



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI**



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**  
**ȘCOALA DOCTORALĂ**  
**DOMENIUL MEDICINĂ**

**REZUMATUL TEZEI**  
**DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**  
**PROF. UNIV. DR.**  
**ULMEANU CORIOLAN**

**Student-doctorand:**  
**GHEORGHITA**  
**KARINA LIDIA**

**2023**

---

**Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București**  
*Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910*  
*Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2*  
*+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722*  
[www.umfcd.ro](http://www.umfcd.ro)



2023

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ

*ABORDAREA TERAPEUTICA A  
PACIENTILOR CU ENCEFALOPATIE  
EPILEPTICA ASOCIATA STATUSULUI  
EPILEPTIC ELECTRIC IN SOMN*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR.**

**ULMEANU CORIOLAN**

**Student-doctorand:**

**GHEORGHITA**

**KARINA LIDIA**

# CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

## Introducere

<b>I.</b>	<b>Parte generala</b>	
1.1	Caracteristici clinice.....	5
1.2	Date paraclinice.....	6
1.3	Fiziopatologie.....	8
1.4	Management terapeutic.....	8
1.5	Prognostic.....	25
1.6	Concluzii.....	25
<b>II.</b>	<b>Parte originala</b>	
2.1.	Ipoteza de lucru si obiective genrale.....	27
2.2	Metodologia generala a cercetarii.....	27
2.3	Studiu	
2.3.1	Introducere.....	28
2.3.2	Material si metoda.....	29
2.3.3	Rezultate.....	30
2.3.4	Discutii.....	47
2.3.5	Concluzii.....	69
2.4	Concluzii si contributi personale.....	71

## Lista de abrevieri

## Bibliografie

## Anexe

## **INTRODUCERE**

Encefalopatia epileptică asociată statusului epileptic electric în somn sau ESES este o afecțiune complexă, cu implicații profunde pentru dezvoltarea neurocognitivă și comportamentală a copilului. Diagnosticarea și managementul adecvat sunt esențiale calității vieții copilului și a familiei sale. Până în acest moment există numeroase studii de cercetare referitoare la ESES dar care nu stabilesc un protocol clar de tratament, neurologii pediatrii fiind nevoiți să abordeze acești pacienți în funcție de experiența proprie în cazul acestei afecțiuni și a comorbidităților sale, motiv pentru care am considerat oportună analiza efectuată în cadrul acestui studiu de cercetare.

Teza de față este structurată în două părți principale, partea generală și partea specială. Partea generală are 6 capitole și constă în descrierea actualizată a ESES și a opțiunilor de tratament disponibile în prezent pentru această afecțiune și comorbiditățile ei. Partea specială cuprinde 4 capitole și are ca subiect studiul de cercetare efectuat. Obiectivele acestui studiu au fost de a determina o combinație medicamentoasă antiepileptică capabilă să controleze boala și comorbiditățile ei. Prin analiză statistică efectuată cu ajutorul SPSS pe un lot de 40 de pacienți înregistrați în cabinetul al cărui medic titular sunt în perioada 2016-2023 am demonstrat că o combinație între acid valproic, ethosuximida și ulei de canabis este capabilă să controleze activitatea cerebrală anormală specifică ESES și să reducă în mod semnificativ impactul acesteia asupra dezvoltării neurocognitive a pacienților.

Mentionez că limitarea studiului constă în dimensiunea redusă a acestuia din cauza caracterului complex și rar al ESES.

### **I. PARTE GENERALĂ**

Encefalopatia epileptică asociată statusului epileptic electric în somn sau ESES este o encefalopatie epileptică rară, observată în principal la copii, caracterizată prin activitate epileptică predominant în timpul somnului non-REM și tulburări cognitive și comportamentale asociate.

Modelul statusului epileptic electric în somn apare în sindroame clinice care se prezintă cu trei caracteristici comune și grade diferite de severitate: (1) crize epileptice, (2) potențarea în somn a activității electrice epileptice și (3) regresie cognitivă. Aceste trăsături comune urmează o evoluție

în funcție de vârstă, cu apariția lor în copilăria timpurie, un vârf de severitate în timpul copilăriei medii și târzii și o ameliorare spontană înainte de pubertate. [1-4]

ESES se diagnostichează corect atunci când pacientul prezintă asociere între crize epileptice, manifeste sau subclinice, în starea de veghe și/sau somn, cu activitatea electrică anormală >85% înregistrată pe electroencefalogramă cu cel puțin un ciclu de somn, și cu semne de regres cognitiv și neurodezvoltare. [1, 5-12]

### **1.1 Caracteristici clinice**

Simptomatologia apare de obicei între vârstele de 2 și 12 ani. La debut, pacienții prezintă crize epileptice, care pot fi însoțite de deteriorare cognitivă graduală sau bruscă. Acești pacienți pot prezenta deficite de concentrare, tulburări ale memoriei, perturbări ușoare motorii și tulburări comportamentale. De obicei acești pacienți au o dezvoltare neuropsihomotorie anterioară diagnosticului în parametri normali. Crizele epileptice inițiale sunt adesea blânde și pot prezenta polimorfism în manifestare. [1,7,10-15]

În mod obișnuit, ameliorarea crizelor clinice și a ESES este asociată cu o ameliorare cognitivă, deși majoritatea pacienților continuă să prezinte un anumit grad de afectare. Actualmente se considera ca descărcările EEG frecvente și modelele ESES sunt asociate cu un rezultat neurocognitiv slab; astfel, s-a presupus că îmbunătățirea aspectului EEG poate avea un impact pozitiv asupra rezultatului cognitiv. Conform unor rapoarte, durata ESES pare să fie principalul predictor al funcției neurocognitive [1,4,17-21].

