

השפעת הטיפול בשמן קנביס על ביטויים של התנהגות מאתגרת בקרב ילדים ונוער בספקטרום האוטיסטי

עדי ארן¹

רקע

תסמיני הליבה

הפרעה בספקטרום האוטיזם (ASD) אינה הפרעה הומוגנית אלא קבוצה של הפרעות בהתפתחות הנובעות מגורמים שונים ומתבטאות באופן שונה בכל ילד. המשותף לכל הקבוצה הוא קשיים בשני תחומים עיקריים ("תסמיני ליבה"):

א. קשיים בתקשורת חברתית: קשיים בהבנה ושימוש מקובל במילים, שפת גוף וקודים חברתיים.

ב. התנהגות לא גמישה וחזרתית ותחומי עניין מצומצמים. לעיתים קרובות יש גם תגובה לא אופיינית לקלט חושי (מגע, קול, מראה, ריח, וטעם) (Hirota & King, 2023).

למרות שנים ארוכות של מחקר, לא קיים היום טיפול תרופתי שמסייע באופן עקבי לשיפור תסמיני הליבה של ASD יותר מאשר טיפול דמה (פלצבו). מחקרים גדולים שבדקו את התרופות בומטנייד, (Fuentes et al., 2023) בלובפטן, (Hollander et al., 2022) אוקסיטוצין,

¹ פרופסור עדי ארן, נירולוג ילדים, חבר המרכז לאוטיזם באוניברסיטה העברית, מנהל היחידה לנירולוגיה של הילד במרכז הרפואי שערי צדק ויו"ר האיגוד הישראלי לנירולוגיה של הילד והתפתחות.

פרופ' ארן היה החוקר הראשי במחקר המבוקר הגדול שמתואר בהרחבה במאמר זה והוא החוקר הראשי במחקר ההמשך המתנהל כעת.

(Sikich et al., 2021) תרופות נוגדות דכאון (Liang et al., 2022), תרופות מייצבות מצב רוח (Limbu et al., 2022) ועוד הראו שהתרופות אכן יעילות אבל פלצבו שניתן במקביל היה יעיל בדיוק באותה המידה.

התנהגות מאתגרת

נוסף על תסמיני הליבה, אצל כמחצית מהילדים המאובחנים עם ASD ישנה התנהגות מאתגרת המקשה מאוד על הילד וסביבתו, לעיתים אף יותר מאשר תסמיני הליבה. **התנהגות מאתגרת בילדים עם אוטיזם** מוגדרת כהתנהגות אשר חורגת מהנורמות החברתיות או ההתפתחותיות וכוללת התנהגויות כמו תוקפנות, פגיעה עצמית, התפרצויות זעם, התנגדות קיצונית לשינויים או התנהגויות חזרתיות שפוגעות בתפקוד הילד, בסביבתו או באיכות החיים של המשפחה והמטפלים. התנהגויות אלו עשויות להיות מסוכנות (למשל, פגיעה עצמית או תוקפנות), או לא־מסוכנות אך מפריעות (כגון התנהגות חזרתית עיקשת או סירוב קיצוני לשיתוף פעולה) (Bottema-Beutel et al., 2025; Davis & Rispoli, 2018; Grofer et al., 2013).

הספרות מדגישה כי לא כל התנהגות לא־נורמטיבית אצל ילדים עם אוטיזם נחשבת מאתגרת, אלא רק כאשר היא פוגעת בתפקוד, גורמת למצוקה רבה או דורשת התערבות להפחתה או למניעה. זאת ועוד, התנהגות מאתגרת יכולה לנבוע מקשיים בויסות רגשי, בתקשורת, בתפקודים ניהוליים או בתגובה לגירויים חושיים (Bottema-Beutel et al., 2025; Carter et al., 2018; Leno et al., 2019; Korbut et al., 2020; Maddox et al., 2018).

הגדרה זו מתבססת על כך שהתנהגות מאתגרת היא יעד מרכזי להתערבות טיפולית בשל השפעתה השלילית על הילד, משפחתו וסביבתו (Davis & Rispoli, 2018; Grofer et al., 2013).

הקו הטיפולי הראשון להתמודדות עם התנהגות מאתגרת בילדים עם אוטיזם הוא טיפול התנהגותי, בעיקר בגישה של ניתוח התנהגות יישומי (ABA) והדרכת הורים. טיפול זה מתמקד בזיהוי הגורמים הסביבתיים והפונקציונליים להתנהגות ובפיתוח אסטרטגיות לשינוי דפוסי ההתנהגות ולחיזוק התנהגויות מסתגלות (Bearss et al., 2015; Hirota & King, 2023; Newcomb & Hagopian, 2018).

חשוב לציין שמצבים מאתגרים אצל תלמידים עם אוטיזם נובעים לעיתים קרובות מהאינטראקציה בין הילד לסביבה החינוכית ולא רק מהתנהגותו האישית. סקירה רחבה של מחקרים חינוכיים הדגישה את הצורך בגישה מערכתית המשלבת שינוי סביבתי, הכשרת צוותים וחיזוק כישורי התקשורת והוויסות של התלמידים. נוסף על טיפול ההתנהגותי, יש להקפיד על התאמות סביבתיות ותמיכה רגשית וחברתית במטרה לצמצם מצבים מאתגרים

ולקדם השתתפות ולמידה משמעותית (Petersson-Bloom et al., 2025). מחקר אמריקאי הראה כי כאשר צוותים התומכים באנשים עם מוגבלות שכלית-התפתחותית מקבלים הכשרה לקידום כבוד והכרה באדם כייחודי - שיעור ההתנהגויות המאתגרות פוחת מאוד (Friedman, 2020).

