

# Tổng quan về hội chứng Dravet và những cập nhật trong điều trị

Đỗ Thị Thu Hằng\*

## TÓM TẮT

Hội chứng Dravet là một hội chứng động kinh thuộc nhóm bệnh não động kinh phát triển. Hội chứng Dravet được đặc trưng bởi các cơn động kinh kháng thuốc khởi phát sớm và các đặc điểm lâm sàng khác bao gồm thiếu năng trí tuệ và các rối loạn trong hành vi, vận động và giấc ngủ, gây ra chất lượng cuộc sống kém và ảnh hưởng lâu dài đến người bệnh. Cơ chế bệnh sinh của hội chứng Dravet có mối liên hệ chặt chẽ với rối loạn chức năng kênh natri đáp ứng điện thế, gây ra bởi các đột biến trên gen *SCN1A*. Động kinh trong hội chứng Dravet rất kháng trị và các cơn co giật thường rất khó kiểm soát cho dù được điều trị phối hợp nhiều loại thuốc chống động kinh thông thường. Trong những năm gần đây đã có những thay đổi to lớn trong điều trị hội chứng Dravet trong đó chiến lược điều trị hiện tại bao gồm kết hợp giữa các loại thuốc thông thường và ba loại thuốc được phê duyệt gần đây là stiripentol, cannabidiol và fenfluramine. Bài viết tổng quan này nhằm mục đích cập nhật những thay đổi gần đây trong điều trị cho hội chứng Dravet, trong đó tóm tắt các dữ liệu quan trọng từ quá trình phát triển lâm sàng của stiripentol, cannabidiol và fenfluramine. Bài viết này cũng đề cập và thảo luận về những liệu pháp được lý khác đang được phát triển, bao gồm các chất điều hòa serotonergic, soticlestat và verapamil cũng như các chiến lược điều trị nguyên nhân gốc bao gồm liệu pháp gen và oligonucleotide antisense.

**Từ khóa:** Hội chứng Dravet, cập nhật, điều trị, stiripentol, cannabidiol, fenfluramine, liệu pháp gen, oligonucleotide antisense

## GIỚI THIỆU TỔNG QUAN VỀ HỘI CHỨNG DRAVET

Bệnh não động kinh và phát triển (Developmental and epileptic encephalopathy, viết tắt là DEE) là một nhóm không đồng nhất các hội chứng động kinh khởi phát sớm ở trẻ em tuy hiếm gặp nhưng gây ảnh hưởng nề. DEE được đặc trưng bởi động kinh kháng thuốc, rối loạn chức năng nhận thức và tiên lượng xấu<sup>1</sup>. Một trong những DEE được biết rõ nhất là hội chứng Dravet (Dravet syndrome, viết tắt là DS). Mô tả đầu tiên về hội chứng này được Charlotte Dravet đưa ra vào năm 1978 dưới tên bệnh động kinh giật cơ nặng ở trẻ nhỏ. Năm 1989, Liên đoàn Quốc tế Chống Động kinh (ILEA) đã công nhận bệnh này là một hội chứng. Hội chứng DS được coi là một bệnh do gen hiếm gặp, xuất hiện với tỷ lệ khoảng 1:16.000–1:40.000<sup>2,3</sup>. Dựa trên những tiến bộ trong sự hiểu biết về cơ chế phân tử và đặc điểm lâm sàng của DS, hiện DS được xem là mô hình lâm sàng phù hợp đối với các bệnh động kinh do gen khác.

Cơn co giật đầu tiên ở DS thường là do sốt và bắt đầu trong khoảng 2 - 15 tháng (trong đó phần lớn quanh giai đoạn 4-8 tháng) xảy ra trên một trẻ sơ sinh trước đó khỏe mạnh bình thường. Bệnh sau đó thường tiến triển theo ba giai đoạn<sup>2</sup>. Giai đoạn đầu tiên còn gọi là “giai đoạn sốt” đặc trưng bởi các cơn co giật phức

