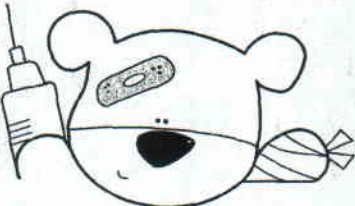
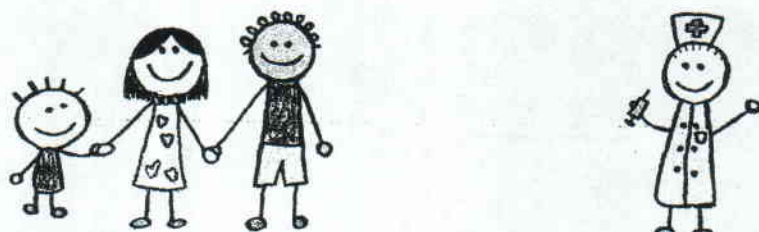


MEDI  MEDO

PEDIATRIČNI  
KONGRES



---

ZBORNIK PREDAVANJ

---

Univerza v Ljubljani  
Medicinska fakulteta

---



# 1. PEDIATRIČNI KONGRES ZBORNIK PREDAVANJ

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani  
28. in 29. marec 2017

Organizator: projekt Medimedo, ki deluje v sklopu Društva študentov medicinske Slovenije

Založnik:  
Društvo študentov medicinske Slovenije  
Korytkova ulica 2  
1000 Ljubljana  
[info@dsms.net](mailto:info@dsms.net)  
[www.dsms.net](http://www.dsms.net)

Vodja projekta Medimedo 2016/2017: Sara Grdina  
Urednik: Špela Stražišar  
Lektoriranje: Špela Stražišar, Sara Grdina, Gita Minelečič  
Oblikovanje: Miha Predovnik  
Število izvodov: 500  
Kraj in leto izdaje: Ljubljana, 2017

Vse pravice pridržane.

CIP - Katalogni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana  
616-053.2(082)

PEDIATRIČNI kongres (1 ; 2017 ; Ljubljana)  
Zbornik predavanj / 1. pediatrični kongres, v Ljubljani, 28. in 29. marec 2017 ;  
[organizator Društvo študentov medicinske Slovenije, člani projekta Medimedo ; urednik Špela  
Stražišar] - Ljubljana : Društvo študentov medicinske Slovenije, 2017  
ISBN 978-961-93843-8-1  
1. Stražišar, Špela 2. Društvo študentov medicinske Slovenije  
289599488

## Zdravljenje otroške epilepsije s kanabinoidi

prof. dr. David Neubauer, dr. med.

dr. Mirjana Perković Benedik, dr. med.

Epilepsija (sinonim tudi božjast) prizadene približno en odstotek prebivalstva po vsem svetu. Otroška epilepsija, ki se pojavi pred tretjim letom starosti in ima trdovratne epileptične napade (napadi odporni na različna protiepileptična zdravila – PEZ), je lahko v mnogih primerih povezana z zmanjšanim inteligenčnim količnikom v poznejšem otroškem in mladostniškem obdobju (1). Taka epilepsija ne botruje zgolj zmanjšanju kognitivnih funkcij, pač pa tudi pogostim vedenjskim in psihiatričnim motnjam, ki se lahko pokažejo šele v mladostniškem obdobju (2,3). Zato so v tem zgodnjem in tako ranljivem obdobju otroštva (sprva zlasti glede gibalnega razvoja samega nato pa predvsem razvoja socialnih in mentalnih veščin) tako pomembni zgodnja prepoznavna, pravilno ukrepanje in zdravljenje epileptičnih napadov, ki so odporni na različna PEZ (farmakorezistentni). Končni cilj celotne obravnave otroške epilepsije mora zato vselej biti popolna odsotnost epileptičnih napadov, pri čemer pa nas tudi tedaj, ko kot otroški nevrologi menimo, da je možnost ozdravitve majhna, takšno stališče ne sme privedi do tega, da ne poskusimo uporabiti prav vse načine zdravljenja, ki so danes na voljo (3-5).