### **1.2 Date paraclinice**

Electroencefalografia pune accentul pe descărcările caracteristice - complexe de vârf-unda, înregistrate cel puțin 85% din somnul non-REM, prezența de complexe vârf-unda lente bilaterale sau uneori unilaterale continue sau aproape continue [1,11,17]. Descărcările au în general o frecvență între 1,5 și 3 hertzi [1,4].

EEG cu un ciclu de somn este suficientă pentru a dovedi diagnosticul.

În majoritatea cazurilor, localizarea descărcărilor epileptice este fronto sau centro-temporală atât în timpul stării de veghe, cât și în timpul somnului, deși în timpul somnului, descărcările tind să devină mult mai răspândite și mai frecvente și se generalizează în mod frecvent [1,4]. Analiza celorlalte stadii ale somnului nu este relevantă pentru diagnostic.

Constatările interictale în timpul stării de veghe includ vârfuluri focale sau multifocale, sau unde lente, care apar uneori în salve. O data cu regresia neurocognitivă, anomaliile interictale din timpul stării de veghe devin mai proeminente [1,4].

De obicei, neuroimagistica nu este semnificativă pentru diagnostic, rolul său potențial fiind în determinarea unei cauze structurale, respectiv identificarea anomaliilor structurale subiacente[1,3,7].

### **1.3 Fiziopatologie**

Fiziopatologia ESES nu este complet cunoscută. Studiile privind rețelele neuronale referitoare la neuroconectivitate sugerează o interacțiune între cortexul parietal medial, precuneus, talamus și cortexul fronto-temporal [12]. Se consideră că sunt implicate mecanisme oscilante de hiperactivare a căilor talamice legate de metabolismul GABA.[18] Au fost analizate și mecanismele autoimune pe baza răspunsului la steroizi și imunosupresoare. [12].

### **1.4 Management terapeutic**

Este general acceptat ca abordarea medicamentoasă a activității epileptice în ESES duce adesea la o ameliorare a simptomelor cognitive și comportamentale asociate. Mai multe medicamente antiepileptice, inclusiv acidul valproic, clobazamul, ethosuximida, lamotrigina și levetiracetamul, au fost încercate cu diferite rate de succes în ESES. Există diferite scheme de tratament al ESES și până în acest moment studiile nu au propus un protocol diagnostic clar.

Tehnici precum neurofeedback, terapia cognitiv-comportamentală și sprijinul educațional personalizat pot fi benefice pentru copiii care prezintă tulburări cognitive asociate ESES.

Recunoașterea timpurie și strategiile terapeutice stricte, care să cuprindă atât intervenții farmacologice, cât și non-farmacologice, sunt extrem de importante pentru a atenua impactul asupra calității vieții pacientului.

## **Farmacoterapia ESES**

### **Acidul valproic (Valproat)**

Acidul valproic este adesea considerat unul dintre tratamentele de primă linie pentru ESES datorită activității sale cu spectru larg împotriva diverselor tipuri de crize. Eficacitatea sa nu constă doar în controlul crizelor asociate, ci și în potențialul său de a reduce activitatea epileptică în timpul somnului non-REM, care este caracteristica ESES. În unele cazuri, acidul valproic poate fi utilizat în combinație cu alte antiepileptice pentru a optimiza eficacitatea tratamentului, având în vedere natura refractară a ESES la unii pacienți. Scopul final nu este doar de a controla crizele epileptice, ci și de a reduce descărcările de CVU în timpul somnului, atenuând astfel, potențial, tulburările cognitive și comportamentale observate în ESES. [22,23]

### **Benzodiazepinele**

Dintre benzodiazepine, clobazamul și clonazepamul au fost utilizate fie ca monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente antiepileptice. Acestea pot fi deosebit de utile în cazul în care crizele epileptice coexistă cu activitatea epileptică din timpul somnului, dar există riscul de toleranță, sedare și dependență.

Clobazamul este un derivat de benzodiazepină care a fost utilizat pentru proprietățile sale antiepileptice. Spre deosebire de alte benzodiazepine, clobazamul a fost dezvoltat și utilizat în principal pentru efectele sale antiepileptice. Clobazamul și-a demonstrat eficacitatea în diferite sindroame epileptice, inclusiv în sindromul Lennox-Gastaut, care are unele asemănări cu ESES.

