

Tab. 1. Premarketingové studie

studie 1 (1501)	DS (n = 119)	2–18 let	x placebo
studie 2 (1504)	DS (n = 87)	2–19 let (add-on k STP)	x STP
studie 3 (1502)	DS (n = 143)	rozšíření st. 1, sloučená analýza	x placebo
studie 4, část 1	LGS (n = 263)	2–35 let	x placebo
studie 4, část 2 (OLE)	LGS (n = 247)	participanti st. 4, část 1	>1 rok (n = 172)
studie 5 (OLE)	DS (n = 232)	participanti st. 1–3	1–3 roky (medián 37 týdnů)

pozn. OLE = open label extension, DS = Dravetové syndrom, LGS = Lennox-Gastautův syndrom

Design RCTs: 4–6týdenní „baseline“, 2–3týdenní titrační a 12týdenní udržovací fáze

Dávkování FFA: 0,2–0,7 mg/kg/den (max. 26 mg/den) bez STP, resp. 0,4 mg/kg/den (max. 17 mg/den) se STP

Sledované parametry: konvulzivní záchvaty u DS, záchvaty spojené s pády u LGS, bezpečnostní profil

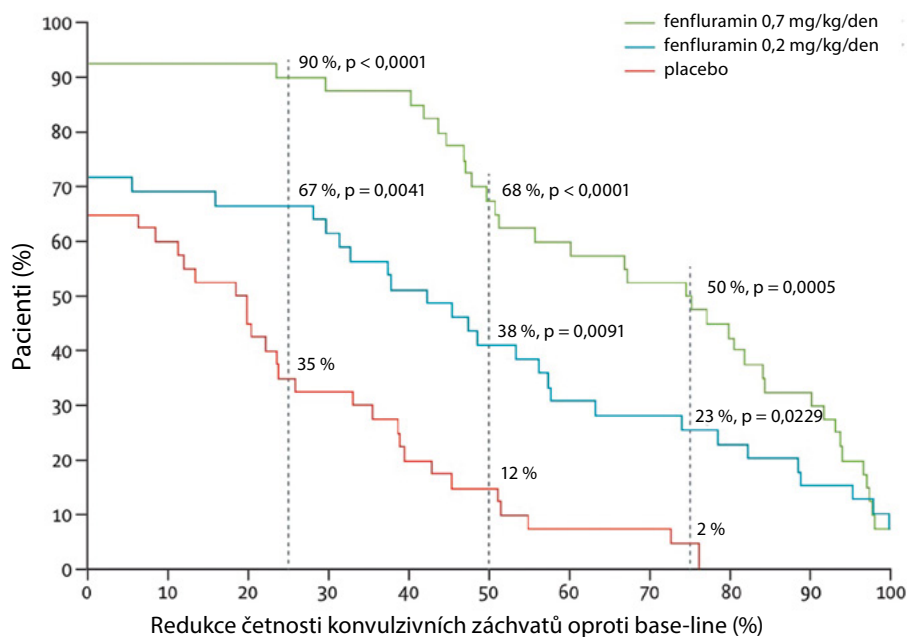
Primární a sekundární cíle: % redukce záchvatů oproti baseline, % respondérů (> 25, 50 a 75% redukce), CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement)

mem (LGS). Od roku 2020 tak FFA jako orphan drug oficiálně rozšířil arzenál ASM pro léčbu DS, a od roku 2022 v USA, resp. 2023 v zemích Evropské Unie a ve Velké Británii také pro LGS. Unikátní mechanismus účinku spočívající v interakci se serotoninovými a sigma-1 receptory přináší pacientům kromě redukce záchvatů i další přísliby – na počtu záchvatů nezávislé zlepšení v oblasti kognitivních funkcí, emocí a behaviorálních projevů a v neposlední řadě také snížení rizika SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy).

