

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Dravet sindromas: literatūros apžvalga ir 5 klinikinių atvejų aprašymas

Dravet Syndrome: a Review of the Literature And Five Case Reports

Urtė Andriušaitytė VI kursas, 1 gr.

Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

Asist. dr. Rūta Praninskienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2023-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: urte.andriusaityte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA	3
2. SUMMARY	3
3. ĮVADAS	
3.1. Ligos mechanizmas bei diagnostika	4
3.2. Problemos aktualumas	6
3.3. Darbo tikslas	6
3.4. Darbo uždaviniai	6
4. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA	6
5. REZULTATAI	
5.1. Klinikinis Dravet sindromo aprašymas	8
5.2. Gydymas	10
5.3. Naujos medikamentinio Dravet sindromo gydymo perspektyvos	11
6. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS	15
7. KLINIKINIŲ ATVEJŲ NAGRINĖJIMAS	20
8. IŠVADOS	24
9. PASIŪLYMAI	25
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS	26

SANTRAUKA

Dravet sindromas - reta epilepsinė encefalopatija, dažniausiai nulemta patologinio SCN1A geno mutacijos varianto. Įprastai Dravet sindromas prasideda pirmaisiais gyvenimo metais židininiais motoriniais ar generalizuotais toniniais - kloniniais traukuliais, užsitęsiančiais iki epilepsinės būklės bei provokuojamais padidėjusios kūno temperatūros. 2 - 4 gyvenimo metais Dravet sindromui būdinga progresuojantys kognityvinių funkcijų, judėjimo, miego sutrikimai. Šio darbo tikslas - atlikus literatūros apžvalgą pristatyti dominuojančias kliniškes Dravet sindromo išraiškas, leidžiančias paspartinti sindromo diagnostiką, išanalizuoti naujausias gydymo rekomendacijas bei pateikti penkis, genetiškai patvirtintus Dravet sindromo atvejų pavyzdžius, akcentuojant individualios polifarmakoterapijos svarbą bei svarbiausius kliniškes Dravet sindromo aspektus. Atlikta retrospektyvinė penkių pacientų, šiuo metu gydomų VšĮ Vilniaus universiteto Santaros klinikų Vaikų neurologijos skyriuje, analizė, kuriems Dravet sindromas nustatytas 2010 – 2023 metais. Pacientų kliniškes duomenys palyginti analizuojant dominuojančius traukulių tipus, jų pasireiškes dažnumą, raidos pokyčius bei taikomą gydymo strategiją. Vidutinis amžius, kada nagrinėtiems pacientams prasidėjo traukuliai - 5,4 mėnesiai. Traukuliai pasireiškes nuo 1 iki 12 kartų per mėnesį. Visiems pacientams būdingi tiek židininiai motoriniai, tiek generalizuoti toniniai - kloniniai traukuliai. Elgesio bei kognityviniai sutrikimai būdingi 80 % analizuotų pacientų. Visiems pacientams gydymui skirta individuali dviejų - trijų medikamentų polifarmakoterapija. 60 % pacientų vartojamas stiripentolis, derinyje su valproatais ir/ar klobazamu, 40 % pacientų vartoja levetiracetamą. Kiti pacientai vartoja topiramata, nitrazepamą ir/ar klonazepamą. Apibendrinus, kliniškes pacientų fenotipas atitinka dažniausiai literatūroje aprašomus atvejus, tačiau nagrinėtų pacientų gydymas skiriasi nuo šiuo metu skiriamų naujausių polifarmakoterapinių gydymo schemų. Atsižvelgiant į tai, jog ne visi vaistai nuo epilepsijos yra registruoti ir kompensuojami Lietuvoje, tikslinga apie inovatyvią Dravet sindromo diagnostiką bei gydymą kalbėti daugiau.

Raktažodžiai: Dravet sindromas, epilepsinė encefalopatija, eisenos sutrikimas, psichomotorinė raidos sutrikimas, vaistai nuo epilepsijos.

SUMMARY

Dravet syndrome is a rare form of epilepsy caused by a genetic mutation in the SCN1A gene. It typically manifests in the first year of life with generalized tonic-clonic seizures that can develop into status epilepticus and are frequently triggered by elevated body or environmental temperatures. From ages 2-4, Dravet syndrome is characterized by progressive cognitive, motor, sleep

disturbances. The purpose of this study is to outline the key clinical features of Dravet syndrome to facilitate clinical and genetic diagnosis, review current treatment recommendations, and provide five case examples of genetically confirmed Dravet syndrome. A retrospective analysis of five patients with Dravet syndrome was carried out. The clinical data was compared by examining the dominant seizure type and frequency, seizure-provoking factors, developmental changes, treatment strategies. The average age of onset for seizures was 5.4 months, seizures occurred between 1 and 12 times per month. All patients experienced both focal and generalized tonic-clonic seizures, 80% of patients exhibited developmental impairments. All patients received individualized polypharmacotherapy. Stiripentol (used in combination with valproates or clobazam) was administered to 60% of patients, levetiracetam was used in 40% of cases. Fenfluramine or cannabidiol was not utilized, and no specific diet was implemented. In summary, clinical phenotype of the patients corresponds to the most commonly reported cases in the literature. However, the treatment given to the patients examined in this study still varies from the current recommended polypharmacotherapy treatment regimens. As a result, further investigation into diagnostics and innovative Dravet syndrome treatments in Lithuania is necessary.

Keywords: Antiepileptic drugs, Dravet syndrome, difficulty in walking, epileptic encephalopathy, psychomotor developmental disorder.

ĮVADAS

Dravet sindromas (DS) yra reta ir sunki epilepsinė encefalopatija, laikoma viena sunkiausių genetinių epilepsijos formų. DS pasireiškimo dažnis yra 1 iš 22000 – 40000 pacientų (1). Pirmą kartą 1978 metais sindromą aprašė prancūzų gydytoja Šarlotė Dravet, pastebėjusi, jog anksti prasidėję epilepsijos priepuoliai sutrikdo vaikų raidą (2). Pirmieji klinikiniai sindromo simptomai pasireiškia pirmaisiais gyvenimo metais, dažniausiai 1-20 mėnesių amžiuje. 57 – 74 % pacientų pirmuosius traukulių priepuolius patiria karščiuodami. Net 93 % pacientų traukuliai užsitęsia iki epilepsinės būklės, kiek vėliau pradeda progresuoti kognityvinių funkcijų, kalbos, judesių raidos sutrikimai. Dažniausiai vaiko raidos sutrikimas pastebimas antraisiais – ketvirtaisiais gyvenimo metais (3–5).

Ligos mechanizmas bei diagnostika

Vadovaujantis Tarptautinės lygos prieš epilepsiją (ILAE) paskelbtais privalomais diagnostiniais kriterijais, DS turintiems pacientams būdingi pasikartojantys židiniai motoriniai (kloniniai (hemikloniniai)) febrilūs arba afebrilūs traukuliai, židiniai su abipusiu išplitimu traukuliai ir/arba

generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai. Taip pat, vadovaujantis šiais diagnostiniais kriterijais, minėti traukuliai turėtų prasidėti 1-20 mėnesių amžiuje; ligos eigoje turėtų ryškėti kognityvinių ir motorinių funkcijų sutrikimas. Genetinis ištyrimas nėra privalomas kriterijus, tačiau tai svarbus aspektas, siekiant patvirtinti DS diagnozę ir numatyti gydymui tinkamus vaistus nuo epilepsijos (6). Pagrindiniai požymiai, būdingi DS pradžiai, bei šių požymių pasireiškimo dažnumas apibendrinti 1 paveiksle.

Amžius	Karščiavimas pirmųjų traukulių metu	Pirmųjų traukulių tipas	Raida ligos pradžioje
<ul style="list-style-type: none"> • Nuo 1,5 mėn. • Dažniausiai – 5,7 mėn. • Iki 20,6 mėn. 	<ul style="list-style-type: none"> • Febrilus 55 % • Afebrilus 45 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Toniniai – kloniniai 52 % • Hemikloniniai 35 % • Epilepsinė būklė 34 % • Kiti 13 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Normali 98 % • Atsiliekanti 2 %

1 paveikslas. Pagrindiniai požymiai, būdingi Dravet sindromo pradžiai, bei šių požymių dažnumas. Adaptuota pagal Li ir kt. (7)

Dažniausiai DS nulemia patologinis SCN1A geno variantas, koduojantis natrio kanalų α -1 subvienetą. Geno SCN1A koduojamas α -1 subvienetas (Na_v 1.1) išsidėsto gabaerginiuose neuronuose, kurių veikimo principas remiasi noradrenerginių receptorių aktyvinimu bei dopaminerginių ir serotonerginių receptorių slopinimu. Palaipsniui, pirmaisiais paciento gyvenimo metais, patologinis α -1 subvienetas pakeičia embrioninį natrio kanalų subvienetą Na_v 1.3 (8). Dėl šio pokyčio gabaerginiuose neuronuose sumažėja natrio jonų kiekis, slopinama gabaaminobutirinės rūgšties (GABA) inhibitorinė funkcija, dėl ko sąlygojamas neuronų hiperjaudrumas. Šis pirmaisiais gyvenimo metais vykstantis pokytis sutampa su pirmųjų traukulių pradžia. Ilgainiui paveikiamos ir Purkinjė ląstelės, dėl ko prasideda motorinė disfunkcija, elgesio bei kognityvinės raidos sutrikimai (9). Patologinis SCN1A geno variantas identifikuojamas vidutiniškai 80 - 90 % DS sergančių pacientų, 90 % atvejų šios mutacijos atsiranda *de novo* (10). Vis dėlto, 2022 metų literatūros duomenimis, šiuo metu identifikuota net 12 skirtingų genų, kurie gali būti susiję su DS. Nurodoma, kad išskirtinai retais atvejais DS gali sukelti mutacijos PCDH19, STXBP1, GABRA1, GABARG2, SCN1B, ar SCN2A genuose (8,11).

