

PRIPOROČILA ZA UPORABO KANABIDIOLA IN KANABINOIDOV / MEDICINSKE KONOPLJE V PEDIATRIJI – OTROŠKI NEVROLOGIJI



David Neubauer
Mirjana Perkovič - Benedik
Damjan Osredkar



Zbirka:
KNJIŽNICA OTROŠKE NEVROLOGIJE
Letnik XXI /1
številka 22/2019
Glavni urednik zbirke: David Neubauer

Uredniki: David Neubauer, Mirjana Perkovič-Benedik, Damjan Osredkar

Naslov: Priporočila za uporabo kanabidiola in kanabinoidov
(medicinske konoplje) v pediatriji – otroški nevrologiji

Naslovnica: Damjan Osredkar

Lektorski pregled: Violeta Neubauer

Tisk te knjižice je omogočil: Lenis, d.o.o.

Založnik:
Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta
Katedra za pediatrijo – Podiplomski študij otroške nevrologije

Izdajatelj:
Ustanova za otroško nevrologijo, Ljubljana
<http://pednevro.pedkl.si/>

Tisk in stavek: Pancopy Printstudio

Naklada: 500 izvodov

**Priporočila za uporabo
kanabidiola in kanabinoidov /
medicinske konoplje
v pediatriji – otroški nevrologiji**

1. UVOD

1.1. Pregled

1.2. Trenutno stanje v Sloveniji in nastanek priporočil

1.3. Vrste kanabinoidov in drugih sestavin medicinske konoplje

2. INDIKACIJE V OTROŠKI NEVROLOGIJI

2.1. Epilepsija

2.2. Druga stanja v otroški nevrologiji

2.2.1. Obporodna hipoksija

2.2.3. Psihična stanja

2.3.3. Avtizem

2.3.4. Spastičnost in distonija pri nevrodegenerativnih bolezni in cerebralni paralizi

2.3.5. Tiki in Gilles de la Tourette

3. ENDOKANABINOIDNI SISTEM PRI OTROCIH

4. NAČINI APLIKACIJE CBD/THC in drugih kanabinoidov

5. ZAKLJUČKI

6. LITERATURA

7. SLOVARČEK

*Priporočila za uporabo kanabidiola in kanabinoidov
(medicinske konoplje) v pediatriji – otroški nevrologiji*

*prof. dr. David Neubauer, dr. med.
asist. dr. Mirjana Perkovič - Benedik, dr. med.
doc. dr. Damjan Osredkar, dr. med.*

Pediatrična klinika, UKCL, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

1. UVOD

1.1. Pregled

Helsinška deklaracija, 37. odstavek:

»Kadar za zdravljenje posameznega bolnika ne obstajajo dokazane intervencije ali so bile druge znane intervencije neučinkovite, sme zdravnik po tem, ko je iskal strokovni nasvet, z bolnikovo privolitvijo po pojasnilu ali privolitvijo njegovega zakonitega zastopnika uporabiti nedokazano intervencijo, če po njegovi presoji daje upanje, da bo z njo rešil šivljenje, povrnil zdravje ali ublažil trpljenje. Uporabljena intervencija mora pozneje postati cilj raziskovanja, namenjenega oceni varnosti in učinkovitosti. V vsakem primeru mora biti nova informacija zabeležena in, kadar je primerno, javno dostopna.«

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Zanimanje znanstvenikov¹, klinikov in tudi širše javnosti za zdravljenje s kanabinoidi in izvlečki naravne konoplje se je v zadnjem desetletju zelo povečalo. Najprej so se razmeroma redko pojavila le poročila o možni učinkovitosti medicinske konoplje pri otrocih in mladini s trdovratnimi epilepsijami, kasneje so bila objavljena poročila iz študij z odprtim koncem (Devinsky et al. Cannabidiol in patients with

¹ V priporočilih uporabljen moški spol se nanaša na katerikoli spol.

treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016;15:270-8) in šele nedavno tudi potrditev učinkovitosti z randomiziranimi, dvojno-slepimi in s placebom nadzorovanimi raziskavami pri otrocih in mladini z redkimi epileptičnimi sindromi (Devinsky O, Cross H et al. Trial of cannabidiol for drug resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20 in Thiele EA et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled phase 3 trial-*Lancet* 2018, published online Jan 2018).

Kljub še vedno dokaj nasprotujočim si stališčem glede uporabe medicinske konoplje in iz nje dobljenih (sinteznih ali naravnih) zdravilnih učinkovin (pretežno kanabinoidov) je povpraševanje po tovrstnih proizvodih iz leta v leto večje. Do konca leta 2016 je na primer več kot 40 držav v ZDA sprejelo nove uredbe o uporabi medicinske konoplje in kanabinoidov (1). Število držav, v katerih sta uporaba kanabinoidov in medicinske konoplje dovoljena, narašča tudi v Evropski uniji (Nizozemska, Hrvaška, Portugalska, Italija, Češka republika, Norveška, Finska in Velika Britanija).

Veliko bolnikov in staršev bolnih otrok, ki si želijo pri zdravljenju pomagati z ustreznim izdelkom iz medicinske konoplje, je obsojenih na iskanje na večinoma še vedno "črnem trgu", kjer se ponujajo nepreverjeni (neanalizirani) izdelki. Obenem pa je pomenljivo, da so se mnogi kliniki seznanili z učinki kanabidiola in medicinske konoplje prav s strani staršev in družin bolnih otrok. Glas staršev in samih bolnikov je močno gibalo za spodbujanje zdravljenja in za bodrenje ter podporo tako strokovnjakom kot tudi javnosti (Varadakar S., Comment. *The Lancet*, published online Jan 2018). Seveda pa je ob tem na družbenih mrežjih še vedno mnogo objav, ki niso vselej ustrezno strokovno pregledane in v mnogih primerih je mogoče v objavljenem zaslediti preveliko učinkovitost, ki jo pripisujejo takemu zdravljenju, ne da bi zanjo obstajale strokovno ali znanstveno preverjene podlage. Poleg tega še vedno mnogi ne vedo, kakšna je razlika med kanabidiolom in medicinsko konopljo (ali kanabisom za zdravljenje). Kanabidiol (CBD) nima psihoaktivnih svojstev, ker ne vsebuje tetrahidrokanabinola (THC). Nekateri kliniki in različne zdravstvene organizacije so pod vse večjim pritiskom, naj vendarle že predpisujejo nelicenčne in nepreverjene proizvode iz medicinske

konoplje, še zlasti take, ki se lahko nahajajo v nekaterih proizvodih za uživanje (Vandrey R et al. Cannabinoid dose and label accuracy in edible medical cannabis products, JAMA 2015;313:2491-3). Uporaba čistega kanabidiola pa je zagotovo zgleden primer, ko so tako javnost kot strokovnjaki zadeli v črno. Javnost in strokovne skupine so prepoznale potencialno vrednoto tega zdravila², spodbudile potrebo po novih kliničnih študijah in doprinesle k pojavljanju novih informacij za licenciranje in varno uporabo CBD. Ustrezna navodila in priporočila so še zlasti potrebna, ko je naša ciljna skupina otroška populacija. Namenjena so vsem, ki skrbijo za zdravstveno varstvo otrok in mladine, da bodo lahko svojim bolnikom in njihovim staršem ali skrbnikom nudili najustreznejša priporočila za uporabo varnih in najbolj primernih sestavin, narejenih iz medicinske konoplje.

Glede na zadnje poročilo iz Evrope (2) sta na Hrvaškem od oktobra 2015 predpisovanje in dobava medicinske konoplje dovoljena za zdravstvene

² Za zgled smo uporabili razmišljanja prevajalca Branka Gradišnika:

Pri zdravilih se zavajanje začne že na ravni jezika. To je posebnost slovenščine. V drugih slovanskih jezikih ni razvidne zveze med (iz keltščine prek nemščine) izposojenim lekom (lijekom ipd.) in zdravilnostjo. Tudi drugi tuji jeziki ne skrivajo dejstva, da za zdravljenje zdravniki predpisujejo droge (ang. drugs, nem. die Drogen, franc. drogues). Te snovi ali preparati iz naravnih snovi z učinkom na človeško telo ali duševnost so lahko koristne, lahko pa tudi škodljive. Mogoče jih je zelo zlorabljati, postati od njih odvisen – če država prepove njihovo prosto uporabo (kar se je zgodilo v začetku 20. stoletja – potem pravimo, da gre za prepovedane (illegal) droge). Pri Slovencih, ki ne prenesemo dvoumnosti, se je izraz »droga« preselil na prepovedano področje, saj skoraj ne pomeni drugega, čeprav je po SSKJ prvi pomen besede »surovina rastlinskega ali živalskega izvora, ki se uporablja v zdravilstvu«. A v tem pomenu je droga ohranjena menda le še v imenu podjetja Droga Portorož. Angleščina se tu nič ne spreneveda: Drug je po eni izmed definicij v Webstru a substance other than food intended to affect the structure or function of the body of man or other animal, torej »snov, ki ni živo, je pa namenjena učinkovanju na sestavo ali funkcioniranje človeka ali druge živali«. Vidite, temu se reče konciznost. Seveda ima besedica še druge pomene, pahljača se razpenja od »barvila« pa prek »medikamenta« do »narkotika«, a človek vsaj vidi, da reč ni tako enoznačno pozitivna, kot nakazuje naše »zdravilo«. Slovencem, ki ne maramo dvoumnosti, se zdi samoumevno, da »zdravilo« zdravi – pa čeprav v drobnem tisku in v hitroreku TV reklam vedno znova beremo oz. slišimo, da ima tudi škodljive stranske učinke, ki očitno niso zdravilni, saj se sicer ne bi bilo treba »obračati na svojega zdravnika ali farmacevta«. To si je farmacevtska industrija dobro zamislila, ta pravni pridržek, ki jih razvezuje od odgovornosti. Pa čeprav si skoraj ni mogoče predstavljati, kako totalen bi bil infarkt zdravstva, če bi se vsak uporabnik res skušal pozanimati pri svojem zdravniku ali farmacevtu, kaj vse mu lahko povzroči njegovo »zdravilo«.

namene. Skladno s pripopročili specialistov nevrologije, infekcijskih bolezni in onkologije lahko splošni/družinski zdravniki in zdravniki v zdravstvenem varstvu otrok, mladine in žensk predpisujejo pripravke, ki vsebujejo THC (delta 9-tetrahidrokanabinol), dronabinol (Marinol® - ki je transizomera THC = sintezni THC) in/ali nabilon (Cesamet®, sintezni preparat, ki posnema učinke THC – analog THC) na neponovljiv recept za naslednja stanja: multipla skleroza, rak, epilepsija in AIDS. Na receptu morajo biti napisani količina THC v enkratnem odmerku, število odmerkov, oblika zdravila, način dajanja in (kadar je potrebno) vrsta rastline in/ali rastlinskega izvlečka. Vsa zdravila, ki vsebujejo THC, se lahko predpisujejo za 30 dni in ne smejo presegati 7,5 grama THC na 30 dni.