Clobazamul poate fi o completare eficientă a protocolului terapeutic împotriva ESES, în special în cazurile dificile sau refractare. [24,25]

### **Etosuximida**

Etosuximida este un medicament antiepileptic foarte cunoscut, utilizat în principal pentru gestionarea crizelor de absență datorită mecanismului său specific de acțiune asupra canalelor de calciu de tip T. Rolul său în cazul ESES a reprezentat un subiect de interes, având în vedere natura complexă a ESES și asocierea sa cu diferite tipuri de crize. Unii pacienți cu ESES au prezentat o reducere a activității epileptiforme și a crizelor clinice atunci când au fost tratați cu etosuximidă. [26,27]

### **Lamotrigina**

Acest antiepileptic are beneficii potențiale la unii pacienți cu ESES. Aceasta poate ajuta la reducerea frecvenței crizelor și a anomaliilor EEG caracteristice observate în cadrul acestei afecțiuni, cu toate acestea, eficacitatea medicamentului variază . [28,29]

### **Levetiracetam**

În cazul levetiracetamului există studii și rapoarte de caz care au sugerat că acesta ar putea fi eficient în reducerea atât a crizelor clinice, cât și a anomaliilor EEG caracteristice ESES. [12,30]

### **Corticosteroizi**

Corticosteroizii oferă o altă posibilitate de tratament pentru ESES, în special în cazurile refractare. Cu toate acestea, utilizarea lor nu este lipsită de provocări, având în vedere potențialele efecte secundare. Ca întotdeauna, o abordare atentă și individualizată este foarte importantă. [22,31]

### **Cannabidiol**

Potențialele sale efecte terapeutice în diverse afecțiuni epileptice au atras o atenție semnificativă, ceea ce a dus la aprobarea sa pentru anumite forme severe de epilepsie, cum ar fi sindromul Dravet și sindromul Lennox-Gastaut. Cu toate acestea, până acum, dovezile privind utilizarea cannabidiolului în mod specific pentru ESES este încă în stadiu de cercetare. Având în vedere rolul său mai larg în tratarea epilepsiilor refractare, clinicienii ar putea să o ia în considerare ca opțiune, în special pentru cazurile de ESES rezistente la tratamentele standard și pentru a trata comorbiditățile.

### **Intervenții terapeutice pentru simptomele cognitive și comportamentale ale ESES**

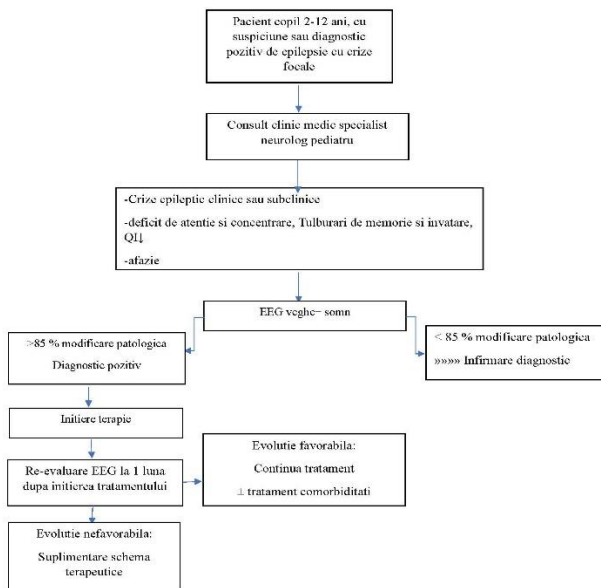
Este foarte importantă recunoașterea precoce a ESES și a intervenția imediată pentru a preveni deficiturile cognitive de durată și îmbunătățirea calitatii vieții atât a pacienților cât și a familiilor lor.

Farmacoterapia ideală pentru ESES variază de la un pacient la altul. Monitorizarea EEG regulată și evaluările cognitive ghidează eficacitatea terapiei. Obiectivul principal nu este doar controlul crizelor (dacă sunt prezente), ci, mai important, normalizarea EEG, deoarece se consideră că



activitatea patologica electrica continuă este direct legată de tulburările cognitive și comportamentale. [32,36]

Avand in vedere cele discutate in capitolul de mai sus, propunem un algoritm de diagnostic si tratament in ESES.



## II. PARTE ORIGINALA

### 2.1 Ipoteza de lucru si obiective generale

In cadrul lucrarii de cercetare am avut ca obiective:

- Determinarea eficacitatii combinatiei medicamentoase VPA+ETH la pacientii diagnosticati cu ESES si determinarea influentei profilului demografic asupra stabilirii unei scheme terapeutice.
- Determinarea stabilitatii combinatiei VPA+ETH, care a fost adăugat în momentul diagnosticului.

- Evaluarea măsurii în care combinația VPA+ETH influențează simptomatologia asociată ESES
- Stabilirea eficacității utilizării canabinoizilor pentru controlul comorbidităților ESES, respectiv ameliorarea afaziei și a deficitului de concentrare și atenție secundare ESES.
- Monitorizarea acestor pacienți și determinarea măsurii în care introducerea uleiului CBD a dus la schimbări în starea lor de sănătate, precum și de a identifica stabilitatea acestuia.