tạp kéo dài do sốt, chủ yếu là các cơn co cứng – co giật toàn thân (tonic-clonic generalized) và giật nửa người (hemiclonic). Giai đoạn này cũng thường kèm các cơn động kinh kéo dài gọi là trạng thái động kinh. Giai đoạn 2 hay “giai đoạn xấu đi” xảy ra ở độ tuổi từ 1 đến 5 tuổi, đặc trưng bởi các cơn co giật và các trạng thái động kinh lặp lại thường xuyên cũng như sự xuất hiện mới của các loại cơn khác (ví dụ: giật cơ, vắng ý thức, mất trương lực, cơn cục bộ có suy giảm ý thức), cùng với đó là sự trì trệ trong phát triển của trẻ, các vấn đề về hành vi và giấc ngủ. Giai đoạn 3 hay “giai đoạn bình ổn” xảy ra từ khoảng 5 tuổi đến tuổi trưởng thành, trong đó các cơn co giật giảm và xảy ra chủ yếu khi ngủ nhưng vẫn có những trường hợp ngoại lệ trong đó động kinh trở nên trầm trọng hơn sau 5 tuổi. Ở giai đoạn 3 này bệnh nhân có thể cải thiện được một số chức năng nhận thức; tuy nhiên, đa số vẫn có chẩn đoán thiếu năng trí tuệ; cùng với đó những khó khăn khi đi lại với dáng đi cúi đặc trưng ngày càng trở nên rõ ràng và đáng kể hơn<sup>2-4</sup>. Điện não đồ nhìn chung bình thường trước 12 tháng tuổi nhưng sau đó có biểu hiện nền chậm (slow background) và phóng điện dạng động kinh trong hầu hết các trường hợp khi trẻ đến 5 tuổi. Kết quả MRI ban đầu bình thường, nhưng theo thời gian một số ít bệnh nhân sẽ có ghi nhận teo vỏ não hoặc xơ cứng vùng đối thị với các mức độ khác nhau<sup>2,3</sup>.

Khoa Y, Đại học Quốc gia TP.HCM, Việt Nam

### Liên hệ

Đỗ Thị Thu Hằng, Khoa Y, Đại học Quốc gia TP.HCM, Việt Nam

Email: hangdo009@gmail.com

### Lịch sử

- Ngày nhận: 29-12-2023
- Ngày chấp nhận: 23-02-2024
- Ngày đăng: 30-6-2024

### DOI:

<https://doi.org/10.32508/stdjhs.v4i2.572>



### Bản quyền

© ĐHQG TP.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



**Trích dẫn bài báo này:** Hằng D T T. **Tổng quan về hội chứng Dravet và những cập nhật trong điều trị.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.* 2024; 5(1):633-643.

Trong khoảng 80–90% bệnh nhân, DS có nguyên nhân do đột biến xảy ra trên gen *SCN1A*, dẫn đến hiện tượng đơn bội của Nav1.1, tiểu đơn vị alpha-1 của kênh natri đáp ứng điện áp. Đột biến sai nghĩa là loại phổ biến nhất, xảy ra trong khoảng 50% trường hợp. Khoảng 80–95 % đột biến *SCN1A* gây ra DS là mới xuất hiện (*de-novo*) nhưng 5~10 % trường hợp có di truyền gia đình do thể khảm của bố hoặc mẹ<sup>5</sup>. Hầu hết các đột biến đều ở dạng dị hợp tử, tuy nhiên có một số hiếm trường hợp bệnh nhân mang đột biến đồng hợp tử đã được báo cáo, trong đó có bao gồm một bệnh nhân Việt Nam được phát hiện trong một nghiên cứu trước đó của chúng tôi<sup>6</sup>. Liên quan đến mối quan hệ kiểu hình-kiểu gen, không có sự đồng thuận giữa các nghiên cứu và dường như mối tương quan giữa các đột biến cụ thể (ví dụ sai nghĩa so với cắt cụt) và các kiểu hình cụ thể là không rõ ràng, trong khi đó tuổi khởi phát cơn động kinh dường như tương quan nhiều hơn với mức độ nghiêm trọng của kiểu hình<sup>7,8</sup>. Đột biến ở các gen khác (*GABRA1*, *STXBPI*, *SCN9A*, *SCN1B*, *GABRG2*, *HCN1*, *CHD2*) cũng đã được mô tả trong DS<sup>5</sup>. Tại Việt Nam, bằng giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa, chúng tôi cũng từng phát hiện và mô tả một bệnh nhân DS mang đột biến *GABRB3*<sup>9</sup>. Gần đây, mối liên hệ của *GABRB3* và hội chứng DS tiếp tục được xác nhận trên một công bố khác<sup>10</sup>. Ngược lại, không phải tất cả các đột biến *SCN1A* đều dẫn đến DS, một số biến thể *SCN1A* đã được tìm thấy trong các trường hợp động kinh di truyền cộng với co giật do sốt (GEFS+), động kinh trẻ sơ sinh với cơn động kinh di chuyển, hội chứng West, hội chứng Rett, hội chứng Doose, hội chứng Lennox-Gastaut, bệnh não động kinh không phân loại được<sup>5</sup>. Mặc dù xét nghiệm di truyền ngày phổ biến đã giúp việc chẩn đoán DS được sớm hơn và rộng rãi hơn, DS vẫn thuộc một trong những bệnh động kinh khó kiểm soát nhất. Những người mắc DS có chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe kém, nhất ở những bệnh nhân có cơn giật nặng, dai dẳng và có các bệnh đi kèm<sup>11</sup>. DS gây ra những tác động đáng kể về mặt xã hội và tài chính; hơn nữa, nó còn liên quan đến việc tăng nguy cơ tử vong sớm do hậu quả của các cơn trạng thái động kinh, tai nạn và đột tử do động kinh (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, viết tắt là SUDEP). Ước tính tỉ lệ tử vong sớm ở trẻ mắc DS là 15-20%, trong đó đa số các ca tử vong xảy ra trước 10 tuổi<sup>12</sup>.