1.2. Trenutno stanje v Sloveniji in nastanek priporočil

Na pobudo Ministrstva za zdravje (MZ) in nedavno (junij 2018) tudi na pobudo Zdravniške zbornice Slovenije (ZZS) je bila ustanovljena skupina strokovnjakov za izdelavo priporočil za pravilno in varno uporabo kanabinoidov pri bolnikih v onkologiji, nevrologiji in pediatriji. Izdelana so že priporočila za zdravljenje oseb z napredovalim rakom. Kadar že uveljavljena zdravila za lajšanje bolečine, slabosti in bruhanja med sistemskim onkološkim zdravljenjem ter anoreksije niso dovolj učinkovita, lahko te pojave poskušamo lajšati s kanabinoidi (3,4,5).

V Uvodniku Zdravstvenega vestnika (Črvek J. Konoplja – nevarna droga ali čudežno zdravilo? Zdrav Vestn | junij 2015 | Letnik 84) je Dr Črvek napisala: "Razprava o konoplji in njenih učinkovinah je otežena zaradi predsodkov ter ideoloških in moralnih razhajanj na obeh straneh. Na eni strani so zastarela prepričanja o konoplji kot nevarni drogi, na drugi strani delovanju konoplje pripisujejo čudežne učinke. V diskusijo o uporabi v medicinske namene se meša razprava o legalizaciji uporabe v rekreativne namene, o položaju samozdravljenja ipd. V tem morju dezinformacij je pomembno, da se ločijo znanstveni podatki od ideoloških vprašanj. Dolžnost medicine je, da se osredotoči na z dokazi podprte podatke. Kanabinoidi imajo zagotovo terapevtski potencial. Vedno več je namreč znanstvenih dokazov klinične dobrobiti tako pri simptomatskem kot pri zdravljenju osnovne bolezni. Nikakor pa ni zdravilo za vse bolezni in ne more

nadomestiti vseh vrst zdravljenja. Za izdelavo optimalnih kliničnih smernic pa so potrebne dodatne predklinične in klinične študije, ki počasi kažejo pravo sliko konoplje in kanabinoidov; učinkovine s terapevtskim odmerkom, ki so v nekaterih primerih izredno uspešne, saj učinkujejo na do sedaj medicinsko popolnoma neizkoriščen, a vseprisoten endokanabinoidni sistem. Tako se širi znanstveno podprto znanje in spodbijajo miti tako o pretiranih in izmišljenih terapevtskih učinkih kot o pretiranih in izmišljenih neželenih učinkih.“

1.3. Vrste kanabinoidov in drugih sestavin medicinske konoplje

Konoplja vsebuje več kot 100 različnih fito-kanabinoidov in druge aktivne substance, na primer flavonoide in terpene. Najpomembnejša in najbolj raziskana kanabinoide sta delta 9-tetrahidrokanabinol (THC) in kanabidiol (CBD). THC ima psihotropne učinke, zato je njegova uporaba regulirana in nadzorovana z zakonodajo o prepovedanih drogah. Veže se na receptorje CB1, ki so prisotni predvsem v osrednjem živčevju, t.j. v določenih možganskih centrih, pomembnih za izvršilne funkcije (executive functioning) in spomin (vključno s prefrontalno skorjo, sprednjim cingulatnim področjem skorje, bazalnimi gangliji, hipokampusom, amigdali in malimi možgani - Burns HD, et al. [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(23):9800–9805. Na tak način lahko deluje na zmanjšanje slabosti in bruhanja, povečuje apetit, izboljšuje spanje, zmanjšuje bolečino, občutek strahu in odziv na stres.

1.3.1. V Sloveniji imamo zaenkrat na voljo naslednje sintezne preparate:

a) Magistralno zdravilo iz dronabinola in kanabidiola v obliki kapljic: Dronabinol 0,25 g, Kanabidiol 0,25 g v Miglyolu ad 27,78 g - 1 kapljica vsebuje 0,25 mg THC in 0,25 mg CBD. Uporablja se predvsem za lajšanje simptomov v zvezi z napredovalim rakom, slabosti in bruhanja med kemoterapijo, anoreksije in hujšanja ter kronične bolečine. V klinični praksi se je izkazal kot učinkovit odmerek

3 krat na dan 10 kapljic, kar je 7,5 mg THC na dan. Po potrebi titriramo do 3 krat na dan 30 kapljic, kar je 22,5 mg THC na dan.

b) Kanabidiol - sintezni (Bionorica) v obliki čistega CBD (98,9%) in zatorej brez psihotropnih učinkov THC, ki se predvsem uporablja za zdravljenje epilepsij.

V lekarni UKCL je od začetka februarja 2018 na voljo naravni čisti CBD (Vakos XT®).

c) Naravni CBD (z dovoljeno vsebnostjo THC < 0,2%) proizvajalcev Hempika, Be-Hempy, HempTouch, CBD olje in drugih so v Sloveniji na voljo v trgovinah z zdravo prehrano (Glej tudi: Tabela I).

Drugi naravni preparati:

Iz interventnega uvoza jemogoče naročiti ekstrakt iz medicinske konoplje - THC/ CBD skupaj z drugimi ekstrahiranimi snovmi iz konoplje (nabiximol) v oralnem pršilu – Sativex, ki je na voljo v Avstriji. En razpršek je 100 µL in vsebuje 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD, odmerja se od dva do 16 odmerkov na dan (43,2 mg THC + 40 mg CBD). Uporablja se za zdravljenje spastičnosti in bolečine ob spazmih, predvsem pri bolnikih z multiplo sklerozo.

V medicinske namene se lahko uporablja približno 14 vrst cvetov in plodov konoplje z različno vsebnostjo THC (od enega do 22 odstotkov) in različno vsebnostjo CBD (od 0,05 do 9 odstotkov). Biti morajo farmacevtske kakovosti.

<http://www.formularium.si/fileadmin/fs.zaf.si/pdf331/CvetKonop.pdf>.

Sicer pa obstajajo na evropskem trgu in zunaj Evrope (predvsem ZDA in Kanadi) naslednji preparati iz naravne konoplje:

BEDROCAN (Nizozemska)

Bediol (THC 6,3%, CBD 8%)

Bedrolite (THC < 1%, CBD 9%)

Bedica (THC 14%, CBD 1%)

Bedrocan (THC 22%, CBD 1%)

TILRAY (Kanada, dosegljiv tudi na Portugalskem in na Hrvaškem)

THC 25%, THC 10%, THC/CBD: 25%/25%, CBD 100% in CBD 25%

Cannakids (Kanada – preparati predvsem/samo za otroke)

CBD/THC tincture (5 mg/ml THC in 5 mg/ml CBD)

THC flavoured tincture (50 mg/ml THC in 0,1 mg/ml CBD)

THCA tincture (25mg/ml THCA)

THC tincture (5 mg/ml THC, 0,25 mg/ml CBD)

CANNATOL Rescue nasal spray = 5% THC (57 mg/ml THC, 1,3 mg/ml THCA) – 1 razpršek v 1 nosnico, ponoviti čez 20 sekund (za prekinjanje napadov)

CHARLOTTE'S WEB (za otroke)

CW Extra Strenght

CW Maximum Strenght

HALEIGH'S HOPE (za otroke)

Razmerja CBD:THC 30:1, 20:1, 15:1 in 10:1 (60 ml = 2400 mg CBD)

Tabela 1: Seznam aktualnih tujih in domačih izdelkov za področje pediatrije

Tuji

Charlotte web	https://www.cwhemp.com/	ZDA/EU
Haleigs Hope	https://haleighshope.com/	ZDA/EU
Elixinol	https://elixinol.com/	ZDA/EU
Kannaway	https://kannaway.com	ZDA/EU
Palmetto Harmony	https://palmettoharmony.com/	ZDA
RSHO	https://shop.medicalmarijuanainc.com/	ZDA
CannaKids	http://cannakids.org	ZDA
Myriamshope	https://myriamshope.org	ZDA
Epidiolex	https://www.gwpharm.com	ZDA
Pure Spectrum	https://www.purespectrumcbd.com	ZDA
ENDOCA	https://www.endoca.com/	EU-ZDA
Tikun Olam	http://www.tikun-olam.info/Edibles	IZRAEL
TilRay	https://www.tilray.ca	KANADA
Enecta	https://www.enecta.com	ITALIJA
Blue Bird Botanicals	https://bluebirdbotanicals.com/	ZDA
MGC Pharmaceuticals	https://mgcpharma.com.au	Avstralija
Bedrocan	https://bedrocan.com	EU
PureEurope	http://www.pureeurope.eu	EU
Medihemp	https://medihemp.eu	EU
CannabiGold	https://cannabigold.pl	EU
Greenzania	https://www.greenzania.com	EU
Pharmahemp	https://pharmahemp.ie	EU
Love Hemp	https://love-hemp.com	EU

Domači

Hempika	https://hempika.si/	SLO
Be Hempy	https://be-hempy.si	SLO
Canadoc	http://www.slovenska-konoplja.si	SLO
Hemptouch	https://www.zeleni-dotik.si	SLO
Konoplja osvobaja	http://www.konoplja-osvobaja.si	SLO
Posestvo Sončni Raj	http://www.posestvosoncniraj.si	SLO
EkoKor	http://ekokor.si	SLO
Cannamedis	https://www.cannamedis.si	SLO
Agrosloven	https://www.agrosloven.com	SLO
Eko-sol	https://www.ekosol.si	SLO

2. INDIKACIJE V OTROŠKI NEVROLOGIJI

2.1. EPILEPSIJA

2.1.1. Uvod

V zdravljenju trdovratne epilepsije pri otrocih so vedno prva izbira protiepileptična zdravila (PEZ), za njihovo uporabo pa obstajajo jasne smernice. PEZ običajno razvrščamo po skupinah – kot zdravila prve izbire, alternativna zdravila prve izbire in dopolnilna zdravila (za zdravljenje v kombinaciji). Na koncu takšnih smernic so ponavadi navodila, katere postopke moramo opraviti, kadar tudi kombinirano zdravljenje ni učinkovito ali ga otrok ne prenaša (6). V primerih, ko otrok ni kandidat za kirurgijo epilepsije, ponavadi uporabimo t.i. nefarmakološke in druge pristope ter postopke, med katerimi so nekateri znani že stoletja ali so celo iz bibličnih časov. Takšni so na primer ketogena dieta in druge podobne diete, uporaba različnih mineralov (na primer magnezija) in živilskih dopolnil (na primer vitamina B6 – piridoksina in folinične kisline). V zadnjem času se uporabljajo tudi različne vrste kanabinoidov (zlasti tistih iz naravne medicinske konoplje) in nekatere iz njih izdelane sintetične snovi - predvsem kanabidiol (7).