V zdravljenju trdovratne epilepsije pri otrocih so vedno prva izbira zdravljenja PEZ, za njihovo uporabo pa obstajajo jasne smernice. PEZ običajno razvrščamo po skupinah – zdravila prve izbire, alternativna zdravila prve izbire in dopolnilna zdravila (za zdravljenje v kombinaciji). Na koncu takšnih smernic so ponavadi navodila o tem, katere postopke moramo opraviti, kadar tudi kombinirano zdravljenje ni učinkovito ali ga otrok ne prenaša (6). Takrat se ponavadi poslužimo t. i. nemedicinskih pristopov in postopkov, od katerih so nekateri znani že stoletja ali so celo iz bibličnih časov, kot so ketogena dieta in druge podobne diete, uporaba različnih mineralov (na primer magnezija) in živilskih dopolnil (kot sta na primer vitamin B6 – piridoksin – in folična kislina) ter v zadnjem času tudi različne vrste kanabinoidov (zlasti tistih iz naravne medicinske konoplje) in nekaterih iz njih izdelanih sintetičnih snovi – predvsem kanabidiola (7,8). V zadnjih nekaj letih je bilo veliko raziskav posvečenih kanabidiolu (CBD), ki je glavna nepsihotaktivna sestavina konoplje (*Cannabis sativa*), ki so jo že stoletja uporabljali pri vseh mogočih tegobah, od zdravljenja anoreksičnosti in drugih psihosomatskih bolezni do lajšanja različnih bolečin, zlasti kroničnih, in kot učinkovito sredstvo proti navzeji in bruhanju ter seveda tudi proti različnim vrstam napadov krčev pri osebah z epilepsijo (9). Rastlina sicer vsebuje več kot 100 fitokanabinoidov, o njihovih zdravilnih učinkih pa ne vemo kaj dosti, razen za dve učinkovini, in sicer psihotaktivni tetrahidrokannabinol (THC) in CBD. V zadnjih nekaj letih je bilo veliko zanimanja javnosti o učinkovitosti neprečiščene medicinske konoplje, ki vsebuje visoko razmerje teh dveh sestavin (CBD/THC), za zdravljenje epilepsij pri otrocih, še zlasti za zdravljenje trdovratnih otroških epilepsij in/ali t. i. epileptičnih encfalopatij, kot sta sindroma Dravet in Lennox-Gastaut (4,5,7,10-15).

Kasneje je nevrolog Devinsky s svojo skupino na New York University's Comprehensive Epilepsy Center v ZDA začel klinično raziskavo s preparatom, ki so ga poimenovali Epidiolex, sintetičnim zdravilom z visoko vsebnostjo CBD, ki ga je izdelala farmacevtska družba (15). Skupaj z drugimi manjšimi študijami so ugotovili, da je varnost uporabe CBD pri človeku zelo visoka in da je toleranca odlična. Nobenih stranskih učinkov, ki bi vplivali na osrednje živčevje, ni bilo niti pri odmerjanju do 1500 mg dneвно (15, 16). Glede dolgočasne uporabe nimamo veliko podatkov, vendar pa obstajajo podatki, da so nabiximole (v katerem je razmerje CBD/THC enako 1:1), ki je dovoljen za uporabo v mnogih evropskih državah, uporabljali veliko let brez večjih stranskih učinkov (17). Določili so tudi najmanjši učinkoviti odmerek, ki naj bi bil za otroke 3 mg/kg/dan, in najvišjega, ki naj bi bil 12-17 mg/kg/dan (18-20). V zadnji študiji pa so uporabili celo odmerek CBD 25-50 mg/kg/telesne teže na dan (21).