Problemos aktualumas

DS yra vaistams nuo epilepsijos atsparus sindromas, sergantieji DS turi šešis kartus didesnę mirties riziką, lyginant su bendrąja populiacija, ir daugiau nei 50 % pacientų mirties atvejų įvyksta dėl staigios netikėtos mirties esant epilepsijai (12,13). DS sunku atpažinti po pirmų traukulių normalios raidos kūdikiams. Taip pat sudėtinga parinkti tinkamą gydymą dėl dažnai pasireiškiančių nepageidaujamų vaistų sukeltų reakcijų bei dėl nepakankamo skaičiaus randomizuotų klinikinių tyrimų, įrodančių medikamentų efektyvumą. Taigi, literatūroje įvardijamas vidutinis laikotarpis nuo DS simptomų pradžios iki ligos diagnozės - 4,8 metai (14,15). Svarbu paminėti, kadangi neretai kliniškai ir genetiškai patvirtinta DS diagnozė būna uždelsta, dėl tik vėliau pasireiškiančių tipinių klinikinių požymių, pacientams gali būti skiriami netinkami vaistai, pvz., pacientai gydomi natrio kanalų blokatoriais (lamotriginu, karbamazepinu, okskarbazepinu), kurie DS atveju provokuoja traukulius, turi neigiamos įtakos vaiko raidai ir net gali išprovokuoti epilepsinę būklę (16,17).

Darbo tikslas

Remiantis naujausia mokslinė literatūra pristatyti, kokie yra dažniausi Dravet sindromo klinikiniai požymiai, išanalizuoti naujausias gydymo rekomendacijas bei pateikti penkis, genetiškai patvirtintus Dravet sindromo atvejų pavyzdžius.

Uždaviniai

1. Išanalizuoti naujausioje literatūroje aptariamus klinikinius Dravet sindromo požymius.
2. Atskleisti literatūroje aptiriamas gydymo rekomendacijas bei klinikiniuose tyrimuose analizuojamas gydymo naujoves.
3. Susisteminti penkis klinikinius Dravet sindromų atvejų duomenis, pateikti apibendrintą informaciją apie ligos klinikinę eigą ir gydymą.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Atlikta literatūros apžvalga, naudojantis kompiuterine bibliografinė medicininė duomenų baze „PubMed“ (MEDLINE) ir atrenkant publikacijas, kuriose pateikiami per pastaruosius dešimt metų aprašomi dažniausi klinikiniai Dravet sindromo simptomai arba nurodomos gydymo rekomendacijos ar naujos gydymo perspektyvos. Paieškai pasirinkta ši raktinių žodžių kombinacija anglų kalba: (Dravet syndrome OR severe myoclonic epilepsy of infancy) AND (clinical presentation OR treatment recommendations OR antiepileptic drugs). Naudoti filtrai: anglų kalba, amžiaus kriterijus – vaikai nuo gimimo iki 18 metų, publikacijos data nuo 2013 iki 2023 metų. Nagrinėti šie straipsnių tipai: klinikinė studija ar tyrimas, I – IV fazės klinikinis tyrimas,

palyginamoji studija, kontroliuojamas klinikinis tyrimas, metaanalizė, stebėjimo tyrimas, apžvalga ar sisteminė apžvalga. „Pubmed“ duombazėje identifikuoti 158 straipsniai. Atsirenkant tinkamus straipsnius, atmesti dublikatai bei taikyti šie papildomi atmetimo kriterijai: negauta pilno mokslinio teksto prieiga, nagrinėjami kiti aspektai, atskirai neišskiriamas Dravet sindromas. Įvykdžius atranką, į apžvalgą galutinai buvo įtrauktas 31 straipsnis.

Įtraukimo kriterijai:

1. Mokslinėje publikacijoje tiksliai aprašomi klinikiniai Dravet sindromo požymiai arba Dravet sindromo gydymas.
2. Mokslinė publikacija gali būti iš visų pasaulio šalių.
3. Mokslinės publikacijos išleidimo data tarp 2013 – 2023 metų.
4. Publikacijoje nagrinėjami tiriamieji – vaikai nuo gimimo iki 18 metų amžiaus.
5. Nagrinėjamų mokslinių publikacijų tipas: klinikinė studija ar tyrimas, I – IV fazės klinikinis tyrimas, palyginamoji studija, kontroliuojamas klinikinis tyrimas, metaanalizė, stebėjimo tyrimas, apžvalga ar sisteminė apžvalga.
6. Mokslinė publikacija parašyta anglų kalba.
7. Atvira prieiga prie publikacijos.

Atmetimo kriterijai:

1. Mokslinės publikacijos, kuriose neanalizuojami Dravet sindromo klinikiniai požymiai ar Dravet sindromo gydymas.
2. Mokslinės publikacijos, kurioje analizuojama tik Dravet sindromo diagnostika, ligos mechanizmas ar kiti aspektai, nesusiję su klinika ar gydymu.
3. Mokslinės publikacijos, kuriose atskirai neišskiriamas Dravet sindromas ar pateikiamos rekomendacijos tik specifinei Dravet sindromu sergančių pacientų grupei.
4. Dublikatai.
5. Mokslinės publikacijos senesnės nei 2013 m.
6. Mokslinės publikacijos parašytos ne anglų kalba.
7. Negauta prieiga prie pilno teksto publikacijos.

REZULTATAI

Klinikinis Dravet sindromo aprašymas

Dravet sindromo diagnozavimui itin svarbu gerai žinoti ligos kliniką, kadangi prasidėjus pirmiesiems traukuliams, kūdikio raida dažnai būna normali, magnetinio rezonanso tyrimo rodmenys įprastai būna be pakeitimų, o elektroencefalografijos (EEG) tyrimo rezultatai - nespecifiniai. Žinoma, kad DS prasideda užsitęsusiais vienpusiais arba generalizuotais toniniais - kloniniais traukuliais su ar be temperatūros. 2022 metais atliktoje Li ir bendraautorių publikacijoje, išanalizavus 205 pacientų duomenis, įvardinta, jog būklei progresuojant DS būdingos kelios rūšys epilepsijos priepuolių: generalizuoti toniniai - kloniniai traukuliai (pasireiškiantys 96 % pacientų), mioklonijos (72 % pacientų), židiniai motoriniai priepuoliai su abipusiu išplitimu (72 % pacientų), absansai (58 % pacientų) (7). Labai dažnas traukulių tipas, dažniausiai pacientams pasireiškiantis apie antruosius gyvenimo metus, yra mioklonijos, itin sutrikdančios pacientų kasdienę veiklą.

Dažniausi priepuolius provokuojantys veiksniai: karščiavimas, infekcija, aukšta aplinkos temperatūra, imunizacija, saulės šviesa, fizinis aktyvumas, stiprios teigiamos ar neigiamos emocijos (18). Svarbus Dravet sindromo simptomas yra fotosensitivumas. 2017 metais Verbeek ir bendraautorių atliktame tyrime (n = 53) teigiama fotoparoksizminė reakcija buvo registruota net 42 % pacientų, o elektroencefalogramoje dokumentuotas fotosensitivumas patvirtintas 65 % pacientų (19). To paties tyrimo metu nustatyta, jog šiems pacientams pirmieji priepuoliai pasireiškė jaunesniame amžiuje, ligai progresuojant pacientams buvo būdingi sunkesni raidos sutrikimai bei dažniau dokumentuoti okcipitaliniai epilepsiniai iškrūviai. Atsižvelgiant į šio tyrimo rezultatus, galima teigti, jog teigiama fotoparoksizminė reakcija gali būti svarbus prognostinis veiksnys, sergant Dravet sindromu.

Literatūroje aprašoma, jog pacientams nuo 10 metų traukulių tipas dažnai stabilizuojasi, traukuliai tampa retesni ir trumpesni, tačiau sparčiai progresuoja judėjimo bei raidos sutrikimai, gali pasireikšti progresuojanti ataksija, bradikinezija, asimetriškas rigidiškumas. Tokie rezultatai aptarti 2014 metais atliktame klinikiniame prospektyviniame tyrime, kuriuo buvo siekta detaliai aprašyti Dravet sindromu sergančiųjų kognityvines funkcijas. DS sergantys pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: pirmąją grupę sudarė pacientai nuo 8 iki 10 metų amžiaus, antrąją - nuo 11 iki 16 metų amžiaus. Įvertinus pacientų raidą, nustatyta, jog pirmojoje grupėje pacientai pagal savo kognityvinius gebėjimus nuo chronologinio amžiaus atsiliko 2-3 metais, antrojoje grupėje – 3-6

metais (20). Tame pačiame tyrime atskleista, jog Dravet sindromą turintiems pacientams pasireiškė motoriniai sutrikimai (36 % pacientų), elgesio problemos (46 %) ir autizmo požymiai (33 %). Analizuojant pasireiškiančius tipiškiausius motorinės raidos sutrikimus, progresuojant Dravet sindromui, jie apima šiuos judėjimo funkcijos sutrikimus: ataksiška eisena sulenktais keliais ir plokščia pėda bei koordinacijos sutrikimai. Koordinacijos sutrikimai pasireiškė 71 % pacientų, 50 % iš jų judėjimui reikalingos pagalbinės priemonės (7). 2016 metais Gitiaux ir bendraautorių atliktame retrospektyviniame elektroneuromiografijos tyrimo vertinime dvylikai DS sergančių pacientų buvo registruoti tiek periferinių, tiek centrinių motoneuronų pažeidimai, taip pat, nepriklausomai nuo amžiaus, visiems pacientams buvo būdingi judėjimo sutrikimai. Elektroneuromiografijos radiniai Dravet sindromo atveju atitinka motorinių neuropatijų diagnozės kriterijus ir daugiausia yra susiję su natrio jonų kanalų pokyčiais pradiniuose aksonų segmentuose (21). Tame pačiame Gitiaux atliktame tyrime, vidutiniškai pacientai pradėjo vaikščioti 16 mėnesių amžiaus, visiems pacientams, vyresniems nei šešeri metai, buvo stebimi Dravet sindromui būdingi požymiai: išorinė blauzdikaulio torsija, klubo ir kelio sąnarių ekstenzija, perteklinė pėdos dorzifleksija, plokščiapėdystė. 30 % pacientų buvo būdingi susilpnėję apatinių galūnių sausgyslių ir antkaulio refleksai (21).

Literatūros duomenimis, ankstyvame amžiuje pasireiškiančios elgesio problemos būdingos net 60 % 4 - 11 metų amžiaus pacientams. 2022 metais atliktoje metaanalizėje buvo apibendrintas 21 tyrimas, kuriuose tirta kognityvinė DS sergančių pacientų funkcija. Rezultatai atskleidė, jog dažniausiai tarp DS turinčių pacientų buvo elgesio, hiperaktyvumas ir/ar dėmesio sutrikimai, autizmo spektro sutrikimai, taip pat kalbos raidos, regos - motorinės ir garsinės - motorinės integracijos sutrikimai (22).