V zadnjih nekaj letih je bilo veliko raziskav posvečenih kanabidiolu (CBD), glavni sestavini konoplje (*Cannabis sativa*), ki ni psihoaktivna in 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 slabosti (navzeji?) in bruhanju ter proti različnim vrstam napadov krčev pri osebah z epilepsijo (9). Preučevali so tudi možne učinke zdravljenja s CBD pri določenih psihiatričnih bolezni, kakršni sta anksioznost in shizofrenija in izsledki objavljenih raziskav o njih so potrdili dobre rezultate (10).

Rastlina sicer vsebuje več kot 180 fitokanabinoidov, o njihovih zdravilnih učinkih pa vemo bore malo. Več je znanega le o dveh učinkovinah, in sicer o

psihoaktivnem tetrahidrokanabinolu (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 encefalopatij, kot sta sindroma Dravet in Lennox-Gastaut (glej spodaj).

2.1.2. Učinkovitost in neželeni učinki

Študija z odprtim koncem Orinskega in sod. o uporabi čistega CBD je dokazala, da so uspeli pomembno zmanjšati število napadov pri malih bolnikih (11). Poleg tega so ugotovili tudi ustrezen profil varnosti za bolnike s hudimi, trdovratnimi epilepsijami, saj je moralo le pet bolnikov (3%) od 162 zaradi nezaželenih učinkov zdravljenje prekiniti. Učinkovitost CBD je torej videti zelo obetavna, vendar avtorji navajajo, da bodo potrebne nadaljnje študije. Tudi kar zadeva uporabo CBD pri drugih stanjih sta se naravna konoplja in CBD izkazala za učinkovita, zlasti kot zdravilo proti bruhanju in slabosti, kot analgetik in za zmanjšanje intraokularnega tlaka (21). Isti avtor tudi navaja, da je medicinska konoplja varna kar zadeva morebitno prekoračitev odmerka, so pa lahko ob tem prisotni nekateri neželeni učinki, kot so nerodnost pri hoji in gibih, omotičnost in vrtoglavica, suha usta in hitro bitje srca. Tudi on poudarja potrebo po nadaljnjih raziskavah, s katerimi bi ugotovili, kolikšen je najprimernejši odmerek in kakšen je najboljši način oziroma oblika dajanja konoplje.

V neki drugi raziskavi, ki so jo opravili z vprašalnikom staršem na Facebooku, zbranih v skupini za izmenjavo mnenj o učinkovitosti medicinske konoplje za zdravljenje njihovih otrok s trdovratnimi epilepsijami, je na 24 vprašanj odgovarjalo 150 staršev (22). Z raziskavo so ugotovili, da je bilo povprečno število pred tem porabljenih PEZ brez pravega učinka kar 12, medtem ko se je po uporabi medicinske konoplje z visoko vsebnostjo CBD pri 84% otrok število napadov zmanjšalo (pri 42% otrok do več kot 80-odstotno zmanjšanje), pri 11% pa so napadi popolnoma prenehali (22). Poleg tega so starši navedli tudi dodatne pozitivne učinke (podobno kot tudi pri naši skupini – glej spodaj), in sicer večjo pozornost/čujječnost, boljše razpoloženje in izboljšanje spanja. Med stranskimi

učinki sta bili zaznani zaspanost in utrujenost.

Podobna študija, ki so jo objavili lani in ki je vključevala predvsem starše otrok z dvema najhujšima epileptičnima sindromoma (sindromom infantilnih spazmov in sindromom Lennox-Gastaut), je pokazala, da je medicinska konoplja z visoko vsebnostjo CBD zelo učinkovita. Na vprašalnik je odgovarjalo 117 staršev, ki so navedli 85-odstotno zmanjšanje števila napadov, od teh je bilo 14% otrok povsem brez napadov (23). Med stranskimi učinki so starši navedli zgolj zvečan apetit (?pozitiven učinek pri večini takih otrok), ponovno pa so navedli pozitivne učinke: izboljšanje spanja pri 53% otrok, boljšo pozornost pri 71% in izboljšanje vedenjskega stanja pri 63% otrok (23).

2.1.3. Odmerjanje CBD – naše izkušnje

Pri otrocih v naši študiji (glej spodaj) smo uporabljali učinkovite odmerke kanabidiola, od 5 mg/kg/dan do 16 mg/kg/dan (v povprečju 8 - 10 mg/kg/dan), začetni odmerek je bil vedno 1 - 2 mg/kg/dan, pri dojenčkih in malčkih smo zdravilo dajali v treh odmerkih, pri večjih otrocih v dveh odmerkih dnevno. Starše smo vedno poučili, da morajo otroku CBD dajati ločeno od drugih PEZ, torej vsaj uro pred ali uro po zaužitju otrokovih standardnih PEZ.

2.1.4. Rezultati in diskusija

Z zdravljenjem s kanabidiolom (CBD), ne-psihotropno substanco v konoplji, smo začeli v začetku leta 2015, in sicer smo v ta namen uvozili sintetični izdelek družbe Bionorica. Klinična študija (odobritev Komisije za medicinsko etiko – št. 103/10/13 z dne 18. 11. 2013) sicer nima primerjalne skupine, vendar je bil njen poglavitni namen določiti pogostnost epileptičnih napadov med uvajanjem CBD in po njegovi uvedbi v primerjavi s pogostnostjo epileptičnih napadov pred vstopom v raziskavo, določiti odmerek CBD, ki ga bodo otroci dobro prenašali in bo učinkovit (vsaj 50-odstotno zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov) ter spremljati morebitne nezaželene učinke (Neubauer D, Perkovic-Benedik

M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: experience from a single tertiary epilepsy centre in Slovenia. *Epilepsy & Behavior*. 2018;81:79-85).

V retrospektivno analizo podatkov (1. februar 2015 - 31. julij 2017) je bilo vključenih 66 otrok, starih od 6 mesecev do 24 let, mediana 8 let (razmerje fantje : dekleta je bilo 1,3 :1). Izdelek je bil 98% čisti kristalinični prah kanabidiola, ki so ga v bolnišnični lekarni pripravili kot oljno raztopino (100 mg CBD = 1 ml). To učinkovino smo uporabili izključno kot dopolnilno zdravljenje k že obstoječim PEZ. CBD je bil dodan od 1 - 4 PEZ (povprečno 2), pred tem pa so se otroci že zdravili z dvema do 14 zdravili. Pred začetkom zdravljenja smo opravili osnovne teste krvi (hemogram, jonogram, jetrne teste in amoniak). Začetni odmerek je bil 1 mg/kg na dan, kar smo postopoma dvigovali (tedensko) do zaželenega učinka popolnega nadzora nad napadi oziroma do najvišjega odmerka – 16 mg/kg/dan. Terapevtski učinek je bil največkrat dosežen pri odmerku 8 mg/kg/dan.

Dvaintrideset otrok (48,5%) je imelo več kot 50-odstotno izboljšanje napadov, od katerih je bilo 14 (21,2%) povsem brez napadov (100-odstotno izboljšanje). Pri nobenem od otrok ni prišlo do poslabšanja napadov, pri 15 (22,7%) pa ni bilo nobenega učinka. Poleg zmanjšanja napadov so straši opažali tudi izboljšanje vedenjske slike (pri sedmih), boljši spanec (pri sedmih), izboljšanje grobomotoričnih funkcij (pri petih), večjo čuječnost in boljše kognitivne funkcije (pri petih oz. pri treh), boljši apetit (pri treh), bolj veselo razpoloženje (pri treh), boljši govor (pri treh), boljši stik iz oči v oči (pri dveh) in boljše komuniciranje (pri dveh).

Stranski učinki so bili zabeleženi pri 7% (petih otrocih), in sicer kot prehodna eozinfilija (9%), blag porast jetrnih testov in rumenost kože (kar se je normaliziralo po zmanjšanju odmerka), bolečine v trebuhu (ki so kmalu izzvenele), pretirana zaspanost in videz »zadetosti« (ki smo ju odpravili z znižanjem odmerka) in nočna enureza (ki je izginila po zmanjšanju odmerka). Zavedamo pa se tudi omejitve naše študije: analiza je bila retrospektivna, nismo imeli kontrolne skupine (dvojno slepe s placebom), uspešnost so presojali starši sami in nismo merili koncentracije CBD v krvi (pri tistih s stranskimi učinki smo določali vsebnost PEZ, ki so bile vedno znotraj terapevtskih vrednosti).

Ker nismo imeli primerjalne skupine, smo ocenili za primerno, da sledimo tudi otrokom, za katere so nam starši povedali, da so jih začeli zdraviti z medicinsko konopljo (v večini primerov s preparatom v obliki olja ali smole, ki prav tako vsebuje visoke količine CBD, v nizkem razmerju pa vsebuje tudi THC - pri nas se razmerja CBD/THC v medicinski konoplji gibljejo med 20:1 in 15:1, pri treh otrocih iz Makedonije pa smo pri dveh uspeli analizirati sestavine, pri enem pa ne). V tej skupini je 20 otrok, ki jim še sledimo, in rezultati so kar zadeva zmanjšanje števila epileptičnih napadov zelo podobni. Od desetih, za katere že imamo rezultate, je pri sedmih (70%) prišlo do popolne ukinitve napadov, pri enem ni bilo učinka, pri dveh pa je bil učinek manj kot 50-odstoten (20%). Prav tako so mnogi starši navajali boljše sodelovanje otrok, njihove boljše vedenjske in kognitivne funkcije in boljšo motoriko (manj spastičnosti).

Pripravljamo se na študijo (odobritev KME 62/0616 števil. 0120-314/2016-2 z dne 31. avgust 2016), v kateri bi eni skupini dajali najprej šest tednov sintetični CBD, drugi pa kombinacijo CBD/THC naravne konoplje, po šestih tednih pa bi zdravila skupinama zamenjali – kar bi nam gotovo omogočilo nove uvide (morda tudi znanstvene ugotovitve) o lastnostih ene in druge učinkovine. Kar nekaj študij namreč že obstaja, ki kažejo na to, da uporaba medicinske konoplje (z vsem spektrom kanabinoidov in zelo koristnimi drugimi sestavinami – terpeni, raznimi voski, flavinoidi in drugimi biološko aktivnimi snovmi) daje še boljše rezultate, še zlasti pri tistih otrocih, pri katerih zgolj dodatek čistega CBD ni bil učinkovit. Zato menimo, da bi morale zavarovalnice (ZZZS) povrniti staršem stroške za nakup medicinske konoplje v tujini (od licenciranih in potrjenih proizvajalcev – glej razpredelnico I), kadar se izkaže, da pri otrocih s trdovratno epilepsijo (kjer ni uspeha z dvema ali več PEZ) in 6-tedenskim poskusnim zdravljenjem s čistim CBD ni ustreznega učinka. Predlagamo, da je poskusna doba učinka medicinske konoplje šest mesecev (ker jo je treba uvajati vsaj še enkrat počasneje kod CBD), za lestvico učinkovitosti pa predlagamo mednarodno priznano lestvico o vtisu staršev glede izboljšanje stanja (Clinical Global impression scale – improvement – CGI-I – Busner J, Targum SD, 2007), kjer 1 pomeni izrazito izboljšanje, 2 pomeni precejšnje izboljšanje, 3 pomeni minimalno izboljšanje, 4 pomeni, dani bilo sprememb, 5 pomeni minimalno poslabšanje, 6 pomeni precejšnje poslabšanje in 7 pomeni izrazito poslabšanje od začetka uvedbe zdravljenja.