Z zdravljenjem s kanabidiolom (CBD), nepsihotropno substanco v konoplji, smo začeli v začetku leta 2015, in sicer smo uvozili v ta namen sintetični produkt družbe Bionorica. Klinična študija (ki ima odobritev Komisije za medicinsko etiko) sicer nimaa primerjalne skupine, vendar je njen poglavitni namen določiti pogostost epileptičnih napadov med uvajanjem CBD in po njegovi uvedbi v priletnosti s pogostostjo epileptičnih napadov pred vstopom v raziskavo, določiti tisti odmerek CBD, ki ga bodo otroci dobro prenašali in bo učinkovit (vsaj 50 % zmanjšanje pogostosti epileptičnih napadov), ter spremljanje morebitnih nezaželenih učinkov.

Do sedaj smo na ta način zdravili 65 otrok s trdovratno epilepsijo (kar pomeni, da epileptični napadi niso prenehali po uporabi vsaj dveh protiepileptičnih zdravil). Na podlagi prvih rezultatov (za devet še nimamo podatka) lahko rečemo, da so učinki dobri ali celo zelo dobri: pri 20 otrocih (30 %) po uvedbi CBD ni bilo več napadov ali so se napadi zmanjšali za 90 %, pri sedmih (10 %) je prišlo do 75-90 % izboljšanja in pri naslednjih trinajstih (19 %) 25-75 % izboljšanja (50-75 % pri 6 in 25-50% pri 7 otrocih). To torej pomeni, da je bil CBD uspešen vsaj z več kot 25 % izboljšanjem pri kar 59 % otrok, z več kot 50 % izboljšanjem pa pri 49 %. Ti podatki so primerljivi s študijo, ki so je lansko leto izvedli v Izraelu s medicinsko konopljo na 74 otrocih, kjer je bilo več kot 50 % izboljšanje navedeno pri 52 % otrok (22). V enajstih primerih (16 %) ni bilo učinka in smo CBD ukinili. V dveh primerih je ob visokem odmerku (preko 20 mg/kg/dan) prišlo do nezaželenih učinkov CBD (en otrok je bil adinamičen, ohlapien, ni bil zmožen hoditi, pri drugem se je pojavila enureza in zaspanost). Sicer pa so starši navajali kopicco »dobrih stranskih učinkov«, in sicer boljše motorno, boljše kognitivne funkcije, boljši kontakt iz oči v oči, boljše spanje, zvečan apetit, boljše komunikacijo, boljši govor in/ali manj hude epileptične napade s krajšim trajanjem.

Namesito zaključka: V Evropi so nekateri države sprejele zakonodajo, ki omogoča zdravljenje s tovrstno konopljo ali sintetičnimi preparati z visokim razmerjem CBD/THC, pri nas se trenutno obravnava pobuda za spremembo zakona sprejema pobuda k zakonu, da bi se medicinska konoplja (torej ta z nizko vsebnostjo THC) uvrstila v 2. skupino kot prehransko dopolnilo.

V kolikor bo v Sloveniji zakonodajala omogočila uporabo tudi t. i. medicinske konoplje z razmerjem CBD/THC 20:1, bi želeli opraviti študijo v, kateri bi eni skupini dajali najprej 6 tednov sintetični CBD, drugi pa kombinacijo CBD/THC naravne konoplje, po 6 tednih pa bi zdravili skupinama zamenjali – to bi nam gotovo omogočilo priti do

novih spoznanj (morda tudi znanstvenih ugotovitev) o lastnostih ene in druge učinkovine.