Žinoma, jog miego sutrikimai būdingi didžiajai daliai (apie 70 %) Dravet sindromu sergančių pacientų. 2018 metais atliktame tyrime nustatyta, kad 75 % asmenų, turinčių DS, patiria problemų, susijusių su miegu. 35 % pacientų buvo būdingi miego - budrumo sutrikimai, 33 % - kvėpavimo sutrikimai miegant, 39 % pacientų pasireiškė užmigimo sutrikimai ar nemiga. Iš 57 apklaustų asmenų, 39 % vartojo vaistus miego kokybei gerinti, daugiausia – melatoniną (23).

Galiausiai, vertinga paminėti, jog Dravet sindromas yra itin atsparus gydymui vaistais nuo epilepsijos. Apie 10 - 15 % Dravet sindromą turinčių pacientų miršta vaikystėje, dažniausiai dėl staigios mirties nuo epilepsijos (53-61 % mirties atvejų) arba užsitęsios epilepsinės būklės. Staigi mirtis nuo epilepsijos dažniausiai ištinka jaunesnius nei 10 metų amžiaus pacientus (86 %),

vidutiniškai – apie šeštuosius gyvenimo metus (24). Pagrindiniai literatūroje įvardijami staigios mirties nuo epilepsijos rizikos faktoriai yra generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai bei pasikartojančios epilepsinės būklės, todėl visuotinai sutarta, jog gera traukulių trukmės ir pasikartojimo kontrolė sumažina staigios mirties nuo epilepsijos riziką bei pagerina neurokognityvines pacientų išėtis (25,26).

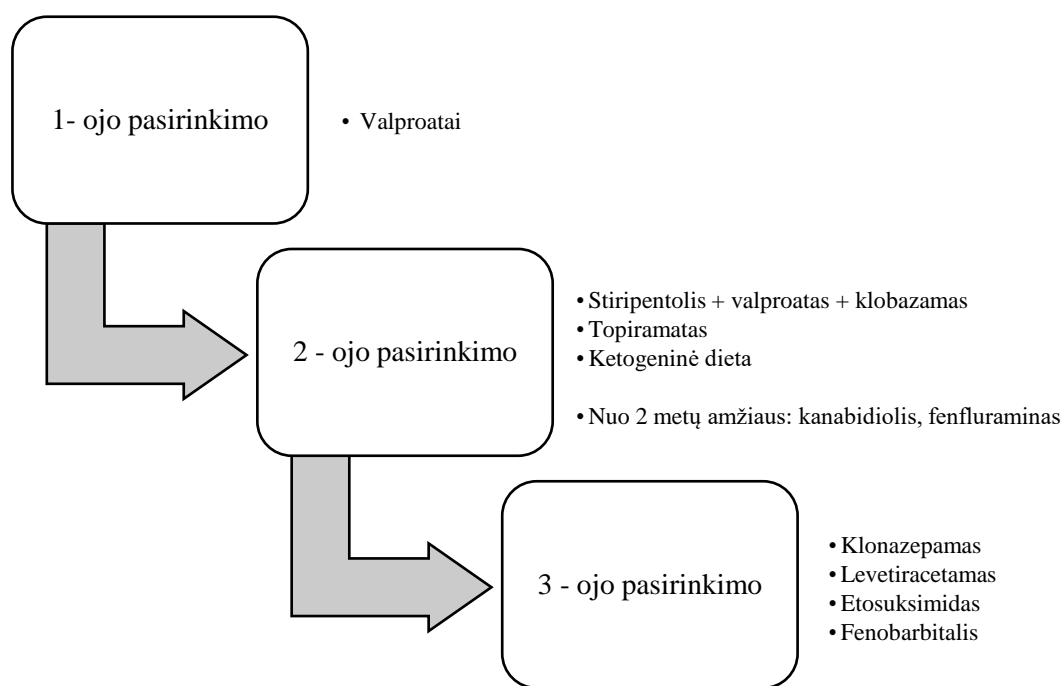
Dravet sindromo gydymas

Šiuo metu, remiantis Europoje 2022 metais pateiktomis rekomendacijomis, pirmo pasirinkimo vaistas DS gydymui išlieka valproinės rūgšties preparatai (VPA), tačiau teigiamas rezultatas taikant VPA monoterapiją pasiekiamas retai. Antro pasirinkimo vaistu laikomas stiripentolis (STR), skiriant jį kartu su VPA ir klobazamu (CLB), po to - topiramatas (TPM) bei ketogeninė dieta (KD). Plačiausiai šiuo metu išnagrinėtas STR poveikis pacientams, sergantiems DS (18). STR mažina traukulių dažnumą veikdamas GABA-A receptorius, taip pat jis reikšmingai didina kartu skiriamo vaisto nuo epilepsijos, klobazamo, plazmos koncentraciją (27). 2003 - 2015 metais atliktame 12 metų trukusiame prospektyviniame stebėsenos tyrime STR generalizuotų toninių - kloninių bei židinių motorinių traukulių pasireiškimą sumažino $\geq 50\%$ atitinkamai 49 % ir 55 % pacientų. Itin reikšminga, jog to paties tyrimo metu nustatyta, jog stiripentolis 41% pacientų $\geq 50\%$ atvejų sumažino epilepsinės būklės pasireiškimą (28). Aptariant kitus pirmojo ir antrojo pasirinkimo vaistus nuo epilepsijos, Brunklaus ir bendraautorių atliktame dvigubai aklame, randomizuotame klinikiniam tyrime (n = 241) VPA mažino traukulių dažnį 51 % , CLB - 34 % , TPM – 28 % pacientų (29,30).

Kaip papildomas, nemedikamentinis gydymo būdas, plačiai tiriama ketogeninės dietos nauda pacientams, sergantiems vaistams atspariomis epilepsijomis, įskaitant ir Dravet sindromą. Pastaraisiais metais atliktų tyrimų duomenimis, ketogeninė dieta sumažino traukulių skaičių $\geq 50\%$ 70 % pacientų, gydant juos 3 mėnesius, bei 60 % pacientų, gydant juos 12 mėnesių (29,30). Dressler ir bendraautorių vykdytame retrospektyviniame tyrime iširta, jog ketogeninės dietos vartojimo rezultatai statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vienu efektyviausiu laikomu stiripentolio, valproatų bei klobazamo derinio ir buvo statistiškai reikšmingai efektyvesnė nei gydymas levetiracetamu (reikšmingesnis 30%; p = 0.037) (31). Reikšminga, jog ketogeninės dietos vartojimas susijęs ir su retesnėmis epilepsinėmis būklėmis, pavyzdžiui, Jan ir bendraautorių atliktame prospektyviniame tyrime atskleista, jog į gydymo schemą įvedus ketogeninę dietą,

gydymo metu epilepsinės būklės nesikartojo nei vienam pacientui. Gydant ketogenine dieta traukulių dažnumas sumažėjo 50-89 % 53 % pacientų bei 90-99 % net 12 % pacientų (36).

Galiausiai, nors kitų epilepsijos sindromų chirurginis gydymas gana plačiai ištirtas, nėra jokių nurodymų dėl chirurginio gydymo rekomendacijų, susijusių su DS sukeliama epilepsinių priepuolių gydymu (33). Šiuo metu prieinami duomenys remiasi 2017 metais Dibué-Adjei bei bendraautorių atlikta 13 - os tyrimų metaanalize, aprašančia 68 Dravet sindromu sergančius pacientus, kuriems buvo implantuotas klajoklio nervo stimulatorius. Gauti rezultatai rodo, jog net 52,9 % pacientų traukulių skaičius sumažėjo ≥ 50 %, o vidutiniškai traukulių skaičius sumažėjo 50,8 %, todėl galima tikėtis, jog atlikus daugiau klinikinių tyrimų chirurginis Dravet sindromo gydymas bus įtrauktas į standartizuotas gydymo rekomendacijas (34). Dabartinės (2022 m.) Europoje patvirtintos Dravet sindromo gydymo rekomendacijos pateikiamos 2 paveiksle.



2 paveikslas. DS gydymo algoritmas, 2022 metai. Modifikuota pagal Cardenal-Muñoz et al. (18)

Naujos medikamentinio Dravet sindromo gydymo perspektyvos

Verta plačiau aptarti du medikamentus nuo epilepsijos – kanabidiolį bei fenfluraminą, kurie DS gydymui tapo prieinami pastaraisiais metais, daugėjant retrospektyvinių klinikinių tyrimų, skirtų šių vaistų efektyvumui įvertinti. Taip pat būtina paminėti trečiosios klinikinės fazės tyrimuose tiriamą cholesterolio 24-hidroksilazės inhibitorių sotiklestatą.

Kanabidiolis (CBD) nuo kitų šiuo metu prieinamų vaistų nuo epilepsijos išsiskiria tiek struktūra, tiek veikimo principu. CBD mažina neuronų hiperjaudrumą, inhibuodamas vaniloido-1 receptorių, taip pat veikia kaip su G baltymu sujungto receptoriaus antagonistas bei adozino reabsorbcijos moduliatorius (35). Pacientams skiriant CBD, svarbu atsižvelgti į jo sąveikas su kitais vaistais nuo epilepsijos, kadangi tai gali provokuoti nepageidaujamas vaistų reakcijas (aprašyta sąveika su CLB, didinant jo metabolitų koncentracijas, bei VPA, didinant kepenų transaminazių koncentracijas) (36). Analizuojant CBD efektyvumą, mažinant epilepsinių priepuolių pasireiškimą, Devinsky ir bendraautorių atliktame randomizuotame klininiame tyrime (n = 120), CBD reikšmingai mažino traukulių dažnį 41 % pacientų, lyginant su 16 % sumažėjimu placebo grupėje. Vidutiniškai, vartojant CBD, traukulių dažnis sumažėjo nuo 12,4 iki 5,9 traukulių per mėnesį, tuo tarpu placebo grupėje - nuo 14,9 iki 14,1 traukulių per mėnesį (37). Atlikti randomizuoti klininiai tyrimai su CBD apibendrinti 1 ir 2 lentelėse.