2.2. DRUGA STANJA V OTROŠKI NEVROLOGIJI

2.2.1. Obporodna hipoksija

Obporodna hipoksija imenujemo vrsto stanj, ki se dogajajo tik pred porodom, med njim in takoj po njem in škodljivo vplivajo na razvoj možganov. Glavni vzrok je sicer pomanjkanje kisika, ki ga zelo pogosto spremlja tudi prešibek pretok krvi v možganih, vendar so posledice hujše, ker se ob tem sprošča veliko število razvijajočim se možganom zelo škodljivih snovi. Najškodljivejši vplivi, proti katerim se skušamo boriti, so oksidacijski stres, nevroinflamacija in toksičnost nekaterih snovi, ki vdrejo v celico.

Endokanabinoidni sistem je endogeni nevromodulacijski sistem, ki deluje na številne funkcije osrednjega in perifernega živčevja. Prav modulacija endokanabinoidnega sistema se je izkazala za zelo učinkovito nevroprotektivno strategijo za preprečevanje (ali vsaj za zmanjševanje) neonatalne poškodbe možganov na možganskih modelih (24). Pogostost obporodne hipoksije je 2-3/1000 živorojenih otrok, kar pomeni, da v Sloveniji vsako leto prizadene 40 - 60 otrok. Danes je edini uspešen način zdravljenja takojšnja (znotraj šestih ur po rojstvu) hipotermija. V Sloveniji od leta 2006 uporabljamo ohlajevanje celotnega telesa (na temperaturo 33 do 34 stopinj celzija) (25). Prvi so ta način nevroprotekcije uvedli na Kliničnem oddelku za intenzivno terapijo in otroško kirurgijo v UKC Ljubljana in se je nato hitro razširil na vse večje neonatalne enote po Sloveniji. Tudi v takih primerih so kanabinoidi obetavni kot t. i. nevroprotektivne snovi, saj delujejo kot zaviralci vdora kalcijevih jonov v celico, kar je eden od glavnih mehanizmov poškodbe možganskih celic. Poleg tega delujejo kot antioksidanti in kot protivnetne snovi ter pospešujejo mielinizacijo (26). Dokazano je tudi, da se pri obporodni hipoksiji in pri drugih poškodbah možganov povečajo ravni telesu lastnih endokanabinoidov. Zanimivo pa je, da kanabinoidi delujejo nevroprotektivno tudi tedaj, ko jih uporabimo šele 12 ur po hipoksični poškodbi možganov pri novorojenčkih (15).

2.2.3. Psihična stanja

Dokazali so, da imajo kanabinoidi in še zlasti CBD antipsihotični način delovanja (27). Pri prostovoljcih so dokazali, da CBD lahko zavre psihotične simptome, ki nastanejo ob uživanju THC. V primerjalni študiji med CBD in standardnimi protipsihotičnimi zdravili se je izkazalo, da je bil CBD učinkovitejši, ker je bolj izboljšal negativne simptome, poleg tega pa je imel manj stranskih učinkov, zlasti ekstrapiramidnih znakov. Še več, najnovejše študije dokazujejo tudi izboljšanje kognitivnih funkcij po uživanju CBD (15). Zelo dobro se obnese tudi pri zdravljenju bipolarnih motenj pri mladostnikih (28).

2.3.3. Avtizem

Obstaja nekaj preliminarnih študij, ki kažejo na to, da je zdravljenje s CBD – obogateno medicinsko konopljo – zelo uspešno za odpravljanje trdovratnih vedenjskih težav pri avtizmu (Aran A et al. Cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder – a retrospective feasibility study – poster prikazan na mednarodnem kongresu INSAR-International Society for Autism Research, Rotterdam 2018). Podobno so opažali tudi Stolar in sod. 2018, ki so prvi opisali izkušnje staršev pri zdravljenju simptomov avtizma s kanabinoidnim izvlečkom (razmerje CBD:THC je 20:1): izboljšala se je hiperaktivnost (v skoraj 70%), zmanjšali so se samopoškodovanje in izbruhi jeze (65%), manj je bilo motenj spanja (72%) in sprememb/nihanj razpoloženja (47%). (Stolar OE et al. Medical cannabinoids for children with autism spectrum disorder: parents' perspective, poster prikazan na mednarodnem kongresu ISFAR, Rotterdam 2018).

Najnovejši odličen pregledni članek na temo zdravljenja avtizma, motnje pozornosti s hiperkinetičnostjo in hudih vedenjskih simptomov, samo z nepsihoaktivnim kanabidiolom, je pravkar izšel (avgust 2018): Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2019;89:90-96.

O varnosti uporabe medicinske konoplje v te namene je malo poročil, zato potekata dve klinični, randomizirani preiskavi (NCT02956226, NCT03202303), na njihune rezultate pa še čakamo (verjetno januar/februar 2019).

2.3.3. Zasvojenost

Ugotovili so, da CBD ne povzroča nobene zasvojenosti, celo nasprotno, deluje proti vedenjskim vzorcem zasvojenosti zaradi zdravil, heroina in THC. Sedaj potekajo raziskave o možnostih zdravljenja človekove zasvojenosti s THC.

2.3.4. Spastičnost in distonija pri neurodegenerativnih boleznih in cerebralni paralizi (CP)

Kanabinoidi (z nizko vsebnostjo THC) so se izkazali za uspešne pri zdravljenju številnih simptomov in znakov, ki jih s seboj prinašajo neurodegenerativne bolezni v otroštvu. Nizki dnevni odmerki THC (začetni od 0,04 do 0,09 mg/kg telesne teže, povprečni 0,33 mg/kg in maksimalni 1 mg/kg) zmanjšajo spastičnost in distonijo, povečajo zanimanje za okolico, imajo protikonvulziven učinek in izboljšajo pomnjenje ter razmišljanje (13,29).

Ob farmakološkem zdravljenju spastičnosti pri otrocih in mladini se poraja do neke mere podobno vprašanje kot pri farmakološkem zdravljenju trdovratne epilepsije: kdaj poskusiti s preparati kanabinoidov/medicinske konoplje. Pri zdravljenju epilepsij je kar hitro postalo jasno, da se tako zdravljenje lahko uvede že po dveh neuspešnih poskusih s standardnimi (seveda pravilno izbranimi) protiepileptičnimi zdravili (22). Pri zdravljenju spastičnosti je določitev tega merila seveda težja, predvsem ker nimamo nobenih z dokazi podprtih modelov, ki bi nas usmerjali pri izbiri terapije ali določanju odmerkov pri zdravljenju spastičnosti. Zato nekateri priporočajo izbiro algoritma, ki ga je izdelala Valerie Stevenson, svetovalka nevrologije v bolnišnici Queen Square v Londonu (23). Po tem algoritmu moramo najprej ugotoviti, ali spastičnost sploh obstaja, nato moramo potrjeno spastičnost oceniti (najbolje je za oceno pri otrocih uporabiti eno od naslednjih lestvic: za grobo motoriko GMFCS, za fino motoriko rok BFMF, za spastičnost modificirano lestvico po Ashworthu - Bohannon in za oceno sposobnosti in oceno učinka zdravljenja/intervencije GMFM) in jo ustrezno dokumentirati. Ob tem lahko ocenimo tudi morebitne sprožilne dejavnike in dejavnike, ki spastičnost lahko poslabšajo (razjede na koži, okužbe, zaprtost,

bolečina itd). Po daljšem času od kar je bila uvedena fizioterapija (in/ali ustrezna rehabilitacija) se vprašamo, ali je potrebno še nadaljnje zdravljenje spastičnosti. Če je spastičnost samo na enem delu – žariščna, moramo razmisliti o zdravljenju z botulinom in/ali ortozah. Kadar gre za difuzno (razširjeno) spastičnost, začnemo zdravljenje z enim od zdravil prvega izbora (baklofen/gabapentin ali obratno). Če ni izboljšanja, zdravilo prvega izbora ukinemo in začnemo z enim izmed zdravil drugega izbora (gabapentin/baklofen, tizanidin, benzodiazepini, tiagabin, klonidin). V kolikor se tudi to zdravilo ne izkaže za uspešno, lahko spastičnost poskusimo zdraviti s kombinacijo THC/CBD.

2.3.4.1 Študije o učinku medicinske konoplje na spastičnost (pri odraslih in otrocih)

Tovrstne študije so izrazito redke; opraviti imamo bolj z nekaterimi anekdotičnimi poročili ali prikazi primerov (stopnja dokazov IV ali V). V izvlečku s kongresa za fizikalno medicino in rehabilitacijo leta 2016 je omenjeno izboljšanje spastičnosti pri odraslem moškem s poškodbo cervikalne hrbtenice, ki ni želel zviševanja ravni baklofena v baklofenski črpalki in je začel samozdravljenje s kanabidiolom (CBD). Avtorica na koncu zaključuje, naj bi bila učinkovitost 50 mikrogramov CBD dnevno enakovredna 183 mikrogramov baklofena (30). Sicer pa je opisano nekoliko več bolnikov, pri katerih so CBD uporabili za zdravljenje distonije (31). Po šest-tedenskem zdravljenju z odmerki 100 do 600 mg/dan, so ugotavljali izboljšanje distonije prav pri vseh petih bolnikih, izboljšanje je bilo od 20 do 50-odstotno. Pri dveh bolnikih, ki sta imela poleg distonije še parkinsonsko bolezen, pa je CBD poslabšal hipokinezijo in tremor (31). Znan je tudi študija s placebom iz leta 1981, kjer pa so poskušali spastičnost zdraviti s 5 mg oziroma 10 mg sintetičnega THC pri devetih bolnikih (32). Rezultati so pokazali, da je bila v primerjavi s placebom spastičnost pri tistih, ki so prejeli THC, statistično značilno zmanjšana ($p < 0,01$), pri štirih bolnikih se je celo spastičnost zmanjšala za dve standardni deviaciji od točkovanika za spastičnost. Avtorja sta uporabila dokaj preprost točkovanik za spastičnost, in sicer sta s točkami od 0 – 4 točke ocenila jakost kitnih refleksov (patelarni, ahilov in adduktorski) in število točk delila s številom pregledanih refleksov. Na ta način sta dobila »spastične točke«.