נוסף על התערבויות התנהגותיות והתאמות סביבתיות, ישנן כיום מספר תרופות שהוכחו כיעילות בשיפור ההתנהגות המאתגרת בילדים עם ASD. ריספרידון ואריפיפראזול הן תרופות ממשפחת התרופות האנטיפסיכוטיות שהוכחו כיעילות בשיפור הוויסות הרגשי ואי-השקט הנלווים ל-ASD (Salazar de Pablo et al., 2023). ילדים רבים עם ASD סובלים מהפרעת קשב וריכוז עם היפראקטיביות ונהנים מתרופות כמו מתילפנידאט (ריטלין, פוקאלין, קונצרט), אמפתמינים (אטנט, ויונס), אטמוקסטין (אטומיק) וגואנפיצין בשחרור מושהה (Rodrigues et al., 2021; Scahill et al., 2015).

עם-זאת, לעיתים קרובות יעילותן של התרופות האלה אינה מספקת או שתופעות הלוואי הכרוכות בנטילתן מחייבות את הפסקת הטיפול (Fieiras et al., 2023; Iffland et al., 2023; Salazar de Pablo et al., 2023).

ההיגיון בטיפול בקנביס ב-ASD

ל-ASD מיוחסים גורמים גנטיים (Satterstrom et al., 2020) וסביבתיים (Modabbernia et al., 2017). רבים. המשותף למרבית הגורמים הללו הוא פגיעה ביכולת של תאי העצב במוח להתאים את פעילותם לגירויים בסביבה (פלסטיות סינפטית). אנדוקנבינואידים הם מוליכים עצביים המיוצרים בתא עצב אחד, מופרשים ממנו ונקשרים לתא עצב שכן באמצעות קולטן המזהה אותם באופן מדויק (כמו מפתח ומנעול). המערכת האנדוקנבינואידית כוללת את האנדוקנבינואידים, הקולטנים המכירים אותם והאנזימים המייצרים ומפרקים אותם. מערכת זו אחראית על ויסות הפעילות המוחית, לרבות הפלסטיות הסינפטית. אפשר ליצור מודלים של ASD בבעלי-חיים באמצעות הכנסת מוטציות בגנים מסוימים או חשיפה של אם הריונית לרעלנים שונים. בכל המודלים הללו נמצאו שינויים במערכת האנדוקנבינואידית (Hurley et al., 2021; Zou et al., 2021; Schiavi et al., 2023; Pedrazzi et al., 2025; al., 2022). גם אצל ילדים עם ASD נמצאו רמות נמוכות של אנדוקנבינואידים בהשוואה לילדים עם התפתחות תקינה (Aran et al., 2019b; Karhson et al., 2018; Zou et al., 2021).

שני המרכיבים העיקריים הייחודיים לצמח הקנביס הם THC (tetrahydrocannabinol) ו-CBD (cannabidiol). הוא המרכיב שגורם לתחושה משכרת (פסיכואקטיבי) והוא יכול להפעיל ישירות את המערכת האנדוקנבינואידית באמצעות קישור לקולטן שאליו נקשרים האנדוקנבינואידים (למעשה כך התגלה הקולטן וזו הסיבה לשם המערכת) (Szkudlarek et al., 2019). ה-CBD אינו פסיכואקטיבי והוא יכול להפעיל את המערכת האנדוקנבינואידית רק

באופן עקיף - באמצעות עיכוב האנזימים שמובילים לפירוק האנדוקנבינואידים (Szkudlarek et al., 2019). נוסף על כך, ה־CBD פועל על קולטנים אחרים שמפחיתים את עוררות התאים ולכן מונעים פרכוסים ומפחיתים מצבים מעודדי דלקת (Arellano-Castillo et al., 2023). בעוד ש־CBD נחשב בטוח יחסית, ה־THC עשוי לגרום לחרדה ופסיכוזה וסיכון זה גבוה יותר מתחת לגיל 21. הנטייה לבעיות פסיכיאטריות אצל אנשים עם ASD גבוהה יותר מראש ולכן קיים חשש שאצלם THC מסוכן אף יותר.

בנוסף ל־CBD ו־THC, צמח הקנביס מכיל חומרים נוספים כמו טרפנים (חומרי טעם וריח) שעשויים לתרום להשפעה הטיפולית ("אפקט הפמליה") (Ferber et al., 2020; Rava et al., 2025; Staben et al., 2023).

הטיפול בקנביס - דילמות ופתרונות אפשריים

מדינת ישראל הייתה מהראשונות שבחנו את האפשרות לטפל בקנביס רפואי בהתנהגות מאתגרת אצל ילדים עם ASD. העדויות הראשונות לכך שהטיפול בקנביס עשיר ב־CBD עשוי לסייע לילדים עם אוטיזם הגיעו משלושה מרכזים רפואיים בישראל: שערי צדק (Aran et al., 2019a), סורוקה (Bar-Lev Schleider et al., 2019) ואסף הרופא (Barchel et al., 2018). המחקר הראשון בעולם שבדק את יעילות הטיפול ובטיחותו בהשוואה לטיפול באינבו (פלצבו) נעשה גם כן בישראל, במרכז הרפואי שערי צדק (Aran et al., 2021). בעקבות מחקרים אלו, שיתוארו בהמשך, אישר משרד הבריאות את השימוש בשמני קנביס המכילים ריכוז גבוה של CBD וריכוז נמוך של THC בילדים בספקטרום האוטיזם הסובלים מהתנהגות מאתגרת, למרות ניסיון מתאים בטיפול תרופתי.

עם זאת, רופאים רבים בארץ ובעולם עדיין חוששים ממתן THC, ולו במינונים נמוכים יחסית, בילדים בכלל ובילדים בספקטרום האוטיזם בפרט.