## **2.2 Metodologia generală a cercetării**

În cadrul studiului observațional efectuat am introdus un număr de 40 de pacienți, diagnosticați în cadrul cabinetului ambulatoriu de neurologie pediatrică al cărui medic titular sunt, în perioada 2016 și 2023. La momentul introducerii în studiu toți pacienții prezentau crize epileptice manifestate clinic și aveau mai mult de 85% din înregistrarea EEG modificată patologic, respectiv prezentau CVU generalizate cvasipermanente. Evaluările electroencefalografice efectuate pentru stabilirea eficienței terapeutice din cadrul studiului s-a efectuat la momentul diagnosticului, la o lună după diagnosticare și introducerea schemei terapeutice stabile și ulterior la o distanță de 3 luni. Toți pacienții au fost evaluați psihologic pentru stabilirea afectării neurocognitive la momentul diagnosticului, la o lună de la inițierea tratamentului stabilit în cabinet și ulterior la 3 luni de la momentul prezentării inițiale.

Întrucât pacienții au vârsta pediatrică s-a luat consimțământul ambilor părinți atât înainte de intervenția terapeutică cât și ulterior pentru prelucrarea și analiza datelor cu caracter personal.

Pentru evaluarea electroencefalografică am folosit sistemul NEURON SPECTRUM cu licența anuală, evaluările fiind făcute în sistem EDF- European Data Format, standard cu 21 de electrozi, montaj dublu- banana. Toate înregistrările au fost făcute ca EEG somn veghe și siesta cu 1 ciclu de somn.

Evaluarea comorbidităților în scop diagnostic dar și de urmărire post intervenție medicamentoasă s-a făcut cu ajutorul unui psiholog clinician colaborator al cabinetului medical, membru al colegiului psihologilor. Evaluările folosite au fost PORTAGE, NEPSY și CONNERS cu licență și aviz al colegiului psihologilor din România.

Schema terapeutică utilizată a fost adaptată fiecărui pacient în funcție de vârstă, greutate, analiza electroencefalografică de somn detaliată și reevaluată la o lună și la 3 luni după diagnosticare.

Toti pacientii au primit medicatie antiepileptica in formula originala, in doza adaptata greutatii pacientului, conform protocoalelor de tratament actuale, prezentate in partea generala a acestei lucrari de cercetare.

Uleiul CBD utilizat a fost formula unica, avizat conform normelor in vigoare ale ANM si MS, fără THC in compoziție, in concentratie adaptata varstei si greutatii. Doza terapeutica utilizata a fost stabilita personalizat fiecarui pacient si titrata conform varstei si greutatii, cu doza intre 1 si 3 mg/kgc/zi, doza unica, dimineata. Anexa 1.

Pentru analiza statistica am utilizat softul SPSS, Microsoft Office Word si Excel cu licența 2022-2023. Testele folosite au fost T-Test, nivel de confidenta 95%,  $p=0,05$ .

## **2.3 Studiu**

### **2.3.1 Introducere**

Obiectivele acestui studiu a fost de a determina eficacitatea combinatiei medicamentoase VPA+ETH la pacientii diagnosticati cu ESES in lotul studiat si determinarea influentei profilului demografic asupra stabilirii unei scheme terapeutice. Studiul prezentat a urmărit să determine stabilitatea combinatiei VPA+ETH, care a fost adăugat în momentul diagnosticului.

Un alt obiectiv al studiului a fost de a stabili utilitatea canabinoizilor in controlul comorbiditatilor ESES, respectiv ameliorarea afaziei si a deficitului de concentrare si atentie secundare ESES.

Un alt obiectiv al acestui studiu a fost acela de a monitoriza acești pacienți și de a determina măsura în care introducerea uleiului CBD a dus la schimbări în starea lor de sănătate, precum și de a identifica stabilitatea acestuia.

Pacienții care au venit la clinică cu ESES prezentau diferite grade de afazie și deficit de atenție, variind de la ușor la sever. Administrarea de VPA+ETH a avut ca scop evaluarea măsurii în care acest medicament a influențat aceste două afecțiuni medicale.

### **2.3.2 Material si metoda**

Lotul de pacienti observat a cuprins 40 de copii, evaluați in neurologic, electroencefalografic si psihologic in cadrul cabinetului ambulatoriu de neurologie pediatria al cărui medic titular sunt, in perioada 2016 si 2023.

Sistemul de evaluare electroencefalografica a fost NEURON SPECTRUM cu licența anuală, cu ajutorul căruia s-au înregistrat EEG-uri de somn siesta cu un ciclu de somn în format EDF. standard cu 21 de electrozi, montaj dublu- banana. EDF este un format standardizat care permite stocarea datelor și interpretarea lor într-un mod compatibil cu multiple alte sisteme de citire electroencefalografica.