Edina študija, ki do sedaj obstaja v otroškem obdobju, pa je že prej omenjena nedavna študija s poskusom z dronabinolom (21).

Na nedavni Mednarodni konferenci o konoplji na Poljskem (Cannabinoids in Theory and Practice, Wroclaw, February 3 - 4, 2017), ki so se je udeležili tudi nekateri ugledni znanstveniki, ki imajo že več deset let izkušenj na področju uporabe konoplje v medicinske namene (prof. Uri Kramer, prof. David Meiri in prof. Silviu Brill iz Izraela, dr. Michael Lee iz Oxforda in dr. Michael A. Kowal, eden od znanstvenih sodelavcev pri firmi Bedrocan, ki za številne države EU - Finsko, Makedonijo, Poljsko, Nemčijo, Hrvaško, Estonijo, Veliko Britanijo in Norveško - že izdeluje šest preparatov ekološko pridelane medicinske konoplje, ki je ustrezno standardizirana in certificirana in bo prvi izdelek, ki bo registriran na Nizozemskem kot zdravilo na recept), so o svojih lastnih izkušnjah o (samo)zdravljenju veliko govorili tudi pacienti. Zanimiva je bila osebna zgodba 24-letnika, ki je pred osmimi leti utrpel poškodbo hrbtenice in je odtlej paraplegičen od ravni Th7 navzdol; zadnje pol leta prejema kombinacijo CBD/THC v razmerju 20:1 in pol tablete fluoksetina trikrat dnevno. V tem času so se mu vrnila nekatere kožne senzacije, klonus je izginil, mišice so postale spet bolj razvite/trofične, nima več preležanin (celo brazgotina po traheostomi se ne vidi več), povrnila se mu je sposobnost nadzora seča in blata, vrnila se mu je seksualna moč, ima spet erekcije in je zmožen ejakulacij (33).

Naše lastne izkušnje z zdravljenjem z naravno konopljo so minimalne in temeljijo na podatkih, ki smo jih pridobili od staršev, ki so pomoč pri nabavi naravne konoplje za svoje otroke poiskali pri domačih pridelovalcih ali pa so se poslužili nakupa prek spleta (zvečine dveh izdelkov iz Kalifornije, *Haleigh's Hope* in *Charlotte Web* – prvi ima razmerje CBD/THC 20:1, drugi pa 24:1), trije pa so bili otroci iz Makedonije (38).

V Sloveniji še vedno čakamo na ustrezno zakonodajo, ki bi vendarle omogočila uporabo konoplje v medicinske namene (39-42). Na tak način bi lahko za potrebe znanstveno-raziskovalnih študij, kasneje pa tudi za potrebe zdravljenja bolnikov, uporabili res kakovostne in standardizirane izdelke, ki imajo znano poreklo in tudi že analizni certifikat GMP/ISO (na primer podjetje *Bedrocan* - 43).

Poleg tega imamo tudi lastne začetne izkušnje z analiziranjem različnih vzorcev medicinske konoplje, ki smo jih analizirali z dovoljenjem staršev, ki so nam prinesli vzorce medicinske konoplje, z namenom, da bi zagotovili varno uporabo tovrstnih izdelkov, ki jih je na slovenskem tržišču že ogromno, njihova sestava pa je v glavnem nepreverjena (44). Uporabo medicinske konoplje pri otrocih s cerebralno paralizo in za izboljšanje spastičnosti smo opisali tudi v reviji Zveze društev za cerebralno paralizo (45).

2.3.4.2 Priprava na študijo o izboljšanju spastičnosti z medicinsko konopljo

i) Zasnova:

v študijo bo vključenih 60 otrok, ki se vodijo na našem oddelku ali v ambulanti (terciarna raven – UKCL, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Bohoričeva 20, Ljubljana), prospektivno, v časovnem obdobju enega leta.

Vključeni bodo otroci in mladostniki s potrjeno cerebralno paralizo (CP), ocenjeno na lestvici GMFCS s stopnjama IV ali V (ne-ambulatorni primeri), v starosti med 5. in 25. letom. Vključeni bodo otroci z naslednjimi oblikami CP: spastična, distonična ali spastično-distonična in naslednjimi razporeditvami: unilaterala, bilateralna, diplegična.

Pri vseh otrocih bodo zabeležene predhodne terapije in obravnave/rehabilitacijski postopki ter vsa morebitna medikamentozna zdravila, ki jih bodo jemali poleg medicinske konoplje.

Spastičnost pred uporabo in šest tednov po uporabi medicinske konoplje bomo ocenili po modificirani Ashworthovi lestvici po Bohannon in Smith (6), medtem ko bomo funkcionalnost/aktivnost merili s pomočjo lestvice GMFM-66, prav tako pred začetkom uporabe in šest tednov po uporabi medicinske konoplje (12-13). Kakovost življenja otrok s CP bomo določili z lestvico Disabkids, s katero že

imamo lastne izkušnje (46, 47). Starši otrok bodo dobili tudi poseben vprašalnik, na katerega bodo beležili vse dodatne/stranske/pozitivne učinke, ki jih bodo opazili med terapijo, zlasti kar zadeva bolečnost in spanje.

Druga skupina bo vključevala otroke z etiološko potrjeno nevrodegenerativno boleznijo oz. z znaki napredovale encefalopatije, pri katerih bosta glavna klinična znaka spastičnost in/ali distonija. Za oceno spastičnosti bomo uporabili modificirano Ashworthovo lestvico po Bohannon in Smith (6), za oceno prizadetosti pa lestvico GMFCS (8). Izbrali bomo samo tiste otroke, ki sodijo v stopnjo IV ali stopnjo V. Poskušali bomo oceniti tudi kognitivne funkcije po lestvici, ki so jo uporabili C. Cans in sodelavci znotraj študije SCPE (1).

Za potrebe študije bomo uporabili ekstrakt medicinske konoplje z razmerjem med CBD:THC 10:1. Vsi vzorci bodo predhodno ustrezno analizirani in standardizirani na enako razmerje.

Tudi v tej študiji bomo uporabili lestvico učinkovitosti, ki je mednarodno priznana lestvica o vtisu staršev glede izboljšanje stanja (Clinical Global impression scale – improvement – CGI-I – Busner J, Targum SD, 2007), kjer 1 pomeni izrazito izboljšanje, 2 pomeni precejšnje izboljšanje, 3 pomeni minimalno izboljšanje, 4 pomeni, da ni bilo sprememb, 5 pomeni minimalno poslabšanje, 6 pomeni precejšnje poslabšanje in 7 pomeni izrazito poslabšanje od začetka uvedbe zdravljenja.

ii) Pričakovani rezultati

Pričakujemo, da bo z uporabo medicinske konoplje pri otrocih, katerih glavna znaka sta spastičnost in distoničnost, prišlo do izboljšanja, kakršno je bilo dokazano že v eni od prejšnjih pilotnih študij (21). V primerjavi s to študijo bo naša skupina večja, vključevala bo otroke iz dveh najhujših skupin prizadetosti, za meritve uspešnosti pa bomo uporabili bolj objektivna merila – že dobro uveljavljene lestvice spastičnosti in funkcioniranja. Obenem bomo poskušali oceniti zmanjšanje bolečine, saj je znano, da pri uporabi medicinske konoplje ne

pride zgolj do posrednega zmanjšanja bolečine zaradi zmanjšanja spastičnosti, amapk tudi neposrednega vpliva na zmanjšanje bolečine, in ugotovili, ali obstajajo tudi kateri drugi pozitivni učinki, kot smo jih opazovali že pri naših predhodnih študijah s kanabinoidi (izboljšanje spanja, apetita, pozornosti, kognitivnih funkcij), kar je pomemben dodatni pozitiven učinek za te otroke.

Tudi ta študija ima odobritev Komisije za medicinsko etiko - KME (KME 61/04/17 števil. 0120-162/2017-3, z dne 28. avgust 2017).

iii) Odmerjanje THC

Edina študija, ki do sedaj obstaja v otroškem obdobju, je nedavna študija s poskusom z dronabinolom (sinteznim preparatom čistega THC) Kuhlen M et al. Effective treatment of spasticity using dronabinol in paediatric palliative care. EJPN 2016;20:898-903. V tej študiji so pri otrocih, starih od 1,3 let do 18 let (povprečno 12,7 let) THC odmerjali od 0,08 mg/kg/dan (začetni odmerek) do 1 mg/kg/dan (maksimalni odmerek) - srednja vrednost 0,3 mg/kg/dan - in pri tem niso našli zmernih ali hudih stranskih učinkov, celo ne pri uporabi, daljši od 180 dni. Začetni dnevni odmerek pri večini otrok je bil v povprečju 0,83 mg THC dvakrat dnevno.

2.3.5. Tiki in Gilles de la Tourette

Mnogi mladostniki in mlade odrasle osebe so poročali o izboljšanju simptomov pri bolezni Gilles de la Tourette in pri drugih trdovratnih tikih. Kot je znano, se ti nehotni gibi v prednajtistiškem obdobju najprej poslabšajo, nato dosežejo vrhunec v najstniškem obdobju ter se nato v odraslosti stabilizirajo. Pri odraslih osebah s tiki je THC priporočeno zdravljenje, kadar zdravila prvega reda ne pomagajo (30). Lastnih študij nimamo, tudi ni posameznih poročil o tem načinu zdravljenja v Sloveniji. 1.4.

3. ENDOKANABINOIDNI SISTEM PRI OTROCIH

Klasični endokanabinoidni sistem vključuje kanabinoidne receptorje CB1 in CB2, ligande in presnovne encime. Vse več je poročil o tem, da obstajajo znaki in simptomi t.i. pomanjkanja v endokanabinoidnem sistemu, kar povzroča migreno, fibromialgijo, sindrom razdražljivega črevesa in mnoge psihiatrične motnje – vse to so stanja, ki se začenjajo v mladostniškem obdobju (31).

Poznano je, da gre pri otrocih z avtizmom za t.i. disregulacijo imunskega sistem, endokanabinoidni sistem pa je ključni urejevalec imunosti preko receptorjev CB2, kar se izraža zlasti na makrofagih. Pri otrocih z avtizmom so potrdili spremembe na makrofagnem sistemu in na tistih makrofagih, ki so odvisni od zadostne količine vitamina D v telesu. Zato znanstveniki menijo, da se bo verjetno kmalu izkazalo, da imajo kanabinoidni receptorji tipa CB2 možen terapevtski učinek v obravnavi otrok z avtizmom (32).

Velja poudariti, da imamo za enkrat te skromne izkušnje zgolj na področju zdravljenja epilepsij, čeprav je že kar nekaj časa znano, da je CBD, zlasti pa visoko razmerje CBD/THC, učinkovito zdravilo tudi za zdravljenje drugih simptomov in znakov v otroški nevrologiji - spastičnosti, tikov, pomanjkanja pozornosti in nekaterih psihosomatskih bolezni (fibromialgije, glavobolov, itd).