## CẬP NHẬT CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ HIỆN TẠI CHO HỘI CHỨNG DRAVET

Động kinh trong DS nhìn chung rất kháng trị và khả năng để bệnh nhân hết hẳn các cơn động kinh là khó

đạt được. Mục tiêu của điều trị về cơ bản là giảm tần suất các cơn động kinh, đặc biệt là các cơn cơn giật kéo dài có thể gây thương tích và đòi hỏi nhập viện nhưng đồng thời cần hạn chế tối thiểu các tác dụng phụ của điều trị<sup>13,14</sup>.

Nhằm cập nhật các hướng dẫn điều trị trong DS, đặc biệt trong bối cảnh có một số thuốc được phê duyệt gần đây, một nghiên cứu đa quốc gia năm 2022 của Elaine C. Wirrell và cộng sự được thực hiện. Nghiên cứu này dựa trên phương pháp Delphi nhằm phân tích sự đồng thuận từ các bác sĩ và người chăm sóc có kinh nghiệm trong việc chẩn đoán và điều trị tối ưu DS. Về điều trị mãn tính cho động kinh, đã có sự đồng thuận cao về việc sử dụng valproic acid (VPA) như thuốc đầu tay (bước 1) và clobazam (CLB) có thể được coi là thuốc chống cơn giật đầu tay hoặc bước 2. Điều trị thường bắt đầu với VPA hoặc CLB và nếu đơn trị liệu không hiệu quả thì thuốc còn lại sẽ được thêm vào. Tuy nhiên, hai thuốc chống động kinh này thường không đủ hiệu quả cho hầu hết bệnh nhân. Do đó, lựa chọn điều trị tiếp theo là ba loại thuốc đã được phê duyệt gần đây bao gồm stiripentol (STP), fenfluramine (FFA) (bước 2) và cannabidiol (CBD) (bước 3). Các thuốc này chủ yếu được dùng như các liệu pháp kết hợp (thông thường bổ sung vào VPA/CLB) với sự lựa chọn tùy thuộc vào tình trạng sẵn có ở các quốc gia khác nhau, đặc điểm của bệnh nhân và mong muốn của người chăm sóc<sup>13-15</sup>. Topiramate từng là thuốc lựa chọn bước hai cho DS, nhưng với việc ra đời của 3 loại thuốc mới kể trên, hiện tại nó chỉ được dùng như lựa chọn bước thứ tư. Cuối cùng, có một số thuốc có vai trò đối với các loại động kinh cụ thể trong DS được xem xét sử dụng sau khi các liệu pháp khác thất bại, chủ yếu bao gồm levetiracetam, ethosuximide và bromide. Levetiracetam có tác dụng chống cơn giật phổ rộng, dung nạp tốt và trước đây đã được sử dụng như thuốc bước thứ ba trong điều trị DS. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy levetiracetam có hiệu quả kém so với các thuốc khác và thường xuyên bị ngừng sử dụng ở DS<sup>13-15</sup>. Một liệu pháp ăn kiêng gọi là chế độ ăn keto (ketogenic diet, viết tắt là KD) nên được xem xét sau khi thất bại với ba hoặc bốn thuốc động kinh<sup>14,15</sup>. KD là chế độ ăn giàu chất béo và hạn chế tối thiểu carbohydrate, nó mô phỏng phản ứng sinh hóa khi đói để cơ thể sử dụng thể ketone thay vì glucose là nhiên liệu chính cho não. Cơ chế hoạt động của KD trong việc giảm cơn động kinh vẫn đang được nghiên cứu, tuy nhiên nhiều cơ chế ảnh hưởng đến cấu trúc và/hoặc chức năng tế bào thần kinh đã được đề xuất<sup>16</sup>. Một số nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu đã cung cấp bằng chứng về hiệu quả và khả năng dung nạp của KD. Tỷ lệ phản hồi từ 38% đến 85% đã được báo cáo qua các nghiên cứu<sup>17-19</sup>.

