci.* 2019;10(5):2160-2175. DOI <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00651>.
10. Arnold JC, McCartney D, Suraev A, McGregor IS. The safety and efficacy of low oral doses of cannabidiol: An evaluation of the evidence. *Clin Transl Sci.* 2023;16(1):10-30. DOI <https://doi.org/10.1111/cts.13425>.
11. Ustawa z dnia 24 marca 2022 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii Dz.U. 2022 poz. 763 (Polska).
12. Dzierżanowski T. Kannabinoidy – możliwości zastosowania w medycynie paliatywnej. *Med Paliat.* 2018;10:1-11. DOI <https://doi.org/10.5114/pm.2018.77198>.
13. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia.* 2010;51(5):883-890. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x>.

14. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurology*. 2018;75(3):279-286. DOI <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>.
15. von Wrede R, Helmstaedter C, Surges R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clin. Drug Investig.* 2021;41:211-220. DOI <https://doi.org/10.1007%2Fs40261-021-01003-y>.
16. Aran A, Cayam-Rand D. Medical cannabis in children. *Rambam Maimonides Med. J.* 2020;11(1):e0003. DOI <https://doi.org/10.5041/rmmj.10386>.
17. de Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, de Melo Mendes CM, Bor-Seng-Shu E. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy behav.* 2020;102:106635. DOI <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106635>.
18. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59(8):1540-1548. DOI <https://doi.org/10.1111/epi.14477>.
19. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):270-278. DOI [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00379-8).
20. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *NEJM*. 2017;376(21):2011-2020. DOI <https://doi.org/10.1056/nejmcl708349>.
21. Xu G, Strathearn L, Liu B, O'Brien M, Kopelman TG, Zhu J, et al. Prevalence and treatment patterns of autism spectrum disorder in the United States, 2016. *JAMA pediatr.* 2019;173(2):153-159. DOI <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4208>.
22. Scahill L, McDougle CJ, Aman MG, Johnson C, Handen B, Bearss K, et al. Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(2):136-146. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.11.010>.
23. Maskey M, Warnell F, Parr JR, Le Couteur A, McConachie H. Emotional and behavioural problems in children with autism spectrum disorder. *JADD*. 2013;43:851-859. DOI <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1622-9>.
24. Horner RH, Carr EG, Strain PS, Todd AW, Reed HK. Problem behavior interventions for young children with autism: A research synthesis. *JADD*. 2002;32:423-446. DOI <https://doi.org/10.1023/a:102059392290>.
25. Lecavalier L, Leone S, Wiltz J. The impact of behaviour problems on caregiver stress in young people with autism spectrum disorders. *J Intellect Disabil Res.* 2006;50(3):172-183. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2005.00732.x>.
26. Rivard M, Terroux A, Parent-Boursier C, Mercier C. Determinants of stress in parents of children with autism spectrum disorders. *JADD*. 2014;44:1609-1620. DOI <https://doi.org/10.1007/s10803-013-2028-z>.
27. Wang W, Cox BM, Jia Y, Le AA, Cox CD, Jung KM, et al. Treating a novel plasticity defect rescues episodic memory in Fragile X model mice. *Mol. Psychiatry.* 2018;23(8):1798-1806. DOI <https://doi.org/10.1038/mp.2017.221>.
28. Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(8):1398-1405. DOI <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0333-8>.
29. Karhson DS, Krasinska KM, Dallaire JA, Libove RA, Phillips JM, Chien AS, et al. Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. *Mol. Autism.* 2018;9(1):1-6. DOI <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0203-y>.
30. Aran A, Eylon M, Harel M, Polianski L, Nemirovski A, Tepper S, et al. Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. *Mol. Autism.* 2019;10(1):1-11. DOI <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0256-6>.
31. Vitrikas K, Dalton H, Breish D. Cerebral palsy: an overview. *AFP*. 2020;101(4):213-220.
32. Libzon S, Schleider LBL, Saban N, Levit L, Tamari Y, Linder I, et al. Medical cannabis for pediatric moderate to severe complex motor disorders. *J. Child Neurol.* 2018;33(9):565-571. DOI <https://doi.org/10.1177/0883073818773028>.
33. Kuhlen M, Hoell JI, Gagnon G, Balzer S, Oommen PT, Borkhardt A, et al. Effective treatment of spasticity using dronabinol in pediatric palliative care. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2016;20(6):898-903. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.021>.
34. Wilson JL, Gregory A, Wakeman K, Freed A, Rai P, Roberts C, et al. Cannabis Use in Children With Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. *J. Child Neurol.* 2020;35(4):259-264. DOI <https://doi.org/10.1177/0883073819890516>.
35. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol adverse effects and toxicity. *Curr. Neuropharmacol.* 2019;17(10):974-989. DOI <https://doi.org/10.2174%2F1570159X17666190603171901>.

36. Sidik K, Jonkman JN. A comparison of heterogeneity variance estimators in combining results of studies. *Stat Med.* 2007;26(9):1964-1981. DOI <https://doi.org/10.1002/sim.2688>.
37. Rosenkrantz H, Fleischman RW, Grant RJ. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1981;58(1):118-131. DOI [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(81\)90122-8](https://doi.org/10.1016/0041-008x(81)90122-8).
38. Epidiolex, full prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2103651bl.pdf (dostęp: 2023.03.20).
39. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1085-1096. DOI [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30136-3).
40. Solowij N, Broyd SJ, Beale C, Prick JA, Greenwood LM, van Hell H, et al. Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological Symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users: A Pragmatic Open-Label Clinical Trial. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3(1):21-34. DOI <https://doi.org/10.1089%2Fcan.2017.0043>.
41. Yang YT, Szaflarski JP. The US Food and Drug Administration's authorization of the first cannabis-derived pharmaceutical: are we out of the haze? *JAMA Neurol.* 2019;76(2):135-136. DOI <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3550>.
42. Khoury JM, Neves MDCLD, Roque MAV, Queiroz DADB, Correa de Freitas AA, de Fátima Â, et al. Is there a role for cannabidiol in psychiatry? *World J. Biol. Psychiatry.* 2019;20(2):101-116. DOI <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1285049>.