IZVLEČKI IZ KONOPLJE (primerni na področju pediatrije):

- so razredčeni pripravki izdelani iz koncentratov oz. izvlečkov iz konoplje,
- vsebujejo od 10 do 100 ml skupnega volumna, v katerem je različna količina/kombinacija kanabinoidov, ki se razlikuje glede na ponudbo posameznega proizvajalca
- vsebujejo različno koncentracijo kanabinoidov, npr. 2% CBD, 5% CBD itd.. oz. različno količino miligramov kanabinoidov (300 mg CBD, 500 mg CBD, 1000 mg, 5000 mg, ...)

- na področju pediatrije jih običajno vnašamo v telo oralno (glej spodaj) s pomočjo kapljic ali s pomočjo natančnega odmerjanja z brezigličnimi brizgalkami (1 ml)
- hranijo se v temnih prostorih, hladnih (do 25 stopinj) ali pa po navodilih proizvajalca v hladilniku

Kakovost izdelkov:

- VRSTA EKSTRAKCIJE: etanol, CO₂, ... Priporočljivo se je izogibati izdelkom pridobljenih s strupenimi topili. Bolj varni so tisti proizvodi, ki so narejeni z varnejšimi in bolj učinkovitimi metodami pridobivanja konopljinih izvlečkov, kot je npr. superkrična CO₂ ekstrakcija.

Pomembno je tudi da so izdelki opremljeni z določenimi certifikati (eko certifikati, GMP, GAP, itd.)

4. NAČINI APLIKACIJE CBD/THC

in drugih kanabinoidov

A) INHALACIJE

Pri inhaliranju se maksimalna koncentracija THC pojavi v nekaj minutah, vrh je dosežen po 30 minutah, učinek pa izgine po 1 - 4 urah (odvisno od odmerka). Za medicinsko uporabo je vaporizacija veliko bolj priporočljiva kot kajenje, a je potrebno kupiti vaporizator (na tržišču je veliko vrst različnih vaporizatorjev – ponavadi od podjetij, ki imajo licenciran proizvod medicinske konoplje – na primer Bedrocan na Nizozemskem). Vendar pa je pri vaporizaciji/inhalacijah težko določiti natančen odmerek v miligramih, a odrasli bolniki sami ugotovijo, kateri je tisti odmerek, ki je zanje najbolj učinkovit in ki obenem ne povzroča predoziranja (zato je ta način aplikacije za otroke in tiste z inteligenčno manjzmožnosjo/ prizadetostjo neprimeren).

B) ORALNA POT/UŽIVANJE

Učinek lahko pričakujemo po 30 - 90 minutah, vendar je lahko različen od osebe do osebe. Maksimalni učinek je dosežen po 2 - 3 urah in ponavadi traja 6 - 8 ur, odvisno od odmerka. THC se absorbira preko prebavil in gre nato preko jeter (učinek prvega prehoda – first pass effect), kjer se razgradi v 11-OH-THC, ki je «prava» psihoaktivna substanca. Presnova iz THC v OH-THC je odvisna od encimov CYP2C9 (citokrom P 450 2 C9) in CYP3A4 (citokrom P 450 3 A4). Obstaja tudi gen CYP2C9 in prav določene genetske variante (polimorfizmi) so tiste, ki lahko zmanjšajo aktivnost encima CYP2C9 in pri določenih ljudeh povzročijo pretirano občutljivost na THC, saj lahko tako spremenjen encim zmanjša razgradnjo THC (v neaktivno obliko) in zato ostane le-ta v telesu dlje aktiven. V splošni populaciji je zato težko predvideti, kolikšna bo obsežnost učinka pri določeni osebi. Pravzaprav je zaužitje previsokega odmerka THC v medicinski konoplji najpogostejši razlog za predoziranje s kanabisom in za nezaželene učinke. 11-OH-THC se na koncu

metabolizira/oksidira v neaktivno obliko – 11-nor-9-karboksi THC (THC-COOH) kislino, ki se pojavi v krvi in v urinu. Najpogostejši stranski učinki so: zvečan utrip srca, anksioznost, pretirana zaspanost, halucinacije in paranoja. V večini izdelkov iz tujine je jasno napisana količina sestavin od THC in CBD, kot tudi drugih kanabinoidov: kanabinola (CBN), kanabiverina (CBV), kanabichromere (CBC) in kislinskih oblik – THCA, CBDA, itn. ter celo terpenski profil in vsebnost flavinoidov. Tovrstni preparati za zaužitje (peroralna pot), ki poleg CBD in THC v različnih razmerjih, vsebujejo tudi druge sestavine (druge kanabinoide, terpene, flavinoide) so najbolj primerna oblika za otroke.

C) SUBLINGVALNE TINKTURE

Tinkture so koncentrirane tekočine, narejene na osnovi alkohola, čeprav včasih lahko uporabljamo to ime tudi za oljne raztopine. Če pa uporabimo pravo, alkoholno tinkturo, jo damo ponavadi pod jezik (sublingvalno) in učinek se doseže v 15 - 60 minutah. Tinktura je lahko tudi v obliki pršila. Dobra stran je, da se tako izognemo kajenju, tinktura se hitro absorbira (hitreje kot pri zaužitju), učinek metaboliziranja v jetrih pa je zanemarljiv. Nujno pa mora biti napisano, kakšna je količina CBD in THC v enem razpršku. Otroci in še zlasti umsko in telesno prizadete osebe ne morejo uživati medicinske konoplje na vse načine, zato je morda tak način zanje najprimernješi (še zlasti, kadar gre za urgentna stanja – na primer pogosti napadi ali status epilepticus) in bolniku se lahko daje tudi prek gastrostome. Ta način je boljši tudi zato, ker so tinkture bolj koncentrirane in lahko več miligramov (THC ali CBD) damo v manjši količini/prostornini v mililitrih.

D) TOPIČNA UPORABA

Kanabis se lahko uporablja v kremah, losijonih in v pripravkih za kožo, predvsem za ublažitev lokalne bolečine ali spazmov in/ali za različne kožne bolezni (za kar so ga pred tisoč leti že uporabljali v Indiji in v Južni Ameriki) ter tudi za bakterijske okužbe na koži (na primer MRSA). Nekatere osebe uporabljajo tak način za zdravljenje artritisa (zlasti manjših sklepov), burzitisa, fasciitisa in

bolečin v mišicah/sklepih ter dermatitisa, psoriaze, ekcemov ipd. in pri (resda bolj anekdotično) rizičnih prekanacerozah na koži. Topični izdelki pa ponavadi niso dobro standardizirani in jih je zato potrebno najprej testirati na majhnem področju kože in z majhnimi količinami. Za mlajše otroke niso priporočljivi.

E) REKTALNA UPORABA

Nekateri ljudje poročajo o dobrih rezultatih pri uporabi supozitorijev iz medicinske konoplje, a se moramo zavedati, da ni dokazano, da se THC lahko absorbira skozi rektalno sluznico. Če pa je THC v kombinaciji s hemisukcinatom, potem je absorpcija v primerjavi s tisto, ki jo dobimo, če preprat zaužijemo, dvojna. Zaenkrat se rektalni proizvodi uporabljajo le poskusno in še niso dosegljivi na tržišču. Tudi sicer bo verjetno uporaba zelo omejena, predvsem na črevesne bolezni (na primer kolitis). Pri otrocih tega načina ne priporočamo, ker ni jasno, kolikšen del učinkovine bo dosegel krvni obtok.

F) TRANSDERMALNI OBLIŽI

Obliži so zanimivi, ker pri njihovi uporabi metabolizem ne gre preko jeter in je njihov način uporabe zelo preprost. Težava je le v tem, da se večina komponent v medicinski konoplji ne meša z vodo (kanabinoidi so sestavine na osnovi maščobe) in lahko vodna plast kože prepreči absorpcijo učinkovine v krvni obtok. Obstajajo sicer sredstva za pospešitev prodora skozi kožo v kri (t.i. »permeation enhancers«), vendar večinoma šele v raziskovalne namene. Ko bodo končno našli dobro učinkovino, bo to verjetno postal tudi priporočljiv način vnosa za otroke.

POMEMBNO:

Pomembno je predvsem to, da so pripravki dostopi v primerni agregatni obliki, ki jo je mogoče 100% kontrolirano odmerjati, to pa so glede na potek terapije (od majhnega začetka do ciljnega odmerka) edini primerni in morajo biti v nekih primernih razmerjih, ki omogočajo natančnost odmerjanja in hkrati omogočajo dovolj veliko količino učinkov (npr. v mg CBD-ja), da ima pacient dovolj zaloge npr. za nekaj časa.

RAZMERJA IN KONCENTRACIJE

Na učinkovinah, narejenih iz medicinske konoplje, mora biti vedno napisano razmerje CBD:THC. Razmerja višja od 10:1 (na primer 15:1, 20:1 in 30:1) ponavadi ne povzročajo psihoaktivnosti, medtem ko lahko razmerja pod 10:1 pri nekaterih osebah sprožijo psihoaktiven učinek. Koncentracija pa pove, koliko je CBD ali THC v miligramih v mililitru (na primer 10% = 100 mg/ml) in iz teh koncentracij (CBD in THC) lahko vedno izračunamo tudi razmerje.

ODMERJANJE

Zdravljenje vedno začnemo z nizkimi odmerki in jih zelo počasi zvišujemo (pravilo »start low and go slow«). Poleg tega za odmerjanje kanabisa ne velja pravilo »ena količina je pravšnja za vse ljudi« in je odmerjanje za vsakega posameznika zelo individualno in specifično. Najprej se odločimo za način oziroma pot vnosa, po kateri bomo medicinsko konopljo spravili v telo. Nato se odločimo, kateri učinek medicinske konoplje nam je najbolj pomemben (učinek za preprečevanje konvulzij, za preprečevanje spazmov, za boljše spanje in/ali apetit, proti bruhanju/slabosti/navzeji ipd). Glede na želeni učinek se odločimo za sestavo (razmerje). Visoka razmerja CBD:THC pomenijo nizke vsebnosti THC in zato lahko pričakujemo zelo malo (ali sploh nič) psihoaktivnih učinkov (učinke torej pričakujemo predvsem s strani CBD – na primer za preprečevanje epileptičnih napadov). Taka razmerja

so zelo priporočljiva za otroke, zlasti kot protikonvulzivno sredstvo, za lajšanje bolečin, proti slabosti/navzeji, proti anksioznosti, za izboljšanje razpoloženja in pri poškodbah hrbtenjače (nevroprotektivno).

Nizka razmerja CBD:THC (na primer 8:1, 4:1, 2:1 ali 1:1) niso priporočljiva za otroke, so pa dobra za lajšanje bolečin, delujejo protivnetno, so dober mišični relaksans, delujejo antidepresivno, proti slabosti (navzeji) in bruhanju ter antianksiozno.

