jak pro obor dětské neurologie, tak i pro obor neurologie. V rámci oboru dětské neurologie byla schválená centra: FN Motol, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Brno, FN Ostrava a FN Plzeň. Pro obor neurologie byla schválena centra: FN Motol, FN u sv. Anny, FN Ostrava, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Plzeň, Ústřední vojenská nemocnice a Nemocnice Na Homolce. Existuje i návrh dalších center pro předpis fenfluraminu (tyto však zatím nejsou oficiálně schválena).

Je k dispozici evropská studie, která hodnotí efekt fenfluraminu u pacientů s DS v rámci programu časného přístupu (early access programme). Do této studie bylo zařazeno celkem 149 pacientů, z toho 24 dospělých (věk > 18 let). V rámci této studie více než polovina pacientů vykazovala významné (> 75 %) snížení epileptických záchvatů. Vzhledem k významnému efektu fenfluraminu byla u více než poloviny pacientů redukována komedikace ASM. K oběma popisovaným změnám došlo jak u dětských pacientů, tak i u dospělých. Jak jsme již zmiňovali v úvodu této kapitoly, pro hodnocení efektivity jednotlivých léků u DS je důležitý rovněž jejich vliv na ostatní charakteristiky pacientů (exekutivní funkce, poruchy chování). Autoři použili k hodnocení těchto proměnných škálu „Clinical Global Impression Scale", hodnotící 3 proměnné: (1) tíži onemocnění, (2) celkové zlepšení, (3) index efektivity. U 61,5 % pacientů došlo k velmi významnému nebo významnému zlepšení. Toto zlepšení bylo přítomno napříč všemi věkovými skupinami, tj. i u dospělých nemocných (Guerrini et al., 2022).

## Kanabidiol (Epidyolex)

V posledních několika letech se výrazně zvyšuje zájem o léčebné účinky konopí. Konopí obsahuje velké množství potenciálně účinných látek (v literatuře uváděn počet větší než 500). Z lékařského hlediska jsou nejznámější tetrahydrocannabinol (THC) a kanabidiol (CBD). Tetrahydrocannabinol je zodpovědný za psychoaktivní vlastnosti konopí. Kanabidiolu jsou připisovány protizánětlivé, antiemetické, antipsychotické a protizáchvatové vlastnosti. Epidyolex obsahuje více než 98 % CBD. Protizáchvatový účinek CBD není jednoznačně vysvětlen, pravděpodobně ovlivňuje neuronální excitabilitu prostřednictvím inhibice transportu adenosinu a působením na uvolňování glutamátu modulací intra- a extracelulárních cest kalcia (Arzimanoglou et al., 2020; Gray et Whalley, 2020).

Epidyolex je indikován nejen v léčbě DS, ale rovněž k léčbě záchvatů u pacientů s LGS a u tuberózní sklerózy. Je možné ho podávat jako adjuvantní terapii u pacientů starších 2 let. V indikaci DS a LGS má být podáván současně s clobazamem. Je doporučena udržovací dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den, tato může být zvýšena individuálně až do maximální dávky 20 mg/kg tělesné hmotnosti/den (terapie DS a LGS) a 25 mg/kg tělesné hmotnosti/den (terapie tuberózní sklerózy) (Lattanzi et al., 2021). Jeho předepisování je rovněž vázáno na centra, jedná se o totožná centra jako pro předpis fenfluraminu.

Pokud se zaměříme na vliv Epidyolexu na frekvenci záchvatů, máme dostupná data u 152 dětí a dospělých léčených s DS nebo LGS (58 DS, 94 LGS). Tato data byla, stejně jako u fenfluraminu, získána v rámci programu časného přístupu (early access programme). Čtvrtina pacientů (28 %) ukončila užívání Epidyolexu z důvodu nežádoucích účinků. Po 12 týdnech užívání bylo dosaženo 50% redukce u nejvíce omezujících typů záchvatů (většinou se jednalo o motorické záchvaty) a 44% redukce všech epileptických záchvatů (Laux et al., 2019).

## Závěr

Dravetové syndrom představuje geneticky podmíněné vzácné onemocnění rozvíjející se od časného dětství. Jedná se o onemocnění komplexní, které se projevuje nejen farmakorezistentní epilepsií, ale i postupným postižením kognitivních, motorických a autonomních funkcí s mentální disabilitou, poruchami chování, zhoršující se mobilitou a rizikem poruch srdečního rytmu. Onemocnění vede k závažnému narušení schopnosti pacientů fungovat v běžných denních aktivitách s pozvolnou progresí. Bez péče druhých osob se pacienti s DS neobjedou. Vzhledem k tomu, že se možnosti farmakoterapie rozšířily (stiripentol [Diacomit], fenfluramin [Fintepla] a CBD [Epidyolex]), je důležité na diagnózu DS pomýšlet a při klinickém podezření doplnit genetické vyšetření. U pacientů s potvrzeným DS může vést dosažení lepší kontroly záchvatů ke zlepšení mentálního stavu pacienta (obnovení sociálního kontaktu projevování radosti, zlepšení řeči), zmírnění progrese motorických poruch, snížení rizika úmrtí, pádu, poranění, redukci potřeby volání záchranné služby, hospitalizace, a tedy ke snížení zátěže zdravotního systému. V neposlední řadě dojde ke zlepšení kvality života celé rodiny.

## LITERATURA

1. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia*. 2017;58(11):1807-1816. doi:10.1111/epi.13889.
2. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022;63(7):1761-1777. doi:10.1111/epi.17274.
3. Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, et al. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*. 2022;7(1):11-26. doi:10.1002/epi4.12569.
4. Sullivan J, Wirrell EC. Dravet Syndrome as an Example of Precision Medicine in Epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2023;23(1):4-7. doi:10.1177/15357597221106281.
5. Brown A, Arpone M, Schneider AL, et al. Cognitive, behavioral, and social functioning in children and adults with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2020;112:107319. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107319.
6. Aljaafari D, Fasano A, Nascimento FA, et al. Adult motor phenotype differentiates Dravet syndrome from Lennox-Gastaut syndrome and links SCN1A to early onset parkinsonian features. *Epilepsia*. 2017;58(3):e44-e48. doi:10.1111/epi.13692.
7. Fasano A, Borlot F, Lang AE, et al. Antecollis and levodopa-responsive parkinsonism are late features of Dravet syndrome. *Neurology*. 2014;82(24):2250-2251. doi:10.1212/WNL.0000000000000521.
8. Selvarajah A, Zulfiqar-Ali Q, Marques P, et al. A systematic review of adults with Dravet syndrome. *Seizure*. 2021;87:39-45. doi:10.1016/j.seizure.2021. 02. 025.
9. Frasier CR, Zhang H, Offord J, et al. Channelopathy as a SUDEP Biomarker in Dravet Syndrome Patient-Derived Cardiac Myocytes. *Stem Cell Reports*. 2018;11(3):626-634. doi:10.1016/j.stemcr.2018. 07. 012.
10. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, et al. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(1):63-72. doi:10.1111/dmcn.13591.
11. Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, et al. Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia*. 2019;60 Suppl 3:S39-S48. doi:10.1111/epi.16334.
12. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs*. 2022;36(3):217-237. doi:10.1007/s40263-022-00898-1.
13. Wu J, Zhang L, Zhou X, et al. Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:980937. doi:10.3389/fphar.2022.980937.