Comorbiditățile au fost evaluate cu ajutorul unui psiholog clinician atât în scop diagnostic cât și ca urmare postinterventie medicamentoasă. S-au folosit teste de evaluare psihologică complexă PORTAGE, NEPSY și CONNERS cu licență și aviz al colegiului psihologilor din România.

Pentru tratamentul cu comorbidităților cu canabinoizi am folosit o formulă unică, avizată conform normelor în vigoare ale ANM și MS, fără THC în compoziție. Anexa 1.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul softurilor SPSS, Microsoft Office Word și Excel cu licența 2022- 2023. Au fost folosite teste tip T-Test, cu nivel de încredere 95%,  $p=0,05$ .

#### **2.3.4 Rezultate și Discuții**

Eșantionul studiului a fost alcătuit din copii cu vârste cuprinse între 4 și 12 ani. Distribuția pe sexe a înclinat mai mult spre fete, iar pentru categoriile de vârstă, nu a existat o reprezentare specifică în ceea ce privește prevalența în populația cu afecțiunile studiate. În plus, studiul a inclus 40 de pacienți, iar comparațiile făcute pentru a evidenția diferențe semnificative din punct de vedere statistic trebuie abordate cu prudență. Eșantioanele incluse în analiză pot avea dimensiuni chiar mai mici de 20; prin urmare, nu au fost elaborate teste semnificative din cauza lipsei de reprezentativitate statistică (testul T la un nivel de încredere de 95%,  $p=0,05$ ).

Unul dintre obiectivele acestui studiu a fost de a determina dacă există o diferență semnificativă între pacienții care au primit AE în momentul diagnosticului de ESES - VPA+ETH - și cei care nu au primit acest medicament. În plus, a fost important să se stabilească dacă această diferență este influențată de sexul sau de vârsta pacienților. În plus, studiul a urmărit să determine stabilitatea VPA+ETH, care a fost adăugat în momentul diagnosticului.

În plus, pacienții au primit ulei de CBD la o lună după ce a fost stabilit diagnosticul de ESES. Un alt obiectiv al acestui studiu a fost acela de a monitoriza acești pacienți și de a determina măsura

în care introducerea uleiului CBD a dus la schimbări în starea lor de sănătate, precum și de a identifica stabilitatea acestuia.

Pacienții care au venit la clinică cu ESES prezentau diferite grade de afazie și deficit de atenție, variind de la ușor la sever. Administrarea de VPA+ETH a avut ca scop evaluarea măsurii în care acest medicament a influențat aceste două afecțiuni medicale.

Principala concluzie aici este că pacienții care au primit VPA+ETH nu au avut nevoie de niciun tratament suplimentar după o lună, spre deosebire de cei care au primit alte medicamente. Acest lucru indică eficacitatea VPA+ETH și stabilitatea acestuia după doar o lună de tratament. Semnificativ mai puțini pacienți care au primit VPA+ETH au avut nevoie de medicație suplimentară după o lună (test T la un nivel de încredere de 95%).

Având în vedere analiza sexului și a vârstei, s-a observat că eficacitatea VPA+ETH a fost mai pronunțată la fete și la copiii mai mici (sub 8 ani).

În plus, prin introducerea uleiului de CBD în schema de tratament, a putut fi observată o ameliorare a simptomelor pacienților care au primit VPA+ETH în momentul diagnosticului, în special în rândul fetelor și al celor mai mici copii (cu vârste cuprinse între 4 și 6 ani). În cazul pacienților care au primit un alt tip de tratament decât VPA+ETH, numărul celor care au prezentat îmbunătățiri este prea mic pentru a trage o concluzie.

Prin comparația tabelor 2.7 și 2.8, în care s-a evaluat eficacitatea utilizării CBD OIL fără a ține cont de schema antiepileptică de bază s-a observat că acesta este eficient preponderent în cazul în care este asociat cu antiepilepticele de sinteză potrivite, respectiv prin asocierea cu VPH + ETH în cazul prezentat.

Un număr semnificativ mai mic de pacienți care au primit VPA+ETH împreună cu ulei de CBD au suferit o recidivă în comparație cu cei care au primit un tratament diferit de VPA+ETH la momentul diagnosticului (test T la un nivel de încredere de 95%). Pacienții care au primit VPA+ETH au fost în majoritate fete cu vârste mai mici (sub 8 ani), în timp ce ceilalți pacienți care au primit un tratament diferit de VPA+ETH nu s-au diferențiat în funcție de sex sau vârstă.

Pentru aproape jumătate dintre pacienții care au primit VPA+ETH, s-a observat o ameliorare a afaziei și a simptomelor de deficit de atenție, spre deosebire de cei care au primit un alt tip de tratament decât VPA+ETH și pentru care ameliorarea a fost observată într-o măsură mai mică.

După cum s-a menționat anterior, dimensiunea eșantionului introdus în studiu este prea mică pentru elaborarea unui protocol de tratament aplicabil standard. Cu toate acestea, aceste rezultate dezvăluie anumite beneficii care au apărut în urma administrării acestor medicamente și care ar putea face obiectul unui studiu mai amplu.