לאור זאת, בשנים האחרונות בדקו מספר מחקרים מבוקרים בצפון אמריקה את היעילות של CBD בלבד בילדים בספקטרום האוטיזם. המחקרים הללו טרם פורסמו בספרות המדעית אך במחקר הגדול מביניהם (National Institutes of Health, NCT04745026), שכלל בסופו של דבר 103 ילדים, פורסמו התוצאות באתר של המכונים הלאומיים לבריאות בארה"ב ([NIH-clinicaltrials.gov](https://www.nih-clinicaltrials.gov)). מהתוצאות עולה שהטיפול ב־CBD בלבד לא היה יעיל יותר מפלצבו, אפילו במעט. במחקר במודל חיה של אוטיזם, שנערך במעבדתו של פרופ' דניאל אופן באוניברסיטת תל־אביב, הראו החוקרים שכאשר מורידים את רכיב ה־THC לאפס נעלמת כליל יעילותו של הטיפול בשמן הקנביס (Poleg et al., 2021).

פתרון אפשרי לבעיה זו הוא להחליף את רכיב ה־THC בטרפנים בריכוז גבוה. טרפנים עשויים לסייע לפעילותו של ה־CBD בילדים עם אוטיזם, כנראה באמצעות הפעלה ישירה

של הקולטן לקנבינואידים במוח או סיוע לקישור של אנדוקנבינואידים או THC (Alayoubi et al., 2008; Rheims et al., 2025). באופן זה עשויים הטרפנים לצמצם למינימום את נחיצותו של רכיב ה-THC בתרכובות הקנביס ואף לבטלה לחלוטין.

בימים אלו מתבצע במרכז הרפואי שערי צדק מחקר אקראי מבוקר-פלצבו שבו נבדקת נוסחה ייחודית המשלבת CBD עם טרפנים ספציפיים עם או ללא THC בריכוז נמוך. במחקר זה משתתפים ילדים עם ASD והתנהגות מאתגרת. בחודשיים הראשונים המשתתפים מקבלים טיפול פעיל או פלצבו ולאחר מכן כל המשתתפים מקבלים CBD וטרפנים עם או ללא THC. הבחירה בטרפנים התבססה על ניסויים פרה-קליניים ועל נתונים ראשוניים בילדים עם אוטיזם והתנהגות מאתגרת.

שיטת המחקר

לצורך הסקירה בוצע חיפוש שיטתי בספרות הרפואית שפורסמה בין ינואר 2017 למאי 2025. החיפוש נעשה במסדי הנתונים PubMed תוך-כדי שימוש במילות חיפוש כגון: *autism spectrum disorder, ASD, cannabis, cannabidiol, CBD, THC, challenging behaviors*. נוסף על כך נבדק המאגר ClinicalTrials.gov של ה-NIH לצורך איתור מחקרים שטרם פורסמו. נכללו מחקרים שהתמקדו בילדים ובני נוער עם ASD שבהם נבחנה השפעת טיפול ב-CBD נקי או בתמציות קנביס עשירות ב-CBD על התנהגויות מאתגרות. מחקרים שלא כללו הערכה של התנהגות מאתגרת או שלא עמדו בקריטריונים של סקירה שיטתית הוצאו מהסקירה.

נמצאו שני מחקרים מבוקר-פלצבו שכבר פורסמו במאמרים מסכמים (Aran et al., 2021; Silva et al., 2022), מחקר מבוקר-פלצבו שהסתיים ותוצאותיו פורסמו באתר ה-NIH (אך טרם נדון במאמר מסכם), שני מחקרים פרוספקטיביים לא מבוקרים (Fortini et al., 2025; Hachohen et al., 2022) וכמה סדרות מקרים שדווחו בדיעבד על תוצאות טיפול בקבוצה של מטופלים (Aran et al., 2019a; Bar-Lev Schleider et al., 2019; Barchel et al., 2018; Bilge & Ekici, 2021; Fleury-Teixeira et al., 2019; Montagner et al., 2023).

המחקר המבוקר הגדול ביותר (Aran et al., 2021) בוצע בישראל ויוצג להלן:

עיצוב המחקר

המחקר בדק את השפעתן של שתי תמיסות קנביס לעומת פלצבו על התנהגות מאתגרת בילדים ובני נוער עם ASD.

- תמיסה 1: תמצית קנביס עשירה ב-CBD (כי 20 יותר מ-THC) עם רכיבי צמח נוספים (כגון טרפנים).

- תמיסה 2: CBD ו-THC מבודדים (ללא רכיבי הצמח האחרים), באותו יחס וריכוז כמו תמיסה 1.
- פלצבו: שמן זית בטעמים, זהה במראה, טעם וריח לתמיסות הפעילות.

המשתתפים והצוות לא ידעו איזו תמיסה ניתנה בכל שלב ("כפול סמיות"). כל משתתף קיבל טיפול באחת מהתמיסות במשך 12 שבועות, במינון של עד 10 מ"ג CBD ו-0.5 מ"ג THC לק"ג ליום. לאחר מכן התקיימה הפסקה של חודש ואחריה הועברו המשתתפים לטיפול באחת התמיסות האחרות.

משתתפים

150 ילדים ובני נוער בגילים 5–21 עם אבחנה מאומתת של ASD, אשר כולם סבלו מהתנהגויות מאתגרות ניכרות. כ-20% מהם בנות. 72% נטלו תרופות נוספות במהלך המחקר ו-54% נטלו תרופות אנטיפסיכוטיות.

הערכת היעילות

שני מדדים עיקריים נבחנו:

1. CGI-I – הערכת שיפור בקשיי ההתנהגות העיקריים שמהם סבל הילד בתחילת המחקר.
 2. HSQ-ASD – שיפור בהתנהגויות מאתגרות כלליות באוטיזם (שאלון הורים סטנדרטי).
- מדדים משניים כללו שאלונים על חומרת תסמיני הליבה של האוטיזם (SRS-2) ורמת העקה (סטרס) של ההורים, הנובעת מהקשיים של הילד/ה עם ה-ASD (שאלון הורים - APSI).
- נמצא כי סדר קבלת הטיפולים השפיע – התגובה הייתה חזקה יותר בתקופה הראשונה. לכן התמקד ניתוח התוצאות בהשוואת הקבוצות בתקופה הראשונה בלבד, אם כי הוצגו גם תוצאות התקופה השנייה, שהיו זהות לצורך השקיפות.

