

David Neubauer¹, Mirjana Perkovič-Benedik^{2*}

KONOPLJA V MEDICINI: otroška nevrologija

POVZETEK

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 cilje celotne obravnave otroške epilepsije mora zato vselej biti popolna odsotnost epileptičnih napadov, oziroma čim boljša kontrola 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).

Ključne besede: epilepsija, konoplja, kanabnoidi

Uvod

V zdravljenju trdovratne epilepsije pri otrocih so vedno prva izbira zdravljenja 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 kolikor otrok ni kandidat za kirurgijo epilepsije, se takrat ponavadi poslužimo t.i. nefarmakoloških in drugih 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 folinična 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). Kar zadeva zelišča ocenjujejo, da kar ena od petih oseb v Združenih državah Amerike uporablja zeliščna dopolnila ali zdravilne učinkovine, pri otrocih pa se uporabljajo nekoliko redkeje (8). Za uporabo slednjih in njihovo učinkovitost še ni trdnih znanstvenih dokazov. V zadnjih nekaj letih je bilo veliko raziskav posvečenih kanabidiolu (CBD), ki je glavna ne-psihoaktivna 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). Možne učinke zdravljenja s CBD so preučevali tudi v raziskavah o zdravljenju določenih psihiatričnih bolezni, kakršni sta anksioznost in shizofrenija in izsledki so potrdili dobre rezultate (10).

Rastlina sicer vsebuje več kot 80 fitokanabinoidov, o njihovih zdravilnih učinkih pa ne vemo kaj dosti, razen za dve učinkovini, in sicer psihoaktivni tetrahidrokanabinol (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 (4,5,7,11-15).

1 prof. dr. David Neubauer, dr. med., specialist pediatrije in specialist otroške nevrologije

2 asist.dr. Mirjana Perkovič-Benedik, dr. med., specialistka pediatrije in specialistka otroške nevrologije

1,2 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

E-Mails: david.neubauer@mf.uni-lj.si

* Avtor za korespondenco; david.neubauer@mf.uni-lj.si, mirjana.perkovicbenedik@kclj.si

1.1. Šarlotina mreža, kanabidiol in drugi kanabinoidi v zdravljenju na zdravila odporne otroških epilepsij

Šarlota (Charlotte Figi) je majhna deklica, ki ima genetsko dokazan epileptični sindrom – sindrom Dravet, ki je huda oblika zgodnje epileptične encefalopatije. Že kot trimesečna dojenčica je imela pogoste epileptične napade, tako ob vročini kot tudi brez nje (5). Do petega leta starosti je prejela celo vrsto PEZ, in sicer osem različnih zdravil prve izbire in kombinacije z dopolnilnimi zdravili, poskusili so tudi s ketogeno dieto, a brez pravega uspeha. Šarlota je zato začela dodatno umsko in gibalno propadati, saj je večasih imela tudi do 300 napadov na dan (op. avt. različni viri navajajo različno eni 300/dan ali 300 na teden).

Ko je nekoč mati naključno izvedela, da je v Kaliforniji (ZDA) enemu od staršev otrok s hudo obliko epilepsije uspelo pozdraviti napade pri svojem otroku s konopljo, je kljub svarilom, da bi tak način zdravljenja utegnil Šarloti bolj škodovati kot koristiti, poiskala brata Stanley v Koloradu, ki sta gojila konopljo v medicinske namene. Obljubila sta ji, da bosta vzgojila tako vrsto konoplje, ki ne bo vsebovala veliko psihoaktivne substance (THC), ampak pretežno ne-psihoaktivni CBD, in kmalu zatem sta sporočila, da imata proizvod iz konoplje, ki vsebuje manj kot 0,3% THC. Ko je mati od tima epileptologov, ki so obravnavali njeno hčer, dobila zeleno luč, je začela Šarloti dajati nizke odmerke ekstrakta te rastline pod jezik. Zgodilo se je, kar so kasneje opisovali kot čudež - v naslednjem tednu Šarlota ni imela niti enega napada. Kasneje je sicer še imela kakšen napad, vendar ima sedaj zgolj dva do tri napade ponoči. Še pomembnejše pa je to, da je Šarlota postala spet bolj podobna sama sebi, manj ima avtističnega vedenja, lahko se sama hrani in pije ter ponoči mirno spi (5). Brata Stanley sta nato ustanovila nevladno, neprofitno organizacijo in nudita pomoč tudi drugim staršem, ki imajo otroke s t.i. katastrofalnimi epilepsijami. V letu 2014 so na tak način zdravili že 200 otrok, saj se mnoge družine prav zaradi dostopnosti tega zdravljenja priseljujejo v državo Kolorado. Tako je nastala Šarlotina mreža – poimenovana po Šarloti pa tudi po njeni najljubši otroški knjižnici, ki govori o pajkovki Šarloti in pujsku Wilburu ter sedaj tudi po tej posebni vrsti konoplje, z bogato vsebnostjo CBD oziroma visokim razmerjem CBD/THC.