Se recomandă ca obiectivele și ipotezele să fie formulate pe baza rezultatelor acestui studiu.

În plus, se recomandă adoptarea unui eșantion de pacienți suficient de mare care să permită efectuarea unor analize statistice relevante la nivelul sub-eșantioanelor, cum ar fi grupuri de pacienți care primesc diferite tipuri de tratament sau o analiză bazată pe profiluri socio-demografice. În plus, se recomandă ca eșantionul de pacienți să fie reprezentativ din punct de vedere statistic pentru populația cu prevalența afecțiunilor incluse în studiu, atât din punct de vedere al sexului, cât și al vârstei sau al altor dimensiuni socio-demografice care pot adăuga valoare la rezultatele finale.

Mentionez ca o parte din datele statistice aparute în această lucrare de cercetare au apărut și în articolul „ROLE OF VARIOUS ANTI-EPILEPTIC DRUGS IN ELECTRICAL STATUS EPILEPTICUS DURING SLEEP AND ITS COMPLICATIONS”, având ca autori: Karina Lidia Gheorghita, MD, Acad. Prof. Alexandru Vlad Ciurea, MD, PhD, Assis. Prof. R. E. Rizea, MD, PhD.

### **2.3.5 Concluzii**

În urma analizei statistice efectuate cu nivel de încredere de 95% s-au demonstrat toate ipotezele de lucru incluse în studiu.

Distribuția pe sexe a arătat o prevalență a sexului feminin în cazul lotului cercetat spre deosebire de studiile prezentate în partea generală care arătau o prevalență ușoară a sexului masculin.

Pacienții care au primit VPA+ETH nu au avut nevoie de niciun tratament suplimentar AE după o lună, spre deosebire de cei care au primit alte scheme terapeutice, cum ar fi CBZ, corticoizi sau LTG. Semnificativ mai puțini pacienți care au primit VPA+ETH au avut nevoie de medicație suplimentară după o lună (test T la un nivel de încredere de 95%).

Eficacitatea VPA+ETH a fost mai pronunțată la fete și la copiii cu vârsta mai mică de 8 ani.

Tratamentul cu VPA+ETH adăugat în momentul diagnosticului ESES și-a demonstrat eficacitatea prin îmbunătățirea traseului electroencefalografic, a afaziei și capacității de concentrare și atenție la o lună de la adăugarea lor, precum și stabilitatea acestora în timp, față de celelalte scheme terapeutice.

Utilizarea CBD OIL, un produs natural, fără THC, s-a dovedit a fi benefică tratării comorbidităților ESES.

Schema terapeutică compusă din VPH+ETH+CBD OIL a fost demonstrată a fi de maximă eficiență în cazul lotului studiat, atât din punct de vedere al controlului simptomatologiei clasice a ESES, cât și a complicațiilor determinate de această afecțiune.

Numărul pacienților care au folosit schema de tratament VPA+ETH și au prezentat recădere ESES a fost semnificativ mai mic față de pacienții care au folosit celelalte scheme de tratament.

Datele studiului actual indică beneficiile utilizării schemei terapeutice compuse din VPA+ETH+CBD în tratamentul pacienților neuropediatriei cu encefalopatie epileptică asociată statusului epileptic electric în somn, recomandarea personală fiind administrarea acestei combinații terapeutice de primă intenție încă de la momentul stabilirii diagnosticului.

Recomandarea personală de a utiliza această schema de tratament survine unei experiențe personale acumulate în ultimii 10 ani.

Cred că valoarea distinctivă a acestei lucrări se reflectă în prezentarea unei scheme terapeutice stabile, capabilă să prevină declinul cognitiv ireversibil la copii, spre deosebire de alte abordări terapeutice propuse anterior.

Comparațiile făcute pentru a evidenția diferențe semnificative din punct de vedere statistic trebuie abordate cu prudență din cauza numărului mic de cazuri. Recomandăm efectuarea unui studiu mai amplu având obiectivele și ipotezele formulate pe baza rezultatelor acestui studiu.

#### **2.4 Concluzii și contribuții personale**

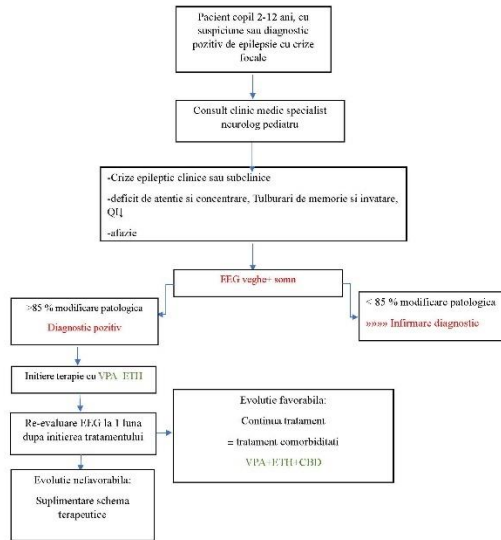
Encefalopatia epileptică asociată statusului epileptic electric în somn este o afecțiune pediatrică complexă, rară, care necesită o abordare multidisciplinară imediată pentru a preveni apariția și

persistenta complicatiilor ei, afazia si deficitul de concentrare si atentie. Deoarece pana la acest moment nu a fost clarificat un protocol terapeutic standard pentru tratamentul acestei afectiuni si a comorbiditatilor ei in ciuda importantei bolii si a complicatiilor ei, am considerat util un studiu care sa demonstreze eficacitatea administrarii acidului valproic in combinatie cu ethosuximida pentru acesti pacienti. In urma analizei facute s-a dovedit ca asocierea VPA+ETH este o combinatie care asigura un control bun al crizelor epileptice clinice si electrice, precum si al tulburarilor neurocognitive asociate.