ממצאים

תמצית קנביס עשירה ב־CBD וקנבינואידים מבודדים ב־ASD: מחקר מבוקר־פלצבו (Aran et al., 2021)

תוצאות המחקר הדגימו שיפור ניכר בקרב משתתפים שקיבלו קנבינואידים – הן בצורת התמצית הצמחית הן בצורת הקנבינואידים המבודדים – לעומת משתתפים שקיבלו פלצבו.

השיפור בלט במיוחד באחד משני מדדי התוצאה הראשיים (CGI-I), המעריך את השיפור בהתנהגות המאגרת, (ראו איור 1 בנספח מס' 1) ובאחד משני מדדי התוצאה המשניים (SRS-2), המעריך את השיפור בקשיים החברתיים.

חשוב להדגיש כי לא דווחו במחקר תופעות לוואי חמורות הקשורות לטיפול. תופעות לוואי קלות עד בינוניות כללו ישנוניות ואובדן תיאבון. משתתפים שאיבדו ממשקלם היו ברובם בעלי עודף משקל בתחילת המחקר.

תמצית קנאביס עשירה ב־CBD במינון נמוך מאוד ב־ASD: מחקר מבוקר־פלצבו (Silva et al., 2022)

במחקר זה קיבלו 60 ילדים בגילים 5–11 שנים בהגרלה, למשך 12 שבועות, פלצבו או תמצית קנאביס עשירה ב־CBD (פי 9 יותר CBD מ־THC). המינון שניתן במחקר זה היה נמוך בשיעור ניכר בהשוואה למחקרים אחרים בתחום. המטפלים הונחו להתחיל את הטיפול במינון מזערי ולהעלות רק אם יש צורך כשהמינון המרבי שאליו היה אפשר להגיע היה נמוך מ־0.3 מ"ג CBD לק"ג ליום.

משתתפים שקיבלו את תמצית הקנביס במינון הנמוך הראו שיפור מובהק לעומת קבוצת הפלצבו בשלושה מתוך תשעת התסמינים שנבדקו בראיון מובנה, שפותח במיוחד למחקר זה. התסמינים שבהם נמצא שיפור היו: אי־שקט מוטורי, אינטראקציה חברתית וחרדה. לא נמצאו הבדלים מובהקים בין הקבוצות בששת הסימפטומים האחרים שנבדקו בראיון (תוקפנות, ריכוז, אכילה, שינה, דיבור, והתנהגות סטריאוטיפית) וכן לא במדדים אחרים שנבדקו (ATEC, CARS).

CBD נקי בילדים עם ASD - מחקר מבוקר־פלצבו

מחקר זה נערך ב־23 מרכזים בארה"ב ובאירופה ונכללו בו 103 ילדים עם ASD ותפקוד קוגניטיבי תקין בגילים 6–17 שנים. תוצאות המחקר מופיעות באתר ה־NIH, אך המאמר המסכם את המחקר ודן בתוצאותיו טרם פורסם. חמישים וארבעה ילדים הוגרלו לקבל פלצבו ו־49 הוגרלו לקבל CBD נקי במינון של 10 מ"ג לקילו ליום, מחולק לשתי מנות – ערב ובוקר, למשך 12 שבועות. בכל אחת מקבוצות הטיפול פרשו 13 ילדים במהלך המחקר מסיבות שונות. המחקר התמקד בהתנהגות המאגרת שנבחנה בעזרת שאלון הורים (ABC) והערכת הרופא (CGI) וכן בתפקוד היום־יומי שהוערך באמצעות ה־VABS. סיכום הנתונים הראה ששתי קבוצות הטיפול השתפרו בדיוק באותה המידה בכל המדדים שנבדקו.

תמצית קנביס עשירה ב־CBD ו־CBD מבודד בילדים עם ASD: מחקרים פתוחים (Fortini et al., 2025; Hacoheh et al., 2022)

במחקר הראשון (Hacoheh et al., 2022) קיבלו 110 משתתפים עם אוטיזם בגילים 5–25 שנים, ללא הגרלה, תמצית קנאביס המכילה פי 20 יותר CBD מ־THC למשך שישה חודשים. ההורים הונחו להתחיל במינון נמוך ולהעלות במינון אם יש צורך עד למקסימום של 10 מ"ג CBD לק"ג ליום או מקסימום 400 מ"ג ליום.

בוצעו הערכות סטנדרטיות לקשיי התקשורת אך לא בוצעו הערכות של התנהגות מאתגרת. שמונים ושניים משתתפים השלימו את פרוטוקול הטיפול ו-53 מהם עברו את כל הערכות ההתנהגות. השוואות לפני ואחרי טיפול הדגימו שיפורים ניכרים בכישורים החברתיים, במיוחד בקרב משתתפים עם תסמינים חמורים יותר בתחילת המחקר. בדיקות מעבדה שגרתיות שבוצעו בתחילת המחקר ולאחר שלושה חודשי טיפול לא הצביעו על שינויים משמעותיים - דבר המחזק את פרוטוקול הבטיחות של הטיפול.

במחקר השני³², עשרים מטופלים בגילים 3–17 שנים טופלו ב־CBD מבודד במינון של 100–700 מ"ג ליום למשך 6–12 חודשים. המטופלים היו בתפקוד נמוך והציגו התנהגות מאתגרת ואצל רובם חל שיפור בהתנהגות במהלך המעקב.