KD cũng có thể có lợi đối với các rối loạn hành vi bao gồm tăng động, nhận thức và các khía cạnh phát triển tâm lý thần kinh khác<sup>17,19</sup>. Trong trường hợp không đạt được hiệu quả chống động kinh bằng cách sử dụng thuốc và chế độ ăn KD, liệu pháp kích thích dây thần kinh phế vị có thể được xem xét. Tuy nhiên liệu pháp này thường chỉ giúp giảm <50% các cơn động kinh. Cắt bỏ thể chai không có vai trò điều trị trong DS và phẫu thuật cắt thùy thái dương không nên được xem xét<sup>14</sup>. Đáng chú ý, ngoài các loại thuốc được khuyến nghị, còn có một số thuốc nên tránh ở bệnh nhân DS vì chúng có thể làm trầm trọng thêm các cơn động kinh. Những loại thuốc chống chỉ định này chủ yếu là thuốc chẹn kênh natri, bao gồm carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine và phenytoin<sup>13-15</sup>. Hình 1 là sơ đồ tóm tắt về chiến lược điều trị cấp nhập trong hội chứng Dravet hiện nay. Tại Việt Nam, các nghiên cứu trước đó của chúng tôi cho thấy DS chiếm một tỉ lệ cao trong nhóm DEE<sup>7,20</sup>. Tuy nhiên, các lựa chọn điều trị cho DS tại Việt Nam đến nay còn rất hạn chế. Trong số các thuốc điều trị DS được trình bày trong Hình 1, hiện tại Việt Nam mới chỉ có 3 loại thuốc là valproic acid, topiramate và levetiracetam được lưu hành chính thức. Các thuốc thuộc nhóm lựa chọn bước 2 và bước 3 đều chưa có mặt tại Việt Nam. Do đó, việc bổ sung thêm các thuốc mới vào danh sách thuốc điều trị cho DS là một đòi hỏi cần thiết.

Bảng 1 dưới đây trình bày tóm tắt các thông tin quan trọng của 3 loại thuốc mới được phê duyệt là STP, CBD và FFA bao gồm cơ chế tác dụng, thời gian phê duyệt, dữ liệu về tính hiệu quả và an toàn trong các thử nghiệm lâm sàng và một số lưu ý khác. Nhìn chung, những dữ liệu lâm sàng trong quá trình phát triển thuốc cho thấy cả ba thuốc mới này đều có hiệu quả điều trị tốt và được dung nạp tốt. Với STP, tỉ lệ đáp ứng (giảm >50% tần suất co giật) đạt 71% ở nhóm STP so với 5% ở nhóm giả dược. Nghiên cứu thứ hai cho thấy kết quả tương tự (67% ở nhóm STP so với 9% dùng giả dược). Các tác dụng phụ thường gặp nhất (STP so với giả dược) bao gồm buồn ngủ (67% so với 23%), giảm cảm giác thèm ăn (46% so với 10%), giảm cân nặng (27% so với 6%), kích động (27% so với 16%) và hạ huyết áp (18% so với 13%). Giảm bạch cầu trung tính có đã được báo cáo trong một số trường hợp và có thể hồi phục bằng cách giảm liều<sup>21-24</sup>. Hiệu quả lâu dài và độ an toàn của stiripentol sau đó đã được xác định trong một số nghiên cứu quan sát, bao gồm bệnh nhân ở nhiều lứa tuổi, bao gồm cả người lớn<sup>25-27</sup>. Với FFA, tỉ lệ giảm của tần số co giật trung bình mỗi tháng là 74.9% ở nhóm FFA 0.7 mg/, 42.3% ở nhóm FFA 0.2 mg/kg và 19.2% ở nhóm giả dược. Một nghiên cứu tương tự cho thấy tỉ lệ giảm của tần số co giật trung bình mỗi tháng khi so giữa nhóm điều trị phối hợp