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 dnevno (15,16). Glede dolgotrajne uporabe nimamo veliko podatkov, vendar pa obstaja podatek, da so nabiximole (v katerem je razmerje CBD:THC 1:1), ki je dovoljen za uporabo v mnogih evropskih državah, uporabljali veliko let brez večjih stranskih učinkov (17). Določili so tudi najmanjši učinkovit odmerek, ki naj bi bil za otroke 3 mg/kg/dan, in najvišjega, ki naj bi bil 12 - 17 mg/kg/dan (18-20).

1.2. Učinkovitost in neželeni učinki

Študija z odprtim koncem Orinskega in sod. o uporabi čistega CBD je dokazala, da so uspeli občutno (pomembno)

zmanjšati število napadov pri majhnih bolnikih (11). Poleg tega so ugotovili tudi ustrezen profil varnosti za bolnike s hudimi, trdovratnimi epilepsijami, saj je moralo samo pet bolnikov (3%) od 162 zdravljenj prekiniti zaradi nezaželenih učinkov. 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 katerim bi ugotovili, kateri 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, ki so se tam zbrali za izmenjavo mnenj glede 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 je po uporabi medicinske konoplje z visoko vsebnostjo CBD prišlo v 84% do zmanjšanja števila napadov (pri 42% otrok do več kot 80% zmanjšanja), pri 11% pa je prišlo do popolnega prenehanja napadov (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 bila 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% 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, boljše pozornost pri 71% in izboljšanje vedenjskega stanja pri 63% otrok (23).

1.3. Kanabinoidi pri drugih stanjih v otroški nevrologiji

1.3.1. 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 vdoro v celico. Endokanabinoidni sistem je endogeni nevromodulacijski sistem, ki deluje na veliko funkcij 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. Pri nas uporabljamo ohlajevanje celotnega telesa (na temperaturo 33 do 34 stopinj celzija) in ta postopek uporabljamo od leta 2006 (25). Tudi v takih primerih so kanabinoidi obetavni kot t. i. neuroprotektivne 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 neuroprotektivno tudi, če jih uporabimo še 12 ur po hipoksični poškodbi možganov pri novorojenčkih (15).

1.3.2. Psihotična 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 boljši, ker je bolj izboljšal negativne simptome, poleg tega pa je imel manj stranskih učinkov, zlasti ekstrapiramidnih znakov. Še več, najnovije študije dokazujejo tudi izboljšanje kognitivnih funkcij po uživanju CBD (15). Zelo dober je tudi za zdravljenje bipolarnih motenj pri mladostnikih in mladostnicah (28).

1.3.3. 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 človeške zasvojenosti s THC.

1.3.4. Spastičnost in distonija pri neurodegenerativnih boleznih

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 odmerki THC (od 0,04 do 0,09 mg/kg telesne teže) zmanjšajo spastičnost in distonijo, povečajo zanimanje za okolico, imajo protikonvulziven učinek in izboljšajo pomnenje ter razmišljanje (13,29).

1.3.5. Tiki in Gilles de la Tourette

Mnogi mladostniki, mladostnice 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 gibovi v prednajstniškem obdobju najprej poslabšajo, nato dosežejo vrhunec v najstniškem obdobju in se nato v odraslosti stabilizirajo. Pri odraslih osebah s tiki je THC priporočeno zdravljenje, kadar zdravila prvega reda ne pomagajo (30).