Fenfluraminas (FF) - serotonerginis vaistas, turintis didelį afiniškumą serotonino (5HT-2A ir 5HT-2C) receptoriams smegenyse. 2019 metais atlikti retrospektyviniai klininiai tyrimai patvirtina FF efektyvumą, gydant DS (38,39). Nabbout ir bendraautorių atliktame klininiame tyrime (n = 67) buvo testuojamos dvi FF dozės - 0,2 ir 0,8 mg/kg/d. Abiejose grupėse gautas teigiamas efektas: 0,2 mg/kg/d gavusių pacientų grupėje į gydymą teigiamai atsakė 41 % pacientų, tuo tarpu 0,8 mg/kg/d grupėje - 70 % pacientų. Didesnės koncentracijos vaisto grupėje 37 % pacientų pašalinis vaisto poveikis pasireiškė valgymo sutrikimais, 5 % - reikšmingu masės sumažėjimu (38).

Naujausi klininiai tyrimai šiuo metu aprašo teigiamą sotiklestato (cholesterolio 24-hidroksilazės inhibitoriaus) poveikį mažinant traukulių skaičių pacientams, sergantiems DS. Sotiklestatas veikia smegenyse mažindamas ekstraląstelinio glutamato koncentraciją, taip mažindamas neuronų hiperjaudrumą ir kylančias elektrines iškrovas (40). Remiantis 2021 metais atliktu preklininės fazės tyrimu, kurio metu buvo tiriamos Scn1a^{+/-} genotipą turinčios pelės, stebėtas teigiamas vaisto efektas (p < 0.04). Tyrimo metu buvo vertinama slenkstinė temperatūra, kurią pasiekus pelėms pasireiškėdavo hipertermijos indukuoti generalizuoti traukuliai. Scn1a^{+/-} kohortoje vidutinė temperatūra, kurią pasiekus tiriamoms pelėms fiksuoti traukuliai, buvo 42.9 ± 0.1°C, palyginus su 42.0 ± 0.4°C temperatūra kontrolinėje grupėje (41). 2022 metais atliktame klininiame II fazės tyrime, kuriame tirti 126 pacientai, sotiklestatas statistiškai reikšmingai mažino traukulių pasireiškimą dažnumą 30,21 % pacientų (p < 0.0008).

Daugėjant potencialiai DS gydymui tinkamų naujų vaistų nuo epilepsijos, svarbu analizuoti tarp pacientų pasireiškiančias nepageidaujamas reakcijas, kadangi tai dažnai lemia, jog pacientai vaisto vartojimą nutraukia, nepaisant jo efektyvumo epilepsijos simptomų gydymui. 2022 metais atliktoje Wu ir bendraautorių metaanalizėje išsamiai aprašomas vaistų nuo epilepsijos saugumas.

Nagrinėjant naujausius DS gydymui patvirtintus ir anksčiau aptartus medikamentus, minėtos metaanalizės duomenimis, tikimybė, jog medikamentai sukels nepageidaujamas reakcijas, išsidėsto tokia tvarka: fenfluraminas (0,832, 95% PI: 0,795–0,869), kanabidiolis (0,825, 95% PI: 0,701–0,950), stiripentolis (0,823, 95% PI: 0,707–0,938), sotiklestatas (0,688, 95% PI: 0,413–0,890), taigi, vyraujančio vieno ar kelių saugesnių medikamentų nėra. Analizuojant vaistų efektyvumą ir apibendrinant tos pačios 2022 metų metaanalizės duomenis, didesnės tikimybės, kad epilepsijos priepuoliai sumažės bent 50 %, tvarka buvo tokia: fenfluraminas (0,715, 95% PI: 0,621–0,808), stiripentolis (0,604, 95% PI: 0,502–0,706), kanabidiolis (0,448, 95% PI: 0,403–0,493) (42).

Atsižvelgiant į dvi aktualiausias problemas – pastaraisiais metais tiriamų vaistų nuo epilepsijos efektyvumą ir saugumą, Remiantis Wu ir bendraautorių atliktos metaanalizės (2022 m.) duomenimis, 1 ir 2 lentelėse apibendrinti naujausi, 2018 – 2023 metais atlikti klinikiniai tyrimai su fenfluraminu, kanabidioliu, sotiklestatu bei stiripentoliu, kuriuose buvo ištirti pacientai nuo 0 iki 18 metų (išimtis – Myers ir bendraautorių atlikta 12 metų trukusi studija, tirianti stiripentolį, kurioje dalyvavusiųjų amžius varijavo nuo 11 mėnesių iki 22 metų). Lentelėse aprašytos tyrimų charakteristikos, geras efektas mažinant traukulių skaičių bei nurodytos konkrečios šių vaistų sukeltos nepageidaujamos reakcijos.

1 lentelė. 2018 – 2023 metais atliktų klinikinių tyrimų su fenfluraminu, kanabidioliu, stiripentoliu bei sotiklestatu charakteristikų lentelė. Adaptuota remiantis Wu ir kt. (42)

Autorius (metai)	Vaistas	Tyrimo tipas	Tyrimo imtis
Nabbout ir kt. (2020)	Fenfluraminas	Randomizuotas klinikinis tyrimas	87
Sullivan ir kt. (2020)	Fenfluraminas	Atviras klinikinis tyrimas	232
Bishop ir kt. (2021)	Fenfluraminas	Atviras klinikinis tyrimas	58
Devinsky ir kt. (2018)	Kanabidiolis	Atviras klinikinis tyrimas	264
Miller ir kt. (2020)	Kanabidiolis	Randomizuotas klinikinis tyrimas	199
Scheffer ir kt. (2021)	Kanabidiolis	Atviras klinikinis tyrimas	315
Myers ir kt. (2018)	Stiripentolis	Prospektyvinis stebėsenos tyrimas (trukmė – 12 metų)	41
Hahn et al. (2021)	Sotiklestatas	Randomizuotas II fazės klinikinis tyrimas	51

2 lentelė. 2018 – 2023 metais atliktų naujausių klinikinių tyrimų su fenfluraminu, kanabidioliu, stiripentoliu bei sotiklestatu rezultatų lentelė. Adaptuota remiantis Wu ir kt. (42)

Autorius (metai)	Vaistas	Kiti vartoti VNE	Poveikis traukulių pasireiškimui	Nepageidaujami reiškiniai
Nabbout ir kt. (2020 m.) (38)	FF	CLB, LVT, STP, VPA, TPM	Traukulių skaičius sumažėjo $\geq 50\%$ 54 % pacientų ($P < 0,001$), vartojusių FF (0,4 mg/kg/d). Placebo grupėje kliniškai reikšmingas rezultatas stebėtas 5 % pacientų ($P < 0,001$).	Sumažėjęs apetitas (44 %), nuovargis (26 %), viduriavimas (23 %), karščiavimas (26 %). Dėl nepageidaujamų reiškinų gydymą nutraukė 4,7 % pacientų.
Sullivan ir kt. (2020 m.) (43)	FF	CLB, LVT, STP, VPA, TPM	FF reikšmingai mažino epilepsinių traukulių skaičių 66,8 % pacientų. $> 40\%$ pacientų patyrė $\geq 75\%$ priepuolių skaičiaus mažėjimą.	Karščiavimas (21,6 %), nosiaryklės uždegimas (19,4 %), sumažėjęs apetitas (15,9 %). Dėl nepageidaujamų reiškinų gydymą nutraukė 0,4 % pacientų.
Bishop ir kt. (2021 m.) (44)	FF	CLB, TPM, LVT, VPA, TPM	FF mažino traukulių skaičių $\geq 50\%$ 78 % tirtų pacientų; 50 % iš šių pacientų pasiekė $\geq 75\%$ traukulių skaičiaus sumažėjimą, lyginant su pradiniu traukulių skaičiumi per mėnesį.	Tyrime nepageidaujamos vaisto reakcijos nebuvo aprašytos.
Devinsky ir kt. (2019 m.) (45)	CBD	CLB, STP, LVT, VPA, TPM	Vartojant CBD, priepuolių skaičius per mėnesį sumažėjo 37,5 % (vidutiniškai priepuolių sumažėjo nuo 12,4 iki 7,5).	Dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai: viduriavimas (35 %), karščiavimas (27 %), sumažėjęs apetitas (25 %), mieguistumas (25 %). 19 tyrimo dalyvių dėl nepageidaujamų reiškinų nutraukė gydymą. Dažniausios nutraukimo priežastys: kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas (3,8 %), kepenų funkcijos sutrikimas (1,1 %).
Miller ir kt. (2020 m.) (46)	CBD	CLB, LVT, STP, VPA, TPM	CBD, skiriant jį 10 mg/kg/d koncentracija, mažino traukulių pasireiškimą $\geq 50\%$ 48,7 % pacientų, o skiriant 20 mg/kg/d - 45,7 % pacientų. Tai statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo rezultato placebo grupėje ($P = 0,03$ ir $P = 0,007$ atitinkamai 10 mg/kg/d ir 20 mg/kg/d CBD grupėse).	Nepageidaujamos reakcijos į gydymą mažesnės koncentracijos CBD grupėje pasireiškė 88 % pacientų, didesnės koncentracijos CBD grupėje - 90 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios bent 10 % pacientų: sumažėjęs apetitas, diarėja, pireksija, somnolencija, nuovargis.

Scheffer ir kt. (2021 m.) (47)	CBD	CLB, STP, LVT, VPA, TPM	Vartojant CBD, vidutiniškai traukulių skaičius sumažėjo 45 %. Toks pokytis išliko pastovus kiekvieno 12 savaičių intervalo metu iki 156 savaičių.	Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 97 % pacientų (lengvos 23 %, vidutinės 50 %, sunkios 25 %). Dažniausiai pasireiškė viduriavimas (43 %), karščiavimas (39 %), sumažėjęs apetitas (31 %) ir mieguistumas (28 %). Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 9 % pacientų.
Myers ir kt. (2018 m.) (28)	STR	CLB, LVT, VPA, TPM	Vartojant STR, generalizuotų toninių - kloninių traukulių skaičius ≥ 50 % sumažėjo 49 %, židinių – 55 % pacientų. STR 41 % pacientų ≥ 50 % atvejų sumažino epilepsinės būklės pasireiškimą.	Svorio kritimas (49 %), mieguistumas (34 %), elgesio pokyčiai (22 %), neutropenija (12 %), nemiga (10 %). Iš viso nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 73 % pacientų. Tyrimo metu, 24 % pacientų dėl nepageidaujamų reiškinų gydymą stiripentoliu nutraukė.
Hahn et al. (2022 m.) (48)	STK	Nėra duomenų	Vartojant STK, traukulių skaičius sumažėjo ≥ 50 % 30,8 % tiriamųjų. Placebo grupėje nebuvo stebimas traukulių pasireiškimo sumažėjimas.	Tikslių duomenų Dravet sindromui nėra, tačiau dažniau (> 10 %) įvardinti nepageidaujami reiškiniai bendroje Dravet sindromu ar Lennox-Gastaut sindromu sergančiųjų grupėje: kvėpavimo takų infekcija (18,3 %), karščiavimas (15,5 %).