FFA + STP là 54% so với 5% ở nhóm giả dược. Các tác dụng phụ phổ biến nhất (>10% bệnh nhân) được báo cáo là giảm cảm giác thèm ăn, sụt cân, tiêu chảy, mệt mỏi và buồn ngủ<sup>28,29</sup>. Với CBD, Tỉ lệ đáp ứng (giảm ít nhất 50% tần số cơn co giật) khi so giữa nhóm điều trị và nhóm giả dược là 42.6%–49.3% so với 26.2%–27.1%. Kết quả là cao hơn ở bệnh nhân có phối hợp với CLB, là 47.5%–62.5% so với 23.7%–36.6%. Các tác dụng phụ thường gặp nhất bao gồm nôn mửa, mệt mỏi, sốt, nhiễm trùng đường hô hấp trên, chán ăn, co giật, buồn ngủ và tiêu chảy<sup>30,31</sup>. Tóm lại, mặc dù phần lớn bệnh nhân có đáp ứng tốt với 3 loại thuốc trên, có thể thấy tỉ lệ đáp ứng (giảm ít nhất 50% tần số cơn co giật) tối đa chỉ đạt dưới 75% và tỉ lệ bệnh nhân hết co giật hoàn toàn là ít ỏi. Mặc dù một số kết quả cho thấy nhận thức và hành vi có cải thiện phần nào ở những bệnh nhân có đáp ứng với STP và FFA, nhìn chung chúng vẫn tiến triển xấu đi như dự đoán. Ngoài STP, các đánh giá về hiệu quả và an toàn về lâu dài cần được thực hiện cho FFA và CBD khi chúng được sử dụng phổ biến hơn.

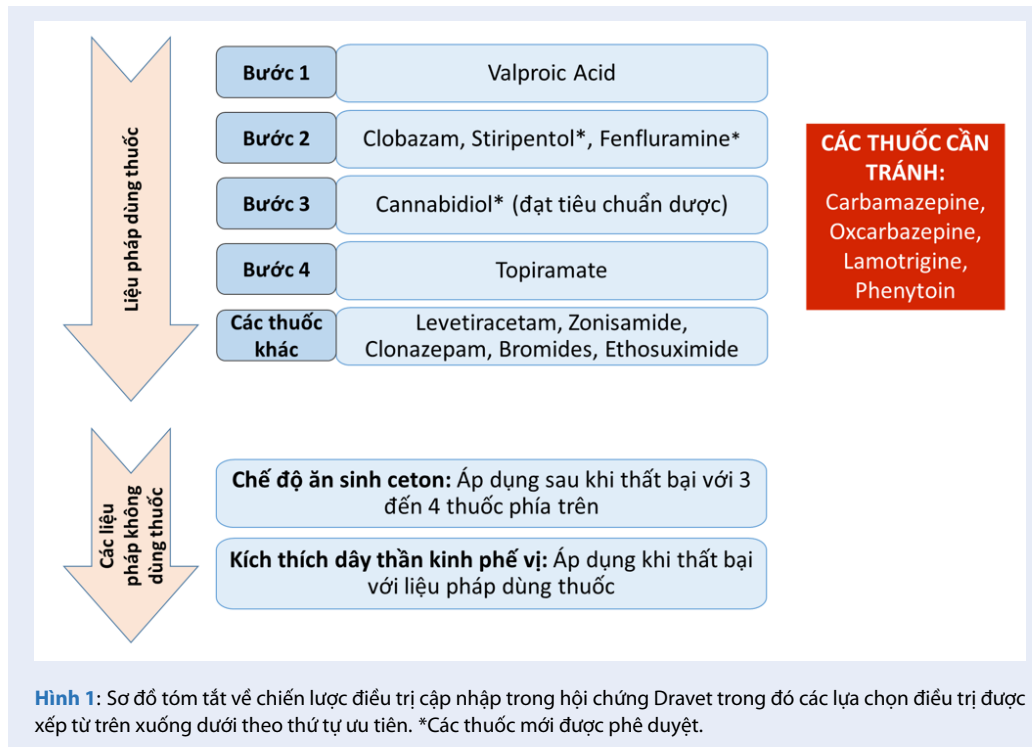
**Bảng 1: Tóm tắt các thông tin quan trọng của 3 loại thuốc mới được phê duyệt**