Odmerjanje CBD: nizki odmerki so okoli 10 mg dnevno (0,5 mg do 1,0 mg/kg/dan), visoki pa okoli 200 mg dnevno (do 10 mg/kg/dan).

Odmerjanje THC: začetni odmerek je 1,0 do 2,5 mg dnevno do največ 5 mg dnevno (lahko začnemo tudi s precej nižjimi odmerki – na primer 0,05 mg/kg/dan – v eni študiji so dosegli že zelo dobre rezultate pri izboljšanju spatičnosti pri odmerku THC okoli 0,3 mg/kg/dan). Kadar so učinkovine z nizkim razmerjem CBD:THC se vedno odločamo za odmerjanje na podlagi THC, da se izognemo morebitnim neželenim učinkom zaradi preveč THC. Predoziranje je najpogostejše pri oralnem uživanju, ker je razgradni produkt THC-ja psihoaktiven in dolgodelujoč. Ni pa nevarnosti za morebitno prekinitiv dihanja ali smrt, ker v možganskem deblu ni receptorjev za THC.

Najpogostejši nezaželeni učinki predoziranja THC so: hiter srčni utrip, ortostatska hipotenzija, spremenjeno dojetanje časa, paranoja in anksioznost, motnja gibalne koordinacije, deluzionalno mišljenje, pretirana zaspanost in občutek strahu, da bomo umrli. Sredstva za zmanjšanje teh nezaželenih učinkov so: hladna limonada, pinjole, poper in pravi kolmež (*acorus calamus* – ki je podoben ingverju). Vse te snovi namreč vsebujejo terpenoide, ki so protistrup za nezaželene učinke predoziranja s THC. Najboljše pa lahko učinke previsokega odmerjanja THC zaustavimo s čistim CBD ali s CBD-obogateno medicinsko konopljo.

Tabela 2: Primerjava najbolj pogostih načinov jemanja

INHALACIJA	ORALNO UŽIVANJE	SUBLINGVALNO	TOPIČNO
Učinek v nekaj minutah	Učinek v 30 - 90'	Učinek v 15 - 60'	Samo za zunanjo uporabo
Vrh učinka: 30'	Vrh učinka: 2-3h	Vrh učinka: 1-2h	Razprostreti po koži glede na potrebe
Traja: 14h	Traja: 6-8h	Traja: 1-6h	CBD se bolje absorbira čez kožo kot THC
Vaporizatorji boljši kot kajenje		Dosegljiv v obliki tirkture ali kot ekstrakt	
Lažje odmrežati, ker je učinek takojšen	Težje odmerjati: začnite raje z nizkim odmerkom in ponovite odmerek čez 90' (start low and go slow)		Lahko ponavljate odmerke; najprej testirajte na majhnem delu
	THC se obuzivanju spremeni v 11-OH THC, ki je zelo psihoaktiven - že majna količina je lahko zelo potentna glede (neželenih) psihaktivnih učinkov		
Potrebujete vaporizator	Ne potrebujete nobenih pripomočkov, nima vonja, diskreten način uporabe	Ne potrebujete nobenih pripomočkov, nima vonja, diskreten način uporabe	

5. ZAKLJUČKI

Kot je razvidno iz zgoraj napisanega obstajajo še vedno precejšnja razhajanja glede uporabe kanabidiola, še posebej pa kanabinoidov in medicinske konoplje (z visokim razmerjem CBD/THC) za zdravljenje epilepsij in drugih nevroloških stanj pri otrocih in mladini (34). Zanimivo je tudi, da je največji odpor do tovrstnega zdravljenja prav med zdravniki specialisti (nevrologi, epileptologi), medtem ko splošni zdravniki, raziskovalci, zlasti pa bolniki sami in javnost tovrstno zdravljenje odobravajo in menijo, da je zelo učinkovito. Glede na povedano obstajajo določeni dokazi, da je majhen odstotek psihoaktivne snovi (THC) zdravilen in ne povzroča konvulzivnih stranskih učinkov ali zasvojenosti. To bi lahko medicinsko konopljo postavilo ob bok sintetičnih kanabinoidov, čeprav moramo vedeti, da obstaja pri medicinski konoplji še dodaten učinek – t.i. učinek "entourage", kar pomeni, da je kombinacija kanabinoidov v rastlini tista, ki je lahko učinkovita in je prav gotovo za večino stanj, ki jih danes zdravimo, bolj učinkovita od njene posamezne sestavine (35). Preparati medicinske konoplje bi zato lahko danes predstavljali možnost za "compassionate use" pri hudih nevroloških težavah otrok in mladine. Morda se v danih okoliščinah lažje odločimo predvsem za uporabo pri tistih otrocih, kjer s standardnimi postopki ne dosežemo želenega učinka, vsekakor pa se ob vse številnejših raziskavah na tem področju in kakovostnih kliničnih študijah o uporabnosti in učinkovitosti, rabi kanabinoidov in medicinske konoplje obeta občutna širitev.

V zadnjih dveh letih je nastalo kar nekaj znastvenih raziskav, ki dokazujejo učinkovitost zdravljenja s kanabinoidi v otroški epileptologiji, in sicer gre za študije, ki podpirajo stopnjo 1 ravni dokazov (level of evidence grade I).

Mednje sodijo:

Devinsky O et al: *Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial*, Devinsky O, Cross H et al: *Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome* in nedavni članek Thiele et al: *Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*.

Vsi trije članki prispevajo k temeljem z dokazi podprte medicine o zdravljenju otrok in mladine s trdovratnimi epilepsijami in še zlasti hudimi epileptičnimi sindromi, kot sta sindroma Dravet in Lennox-Gastaut. Po dolgih letih čakanja na uspešno zdravlilo pri teh sindromih je to prav gotovo zelo vznemirljiva in dobra novice za klinične strokovnjake in za bolnike. V teku pa je tudi že prijavljena študija o srednjeročnih in dolgoročnih učinkih tolerantnosti in vzdrževanega učinka uporabe CBD pri epilepsijah (NCT02224573 in NCT02224560). Potekajo pa tudi študije o učinkovitosti CBD pri tuberozni sklerozi (NCT02544763) in zdravljenju infantilnih spazmov (NCT02953548 in NCT02955887).

Nedavni članek (Szaflarski JP et al: *Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results* - sprejeto v objavo maj 2018 – dosegljivo pred tiskom: DOI:101111/epi.14477) pa tudi potrjuje tako učinkovitost kot tudi varnost in dobro prenašanje, saj so v okviru razširjenega programa zdravljenja epilepsije s kanabidiolom (CBD) na kar 607 pediatričnih bolnikih in sledenju, ki do sedaj traja že 146 tednov dokazali enakomerno in trajno učinkovitost v vsem obdobju sledenja, brez pomembnih stranskih učinkov.

Podobne dobre učinke so pred nedavnim dokazale tudi dve študije (Kanadska in Izraelska), kjer so uporabili medicinsko konopljo, v razmerju CBD/THC 20:1 (Hausman-Kedem M et al: *Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study* – Brain & Development 2018 (v tisku – september 2018) in McCoy B. et al: *A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in Dravet syndrome* – Annals of Clinical and Translational Neurology, 2018 – sprejeto v objavo junij 2018 – dosegljivo pred tiskom doi: 10.1002/acn3.621).

6. LITERATURA

1. Cannabinoids in pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017;22(3):176–185.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2017 Dosegljivo na: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4135/TD0217210ENN.pdf/>
3. Health products regulatory authority. Cannabis for medical use. A scientific review. <http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2017/02/HPRA-Report-FINAL.pdf>
4. Červek J. Uporaba kanabinoidov v onkologiji. *Farm vestn* 2016;67.
5. Ilonka Ferjan, Mojca Kržan, Metoda Lipnik-Štangelj, Lovro Žiberna, Lovro Stanovnik, Katarina Černe. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn/junij 2015/Letnik 84*.
6. Berg, A.T.; Zelko, F.A.; Levy, S.R., et al. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcome: a prospective cohort study. *Neurology* 2012;79:1384-1391.
7. Devinsky, O.; Vickery, B.G.; Cramer, J., et al. Development of quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1995;36:1089-1104.
8. Donner, E.J. Opportunity gained, opportunity lost: treating pharmacoresistant epilepsy in children. *Epilepsia* 2013;54(SupplS2):16-18.
9. Cilio, M.R.; Thiele, E.A.; Devinsky, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:787-790.
10. Maa, E.; Figi, P. The case of medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:783-786.
11. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/guidance> (dne: 14. februarja 2016)
12. Sharp, G.B.; Samanta, D.; Willis, E. Options for pharmacoresistant epilepsy in children: when medications don't work. *Pediatr Ann* 2015;44:e43-e48.
13. 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.
14. Russo, E.B. History of cannabis and its preparation in saga, science and sobriquet. *Chem Biodivers* 2007;4:1614-1648.

15. Zuardi, A.; Crippa, J.; Hallak, J., et al. Possible therapeutic uses of cannabidiol in anxiety disorders and schizophrenia. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:421-9.
16. 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]
17. Cortesi, M.; Fusar-Poli, P. Potential therapeutical effects of cannabidiol in children with pharmaco-resistant epilepsy. *Med Hypotheses* 2007;68:920-921.
18. Dan, B. Cannabinoids in paediatric neurology. Editorial. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2015;57:984.
19. Press, C.A.; Knupp, K.G.; Chapman, K.E. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2015;45:49-52.
20. Devinsky, O.; Cilio, M.R.; Cross, H., et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014;55:791-802.
21. Bergamaschi, M.M.; Queiroz, R.H.C.; Zuardi, A.W., et al. *Curr Drug Saf* 2011;6:237-249.
22. Koppel, B.S.; Brust, J.C.M.; Fife, T., 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;82:1556-63.
23. Izquierdo, I.; Tannhauser, M. The effect of cannabidiol on maximal electroshock seizures in rats. *J Pharm* 1973;25: 916-917.
24. Cheser, G.; Jackson, D.; Mallor, R. Interaction of delta-9tetrahydrocannabinol and cannabidiol with phenobarbitone in protecting mice from electrically induced convulsions. *Journ Pharm and Pharmacol* 1975;27:608-609.
25. Jones, N.; Hill, A.; Smith, I., et al. Cannabidiol displays antepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *Journ Pharmacol Exper Therap* 2010; 332:569-577.
26. Robson, P. Therapeutic aspects of cannabis and anabinoids. *BJP* 2001;178:107-115.
27. Porter, B.E.; Jacobson, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013;29:574-7.