Lentelėje naudojami trumpiniai: FF – fenfluraminas, CBD – kanabidiolis, STR – stiripentolis, STK – sotiklestatas, VPA – valproinė rūgštis; LVT – levitiracetamas; TPM – topiramatas; STP – stiripentolis; CLB – klobazamas, VNE – vaistai nuo epilepsijos.

KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS

Siekiant praktiškai apibūdinti Dravet sindromo klinikinę eigą bei dabartines gydymo tendencijas, taikomas Lietuvoje, susisteminti penkių pacientų (lytis: moteriška, amžius: 2 - 13 metų), kuriems diagnozuotas Dravet sindromas ir genetiškai nustatyta SCN1A geno mutacija. Visi pacientai šiuo metu gydomi VŠĮ Vilniaus universiteto Santaros klinikų Vaikų neurologijos skyriuje.

1 pacientas

Ligos pradžia: pacientui pirmasis hemikloninių traukulių priepuolis prasidėjo 11 mėn. amžiaus.

Tuo metu pacientas buvo hospitalizuotas dėl epilepsinės būklės, užsitęsiosios 30 min.

Hospitalizacijos metu atlikus elektroencefalogramą (EEG), magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) pataloginių pakitimų neužfiksuota. Skirtas gydymas fenobarbitaliu 30 mg per parą. Po mėnesio

pacientui traukuliai pasikartojo, užsitęsė 30 minučių: pacientas kupiruotas du kartus skiriant benzodiazepiną midazolamą 2,5 mg/5 ml bukaliai. 14 mėnesių amžiaus pacientas buvo hospitalizuotas trečią kartą dėl pasikartojusio hemikloninių traukulių priepuolio, kuris pasireiškė sukarščiavus po vakcinacijos nuo B tipo meningokokinės infekcijos. Priepuolis truko apie 20 min. Priepuolio pradžioje pacientas buvo sąmoningas, trūkčiojo tik dešinė ranka, vėliau pacientas prarado sąmonę, prasidėjo visos dešinės pusės traukuliai. Tęstas gydymas fenobarbitaliu, taip pat paskirtas levetiracetamas 36 mg/kg/p. 17 mėnesių amžiaus nustatytas patologinis SCN1A geno variantas, patvirtinta Dravet sindromo diagnozė. Priepuoliams kartojantis, gydymas koreguotas palaipsniui didinant LVT dozę iki 115,4 mg/kg/p.

Ligos eiga: šiuo metu (2023 m.) 2 metų amžiaus paciento būklė patenkinama, be ženklesnės dinamikos: 1-5 kartus per mėnesį kartojasi generalizuotų toninių – kloninių (GTK) traukulių priepuoliai, pasireiškia mioklonijos, židininiai motoriniai priepuoliai. Priepuolius provokuoja karščiavimas, fizinis krūvis, sukaitimas žaidimų metu. Atlikus standartinę miego EEG, fiziologiniai miego elementai įprastinio išsidėstymo, pasireiškia židininis epilepsinis aktyvumas su abipusiu išplitimu, kompleksų iškrovos abipus fronto-centraliai su generalizacijos tendencija ir abipus išplitusios pikas-banga kompleksų iškrovos, truncančios iki 1 sekundės.

Raida: išskyrus ekspresyviają kalbą, paciento raida atitinka amžių. Domisi aplinka, tiksliai ima žaislą, emocijos adekvačios. Pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimų nestebima. Vaiko raidos vertinimo DISC metodika rezultatai (pacientas įvertintas 2 metų ir 2 mėnesių amžiaus): smulkioji motorika 93 %, kalbos supratimas 85 %, ekspresyvioji kalba 52 %, stambioji motorika 100 %, girdimasis dėmesys ir atmintis 89 %, regimasis dėmesys ir atmintis 89 %, savarankiškumo įgūdžiai 100 %, socialinė adaptacija 85 %.

Taikomas gydymas: šiuo metu gydymui skiriami levetiracetamas (115,4 mg/kg) ir valproinė rūgštis (skiriama 120 mg du kartus per parą).

2 pacientas

Ligos pradžia: pacientui būnant 3 mėnesių amžiaus, jam prasidėjo polimorfiško pobūdžio epilepsiniai priepuoliai (GTK, židininiai motoriniai, absansai). 6 mėnesių amžiaus nustatytas Dravet sindromas, patvirtinta SCN1A mutacija. Ligos pradžioje atliktame MRT – pakitimų neužfiksuota, atlikus EEG, registruotas lokalus epilepsinis aktyvumas. Pradėtas gydymas levetiracetamu (LVT), priepuoliai suretėjo. Po kelių mėnesių, sumažėjus LVT efektui, pridėtas gydymas valproine rūgštimi, aiškaus efekto nestebėta. Kombinuoto medikamentinio gydymo fone

prieuoliai kartojosi vidutiniškai po kartą per mėnesį. Vyresnė sesuo sirgo sunkiai gydoma epilepsija, mirusi.

Ligos eiga: šiuo metu (2023 m.), nuo 5 metų amžiaus priepuoliai pradėjo dažnėti, kelis mėnesius priepuoliai pasikartodavo kasdien, juos provokuodavo emocijos, nuovargis, karščiavimas, aktyvūs žaidimai. Gydimui paskirtas stiripentolis (1000 mg), palaipsniui nutrauktas LVT. Paskyrus stiripentolį, stebėtas teigiamas efektas, priepuoliai retėjo, tačiau pacientas tapo vangsnis, padidėjo mieguistumas, atsirado vėmimo epizodai. Šiuo metu priepuoliai (GTK ar židininiai motoriniai priepuoliai su apipusiu išplitimu) kartojasi po 4-8 kartus per mėnesį, trunka apie 1 – 2 min., iki epilepsinės būklės neužsitęsia. Atlikus standartinę miego EEG, registruojamas židininis epilepsinis aktyvumas - pavienės pikų iškrovos dešinėje temporaliai, T4-T6 sr. projekcijoje.

Raida: raida atsilieka visose srityse, diagnozuotas specifinis mišrus raidos sutrikimas. Pacientas tiriamas dėl autizmo, išreikšti miego sutrikimai, valgymo sutrikimai, siauras mitybos racionas. Būdingi stereotipiniai savistimuliacijos judesiai. Pusiausvyra nesutrikusi, tačiau pacientas nerangus. Atliktas raidos vertinimas DISC metodika (pacientas įvertintas 5 metų amžiaus): smulkioji motorika 22 %, kalbos supratimas 20 %, ekspresyvioji kalba 18 %, stambioji motorika 22 %, girdimasis dėmesys ir atmintis 20 %, regimasis dėmesys ir atmintis 23 %, savarankiškumas 22 %, socialiniai gebėjimai 25 %. Įvertinta, jog tokie įverčiai atitinka 12 – 13 mėnesių vaiko raidą.

Taikomas gydymas: šiuo metu gydymui skiriami stiripentolis 41,66 mg/kg ir valproinė rūgštis 31,25 mg/kg.

3 pacientas

Ligos pradžia: pirmasis židininis traukulių priepuolis įvyko 5 mėn. amžiaus, karščiavimo metu. Židininį traukulių priepuoliai kartojosi kas savaitę. Atlikus miego EEG, registruota viena bifazė smaila banga Fz srityje. Pradėtas gydymas valproine rūgštimi 30 mg/kg/p. Gydymas nutrauktas po dviejų mėnesių dėl kepenų fermentų (alanino transaminazės, aspartato transaminazės) padidėjimo virš normos ribos. Pradėtas gydymas topiramatu. Gydymo fone po 1-2 kartus per dieną kartojosi nevalingi pečių judesiai, ataksijos epizodai. Genetiškai patvirtinus Dravet sindromo diagnozę, prie topiramato pridėtas stiripentolis, tačiau traukulių priepuoliai vis dar tęsėsi iki epilepsinės būklės (30 min.). Padidintos abiejų medikamentų dozės. Dėl besikartojančių židininį priepuolių, pridėtas gydymas klobazamu (0,5 mg/kg) bei gydymas levetiracetamu, tačiau pastarasis medikamentas nutrauktas nestebint teigiamo efekto bei dėl pasireiškusio vangumo, mieguistumo. Miego EEG

buvo registruotas intermituojantis lokalus epilepsinis aktyvumas, smaili - lėtoji banga CZ, C4, P4, T4, PC srityse ir asinchroniškai T5, P3 be generalizacijos.

Ligos eiga: pacientas konsultuotas 4 metų amžiaus. Šiuo metu traukuliai kartojasi 2-3 kartus per mėnesį, dominuoja kelių rūšių priepuoliai – vienpusiai toniniai – kloniniai ir atoniniai, pastarieji būna ilgesni, iki 10 min., su kvėpavimo funkcijos sutrikimu. Atlikus standartinę miego EEG, registruojamas generalizuotas epilepsinis aktyvumas bei intermituojantis lokalus epilepsinis aktyvumas F-T abipus. Atlikus fotostimuliacijos mėginį, stebimas paroksizminio aktyvumo provokavimas.

Raida: diagnozuotas mišrus specifinis raidos sutrikimas. Ataksiška eiseną, sutrikusi koordinacija. Miego sutrikimai: padidėjęs mieguistumas, būdravimas naktį. Valgymo sutrikimai. Raida įvertinta DISC metodu (pacientas įvertintas 2 metų ir 4 mėnesių amžiaus): smulkioji motorika – 77 %, kalbos supratimas – 73 %, ekspresyvioji kalba – 47 %, stambioji motorika – 67 %, girdimasis dėmesys ir atmintis – 63 %, regimasis dėmesys ir atmintis – 83 %, savarankiškumo įgūdžiai – 73 %, socialinė adaptacija – 73 %.