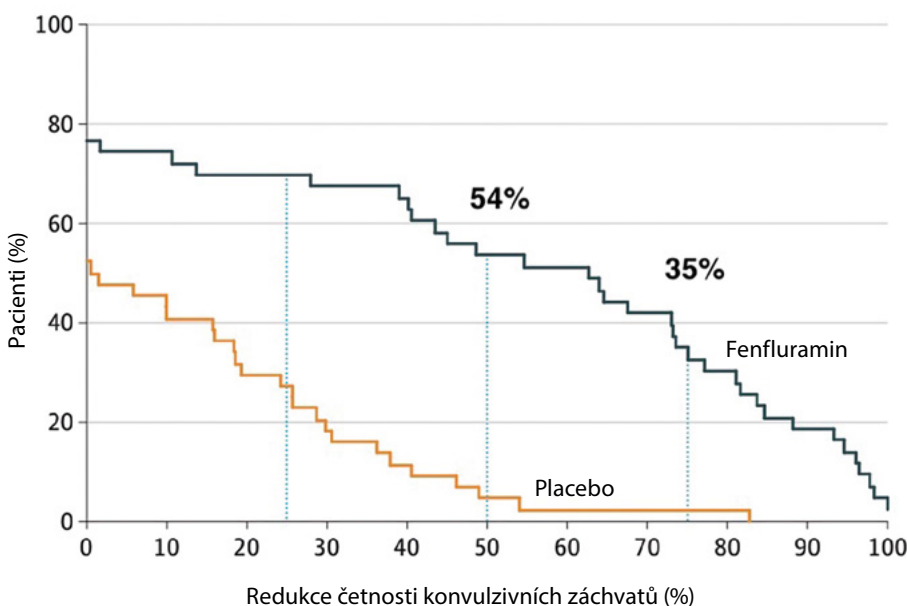
Mechanismus účinku, farmakodynamika

Za hlavní mechanismus účinku, zodpovědný pravděpodobně za protizáchvatové účinky i výše zmíněné benefity v oblasti komorbidit a SUDEP, se považuje duální působení FFA na serotoninových a sigma-1 receptorech, které hrají důležitou roli v udržování rovnováhy mezi excitačními (glutamatergními) a inhibičními (GABA-ergními) neurálními sítěmi v mozku (Martin et al., 2021; Reeder et al., 2021). FFA interaguje minimálně se šesti ze čtrnácti známých subtypů 5-HT (= serotoninových) receptorů, přičemž podstatně častěji jako agonista (5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT3B, 5-HT2C, 5-HT4), méně často jako antagonist (5-HT1A). Nepochybně jde o komplexní interakci, nicméně dle animálních modelů je to právě agonistické působení, které redukuje záchvatovou aktivitu a nejspíše i riziko SUDEP (Sourbron et al., 2017; Hatini et Commons, 2020; Tupal et Faingolg, 2021). Vysokou afinitu má FFA i k sigma-1 receptorům (Martin et al., 2020). Mechanismem tzv. pozitivní modula- ce sigma-1 receptorů, ovlivňujícím druhotně činnost iontových kanálů, NMDA receptorů, receptorů trofických faktorů a řady dalších

Obř. 1. Dravetové syndrom – procento respondérů (> 25, 50 a 75% redukce záchvatů) v závislosti na dávce fenfluraminu oproti placebo (převzato z Lagae et Sullivan et al., 2019)



Obř. 2. Dravetové syndrom – procento respondérů (> 25, 50 a 75% redukce záchvatů) fenfluraminu v dávce 0,4 mg/kg/den v kohortě pacientů léčených stiripentolem (převzato z Nabbout et al., 2020)



pochodů, snižuje FFA excitační glutamatergní signalizaci vedoucí nejen k redukci záchvatové aktivity, ale pravděpodobně i k žádoucím

ovlivnění forických, mnestických a exekutivních funkcí (Martin et al., 2021; Reeder et al., 2021). Další, podpurné mechanismy účinku