תמציות קנביס עשירות ב־CBD ב־ASD: סדרות מקרים לא־מבוקרות (Aran et al., 2019a; Bar-Lev Schleider et al., 2019; Barchel et al., 2018; Bilge & Ekici, 2021; Fleury-Teixeira et al., 2019; Montagner et al., 2023)

מספר סדרות מקרים בחנו את הבטיחות והיעילות של תמציות קנביס עשירות ב־CBD בקרב ילדים עם ASD. במחקרים אלו, הורים לילדים עם אוטיזם, שקיבלו מרשם לתמצית קנאביס מהנירולוג או הפסיכיאטר המטפל והתבקשו למלא שאלונים לפני ואחרי הטיפול בנוגע לתסמינים הקשורים ל־ASD

של המשתתפים, קיבלו מגוון תמציות - בעיקר כאלו המכילות פי 20 יותר CBD מ־THC. חשוב לציין כי המינונים השתנו במידה רבה בתוך כל מחקר ולעיתים דווחו באופן חלקי או לא מדויק. נוסף על כך, מחקרים רבים השתמשו בכלים לא סטנדרטיים להערכה ובחלקם החוקרים לא ראו מעולם את המטופלים.

עם־זאת, מחקרים אלו הצביעו על פוטנציאל ליעילות, במיוחד בהפחתת התנהגויות מאתגרות, וכן על היעדר תופעות לוואי חמורות הקשורות לטיפול. תופעות הלוואי המדווחות השכיחות היו קלות עד בינוניות, וכללו בעיקר ישנוניות ואובדן תיאבון.

דיון

רבים מהילדים המאובחנים עם ASD מציגים התנהגות מאתגרת המקשה מאוד עליהם ועל המשפחות. הטיפולים ההתנהגותיים והתרופתיים הנוכחיים נותנים מענה חלקי בלבד ובמקרים רבים נותר קושי משמעותי. בשנים האחרונות משפחות רבות של ילדים עם ASD בוחרות לנסות טיפול בקנביס רפואי תוך־כדי שימוש בטווח מינונים רחב ובהרכבים שונים - הן מבחינת היחס בין CBD ל־THC הן מבחינת מרכיבים אחרים, כמו טרפנים. מגמה זו אינה נתמכת כרגע בהוכחות טובות, כמקובל לגבי טיפולים רפואיים. אומנם, אלפי משפחות מדווחות על שיפור ניכר, ועדיין ייתכן שהשיפור נובע מאפקט פלצבו בלבד (Aran et al., 2023; Siafis et al., 2020).

עד כה פורסמו תוצאותיהם של שלושה מחקרים מבוקרים נגד פלצבו והן אינן מספיקות לביסוס יעילותו של הטיפול. במחקר הראשון, שכלל 150 משתתפים (Aran et al., 2021), טיפול בקנביס המכיל פי 20 יותר CBD מ־THC, עם או ללא טרפנים, היה יעיל יותר מפלצבו בשיפור בעיות ההתנהגות הספציפיות לילד (CGI-I) אך לא בשיפור שורה של התנהגויות כלליות שנבדקה בשאלון סטנדרטי (HSQ). המחקר השני (Silva et al., 2022) כלל 60 משתתפים, שטופלו במינונים משתנים ונמוכים מאוד באופן כללי והתבסס על כלי הערכה לא סטנדרטיים. במחקר זה נמצאה תמצית צמח, המכילה פי 9 יותר CBD מ־THC, יעילה יותר מפלצבו בחלק מהתחומים שנבדקו (למשל באי־שקט מוטורי אך לא בתוקפנות). מחקר מבוקר שלישי, שכלל 103 ילדים, לא הדגים יעילות עודפת של CBD נקי על־פני פלצבו בכל התחומים שנבדקו.

המחקרים הלא־מבוקרים שפורסמו תרמו תרומה חשובה לביסוס פרופיל הבטיחות של טיפול בקנביס בילדים עם ASD, אך התרומה שלהם להערכת יעילות הטיפול נמוכה.

לאור הממצאים הקיימים והמגבלות המתודולוגיות של המחקרים עד כה, אין לראות בטיפול בקנביס המלצה גורפת לכלל הילדים עם ASD והשימוש בו עשוי להישקל רק במקרים שבהם קיימת התנהגות מאתגרת חמורה שלא הגיבה לשילוב של טיפולים התנהגותיים ותרופתיים מקובלים או בילדים הסובלים מעודף משקל ניכר, שאינו מאפשר ניסיון טיפולי בתרופות אנטיפסיכוטיות. במקרים אלו מומלץ להשתמש בתמציות עשירות ב־CBD במינון מרבי של 10 מ"ג CBD לק"ג ליום (עד 600 מ"ג) ו־0.5 מ"ג THC לק"ג ליום (עד 20 מ"ג), מחולק לפעמיים ביום.

כמו־כן, מהעולה מהספרות עד כה נראה כי CBD לבדו אינו מספיק ויש צורך גם במינון נמוך של THC ו/או בטרפנים ספציפיים להשגת היעילות הדרושה. נחיצותם של רכיבים

אלו נבדקת כרגע במחקר מבוקר גדול, הנעשה במרכז הרפואי שערי צדק, בילדים בגילים 4-13 שנים עם ASD והתנהגות מאתגרת.

אנו מקווים שמחקר זה, כמו גם מחקרים נוספים שיבחנו תרכובות קנביס שונות, בקבוצות ספציפיות של ילדים עם ASD המאופיינות באמצעות סמנים ביולוגיים מהימנים (גנטיים, אלקטרופיזיולוגיים ועוד), יסייעו לשפר את היעילות והספציפיות של הטיפול הקנבינואידי ב־ASD.

