

protrahovaných záchvatů a epileptických států u pacientů se DS (Thanh et al., 2002). Tento efekt byl pozorován i v souboru 131 pacientů mladších 2 let, kdy kromě statisticky významného snížení frekvence tonicko-klonických záchvatů delších 5 minut došlo také k vymizení epileptického statu (trvání > 30 minut) v 55 % případů (Chiron et al., 2023). Efekt léčby stiripentolem přetrvává do dospělosti, zejména pokud byla léčba kombinací valproát + klobazam + stiripentol zahájena již v dětském věku (Chiron et al., 2018). Stiripentol působí jako pozitivní alosterický modulátor GABA-A receptorů, ale na jiném místě než benzodiazepiny, z čehož plyne jejich aditivní efekt. Navíc stiripentol zvyšuje plazmatickou koncentraci klobazamu i norklobazamu cestou inhibice CYP enzymů. Dále blokuje napětově řízené sodíkové a kalciové kanály a inhibuje laktát dehydrogenázu (Bacq et al., 2024). Startovací dávka je 20 mg/kg/den, maximum 50 mg/kg/den, navyšování by mělo proběhnout po týdnech. U adolescentů a dospělých obvykle stačí 20–25 mg/kg/den. Podává se 2–3× denně, měl by se podávat s jídlem, ale nikoliv s mléčnými výrobky či džusy. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou somnolence a pokles apetitu, je nutné kontrolovat i počet leukocytů. Stiripentol zvyšuje plazmatickou hladinu klobazamu i valporátu, a proto může být nutné snížení jejich dávek (Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022).

Fenluramin

Fenfluramin je pro léčbu syndromu Dravetové v EU dostupný od r. 2020. Ovlivňuje serotoninergní dráhy v mozku. Studie na vysoce farmakorezistentních pacientech ukázala významnou redukci (38–68 % vs. 5–12 % u placeba) počtu konvulzivních záchvatů, prodloužení intervalu mezi záchvaty a celkové zlepšení stavu pacientů. Asi u 50 % pacientů se po zavedení léčby fenfluraminem daří vysadit některý z již podávaných protizáchvatových léků. Startovací dávka je 0,2 mg/kg/den, v kombinaci se stiripentolem maximum 0,4 mg/kg/den, max. 17 mg/den a 0,7 mg/kg/den, max. 26 mg/den bez stiripentolu (Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022). Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únava a pokles apetitu. Každý pacient musí před zahájením léčby absolvovat

echokardiografické vyšetření, aby se stanovil výchozí stav srdečních chlopní. Echokardiografické monitorování se má provádět každých šest měsíců během prvních dvou let léčby a poté jednou za rok. Nežádoucí účinky na srdeční chlopně u DS nebyly před uvedením na trh reportovány. Dle aktuálního Souhrnu údajů o přípravku Fintepla byla během postmarketingového sledování hlášena plicní arteriální hypertenze u dítěte spojená s fenfluraminem (v dávce 10,12 mg/den) podávaným k léčbě syndromu Dravetové. Pacient fenfluramin vysadil a nežádoucí účinek po vysazení vymizel.

Kanabidiol

Vysoce purifikovaný lékařský kanabidiol je indikovaný k léčbě syndromu Dravetové a Lennoxova-Gastautova syndromu v komedikaci s klobazamem u dětí nad dva roky. Efekt dlouhodobé terapie kanabinoidy na vývoj mozku a chování je zatím nejasný. Mechanismus účinku se od ostatních protizáchvatových léků liší. Moduluje intracelulární kalcium a inhibuje vychytávání adenosinu. V proběhlé studii na farmakorezistentní skupině pacientů se DS byla redukce záchvatů výraznější u pacientů léčených současně i klobazamem; proto výše uvedená indikační omezení. Kanabidiol také zlepšil celkový stav pacientů (hodnocený pomocí Caregiver Global Impression of Change) a zvýšil počet bezzáchvatových dnů. Startovací dávka je 5 mg/kg/den ve dvou dávkách, udržovací dávka 10 mg/kg/den, maximum 20 mg/kg/den, navyšování o 5 mg/kg/den by mělo proběhnout vždy po 1 týdnu. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou somnolence, únava, průjem a pokles apetitu. Je nutné sledovat hladinu klobazamu a jeho metabolitu a případně snížit dávku (Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022).

Topiramát

Topiramát je širokospektrý protizáchvatový lék, jehož mechanismus účinku není přesně znám, předpokládá se vliv na napětově řízené sodíkové a kalciové kanály, posílení GABAergní inhibice, potlačení glutamát zprostředkované neurotransmise (inhibicí AMPA a kainátových receptorů) a snížení aktivity karboanhydrázy. Startovací dávka je 1–2 mg/kg/den ve dvou dávkách, udržovací dávka 5–10 mg/kg/den. Pomalá titrace sníží

nežádoucí účinky, kterými jsou somnolence, únava, vertigo, nechutenství. Může vést ke zhoršení řeči, hypertermii a oligohidróze a výskytu ledvinných kamenů. Ačkoliv není v mezinárodních doporučeních v první ani druhé linii léčby, je přesto jedním z pěti nejčastěji předepisovaných léků u DS v Německu a v USA je podáván stejně často jako stiripentol (Dravet et Guerrini, 2023).

Léčba komorbidit

Vzhledem ke komplexní povaze syndromu Dravetové to nejsou jen záchvaty, které je třeba léčit. Studie Chemaly a spol. (Chemaly et al., 2021) zkoumala ve třech evropských státech, co je opravdu důležité pro pacienty se DS a jejich rodiny. Je to kromě snížení počtu záchvatů také zlepšení chování, komunikace, řeči, spánku, denních aktivit a motorických funkcí.

Mentální deficit se u dětí se DS začne objevovat ve druhém roce života. Obvykle nedochází k regresi, ale postupem času se rozevírají nůžky mezi kalendářním a mentálním věkem dítěte. Ještě než se objeví mentální deficit, jsou již detekovatelné centrální poruchy vizu. Později jsou přítomné problémy s vizuálně-prostorovou orientací (Battaglia et al., 2016).

Porucha pozornosti je u DS velmi častá. Léčba psychostimulancii je možná a hodnocená jako přínosná (Wirrel et al., 2022).

Autismus nebo alespoň autistické rysy jsou u dětí se DS časté. V souboru 41 pacientů ve věku 2–19 let splnilo DSM-25 kritéria pro autismus 25 pacientů. Těžký mentální deficit s sebou nesl těžší autistický fenotyp (Reilly et al., 2023). Včasná detekce psychiatrických komorbidit umožňuje cílenou behaviorální terapii a správné vzdělávání.

Mozečkový syndrom s ataxií a nestabilní chůzí vyžaduje včasnou a trvalou ergoterapii a rehabilitaci. Vhodné jsou léčebné lázeňské pobyty.

Údaje o léčbě poruchy chůze charakteru „croach gait“ levodopou nejsou jednotné, poslední studie devíti pacientů ve věku 6 až 20 let uvádí zlepšení chůze při léčbě levodopou (Suzuki et al., 2024).

Porucha spánku je přítomná až u 70 % dětí (Licheni et al., 2018). Více než polovina pacientů má záchvaty ve spánku. Problémem je usínání i udržení kontinuity spánku, efektivní