1.4. 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 začenejo v mladostniškem obdobju (31). Poznano je, da gre pri otrocih z avtizmom za t.i. disregulacijo imunskega sistema, 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).

2. Rezultati in diskusija

Z zdravljenjem s kanabidiolom (CBD), ne-psihotropno 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 nima primerjalne skupine, vendar je 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 tisti odmerek CBD, ki ga bodo otroci dobro prenašali in bo učinkovit (vsaj 50% zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov) ter spremljanje morebitnih nezaželenih učinkov.

Do sedaj smo na ta način zdravili 21 otrok s trdovratno epilepsijo (kar pomeni, da epileptični napadi niso prenehali po uporabi vsaj > dveh protiepileptičnih zdravil) in dva otroka, katerih starši so se zaradi možnih stranskih učinkov PEZ raje odločili najprej poskusiti s CBD – tabela 1. Na podlagi prvih rezultatov (23 otrok, od katerih za tri še nimamo podatka) lahko rečemo, da so učinki dobri ali celo zelo dobri; pri sedmih otrocih po uvedbi CBD ni bilo več napadov (35%), pri štirih je prišlo do več kot 90% izboljšanja (20%) in pri naslednjih štirih do več kot 50% izboljšanja (20%). To torej pomeni, da je bil CBD uspešen vsaj z več kot 50% izboljšanjem pri kar 75% otrok. V treh primerih ni bilo učinka in smo CBD ukinili (15%), v dveh primerih je bil učinek manj kot 50%, vendar so starši prosili, da bi še nekaj časa vztrajali z zdravljenjem, ker je prišlo pri enem do izboljšanja vedenjskih funkcij (kar so starši navedli še pri 13 drugih, torej pri kar 65%), pri drugem pa je bil v začetku uporabljen previsok odmerek (20 mg/kg/dan) – to je bil tudi edini primer, ko smo zabeležili pomembne stranske učinke, ki pa so po zmanjšanju odmerka izginili (Tabela 1).

Ker nismo imeli primerjalne skupine, smo ocenili za primerno, da sledimo tudi otrokom, pri katerih so nam starši povedali, da so začeli z zdravljenjem z medicinsko konopljo (to je bil v večini primerov preparat v obliki olja ali smole, ki prav tako vsebuje visoke količine CBD, v nizkem razmerju pa vsebuje tudi delta - hidrokanabinol (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. (Tabela 2) Od deset otrok je prišlo do popolne ukinitve napadov pri sedmih (70%), pri enem ni bilo učinka, pri dveh pa je bil učinek manj kot 50% (20%). Prav tako so starši pri mnogih otrocih navajali boljše sodelovanje, boljše vedenjske in kognitivne funkcije in boljše motoriko (manj spastičnosti).

Tudi v tej skupini imamo okoli 20 otrok, ki jim sledimo, in rezultati so kar zadeva zmanjšanje števila epileptičnih napadov zelo podobni. Dodatno pa so starši nekaterih otrok navajali, da je prišlo tudi do bolj umirjene vedenjske slike, da imajo otroci

boljše spanje, boljši apetit in da so se jim, kot pri sintetičnem CBD, izboljšale kognitivne in motorične funkcije.

Pripravljamo se na 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.

Pripomniti moramo, da imamo zaenkrat 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).

Na koncu pa še nekaj - ne politika ne mediji se niso negativno odzivali na uporabo konoplje v medicini (slednji so vedno zelo pripravljeni poročati o uporabi sintetičnega in naravnega CBD), kar pa zadeva stroko in celo lastne kolege in kolegice pa smo žal ugotavljali, da je bilo v začetku ogromno nasprotovanja - že zdravljenje s CBD (ki ne vsebuje ničesar psihotropnega) se jim je kljub pozitivnemu mnenju Komisije za medicinsko etiko zdela izrazito etično vprašljiva, češ "sedaj boste pa otroke zastupljali s hašišem".