Taikomas gydymas: šiuo metu gydymui skiriami stiripentolis 81,5 mg/kg, klobazamas 0,8 mg/kg, topiramatas 6,7 mg/kg.

4 pacientas

Ligos pradžia: pacientui nuo 4 mėnesių amžiaus kartodavosi hemikloniniai traukuliai su generalizacija ir užsitęsimu iki epilepsinės būklės. 1 metų amžiaus pasireiškė mioklonijos, kompleksiniai židininiai epilepsijos priepuoliai su daliniu sąmonės sutrikimu, atoniniai priepuoliai. Dravet sindromas patvirtintas nustatius SCN1A mutaciją 8 metų amžiuje. Taikytos įvairios prieštraukulinio gydymo schemos (pacientas gydytas užsienyje, tikslų duomenų apie gydymą nėra), epilepsinė būklė taikant gydymą nesikartojė.

Ligos eiga: šiuo metu pacientas konsultuotas 12 metų amžiaus. Traukuliai kartojasi 4-5 kartus per mėnesį, ypač naktį, miego metu. Priepuoliai praeina savaime per 2 min. Atlikus standartinę EEG, registruojamas židininis epilepsinis aktyvumas. Generalizuotų pakitimų neregistruota. Registruojami nepakankamai susiformavę fiziologiniai miego elementai.

Raida: nuo gimimo sutrikusi psichomotorinė raida, vaikščioti pradėjo 20 mėnesių amžiaus, kalbėti nuo 5 metų. Specifinis judesių raidos sutrikimas, netipinis autizmas. Kalba atskirais žodžiais, frazinės kalbos nėra, dislalija. Akių kontakto nepalaiko. Eiseną nerangi, nepakankama judesių

koordinacija. Dubens organų kontrolė nepakankama, būna enkoprezės epizodų. Ankstesnių tikslių duomenų apie paciento raidos įvertinimą DISC metodu nėra, tačiau įvardinama, jog paciento raida vėlavo nuo ligos pradžios. Taip pat pacientės intelekto koeficientas pagal Wechsler intelekto skalę vaikams įvertintas mažiau 70, o tai atitinka sunkų protinį atsilikimą.

Taikomas gydymas: šiuo metu gydymui skiriami valproinė rūgštis 21,8 mg/kg, levetiracetamas 56,25 mg/kg, klonazepamas 0,05 mg/kg.

5 pacientas

Ligos pradžia: pirmasis generalizuotas toninių – kloninių traukulių priepuolis, užsitęsęs iki epilepsinės būklės, kuri truko apie 40 min., pasireiškė 4 mėnesių amžiaus. Pacientas hospitalizuotas, EEG registruotas epilepsinis aktyvumas abipus F-T. Skirtas gydymas fenobarbitaliu (10 mg), nutrauktas po mėnesio, traukuliams nesikartojant. Priepuoliai pasikartojė po 3 mėn., taip pat tęsėsi iki epilepsinės būklės (40 min.), atnaujintas gydymas fenobarbitaliu (15 mg). Priepuoliams dažnėjant, fenobarbitalis nutrauktas, paskirta valproinė rūgštis (20 mg/kg). Dravet sindromo diagnozė, nustatius SNC1A geno mutaciją, patvirtinta pacientui būnant 11 mėnesių amžiaus. Šeimos anamnezėje epilepsijos nėra.

Ligos eiga: pacientas konsultuotas 2 metų ir 9 mėnesių. Priepuoliai kartojasi kelis kartus per savaitę. Šiuo metu dažniausiai būna generalizuoti toniniai – kloniniai bei židininiai motoriniai traukuliai. Trunka apie 3 minutes, praeina savaime. Atlikus standartinę miego elektroencefalogramą, registruojami fiziologiniai miego elementai, įprastinio išsidėstymo, be pastovesnės asimetrijos. Fiksuojamas intermituojantis lokalus epilepsinis aktyvumas F-T dešinėje.

Raida: diagnozuotas mišrus specifinis raidos sutrikimas. Pacientas palaiko akių kontaktą, domisi aplinka ir bendrauja su aplinkiniais. Kalba pavieniais žodžiais. Vargina miego sutrikimai, kartojasi miego mioklonijos. Eisena nestabili, ataksiška, ramybėje stebimas rankų tremoras. Paciento raida įvertinta DISC metodu (pacientas įvertintas 2 metų ir 7 mėnesių amžiaus): smulkioji motorika – 68 %, kalbos supratimas – 64 %, ekspresyvioji kalba – 61 %, stambioji motorika – 75 %, girdimasis dėmesys ir atmintis – 71 %, regimasis dėmesys ir atmintis – 75 %, savarankiškumo įgūdžiai – 86 %, socialinė adaptacija – 82 %.

Taikomas gydymas: šiuo metu skiriami stiripentolis 46 mg/kg, nitrazepamas 0,185 mg/kg ir valproinė rūgštis 37 mg/kg.

KLINIKINIŲ ATVEJŲ NAGRINĖJIMAS

Vidutinis pacientų amžius, kuomet pasireiškė pirmieji traukuliai – 5,4 mėnesiai (pacientų amžiui svyruojant nuo 3 iki 11 mėnesių). 40 % pacientų pirmieji traukuliai prasidėjo karščiavimo fone. Nei vienam pacientui po pirmųjų traukulių pataloginių pakitimų elektroencefalogramoje nebuvo registruota. Ligos pradžioje, iki paskiriant gydymą medikamentais, visiems pacientams traukuliai tęsdavosi iki epilepsinės būklės. Pradėjus medikamentinį gydymą, traukulių pasireiškimo dažnis buvo nuo 1 - 5 iki 8 - 12 kartų per mėnesį. Ligai progresuojant, visiems pacientams registruoti pakitimai EEG: pavieniai polizidininiai pikas-lėtoji banga kompleksai (100 % pacientų) bei generalizuotas epilepsinis aktyvumas (60 % pacientų) (3 lentelė). Pacientams atlikus galvos magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) ir/ar galvos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimus pakitimų nerasta.

3 lentelė. Nagrinėtų pacientų klinikinės charakteristikos.

Pacientas	1	2	3	4	5
Amžius (2023-05-01)	2 m. 12 mėn.	6 m. 8 mėn.	4 m. 2 mėn.	13 m. 8 mėn.	6 m. 7 mėn.
Priepuolių pradžia	11 mėn.	3 mėn. (karščiavo)	5 mėn. (karščiavo)	4 mėn.	4 mėn.
Amžius, kai diagnozuotas DS	17 mėn.	6 mėn.	16 mėn.	8 metai	11 mėn.
Priepuolių dažnis per mėnesį	1-5 kartai	4-8 kartai	4 kartai	4-5 kartai	8-12 kartų
Priepuolių tipas	GTK, ŽT	GTK, ŽT, absansai, atoniniai - astatiniai	GTK, ŽT	GTK, ŽT, atoniniai - astatiniai	GTK, ŽT
Priepuolių ryšys su karščiavimu ligos eigoje	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip
Epilepsinė būklė anamnezėje	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip
Šeimos anamnezė	Nėra	Sesuo sirgo sunkios formos epilepsija, mirusi	Nėra	Nėra	Nėra

Pokyčiai EEG	Daugiažidininės EI (Fp1-2, F3-7, F8, C3-4 sr.), pikas - banga kompleksai, generalizuotos EI	Pavienės EI dešinėje temporaliai (T4-T6 sr.)	Daugiažidininės EI, pikas - banga kompleksai (F8, T10, T4 ir asinchroniškai CZ, F7, F3, Fz).	Pikas – banga kompleksai deš. hemisferoje (F4, T4, T6, P4, P2 sr.)	Daugiažidininės EI (T3, T9, T5 sr.), generalizuotos EI
---------------------	---	--	--	--	--

Lentelėje naudojami trumpiniai: EI – epilepsinės iškvos, GTK – generalizuoti toniniai – kloniniai traukuliai, ŽT – židiniai traukuliai.

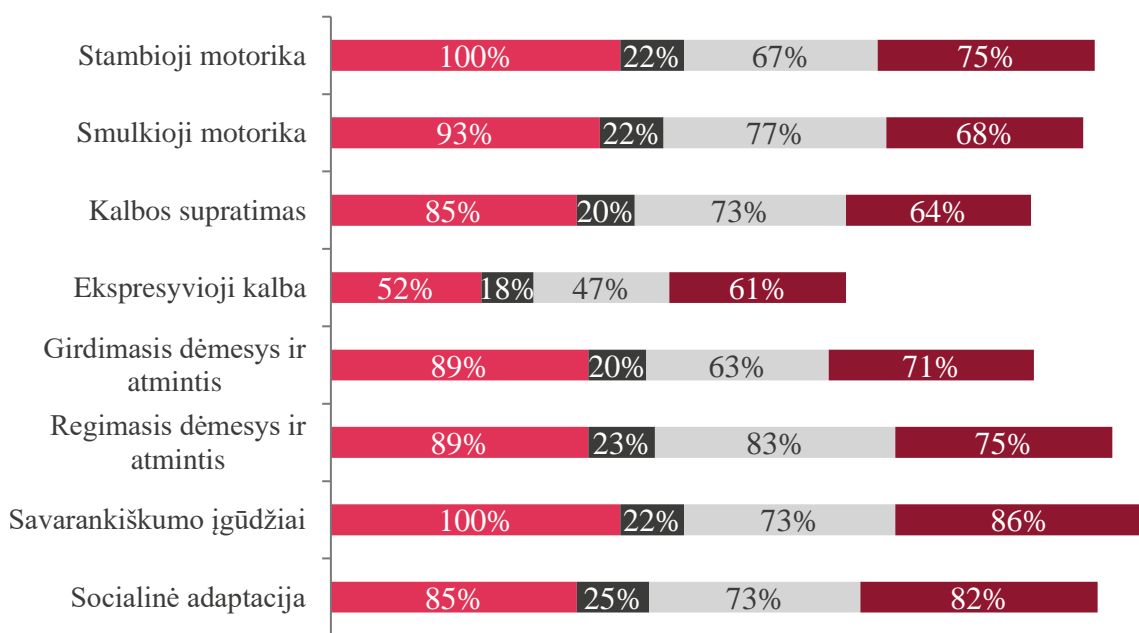
Elgesio bei kognityviniai sutrikimai buvo stebimi 80 % pacientų, raidos sutrikimų nestebima jauniausiam 2 metų 12 mėnesių amžiaus pacientui.. Net 4 iš 5 pacientų yra specifiniai judesių sutrikimai, tokie kaip ataksiška eisena, sutrikusi koordinacija ir rankų tremoras. Trims pacientams (60 %) būdingi miego ir budrumo ritmo sutrikimai, vienam pacientui diagnozuotas netipinis autizmas. Apibendrinti duomenys, apie nagrinėtų pacientų raidą pateikiami 4 lentelėje.

