

Fenfluramin

MUDr. Ondřej Horák

Centrum pro epilepsie Brno, Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

V následujícím přehledovém článku představujeme fenfluramin – „staro-nový“ lék, v minulosti používaný k léčbě obezity a nyní poměrně nově registrovaný v Evropské unii, USA a Velké Británii jako orphan drug k léčbě epileptických záchvatů asociovaných s Dravetové a Lennox-Gastautovým syndromem, tj. se závažnými a zpravidla ultrarefrakterními epileptickými encefalopatiemi. Mechanismus účinku fenfluraminu je založen na interakci se serotoninovými a sigma-1 receptory, což kromě redukce záchvatové aktivity slibuje pacientům i benefity v oblasti kognice, emocí a behaviorálních projevů. Účinnost a příznivý profil snášenlivosti byly prokázány ve čtyřech randomizovaných studiích fáze III a následně potvrzeny ve dvou navazujících otevřených studiích.

Klíčová slova: Dravetové syndrom, Lennox-Gastautův syndrom, protizáchvatová medikace, účinnost.

Fenfluramine

In the following review article, we introduce fenfluramine – an „old-new“ drug, used in the past for the treatment of obesity and now relatively newly registered in the European Union, the USA and the UK as an orphan drug for the therapy of epileptic seizures associated with Dravet and Lennox-Gastaut syndrome, i.e. with severe and generally ultrarefractory epileptic encephalopathies. The mechanism of action of fenfluramine is based on interaction with serotonergic and sigma-1 receptors, which, in addition to reducing seizure activity, promises to patients cognitive, emotional, and behavioral benefits. Efficacy and a safety profile have been proved in four randomized phase III trials and subsequently confirmed in two follow-up open-label studies.

Key words: Dravet syndrome, Lennox-Gastaut syndrome, antiseizure medication, efficacy.

Úvod

Fenfluramin (FFA) je nový protizáchvatový lék (antiseizure medication; ASM) s duálním mechanismem účinku. Chemicky jde o substituovaný amfetamin (3-trifluoromethyl-N-ethylmetamfetamin), sestávající ze dvou enantiomerů – dexfenfluraminu a levofenfluraminu. Od šedesátých let minulého století byl (samostatně nebo v kombinaci s fenterminem) v dávkách 60–120 mg/den (výjimečně i vyšších) hojně používán v Evropě i USA jako tzv. appetite suppressant k léčbě obezity, v devadesátých letech byl však z trhu stažen pro riziko rozvoje závažného onemocnění

srdečních chlopní a plicní arteriální hypertenze. Na jeho protizáchvatový potenciál upozornily v osmdesátých letech malé observační studie, úspěšně testující FFA u dětí s epilepsií (zejm. fotosenzitivní), v řadě případů později klasifikovanou jako Dravetové syndrom (DS) (Schoonjans et al., 2015). Tato pozorování byla motivací pro realizaci kvalitněji designovaných, resp. randomizovaných, dvojitě zaslepených studií (RCTs), které pak při podstatně nižším dávkování FFA definitivně prokázaly jeho efektivitu i příznivý bezpečnostní profil u pacientů s Dravetové a později i Lennox-Gastautovým syndro-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):315-320

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.049>

Článek přijat redakcí: 23. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2024

MUDr. Ondřej Horák

horak.ondrej@fnbrno.cz