- Alayoubi, M., Rodrigues, A., Wu, C., Whitehouse, E., Nguyen, J., Cooper, Z. D., O'Neill, P. R., & Cahill, C. M. (2025). Elucidating interplay between myrcene and cannabinoid receptor 1 receptors to produce antinociception in mouse models of neuropathic pain. *Pain*, 166(9), 2140-2151. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003558>
- Aran, A., Cassuto, H., Lubotzky, A., Wattad, N., & Hazan, E. (2019a). Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems - A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord*, 49(3), 1284-1288. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2>
- Aran, A., Eylon, M., Harel, M., Polianski, L., Nemirovski, A., Tepper, S., Schnapp, A., Cassuto, H., Wattad, N., & Tam, J. (2019b). Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. *Mol Autism*, 10, 2. <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0256-6>
- Aran, A., Harel, M., Cassuto, H., Polyansky, L., Schnapp, A., Wattad, N., Shmueli, D., Golan, D., & Castellanos, F. X. (2021). Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism*, 12(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00420-2>
- Aran, A., Harel, M., Ovadia, A., Shalgy, S., & Cayam-Rand, D. (2023). Mediators of Placebo Response to Cannabinoid Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Clin Med*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/jcm12093098>
- Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Saban, N., Meiri, G., & Novack, V. (2019). Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Sci Rep*, 9(1), 200. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y>
- Barchel, D., Stolar, O., De-Haan, T., Ziv-Baran, T., Saban, N., Fuchs, D. O., Koren, G., & Berkovitch, M. (2018). Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol*, 9, 1521. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01521>
- Bearss, K., Johnson, C., Smith, T., Lecavalier, L., Swiezy, N., Aman, M., McAdam, D. B., Butter, E., Stillitano, C., Minshawi, N., Sukhodolsky, D. G., Mruzek, D. W., Turner, K., Neal, T., Hallett, V., Mulick, J. A., Green, B., Handen, B., Deng, Y.,... Scahill, L. (2015). Effect of parent training vs parent education on behavioral problems in children with autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Jama*, 313(15), 1524-1533. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3150>

- Bilge, S., & Ekici, B. (2021). CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature. *J Cannabis Res*, 3(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00108-7>
- Bottema-Beutel, K., Guo, R., Hinson-Williams, J., Shen, Y., LaPoint, S., Woynaroski, T., & Sandbank, M. (2025). Research Review: Conceptualizing and measuring 'problem behavior' in early intervention autism research – a project AIM secondary systematic review. *J Child Psychol Psychiatry*, 66(11), 1765–1780. <https://doi.org/10.1111/jcpp.14177>
- Carter Leno, V., Vitoratou, S., Kent, R., Charman, T., Chandler, S., Jones, C. R., Happé, F., Baird, G., Pickles, A., & Simonoff, E. (2019). Exploring the neurocognitive correlates of challenging behaviours in young people with autism spectrum disorder. *Autism*, 23(5), 1152–1164. <https://doi.org/10.1177/1362361318769176>
- Castillo-Arellano, J., Canseco-Alba, A., Cutler, S. J., & León, F. (2023). The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules*, 28(7). <https://doi.org/10.3390/molecules28073271>
- Davis, T. N., & Rispoli, M. (2018). Introduction to the Special Issue: Interventions to Reduce Challenging Behavior Among Individuals With Autism Spectrum Disorder. *Behav Modif*, 42(3), 307–313. <https://doi.org/10.1177/0145445518763851>
- Ferber, S. G., Namdar, D., Hen-Shoval, D., Eger, G., Koltai, H., Shoval, G., Shbiro, L., & Weller, A. (2020). The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. *Curr Neuropharmacol*, 18(2), 87–96. <https://doi.org/10.2174/1570159x17666190903103923>
- Fieiras, C., Chen, M. H., Escobar Liquitay, C. M., Meza, N., Rojas, V., Franco, J. V. A., & Madrid, E. (2023). Risperidone and aripiprazole for autism spectrum disorder in children: an overview of systematic reviews. *BMJ Evid Based Med*, 28(1), 7–14. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2021-111804>
- Fleury-Teixeira, P., Caixeta, F. V., Ramires da Silva, L. C., Brasil-Neto, J. P., & Malcher-Lopes, R. (2019). Effects of CBD-Enriched Cannabis sativa Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use. *Front Neurol*, 10, 1145. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01145>
- Fortini, P. S., Toibaro, J. J., & Caraballo, R. H. (2025). Purified cannabidiol leads to improvement of severe treatment-resistant behavioral symptoms in children with autism spectrum disorder. *Pharmacol Biochem Behav*, 249, 173971. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2025.173971>

- Fuentes, J., Parellada, M., Georgoula, C., Oliveira, G., Marret, S., Crutel, V., Albarran, C., Lambert, E., Pénélaud, P. F., Ravel, D., & Ben Ari, Y. (2023). Bumetanide oral solution for the treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder :Results from two randomized phase III studies. *Autism Res*, 16(10), 2021-2034. <https://doi.org/10.1002/aur.3005>
- Friedman, C. (2020). Reducing 'challenging' behavior by training support staff to promote dignity and respect. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 33, 449–458. <https://doi.org/10.1007/s10882-020-09757-7>
- Grofer Klinger, L., Ence, W., & Meyer, A. (2013). Caregiver-mediated approaches to managing challenging behaviors in children with autism spectrum disorder. *Dialogues Clin Neurosci*, 15(2), 225-233. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.2/lklinger>
- Hacohen, M., Stolar, O. E., Berkovitch, M., Elkana, O., Kohn, E., Hazan, A., Heyman, E., Sobol, Y., Waissengreen, D., Gal, E., & Dinstein, I. (2022). Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. *Transl Psychiatry*, 12(1), 375. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02104-8>
- Hirota, T., & King, B. H. (2023). Autism Spectrum Disorder: A Review. *Jama*, 329(2), 157-168. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23661>
- Hollander, E., Jacob, S., Jou, R., McNamara, N., Sikich, L., Tobe, R., Smith, J., Sanders, K., Squassante, L., Murtagh, L., Gleissl, T., Wandel, C., & Veenstra-VanderWeele, J. (2022). Balovaptan vs Placebo for Social Communication in Childhood Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 79(8), 760-769. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1717>
- Hurley, M. J., Deacon, R. M. J., Chan, A. W. E., Baker, D., Selwood, D. L., & Cogram, P. (2022). Reversal of behavioural phenotype by the cannabinoid-like compound VSN16R in fragile X syndrome mice. *Brain*, 145(1), 76-82. <https://doi.org/10.1093/brain/awab246>
- Iffland, M., Livingstone, N., Jorgensen, M., Hazell, P., & Gillies, D. (2023). Pharmacological intervention for irritability, aggression, and self-injury in autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*, 10(10), Cd011769. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011769.pub2>
- Karhson, D. S., Krasinska, K. M., Dallaire, J. A., Libove, R. A., Phillips, J. M., Chien, A. S., Garner, J. P., Hardan, A. Y., & Parker, K. J. (2018). Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. *Mol Autism*, 9, 18. <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0203-y>