4 Lentelė. Nagrinėtų pacienčių raidos vertinimas bei raidos sutrikimai.

Pacientas	1	2	3	4	5
Amžius (2023-05-01)	2 m. 12 mėn.	6 m. 8 mėn.	4 m. 2 mėn.	13 m. 8 mėn.	6 m. 7 mėn.
Normali raida ligos pradžioje	Taip	Ne	Taip	Ne	Taip
Raida trinka ligos eigoje	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip
Judėjimo sutrikimai	Ne	Nerangi, ataksiška eisena	Ataksija, sutrikusi koordinacija.	Eisena nerangi, judesių koordinacija netiksli, smulkioji motorika nepakankama	Ataksija
Miego sutrikimai	Ne	Miego ir budrumo ciklo sutrikimai	Kiti neorganiniai miego sutrikimai	Ne	Kiti neorganiniai miego sutrikimai
Gretutiniai neurologiniai sutrikimai	Ne	Kiti įvairiapusiai raidos sutrikimai	Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai	Sunkus protinis atsilikimas; netipinis autizmas	Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai

Keturių pacientų raida papildomai įvertinta pagal DISC (*angl. Diagnostic Inventory for Screening Children*) skalę. Įvertinta, jog dvejų metų ir dviejų mėnesių amžiaus paciento (3 paveikslas, pacientas nr. 1) raida, išskyrus ekspresyviają kalbą, atitinka amžių, nestebima jokių pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimų. Vertinant paciento nr. 3 (2 metų amžiaus) ir paciento nr. 5 (3 metų amžiaus) raidą, žymių skirtumų nestebima. Penkerių metų pacientui nr. 2 nustatyta sunki negalia, jo smulkiosios motorikos įgūdžiai atitinka 13 mėn. amžių, kalbos supratimas - 12 mėn., ekspresyvioji kalba - 11 mėn., stambioji motorika - 13 mėn., girdimasis dėmesys ir atmintis - 12 mėn., regimasis dėmesys ir atmintis - 14 mėn., savarankiškumas - 13 mėn., socialiniai gebėjimai - 15 mėn. amžių. Detalūs DISC skalės įverčiai ir pacientų skalės verčių palyginimas pateikiamas 3 paveiksle.

3 Paveikslas. Pacientų raidos vertinimas DISC metodu.



■ Pacientas nr. 1 (2 m.) ■ Pacientas nr. 2 (5 m.) ■ Pacientas nr. 3 (2 m.) ■ Pacientas nr. 5 (3 m.)

Visiems pacientams taikoma individuali polifarmakoterapija (5 lentelė), dažniausiai (3 iš 5 pacientų) taikomas trijų medikamentų derinys, tačiau kiekvieno paciento vartojamų medikamentų kombinacija yra skirtinga. 60 % pacientų vartojamas stiripentolis, derinyje su valproatais ar klobazamu. 40 % pacientų vartoja levetiracetamą, po vieną pacientą (n = 1) vartoja topiramą, nitrazepamą ar klonazepamą. Nei vienas pacientas nėra vartojęs fenfluramino ar kanabidiolio. Nei vienam pacientui neskirtas chirurginis epilepsijos gydymas ar specifinė, pvz., ketogeninė, dieta.

Analizuojant anksčiau taikytas gydymo schemas, skirti įvairūs deriniai bei stebėtos įvairios pacientų reakcijos į paskirtus medikamentus. 2 pacientui paskirtas levetiracetamas gydymo pradžioje turėjo teigiamą efektą, vėliau efektas nebestebėtas, todėl gydymas buvo palaiapsniui nutrauktas. Tam pačiam pacientui paskyrus gydymą stiripentoliu, gydymo efektas buvo teigiamas, tačiau pasireiškė nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip vangumas, mieguistumas, vėmimo epizodai. Kitų pacientų atveju nepageidaujamos reakcijos, taikant gydymą stiripentoliu, neaprašytos. 3 pacientui gydymo pradžioje, kaip pirmo pasirinkimo medikamentas, paskirta valproinė rūgštis buvo nutraukta po dviejų mėnesių dėl reikšmingai padidėjusių kepenų fermentų koncentracijos. Prie topiramato pridėjus stiripentolį, tęsėsi traukulių priepuoliai iki epilepsinės būklės - padidinus topiramato ir stiripentolio dozes bei prie gydymo schemas pridėjus klobazamą, epilepsinė būklė nesikartojė. Tam pačiam pacientui gydymo eigoje trumpai taikytas gydymas levetiracetamu nutrauktas dėl paryškėjusio vangumo, mieguistumo. Apibendrinant penkių pacientų klinikinius duomenis, negalima išskirti vienos, dominuojančios gydymo schemas, kiekvieno paciento gydymas yra individualus.

5 Lentelė. Vaistų nuo epilepsijos vartojimas bei stebėtos nepageidaujamos reakcijos.

Pacientas	Vartojami VNE	Ankščiau vartoti VNE	Atsakas/nepageidaujamos reakcijos
1	LVT, VPA	PHB	PHB neefektyvus, LVT, VPA – dalinis efektas
2	STP, VPA	LVT	STP – dalinis efektas. Pradėjus vartoti STP pasireiškė vangumas, mieguistumas, vėmimo epizodai.
3	CLB, STP, TPM	LVT, VPA	Pradėjus vartoti VPA – kepenų fermentų padidėjimas virš normos ribos. LVT neefektyvus, pasireiškė vangumas, mieguistumas. STP – dalinis efektas.
4	CNZ, LVT, VPA	PHB, TM	CNZ, LVT, VPA – dalinis efektas
5	NTZ, STP, VPA	PHB	NTZ, STP, VPA – dalinis efektas

Lentelėje naudojami trumpiniai: VNE – vaistai nuo epilepsijos; VPA – valproinė rūgštis; LVT – levetiracetamas; TPM – topiramatas; STP – stiripentolis; NTZ – nitrazepamas; PHB – fenobarbitalis; CNZ – klonazepamas; CLB – klobazamas.

IŠVADOS

Apibendrinant Dravet sindromo dažniausias kliniškai charakteristikas, beveik visiems pacientams pasireiškia vienus arba generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai, daugiau nei dviems trečdaliams pacientų taip pat pasireiškia mioklonijos bei židininiai motoriniai priepuoliai su apibūsiu išplitimu. Dažniausiai priepuolius provokuoja karščiavimas, aukšta aplinkos temperatūra, beveik pusei pacientų būdingos fotoparoksizminės reakcijos. Pacientams nuo 10 metų traukuliai pasireiškia rečiau, yra trumpesni, traukulių tipas stabilizuojasi. Judėjimo sutrikimai (dažniausiai ataksiška eisena, koordinacijos sutrikimai) būdingi daugiau nei dviems trečdaliams pacientų, nepriklausomai nuo pacientų amžiaus. Taip pat pacientai dažnai turi elgesio problemų (dažniausiai hiperaktyvumas, dėmesio sutrikimai) ar miego sutrikimų (dažniausiai miego sutrikimai miegant, miego – budrumo sutrikimai). Literatūroje dažnai akcentuojama, jog apie pusė Dravet sindromu sergančių pacientų miršta nuo staigios mirties nuo epilepsijos ar epilepsinės būklės, dažnai nesulaukę 10 metų amžiaus.

Apibendrinant naujausioje literatūroje aptariamą Dravet sindromo gydymo rekomendacijas, pirmo pasirinkimo vaistas išlieka valproinės rūgšties preparatai, antro pasirinkimo - stiripentolis, topiramatas, ketogeninė dieta. Kaip antro pasirinkimo medikamentai įvardijami ir kanabidiolis bei fenfluraminas, skiriant juos pacientams nuo dvejų metų amžiaus. Trečio pasirinkimo vaistais įvardijami klonazepamas, levetiracetamas, etosuksimidis, fenobarbitalis. Klinikinėje praktikoje itin aprašomas stiripentolis mažina traukulių pasireiškimą daugiau nei pusei pacientų, epilepsinės būklės pasireiškimą - 41 % pacientų. Pastaraisiais metais aktyviai tiriami du antro pasirinkimo vaistai nuo epilepsijos - kanabidiolis ir fenfluraminas. Per pastaruosius penkerius metus atliktuose randomizuotuose tyrimuose nurodoma, jog kanabidiolis mažina traukulių dažnį 38 - 45 % tiriamų pacientų, fenfluraminas nuo 54 iki 67 % tiriamų pacientų. Naujausias medikamentas, kuris šiuo metu analizuojamas trečios klinikinės fazės tyrimuose - sotiklestatas, gali būti efektyvus apie 30 % pacientų, tačiau tikslesniam vaisto efektyvumo įrodymui reikalingi tolesni klinikiniai tyrimai.