Consider ca o alta contributie importanta adusa de acest studiu este demonstrarea eficacitatii administrarii unui ulei de cannabis cu formula fara THC si impuritati, conform normelor in vigoare, pentru a controla efectele determinate de statusul electric in somn, respectiv tulburarea de concentrare si atentie, tulburarile de invatare si afazia asociate statusului epileptic electric in somn. Utilizarea CBD OIL este o noutate in neurologia pediatrica dat fiind faptul ca pana in prezent au fost efectuate doar studii pe canabinoizi de sinteza. Canabinoizii si în special uleiurile de cannabis sunt de mare interes în ultimii ani in medicina, despre eficacitatea si siguranta utilizarii acestora in afectiunile neuropsihiatrice existand idei controversate, inca incomplet demonstrate. Chiar daca există dovezi care sugerează beneficiile canabinoizilor pentru anumite afecțiuni neuropsihiatrice, consider importanta corectarea suplimentara a determina modul adecvat de titrare a substantei.

Rezultatele recente sugerează beneficiile aderării la un regim terapeutic compus din VPA+ETH+CBD pentru tratamentul pacienților neuropediatrici diagnosticați cu encefalopatie epileptică asociată statusului epileptic electric în somn. Pe baza experienței personale acumulate în decursul ultimilor 10 ani, recomand cu convingere adoptarea acestei combinații terapeutice ca tratament de primă linie, imediat după stabilirea diagnosticului. Din rezultatele cercetării personale propun urmatorul algoritm de diagnostic si tratament al ESES.





Cred că valoarea principală a acestei lucrări rezidă în propunerea unei scheme terapeutice stabilite, care oferă potențialul de a preveni declinul cognitiv ireversibil și debilitant pentru copii, comparativ cu alte abordări terapeutice.

Având în vedere rezultatele studiului consider oportuna efectuarea unei lucrări de cercetare mai ample, care să fie bazată pe rezultatele prezentate mai sus.

## Bibliografie

1. Nilika Shah Singhal, Joseph E. Sullivan, "Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions", *International Scholarly Research Notices*, vol. 2014, Article ID 619079, 6 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/619079>
2. Fernandez IS, Chapman KE, Peters JM, et al. The tower of Babel: Survey on concepts and terminology in electrical status epilepticus in sleep and continuous spikes and waves during sleep in North America. *Epilepsia*. 2013;54(4):741-750.
3. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Archives of Neurology*. 1971;24(3):242–252.
4. Loddenkemper T, Fernández IS, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2011;28(2):154–164.
5. Eksioglu YZ, Tas E, Takeoka M, et al. Clinical presentation and acute treatment of electrical status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes. *Neurology*. 2009;72 abstract no. A434.
6. Morikawa T, Seino M, Watanabe Y, Watanabe M, Yagi K. Clinical relevance of continuous spike-waves during slow wave sleep. In: Manelis S, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE, editors. *Advances in Epileptology*. New York, NY, USA: Raven Press; 1989. pp. 359–3363.
7. Bureau M. Outstanding cases of CSWS and LKS: analysis of the data sheets provided by the participants. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep: Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions*. London, UK: John Libbey; 1995. pp. 213–216.
8. Inutsuka M, Kobayashi K, Oka M, Hattori J, Ohtsuka Y. Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders. *Brain and Development*. 2006;28(5):281–286.

9. Ohtsuka Y, Tanaka A, Kobayashi K, et al. Childhood-onset epilepsy associated with polymicrogyria. *Brain and Development*. 2002;24(8):758–765.
10. Van Hirtum-Das M, Licht EA, Koh S, Wu JY, Shields WD, Sankar R. Children with ESES: variability in the syndrome. *Epilepsy Research*. 2006;70(supplement 1):S248–S258.
11. Bureau M. ‘Continuous spikes and waves during slow sleep’ (CSWS): definition of the syndrome. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep: Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions*. London, UK: John Libbey; 1995. pp. 17–26.
12. Montenegro MA, Guerreiro MM, Caldas J, Guerreiro CA, Cendes F. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter Brazilian prospective study of 90 patients. *Epilepsy Res*. 2007;74(2-3):98-104.
13. Tassinari CA, Bureau M, Dravet C, et al. Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep—otherwise described as ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep) In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 2nd edition. London, UK: John Libbey; 1992. pp. 245–256.
14. Morikawa T, Seino M, Watanabe M. Long-term outcome of CSWS syndrome. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep: Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions*. London, UK: John Libbey; 1995. pp. 27–36.
15. Sarco DP, Takeoka M. Epileptic and epileptiform encephalopathies. *Emedicine*, July 2009, <http://emedicine.medscape.com/article/1179970-overview>.
16. Raha S, Shah U, Udani V. Neurocognitive and neurobehavioral disabilities in epilepsy with Electrical Status Epilepticus in slow sleep (ESES) and related syndromes. *Epilepsy & Behavior*. 2012;25:381–385.
17. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, et al. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(supplement 2):S94–S102.
18. Beenhakker MP, Huguenard JR. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron*. 2009;62(5):612–632.