Napetost je bila zelo velika in nobeno strokovno navajanje o razlikah med medicinsko konopljo in t.i. rekreativno konopljo jih ni moglo prepričati (zdi se, da mnogi in mnoge izmed teh, ki takemu zdravljenju nasprotujejo, še danes pravzaprav ne vedo v čem je razlika (!), da ne govorimo o tem, da verjetno še nikoli niso slišali za endokanabinoidni sistem) - nekoliko so se "omehčali/omehčale" šele, ko so zaznali dejanske uspehe in zadovoljstvo staršev in nekatere/nekateri sedaj CBD že tudi same/sami predpisujejo.

Sicer pa je nedavna anketa, ki so jo opravili v reviji *Epilepsia* potrdila, da v različnih skupinah intervjuvancev (zdravniki specialisti, laiki - pacienti in javnost - splošni zdravniki, raziskovalci in medicinske sestre) obstajajo zelo velika razhajanja mnenj glede uporabe medicinske konoplje in kanabidiola (33). Prav specialisti (nevrologi in epileptologi) so bili glede mnenja o pozitivni učinkovitosti konoplje (varna in učinkovita) v primerjavi z laično javnostjo in drugimi zdravstvenimi delavci (splošni zdravniki, medicinske sestre) in znanstveniki v manjšini. Da je dovolj varna in učinkovita jih je menilo le 34% oz. 28% od tistih iz prve skupine, medtem ko je laična javnost menila, da je varna v 96% in učinkovita v 95%, celo splošni zdravniki in znanstveniki so menili, da je varna v 70% in učinkovita v 71%. Samo 48% nevrologov in epileptologov bi priporočilo njeno uporabo, v primerjavi z 98% javnosti in 83% splošnih zdravnikov, medicinskih sester in znanstvenikov (33).

3. 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 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) zdravilne 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 zatorej lahko danes predstavljali možnost za "compassionate use" pri hudih nevroloških težavah otrok in mladine. Morda se v danih okoliščinah laže 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.

Literatura

1. 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.
2. Devinsky, O.; Vickery, B.G.; Cramer, J., et al. Development of quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1995;36:1089-1104.
3. Donner, E.J. Opportunity gained, opportunity lost: treating pharmacoresistant epilepsy in children. *Epilepsia* 2013;54(SupplS2):16-18.
4. Cilio, M.R.; Thiele, E.A.; Devinsky, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:787-790.
5. Maa, E.; Figi, P. The case of medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:783-786.
6. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/guidance> (dne: 14. februarja 2016)
7. Sharp, G.B.; Samanta, D.; Willis, E. Options for pharmacoresistant epilepsy in children: when medications don't work. *Pediatr Ann* 2015;44:e43-e48.
8. 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.
9. Russo, E.B. History of cannabis and its preparation in saga, science and sobriquet. *Chem Biodivers* 2007;4:1614-1648.
10. 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.
11. 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]
12. Cortesi, M.; Fusar-Poli, P. Potential therapeutic effects of cannabidiol in children with pharmacoresistant epilepsy. *Med Hypotheses* 2007;68:920-921.
13. Dan, B. Cannabinoids in paediatric neurology. Editorial. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2015;57:984.

14. 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.
15. 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.
16. Bergamaschi, M.M.; Queiroz, R.H.C.; Zuardi, A.W., et al. *Curr Drug Saf* 2011;6:237-249.
17. 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.
18. Izquierdo, I.; Tannhauser, M. The effect of cannabidiol on maximal electroshock seizures in rats. *J Pharm* 1973;25: 916-917.
19. 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.
20. 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.
21. Robson, P. Therapeutic aspects of cannabis and anabinoids. *BJP* 2001;178:107-115.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Leweke, F.M.; Piomelli, D.; Pahlisch, F., et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Pyschiatry* 2012;2:e94.
28. 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.
29. Lorenz, R. On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. *Neuroendocrinol Lett* 2004;25:40-44.
30. Müller-Vahl, K.R. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behavioural Neurology* 2013;27:119-124.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Mathern, G.; Nehlig, A.; Sperling, M. Cannabidiol and medical marijuana for the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:781-2.
35. Sanchez-Ramos, J. The entourage effect of the phytocannabinoids. *Ann Neurol* 2015 ;77:1083