- 28.** Hussain, S.A.; Zhou, R.; Jacobson, C., et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior* 2015;47:138-41.
- 29.** Fernandez-Lopez, D.; Lizasoain, I.; Moro, M.A., et al. Cannabinoids: Well-suited candidates for the treatment of perinatal brain injury. *Brain Sci* 2013;3:1043-1059.
- 30.** Škofljanec, A.; Derganc, M.; Paro Panjan, D.; Osredkar, D.; Kodrič, J.; Neubauer, D. Seven years experience with therapeutic hypothermia in PICU. V: KORNHAUSER-CERAR, Lilijana (ur.), LUČOVNIK, Miha (ur.). *Programme & book of abstracts*. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino pri Slovenskem zdravniškem društvu, 2013, str. 63-64.
- 31.** Martinez-Orgado, J.; Fernandez-Lopez, D.; Lizasoain, I., et al. The seek of neuroprotection: introducing cannabinoids. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2007;2:131-139.
- 32.** Leweke, F.M.; Piomelli, D.; Pahlisch, F., et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.
- 33.** Ashton, A.; Moore, A.; Gallagher, P., et al. Canabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *J Psychopharmacol* 2005;19:293-300.
- 34.** Lorenz, R. On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. *Neuroendocrinol Lett* 2004;25:40-44.
- 35.** Müller-Vahl, K.R. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behavioural Neurology* 2013;27:119-124.
- 36.** McPartland, J.M.; Guy, G.W.; 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;9:1-21.
- 37.** Siniscalco, D.; Bradstreet, J.J.; Cirillo, A., et al. The in vitro effects of endocannabinoid system transcriptomics, receptro formation, and cell activity of autism-derived macrophages. *Journal of Neuroinflammation* 2014;11:78-89.
- 38.** Mathern, G.W.; Beninsig, L.; Nehlig, A. Fewer specialists support using medical marijuana and CBD in treating epilepsy patients compared with other medical professionals and patients: result of Epilepsia's survey. *Epilepsia* 2015;56:1-6.

- 39.** Mathern, G.; Nehlig, A.; Sperling, M. Cannabidiol and medical marijuana for the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:781-2.
- 40.** Sanchez-Ramos, J. The entourage effect of the phytocannabinoids. *Ann Neurol* 2015 ;77:1083.
- 41.** Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, Miller I, Flamini R, Wilfong A, Filloux F, Wong M, Tilton N, Bruno P, Bluvstein J, Hedlund J, Kamens R, Maclean J, Nangia S, Singhal NS, Wilson CA, Patel A, Cilio MR. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):270-8.
- 42.** Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011-2020.
- 43.** Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jan 25. pii: S0140-6736(18)30136-3. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29395273.
- 44.** Neubauer D, Perkovic-Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: experience from a single tertiary epilepsy centre in Slovenia. *Epilepsy & Behavior*. 2018.

7. SLOVARČEK

KONOPLJA: konoplja (*Cannabis Sativa L.*) je enoletno zelišče iz družine konopljev, je dvodomna ali enodomna vetrocvetka. Navajajo se tri vrste konoplje, Sativa, Indica in Ruderalis, ki se razlikujejo po obliki, vsebnosti in razmerju kanabinoidov.

INDUSTRIJSKA KONOPLJA: vse vrste konoplje, industrijska ali medicinska, so istega rodu in sicer kanabis (*Cannabis Sativa L.*). Imenovanje rastline je odvisno od načina gojenja in namena uporabe. Izraz za industrijsko konopljo se najbolj pogosto uporablja za pridelavo prehrane, olj, mazil, kozmetike, tekstila in v gradbeništvu. Delež THC-ja v celotni rastlini naj ne bi presegal 0,3% oz. v Sloveniji 0,2%.

MEDICINSKA KONOPLJA: govorimo o konoplji, iz katere lahko izluščimo terapevtske potenciale. Ker vse vrste konoplje vsebujejo kanabinoide, pomeni, da lahko katero koli vrsto konoplje opredelimo kot medicinska konoplja, tudi industrijsko konopljo. Pojem medicinska konoplja še ni dokončno definiran tako v pravnem kot medicinskem področju, verjetno pa bo v bodoče razlika med medicinsko in ostalo konopljo predvsem v sami sestavi in v standardih kakovosti .

SESTAVINE V KONOPLJI: do avgusta 2016 je bilo identificiranih v konoplji 1249 različnih sestavin: 144 kanabinoidov, terpeni, voski, flavonoidi in druge biološke aktivne molekule, beljakovine, maščobne kisline, vitamini skupine B in D, kalcij, - železo, v manjših sledovih fosfor, magnezij, cink, baker in mangan. Od 1249 identificiranih sestavin je bilo poleg kanabinoidov zabeleženih še 1105 preostalih sestavin.

KANABINOIDI: policiklični ogljikovodiki, ki jih najdemo v konoplji in v manjših količinah v nekaterih drugih rastlinah; zavedenih je že več kot 144 različnih kanabinoidov rastlinskega izvora, ki so tipični za konopljo in se ne pojavljajo v kateri koli drugi rastlini (THC, CBD, CBG, CBC, CBL, CBV, THCV, CBDV itd.).

FITOKANABINOIDI: naravne spojine, ki se nahajajo v sami rastlini (konopljni cvetovi, listi in cvetni prah).

SINTETIČNI KANABINOIDI: molekula kanabinoida, ki je proizvedena/sintetizirana v laboratoriju s kemičnimi reakcijami.

TERPENI: imajo širok spekter bioloških in farmakoloških aktivnosti in lahko medsebojno delujejo sinergijsko. Pojavljajo se v živih bitjih in rastlinah z namenom, da odvrnejo parazite in oddajajo močen vonj in okus. Zabeleženih je več kot 200 različnih terpenov v konoplji, ki definirajo njen vonj in različne potenciale delovanja terpenov.

FLAVONOIDI: tako kot terpeni imajo širok spekter bioloških in farmakoloških aktivnosti. Pojavljajo se v mnogih različnih rastlinah, imajo edinstveni vonj in okus.

ENDOKANABINOIDI: kanabinoidi, ki jih izdeluje naše lastno telo. Človeškemu telesu lastne spojine, ki nastajajo v tkivih sesalcev.

ENDOKANABINOIDNI SISTEM: signalni sistem, ki je sestavljen iz endokanabinoidov, kanabinoidnih receptorjev in encimov. Vzdržuje naše homeostaze, sodeluje pri uravnavanju in usklajevanju delovanja srčno-žilnega, prebavnega, mišično-kostnega, živčnega in imunskega sistema.

KANABINOIDNI RECEPTORJI: CB1 receptorji so najbolj izraženi v osrednjem živčevju in jih najdemo na možganskih celicah, pljučih, ledvicah, prostati, jetrih. CB2 receptorji se nahajajo v perifernem živčevju, v celicah imunskega sistema, v osrednjem živčevju in prebavilih.

ENTOURAGE EFEKT: (učinek prisklednikov): sinergijsko terapevtsko delovanje kanabinoidov, terpenov in flavonoidov, ki jih pridobimo iz konoplje, kjer je učinek močnejši od terapevtskih učinkov posameznih sestavin.

KISLINSKE OBLIKE KANABINOIDOV: najdemo v sveži, neposušeni konoplji. Bazične kanabinoidne kisline imajo oznako (THC-A, THCV-A, CBD-A, CBG-A, itd.). Gre za kratice kanabinoidov, ki imajo na koncu oznako A (acid). Kislinske oblike kanabinoidov naj ne bi bile psihoaktivne.

DEKARBOKSILACIJA: proces segrevanja s pomočjo katerega se iz kislinskih oblik ustvari nevtralna različica kanabinoidov THC, CBD, CBG itd.

KONOPLJINO OLJE / JEDILNO OLJE: pridobivamo iz semen industrijske konoplje, ki ima vsebnost THC pod 0,2% in takšno olje kupimo v splošnih živilskih trgovinah.

KONOPLJINA SMOLA, TINKTURA, CBD OLJE, THC OLJE, HAŠIŠEVO OLJE, CBD SMOLA, CBD/THC PASTA, KONOPLJIN EKSTRAKT, IZVLEČEK, AGREGAT IZ KONOPLJE itd.: naravno pridobljeni izvlečki iz cvetov konoplje (ne semen), običajno so v večjih koncentracijah.

Izšlo do sedaj v Knjižnici otroške nevrologije

- 1998 Pareza brahialnega pleteža (Veličkov H, Neubauer D)
- 1999 Motnje pri zapisovanju možganske električne aktivnosti (Kolnik L, Sunčič I)
- 2000 Dražilni postopki pri odjemanju možganske električne aktivnosti (Dremelj M, Kalin Dolenc D)
- 2002 Elektrofiziološke značilnosti spanja (Klinar P, Kolnik L)
- 2002 Izbrana poglavja II. podiplomskega tečaja otroške nevrologije (Neubauer D, Osredkar D)
- 2003 Muscular dystrophies: From genes via muscles to the clinical facts (Zbornik predavanj)
- 2004 EEG v psihiatriji (Mrak L, Dremelj A)
- 2004 From seizure semiology to epileptic syndromes (Zbornik predavanj)
- 2005 Nujna stanja v otroški nevrologiji (Neubauer D, Osredkar D)
- 2005 Zavest in EEG (Kolnik L); EEG v EIT (Kušar M, Kolnik L)
- 2006 Sklop K (Rac Š); Epileptični status s poudarkom pri otrocih (Kirevski M, Justin Srebernjak S)
- 2006 Izbrana poglavja iz elektroencefalografije (Kolnik L, Neubauer D)
- 2007 Test srednje latence uspavanja (Kolnik L, Dremelj K)
- 2008 Spremembe v možganski električni aktivnosti po odvzemu spanja (Šavor T, Kolnik L)
- 2009 Sporočanje suma diagnoze Downovega sindroma staršem pred rojstvom in ob njem (Tul Mandič, Writzl, Pestevšek, Zavrl, Šošter)
- 2010 Sporočanje suma diagnoze Downovega sindroma staršem pred rojstvom in ob njem (Tul Mandič, Writzl, Pestevšek, Zavrl, Šošter) Ponatis
- 2010 Ketogena dieta (Tina Bregant, Tadeja Križnar Jamnikar, Nataša Fidler Mis)
- 2010 Žirafek Filip...ki se je spremenil (Priredili in prevedli: Ana Fakin, Viktorija Kerin)
- 2012 Avdiometrija s slušnimi izvajljenimi odzivi možganskega debla pri otrocih (Kirevski M)
- 2012 Elektroencefalografija in napadi krčev pri novorojenčku (Kušar M)
- 2014 Polisomnografija v otroškem obdobju (Bizjak T)
- 2015 PTON III – Podiplomski tečaj otroške in razvojne nevrologije – Izbor predavanj I (Osredkar D, Neubauer D)
- 2016 Podiplomski tečaj otroške nevrologije – Izbor predavanj II (Rener-Primec Z, Jekovec-Vrhovšek M)
- 2019 Priporočila za uporabo kanabidiola in kanabinoidov medicinske konoplje v pediatriji – otroški nevrologiji (Neubauer D, Perkovič-Benedik M, Osredkar D)

Lenis