	Stiripentol (STP)	Fenfluramine (FFA)	Cannabidiol (CBD)
<b>Cơ chế hoạt động</b>	Thông qua nhiều cơ chế tiềm năng trong đó bao gồm tác động tăng cường lên dẫn truyền tín hiệu thần kinh ức chế GABA <sup>32-34</sup> .	Cơ chế hoạt động của FFA chưa được làm rõ đầy đủ. Các cơ chế được đề xuất bao gồm <sup>35,36</sup> : thông qua các thụ thể 5HT2A và 5HT2C gây tác động lên con đường serotonergic tác động lên thụ thể sigma 1	Thông qua nhiều cơ chế tiềm năng bao gồm <sup>37</sup> : giảm kích thích thần kinh quá mức thông qua thụ thể tạm thời vanilloid 1, chất đối kháng của thụ thể 55 kết hợp G-protein điều hòa tái hấp thu adenosine
<b>Thời điểm thuốc được phê duyệt</b>	2007 ở Châu Âu (dùng phối hợp với CLB và VPA) 2012 ở Nhật Bản và Canada (dùng phối hợp với CLB và VPA) 2018 ở Mỹ (dùng phối hợp với CLB)	2020 ở Châu Âu và Mỹ (Lưu ý: FFA từng từng được sử dụng đầu tiên trong những năm 1970 để gây chán ăn ở bệnh nhân béo phì, nhưng bị ngưng sử dụng từ 1997 do nguy cơ tăng huyết áp phổi và bệnh van tim ở liều cao)	2018 ở Mỹ 2019 ở Châu Âu (phối hợp với CLB)
<b>Các nghiên cứu lâm sàng làm cơ sở cho phê duyệt của thuốc</b>	Hai nghiên cứu lâm sàng pha III: (1) <i>STI-CLOFrance</i> , (2) <i>STICLO-Italy</i>	Hai nghiên cứu lâm sàng pha III: (1) <i>ZX008-1502</i> , (2) <i>ZX008-1504</i>	Hai nghiên cứu lâm sàng pha III: (1) <i>GW-PCARE1</i> , (2) <i>GWPCARE2</i>
Tài liệu tham khảo tương ứng	21-24	28,29	30,31
Tóm tắt các dữ liệu về tính hiệu quả	Tỉ lệ đáp ứng (giảm ít nhất 50% tần số cơn co giật) khi so giữa nhóm điều trị và nhóm giả dược là 71% so với 5% trong nghiên cứu <i>STICLOFrance</i> và 67% so với 9% trong nghiên cứu <i>STICLO-Italy</i> .	Trong nghiên cứu <i>ZX008-1502</i> , tỉ lệ giảm của tần số cơn co giật trung bình mỗi tháng là 74.9% ở nhóm FFA 0.7 mg/kg (từ trung bình 20.7 cơn mỗi 28 ngày xuống 4.7 cơn mỗi 28 ngày), 42.3% ở nhóm FFA 0.2 mg/kg (từ trung bình 17.5 cơn mỗi 28 ngày đến 12.6 cơn mỗi 28 ngày) và 19.2% ở nhóm giả dược (từ trung bình 27.3 cơn mỗi 28 ngày đến 22.0 cơn mỗi 28 ngày).	Tỉ lệ đáp ứng (giảm ít nhất 50% tần số cơn co giật) khi so giữa nhóm điều trị và nhóm giả dược là 42.6%–49.3% so với 26.2%–27.1%. Kết quả là cao hơn ở bệnh nhân có phối hợp với CLB, là 47.5%–62.5% so với 23.7%–36.6%. Số cơn co giật trung bình mỗi tháng giảm từ 12.4 cơn xuống 5.9 cơn trong nhóm CBD, so với 14.9 cơn xuống 14.1 cơn ở nhóm giả dược