19. de Negri M, Baglietto MG, Battaglia FM, Gaggero R, Pessagno A, Recanati L. Treatment of electrical status epilepticus by short diazepam (DZP) cycles after DZP rectal bolus test. *Brain and Development*. 1995;17(5):330–333.
20. de Negri M. Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view? *Brain and Development*. 1997;19(7):447–451.
21. Rousselle C, Revol M. Relations between cognitive functions and continuous spikes and waves during slow sleep. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep: Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions*. London, UK: John Libbey; 1995. pp. 123–133.
22. Tassinari CA, Cantalupo G, Rios-Pohl L, et al. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "The Penelope syndrome." *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 7:4-8.
23. Nickels K, Wirrell E. Electrical status epilepticus in sleep. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15(2):50-60.
24. Ng YT, Collins SD. Clobazam. *Neurotherapeutics*. 2007;4(1):138-144.
25. Wheless JW, Isojarvi J, Lee D, Drummond R, Benbadis SR. Clobazam is efficacious for patients across the spectrum of disease severity of Lennox-Gastaut syndrome: post hoc analyses of clinical trial results by seizure type and epilepsy syndrome classification. *Epilepsy & Behavior*. 2018;87:49-54.
26. Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(5):371-382.
27. Panayiotopoulos CP. Absence epilepsies. In: *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005.
28. Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of lamotrigine on EEG discharges in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand*. 1999;100(2):74-78.
29. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):790-799.
30. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(26):9861-9866.

31. Van den Munckhof B, van Dee V, Sagi L, Caraballo RH, Veggiotti P, Liukkonen E, et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia*. 2015;56(11):1738-1746.
32. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011-2020.
33. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-1096.
34. Van Hirtum-Das M, Licht EA, Koh S, et al. Children with ESES: variability in the syndrome. *Epilepsy Res*. 2006;70 Suppl 1:S248-258.
35. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02211>.
36. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, Silvestrini M. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018 Nov;78(17):1791-1804. doi: 10.1007/s40265-018-0992-5. PMID: 30390221.

## LISTA DE ABREVIERI

ADD= attention deficit disorder, tulburare de deficit de atentie

AE= antiepileptic

ANM= Asociatia Nationala a Medicamentului

CBD= cannabidiol

CBZ= clobazam

CVU= complexe varf-unda

DEXA= dexametazona

EEG= electroencefalograma

ESES= encefalopatia asociata statusului electric in somn

ETH= ethosuximida

LTG= lamotrigina

MS= Ministerul Sanatatii



## CERTIFICATE OF ANALYSIS

No.: 01/06.12.2021

**Issued to** S.C. CanX CBD S.R.L.  
**Sample received** 06.12.2021  
**Sample details** 10% CBD oil, Full spectrum decarboxylate, THC Free, Hemp seed oil, Production date: 06.12.2021.  
**Sample batch** 097C10  
**Sample type** CBD Oil  
**Sample delivery** -  
**Sample packing** Bottle  
**Sample size** 10 mL  
**Appearance** Dark brown oil  
**Odour** Characteristic  
**Analysis date** 06.12.2021  
**Method** PS-CC-05  
**Instrument** GC-FID

### CANNABINOID PROFILE

Cannabinoid	% w/w	
Cannabidiol (CBD)	10,27	
$\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC)	ND	
Cannabidivarin (CBDV)	0,13	
Cannabichromene (CBC)	ND	
Cannabigerol (CBG)	0,92	
Cannabinol (CBN)	0,37	

Abbreviations: % w/w = weight percent; LOQ = Limit of quantitation (0.1% w/w); LOD = Limit of detection (0.05% w/w); ND = not detected; n/a = not available.

The results apply only to the tested samples. Any reproduction of this document without permission from CanX CBD S.R.L. is forbidden.

Performed: 06.12.2021  
MENGHIERES GABRIEL

Verified:  
06.12.2021  
OVARASU COM STAN NINA



CanX CBD  
Azurului Street  
Balciu, Iași 707306  
Romania

Phone: +40768225990  
Email: info@canxcbd.com  
Web: canxcbd.com

Code: FA8-PS-CC-005/01

Valid from: 06.09.2021

Anexa 1 Formula CBD NaturHemp, produs pentru NaturWay de catre SC CanX SRL