## LITERATURA

1. Berg AT, Zelko FA, Levy SR, et al. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcome: a prospective cohort study. *Neurology* 2012;79:1394-1391.
2. Devinsky O, Vackay BG, Cramer J, et al. Development of quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:1089-1104.
3. Donner EJ. Opportunity gained, opportunity lost: treating pharmacoresistant epilepsy in children. *Epilepsia* 2013;54(SupplS2):16-18.
4. Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:787-790.
5. Maa E, Figli P. The case of medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:783-786. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG137/chapter/guidance> ( dne: 14. februarja 2016).
6. Sharp GB, Samanta D, Willis E. Options for pharmacoresistant epilepsy in children: when medications don't work. *Pediatr Ann* 2015;44:e43-e48.
7. Bent S. Herbal medicine in the United States: review of efficacy, safety, and regulation: grand rounds at University of California, San Francisco Medical Center. *J Gen Intern Med* 2008;23:854-859.
8. Russo EG. History of cannabis and its preparation in saga, science and sobriquet. *Chem Biodivers* 2007;4:1614-1648.
9. Zuardi A, Crippa J, Hallak J, et al. Possible therapeutic uses of cannabidiol in anxiety disorders and schizophrenia. *Braz J Med Biol Res* 2008;39:421-9.
10. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2015. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8. [Epub ahead of print]
11. Cortesi M, Fusco P. Potential therapeutic effects of cannabidiol in children with pharmacoresistant epilepsy. *Med Hypotheses* 2007;68:920-921.
12. Dan B. Cannabinoids in paediatric neurology. Editorial. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2015;57:964.
13. Press CA, Knapp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2015;45:49-52.
14. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014;55:791-802.
15. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AV, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82:1558-63.
16. Izquierdo I, Tammhauser M. The effect of cannabidiol on maximal electroshock seizures in rats. *J Pharm* 1973;26: 916-917.
17. Cheser G, Jackson D, Mallor R. Interaction of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol with phenobarbital in protecting mice from electrically induced convulsions. *Journ Pharm and Pharmacol* 1975;27:608-609.
18. Jones N, Hill A, Smith I et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *Journ Pharmacol Exper Therap* 2010; 332:569-577.
19. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):270-8.
20. Tzadok M, Ulliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure*. 2016 Feb;35:41-4.

## Novosti v pediatrični neurologiji

David Neubauer, Neil Bizjak, Tanja Gollj, Luka Kopač, Jasna Oražem Mirak,

Darjan Osredkar, Mirjana Perkovič Benedik, Zvonka Raner-Primerc,

Klavdija Sukič, Nataša Šuštar, Anja Troha.

## IZVLEČEK

V članku avtorji najprej poudarijo, da je otroška neurologija sicer razmeroma mlada klinična disciplina, vendar da se je v preteklega pol stoletja povsem osamosvojila svojih "starševskih" disciplin – pediatrije in neurologije. Zlasti od preloma tisočletja dalje je bil njen razvoj izrazito hiter. Predstavljene bodo predvsem novosti na področju otroške neurologije, ki so se zgodile v zadnjih dveh do treh letih in te novosti primerjamo s trenutnim stanjem pri nas. Prav za to obdobje je namreč značilno, da so se razvile diagnostične metode (na primer neurogenetske) ali pa določena orodja (na primer funkcijsko razvrščanje različnih vrst prizadetosti pri otrocih s cerebarno paralizo), ki so močno vplivali na spremembo obravnave otrok v tej veji medicine. V zadnjem času smo tako pričča novim principom zdravljenja na področjih novorojenčkovih krčev in epileptičnega statusa, avtomunih boleznih, živčno-nišičnih boleznih in nenazadnje tudi tako trdovratnih stanj, kot so neurodegenerativne bolezni v otroštem in mladostniškem obdobju. Avtorji tudi ugotavljajo, da je novosti na tem področju v tem zadnjem času veliko, zato se omejijo zgolj na tista, ki so tudi v Sloveniji prinesla veliko sprememb v pojavnosti bolezni, diagnostiki in zdravljenju takih stanj. Kot področje z največjim uspehom v zadnjem letu dni bo podrobneje predstavljeno področje zdravljenja nekaterih živčno-nišičnih bolezni pri otrocih.