Apibendrinant aprašytų pacientų klininius duomenis, galime teigti, jog nagrinėtų pacientų klininiai požymiai atitinka dažniausią literatūroje aprašomą Dravet sindromo fenotipą. Visiems pacientams epilepsijos priepuoliai prasidėjo iki vienerių metų. Kaip ir nurodoma literatūroje, dažniausiai aprašytiems pacientams DS prasidėjo temperatūros išprovokuotais, vienus židininiais arba generalizuotais toniniais - kloniniais traukuliais, progresuojančiais iki epilepsinės būklės. Ligos eigoje traukulių pobūdis ir dažnis išliko įvairus. Literatūroje nurodoma, jog beveik dviems trečdaliams pacientų pirmieji epilepsiniai traukuliai pasireiškia karščiavimo fone, tuo tarpu nagrinėtų pacientų atveju karščiavimas pasireiškė tik mažiau nei pusei pacientų, tačiau reikšmingai

siejosi su tolesniais priepuolių pasikartojimais. Kaip ir minima literatūroje, aprašytų pacientų raida ligos pradžioje dažniausiai buvo normali, tačiau psichomotorinis pacientų vystymasis žymiai lėtėja vyresniame amžiuje, pasireiškia specifiniu mišriu raidos sutrikimu, autizmo spektro sutrikimu, protiniu atsilikimu, kurį lydi judesių ir miego sutrikimai. Visiems pacientams taikoma politerapija pirmojo (valproatai), antrojo (stiripentolis, klobazamas, topiramatas) bei trečiojo (levetiracetamas) pasirinkimo medikamentais – tokie gydymo pasirinkimai atitinka Europoje pateikiamas gydymo rekomendacijas. Verta pastebėti, jog stiripentolis, kuris pastarųjų metų literatūroje aprašomas kaip vienas pagrindinių ir šiuo metu prieinamų vaistų Dravet sindromo simptomų kontrolei, skiriamas tik trims pacientams iš penkių. Nepaisant daugėjančių retrospektyvinių tyrimų, įrodančių gerą gydymo efektyvumą, kol kas nei vienam iš pacientų nebuvo taikytas gydymas kitais, įvardijamais kaip antro pasirinkimo, vaistais - kanabidioliu, fenfluraminu ar ketogenine dieta. Aptariant šį rezultatą, verta paminėti, jog Dravet sindromo gydymui kanabidiolis Lietuvoje registruotas tik 2023 metais, fenfluraminas Dravet sindromo gydymui Lietuvoje registruotas nėra.

PASIŪLYMAI

Apibendrinus nagrinėtą literatūrą bei klinikinius atvejus, įsidėmėtina, kad Dravet sindromą reikėtų įtarti normalios ar kiek vėluojančios raidos kūdikiams, kurie karščiuojant ar nekarščiuojant, perkaitus patiria kartotinus vienpusius motorinius ar generalizuotus toninius-kloninius, užsitęsiančius iki epilepsinės būklės, traukulių priepuolius. Būtinus kūdikių genetinis ištyrimas dėl genetinės epilepsijos etiologijos, kad būtų išvengta gydymo klaidų, kai esant vienpusiams motoriniams traukuliams paskiriami natrio kanalų blokatoriai. Taip pat žinoma, jog Dravet sindromu sergantys pacientai turi polinkį kepenų fermentų padidėjimui dėl valproinės rūgšties vartojimo, tačiau nepatvirtinus Dravet sindromo diagnozės tai klinicistą gali suklaidinti ir versti galvoti apie kitą neurometabolinę ligą su kepenų pažeida. Galiausiai, genetinis ištyrimas yra ypač svarbus, kadangi tik po genetinio Dravet sindromo patvirtinimo į gydymo schemas leidžiama įtraukti stiripentolį – vieną pagrindinių medikamentų Dravet sindromo gydymui.

Taip pat, kiekvienam pacientui turėtų būti parinkta individuali vaistų nuo epilepsijos kombinacija, atsižvelgiant į pasireiškiančias nepageidaujamas reakcijas bei gydymo efektyvumą. Esant galimybei, gydymui reikėtų skirti fenfluraminą, kanabidiolį, ketogeninę dietą, o vyresniems vaikams galima svarstyti klajoklio nervo stimulatoriaus implantaciją.

Pacientus, jiems įtariant Dravet sindromą, derėtų nukreipti į tretinio lygio ligonines, dėl reikalingų specifinių tyrimų ir kompleksinės pagalbos (reabilitacijos). Anksti nustatčius teisingą diagnozę,

paskyrus efektyviausią gydymą, išvengiama epilepsinių būklių, sunkių kognityvinių ir motorinės funkcijos sutrikimų bei staigių mirčių. Tokiomis rekomendacijomis siektina geresnės gyvenimo kokybės pacientui ir jo šeimos nariams.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Licheni SH, McMahon JM, Schneider AL, Davey MJ, Scheffer IE. Sleep problems in Dravet syndrome: a modifiable comorbidity. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Feb;60(2):192–8.
2. Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol*. 2013;111:627–33.
3. Lagae L. Dravet syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2021 Apr 1;34(2):213–8.
4. Cetica V, Chiari S, Mei D, Parrini E, Grisotto L, Marini C, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*. 2017 Mar 14;88(11):1037–44.
5. Gao C, Pielas M, Jiao F, Mei D, Wang X, Kotulska K, et al. Epilepsy in Dravet Syndrome—Current and Future Therapeutic Opportunities. *J Clin Med*. 2023 Jan;12(7):2532.
6. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349–97.
7. Li W, Schneider AL, Scheffer IE. Defining Dravet syndrome: An essential pre-requisite for precision medicine trials. *Epilepsia*. 2021;62(9):2205–17.
8. Ding J, Wang L, Jin Z, Qiang Y, Li W, Wang Y, et al. Do All Roads Lead to Rome? Genes Causing Dravet Syndrome and Dravet Syndrome-Like Phenotypes. *Front Neurol*. 2022 Mar 11;13:832380.
9. Jiang T, Shen Y, Chen H, Yuan Z, Mao S, Gao F. Clinical and molecular analysis of epilepsy-related genes in patients with Dravet syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(50):e13565.
10. Meng H, Xu HQ, Yu L, Lin GW, He N, Su T, et al. The SCN1A mutation database: updating information and analysis of the relationships among genotype, functional alteration, and phenotype. *Hum Mutat*. 2015 Jun;36(6):573–80.
11. Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, Hartmann C, Møller RS, Hjalgrim H, et al. GABRA1 and STXBP1: Novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology*. 2014 Apr 8;82(14):1245–53.
12. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2016 Dec;128:43–7.

13. Shmuelly S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav EB*. 2016 Nov;64(Pt A):69–74.
14. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2016 Jun;43 Suppl 3:S13-18.
15. Ziobro J, Eschbach K, Sullivan JE, Knupp KG. Current Treatment Strategies and Future Treatment Options for Dravet Syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Oct 13;20(12):52.
16. de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, van Gemert L, van Kempen M, Verbeek NE, et al. Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. *Epilepsia*. 2018 Jun;59(6):1154–65.
17. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017 Mar;68:18-34.e3.
18. Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, Cross JH, Zuberi SM, Lagae L, et al. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*. 2022 Mar;7(1):11–26.
19. Verbeek N, Kasteleijn-Nolst Trenité D, Wassenaar M, van Campen J, Sonsma A, Gunning WB, et al. Photosensitivity in Dravet syndrome is under-recognized and related to prognosis. *Clin Neurophysiol*. 2017 Feb 1;128(2):323–30.
20. Acha J, Pérez Fernández A, Davidson D, Carreiras M. Cognitive characterization of children with Dravet syndrome: A neurodevelopmental perspective. *Child Neuropsychol*. 2014 Oct 1;21.
21. Gitiaux C, Chemaly N, Quijano-Roy S, Barnerias C, Desguerre I, Hully M, et al. Motor neuropathy contributes to crouching in patients with Dravet syndrome. *Neurology*. 2016 Jul 19;87(3):277–81.
22. Bertuccelli M, Verheyen K, Hallemans A, Sander JW, Ragona F, Bisiacchi P, et al. Deconstructing Dravet syndrome neurocognitive development: A scoping review. *Epilepsia*. 2021 Apr;62(4):874–87.
23. Nuland AV, Ivanenko A, Meskis MA, Villas N, Knupp KG, Berg AT. Sleep in Dravet syndrome: A parent-driven survey. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2021 Feb 1;85:102–10.
24. Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatr Neurol*. 2020 Jun 1;107:28–40.
25. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*. 2017 Jan;44:58–64.
26. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017 Apr 25;88(17):1674–80.

27. Buck ML, Goodkin HP. Stiripentol: A Novel Antiseizure Medication for the Management of Dravet Syndrome. *Ann Pharmacother*. 2019 Nov;53(11):1136–44.
28. Myers KA, Lightfoot P, Patil SG, Cross JH, Scheffer IE. Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year observational study. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(6):574–8.
29. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy - PMC [Internet]. [cited 2023 Feb 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387249/>
30. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018 Jun;3(2):175–92.
31. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*. 2015 Jan;109:81–9.
32. Yan N, Xin-Hua W, Lin-Mei Z, Yi-Ming C, Wen-Hui L, Yuan-Feng Z, et al. Prospective study of the efficacy of a ketogenic diet in 20 patients with Dravet syndrome. *Seizure*. 2018 Aug;60:144–8.
33. Dlouhy BJ, Miller B, Jeong A, Bertrand ME, Limbrick DD, Smyth MD. Palliative epilepsy surgery in Dravet syndrome-case series and review of the literature. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2016 Sep;32(9):1703–8.
34. Dibué-Adjei M, Fischer I, Steiger HJ, Kamp MA. Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis of 68 patients. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2017 Aug 1;50:147–52.
35. Kaplan JS, Stella N, Catterall WA, Westenbroek RE. Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 17;114(42):11229–34.
36. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):791–802.
37. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011–20.
38. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020 Mar 1;77(3):300–8.
39. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2019 Dec 21;394(10216):2243–54.

40. Koike T, Yoshikawa M, Ando HK, Farnaby W, Nishi T, Watanabe E, et al. Discovery of Soticlestat, a Potent and Selective Inhibitor for Cholesterol 24-Hydroxylase (CH24H). *J Med Chem*. 2021 Aug 26;64(16):12228–44.
41. Hawkins NA, Jurado M, Thaxton TT, Duarte SE, Barse L, Tatsukawa T, et al. Soticlestat, a novel cholesterol 24-hydroxylase inhibitor, reduces seizures and premature death in Dravet syndrome mice. *Epilepsia*. 2021 Nov;62(11):2845–57.
42. Wu J, Zhang L, Zhou X, Wang J, Zheng X, Hu H, et al. Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Aug 31;13:980937.
43. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, Nabbout R, Pringsheim M, Talwar D, et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. *Epilepsia*. 2020 Nov;61(11):2396–404.
44. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Gammaitoni AR, Farfel G, Galer BS, et al. Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav EB*. 2021 Aug;121(Pt A):108024.
45. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019 Feb;60(2):294–302.
46. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome. *JAMA Neurol*. 2020 May;77(5):1–10.
47. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021 Oct;62(10):2505–17.
48. Hahn CD, Jiang Y, Villanueva V, Zolnowska M, Arkilo D, Hsiao S, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of soticlestat as adjunctive therapy in pediatric patients with Dravet syndrome or Lennox–Gastaut syndrome (ELEKTRA). *Epilepsia*. 2022 Oct;63(10):2671–83.