- Korbut, S., Hedley, D., Chetcuti, L., Sahin, E., & Nuske, H. J. (2020). Temperament predicts challenging behavior in children with autism spectrum disorder at age 5. *Res Autism Spectr Disord*, 71. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2019.101492>
- Liang, S. C., Sun, C. K., Fan, H. Y., Chung, W., Tzang, R. F., Hung, K. C., Chiu, H. J., Cheng, Y. S., & Yeh, P. Y. (2022). Therapeutic effects of antidepressants for global improvement and subdomain symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 47(4), E299–E310. <https://doi.org/10.1503/jpn.210191>
- Limbu, B., Deb, S., Roy, M., Lee, R., Roy, A., & Taiwo, O. (2022). Randomised controlled trials of mood stabilisers for people with autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*, 8(2), e52. <https://doi.org/10.1192/bjo.2022.18>
- Maddox, B. B., Cleary, P., Kuschner, E. S., Miller, J. S., Armour, A. C., Guy, L., Kenworthy, L., Schultz, R. T., & Yerys, B. E. (2018). Lagging skills contribute to challenging behaviors in children with autism spectrum disorder without intellectual disability. *Autism*, 22(8), 898–906. <https://doi.org/10.1177/1362361317712651>
- Modabbernia, A., Velthorst, E., & Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*, 8, 13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
- Montagner, P. S. S., Medeiros, W., da Silva, L. C. R., Borges, C. N., Brasil-Neto, J., de Deus Silva Barbosa, V., Caixeta, F. V., & Malcher-Lopes, R. (2023). Individually tailored dosage regimen of full-spectrum Cannabis extracts for autistic core and comorbid symptoms: a real-life report of multi-symptomatic benefits. *Front Psychiatry*, 14, 1210155. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1210155>
- National Institutes of Health. (n.d.). *Trial to Investigate the Safety and Efficacy of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P; CBD-OS) in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder (NCT04745026)*. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04745026> clinicaltrials.gov
- Newcomb, E. T., & Hagopian, L. P. (2018). Treatment of severe problem behaviour in children with autism spectrum disorder and intellectual disabilities. *Int Rev Psychiatry*, 30(1), 96–109. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1435513>
- Pedrazzi, J. F. C., Sales, A. J., Ponciano, R. S. M., Ferreira, L. G., Ferreira, F. R., Campos, A. C., Hallak, J. E. C., Zuardi, A. W., Del Bel, E. A., Guimarães, F. S., & Crippa, J. A. (2025). Acute cannabidiol treatment reverses behavioral impairments induced by embryonic valproic acid exposure in male mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 247, 173919. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2024.173919>

- Petersson-Bloom, L., Ewe, L., Klefbeck, K. et al. Bridging the Gap! Strategies to Prevent Challenging Situations in Educational Contexts Focusing on Students with Autism: Findings from a Scoping Review. *Rev J Autism Dev Disord* (2025).
<https://doi.org/10.1007/s40489-025-00507-z>
- Poleg, S., Kourieh, E., Ruban, A., Shapira, G., Shomron, N., Barak, B., & Offen, D. (2021). Behavioral aspects and neurobiological properties underlying medical cannabis treatment in Shank3 mouse model of autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry*, 11(1), 524. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01612-3>
- Rava, A., Buzzelli, V., Feo, A., Ascone, F., Di Trapano, M., Schiavi, S., Carbone, E., Pasquadibisceglie, A., Polticelli, F., Manduca, A., & Trezza, V. (2025). Role of peroxisome proliferator-activated receptors α and γ in mediating the beneficial effects of β -caryophyllene in a rat model of fragile X syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 136, 111234.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111234>
- Rheims, S., Cucherat, M., Arzimanoglou, A., & Ryvlin, P. (2008). Greater response to placebo in children than in adults: a systematic review and meta-analysis in drug-resistant partial epilepsy. *PLoS Med*, 5(8), e166.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050166>
- Rodrigues, R., Lai, M. C., Beswick, A., Gorman, D. A., Anagnostou, E., Szatmari, P., Anderson, K. K., & Ameis, S. H. (2021). Practitioner Review: Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and youth with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 62(6), 680-700. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13305>
- Salazar de Pablo, G., Pastor Jordá, C., Vaquerizo-Serrano, J., Moreno, C., Cabras, A., Arango, C., Hernández, P., Veenstra-VanderWeele, J., Simonoff, E., Fusar-Poli, P., Santosh, P., Cortese, S., & Parellada, M. (2023). Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Pharmacological Interventions for Irritability and Emotional Dysregulation in Autism Spectrum Disorder and Predictors of Response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 62(2), 151-168.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.03.033>
- Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J. Y., Peng, M., Collins, R., Grove, J., Klei, L., Stevens, C., Reichert, J., Mulhern, M. S., Artomov, M., Gerges, S., Sheppard, B., Xu, X., Bhaduri, A., Norman, U.,... Buxbaum, J. D. (2020). Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*, 180(3), 568-584.e523.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>

- Scahill, L., McCracken, J. T., King, B. H., Rockhill, C., Shah, B., Politte, L., Sanders, R., Minjarez, M., Cowen, J., Mullett, J., Page, C., Ward, D., Deng, Y., Loo, S., Dziura, J., & McDougle, C. J. (2015). Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*, 172(12), 1197-1206. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010055>
- Schiavi, S., Manduca, A., Carbone, E., Buzzelli, V., Rava, A., Feo, A., Ascone, F., Morena, M., Campolongo, P., Hill, M. N., & Trezza, V. (2023). Anandamide and 2-arachidonoylglycerol differentially modulate autistic-like traits in a genetic model of autism based on FMR1 deletion in rats. *Neuropsychopharmacology*, 48(6), 897-907. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01454-7>
- Siafis, S., Çıray, O., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Krause, M., Rodolico, A., Ceraso, A., Deste, G., Huhn, M., Fraguas, D., Mavridis, D., Charman, T., Murphy, D. G., Parellada, M., Arango, C., & Leucht, S. (2020). Placebo response in pharmacological and dietary supplement trials of autism spectrum disorder (ASD): systematic review and meta-regression analysis. *Mol Autism*, 11(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00372-z>
- Sikich, L., Kolevzon, A., King, B. H., McDougle, C. J., Sanders, K. B., Kim, S. J., Spanos, M., Chandrasekhar, T., Trelles, M. D. P., Rockhill, C. M., Palumbo, M. L., Witters Cundiff, A., Montgomery, A., Siper, P., Minjarez, M., Nowinski, L. A., Marler, S., Shuffrey, L. C., Alderman, C.,... Veenstra-VanderWeele, J. (2021). Intranasal Oxytocin in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *N Engl J Med*, 385(16), 1462-1473. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103583>
- Silva, E. A. D. J., Medeiros, W. M. B., Santos, J., Sousa, J. M. M., Costa, F. B. D., Pontes, K. M., Borges, T. C., Espínola, C. N. S., Andrade, E. S. A. H., Nunes, E. L. G., Torro, N., Rosa, M. D. D., & Albuquerque, K. (2022). Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind and controlled placebo clinical trial. *Trends Psychiatry Psychother*, 44. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0396>
- Staben, J., Koch, M., Reid, K., Muckerheide, J., Gilman, L., McGuinness, F., Kiessler, S., Oswald, I. W. H., Koby, K. A., Martin, T. J., & Kaplan, J. S. (2023). Cannabidiol and cannabis-inspired terpene blends have acute prosocial effects in the BTBR mouse model of autism spectrum disorder. *Front Neurosci*, 17, 1185737. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1185737>
- Szkudlarek, H. J., Desai, S. J., Renard, J., Pereira, B., Norris, C., Jobson, C. E. L., Rajakumar, N., Allman, B. L., & Laviolette, S. R. (2019). Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol produce dissociable effects on prefrontal cortical executive function and regulation of affective behaviors. *Neuropsychopharmacology*, 44(4), 817-825. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0282-7>

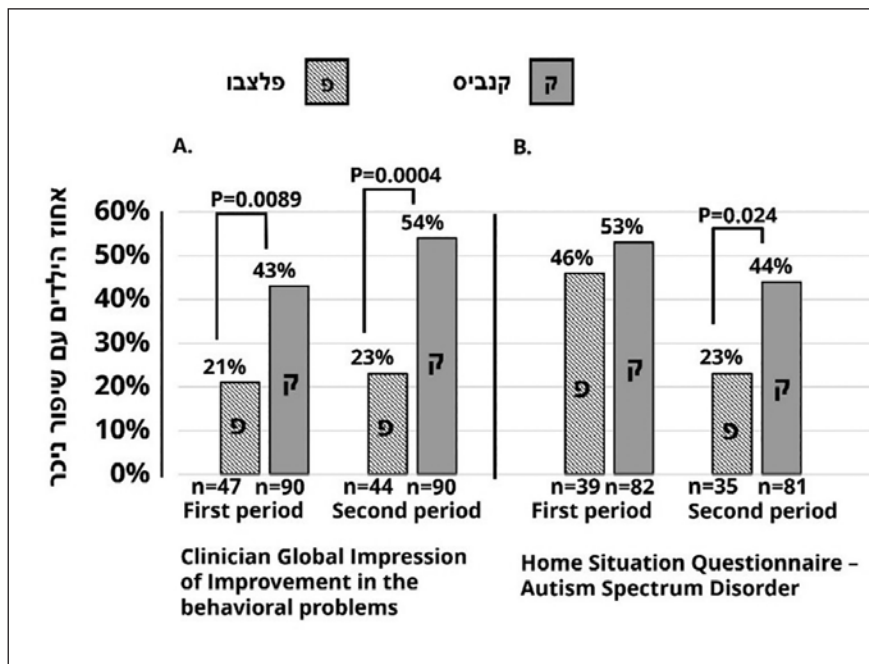
Zou, M., Liu, Y., Xie, S., Wang, L., Li, D., Li, L., Wang, F., Zhang, Y., Xia, W., Sun, C., & Wu, L. (2021) Alterations of the endocannabinoid system and its therapeutic potential in autism spectrum disorder. *Open Biol*, 11(2), 200306.
<https://doi.org/10.1098/rsob.200306>

הצעת ציטוט:

ארן, ע' (2025). השפעת הטיפול בשמן קנביס על ביטויים של התנהגות מאתגרת בקרב ילדים ונוער בספקטרום האוטיסטי. *מוגבלות וחברה: מחקר ופרקטיקה*, 5, 83-100.

נספח מספר 1

איור 1: שיפור בהתנהגות המאתגרת בעקבות שימוש בקנביס לעומת פלצבו



איור 1: אחוז המשתתפים (%) שהראו שיפור משמעותי בהתנהגות לאחר 12 שבועות טיפול שיעורי התגובה מוצגים עבור שתי תקופות הטיפול ולפי שני מדדי התוצאה הראשיים.

א: (CGI-I) Clinical Global Impression-Improvement

תגובה חיובית במדד זה מוגדרת כציון "שיפור ניכר" או "שיפור רב מאוד".

ב: (HSQ-ASD) Home Situation Questionnaire – ASD

תגובה חיובית מוגדרת כירידה של לפחות 25% בציון לאחר הטיפול.

התוצאות נבדקו באמצעות מבחן כי-בריבוע, ערך ה-p אינו מותאם לריבוי השוואות.