Continued on next page

Table 1 continued

<p>Tóm tắt các dữ liệu về tính an toàn</p>	<p>Trong cả hai nghiên cứu, STP nhìn chung được dung nạp tốt. Các tác dụng phụ thường gặp nhất (&gt;10% bệnh nhân) bao gồm tình trạng buồn ngủ, giảm cảm giác thèm ăn, giảm cân, kích động, hạ huyết áp, khó nói và buồn nôn.</p>	<p>Trong nghiên cứu ZX008-1504, tỉ lệ giảm của tần số co giật trung bình mỗi tháng khi so giữa nhóm điều trị phối hợp FFA + STP với nhóm giả dược là 54% so với 5%.</p> <p>Trong cả hai nghiên cứu, FFA được dung nạp tốt, các tác dụng phụ phổ biến nhất (&gt;10% bệnh nhân) được báo cáo là giảm cảm giác thèm ăn, sụt cân, tiêu chảy, mệt mỏi và buồn ngủ. Theo dõi tim không phát hiện bệnh van tim hoặc tăng áp động mạch phổi.</p>	<p>Trong cả hai nghiên cứu, CBD nhìn chung được dung nạp tốt. Các tác dụng phụ thường gặp (tần suất &gt; 10%) bao gồm nôn mửa, mệt mỏi, sốt, nhiễm trùng đường hô hấp trên, chán ăn, co giật, buồn ngủ và tiêu chảy.</p>
<p>Các lưu ý khác</p>	<p>Theo một số nghiên cứu quan sát, STP có tính hiệu quả và an toàn trong thời gian sử dụng lâu dài (lên đến 24 năm, với tỉ lệ đáp ứng khoảng 49%-60%, tuy nhiên tỉ lệ bệnh nhân hết cơn hoàn toàn chỉ chiếm 2%-10%<sup>25-27</sup>.</p> <p>Ngoài ra, mặc dù rối loạn nhận thức và hành vi tiếp tục xấu đi như tiền lượng, chúng có xu hướng ít nghiêm trọng hơn về lâu dài nếu STP được bắt đầu trước tuổi thiếu niên<sup>38</sup>.</p>	<p>Một nghiên cứu lâm sàng pha III kéo dài gần đây cho thấy: Sau 1 năm dùng FFA ở trẻ em và thanh niên mắc hội chứng Dravet có 78% bệnh nhân đạt được mức giảm <math>\geq 50\%</math> tần suất co giật; 50% bệnh nhân đạt được mức giảm <math>\geq 75\%</math> tần suất co giật; mức giảm <math>\geq 50\%</math> có liên quan đến việc cải thiện chức năng điều hành hàng ngày khi được đánh giá bằng công cụ BRIEF<sup>39</sup>.</p>	<p>Theo các nghiên cứu lâm sàng trên, điểm chất lượng cuộc sống trong bệnh động kinh trẻ em (Quality of Life in Childhood Epilepsy) điểm đo chức năng thích nghi (Vineland-II) không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm CBD và nhóm giả dược<sup>30,31</sup>.</p>



## CÁC LIỆU PHÁP TIỀM NĂNG ĐANG TRONG QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN

Như đã trình bày ở phần trên, điều trị cho DS hiện nay bao gồm sự kết hợp giữa các loại thuốc thông thường (VPA và CLB) với ba loại thuốc được phê duyệt gần đây là STP, CBD và FFA. Tuy nhiên có thể thấy cho dù là với một phác đồ đa trị liệu, hiệu quả điều trị chỉ đạt ở mức tương đối và khả năng bệnh nhân hết cơn giật hoàn toàn là khó đạt được. Bên cạnh đó, các thuốc hiện nay hầu như chưa cho thấy khả năng cải thiện chức năng nhận thức và hành vi ở người bệnh. Do đó, vẫn rất cần thiết để phát triển các liệu pháp điều trị mới hiệu quả hơn, đặc biệt có thể can thiệp vào các vấn đề đi kèm khác ở người bệnh như hành vi, nhận thức... Phần dưới đây trình bày các liệu pháp mới hiện đang được phát triển để điều trị DS. Chúng là các tác nhân được lý (bao gồm các chất điều biến con đường truyền tín hiệu serotonin, soticlestat và vepamil) và các liệu pháp điều trị nguyên nhân cơ bản của DS (bao gồm liệu pháp gen và liệu pháp sử dụng antisense oligonucleotide (ASO)). Hình 2 là sơ đồ tóm tắt về các liệu pháp điều trị tiềm năng đang trong quá trình phát triển, được sắp xếp từ trái sang phải theo giai đoạn nghiên cứu. Trong số các liệu pháp này, 6 liệu pháp hiện đang nằm trong các pha thử nghiệm lâm sàng.

### Các chất điều biến con đường truyền tín hiệu serotonin

#### **Clemizole (EPX-100)**

Clemizole là thuốc đối kháng thụ thể histamine thế hệ đầu tiên được phát hiện vào những năm 1950. Nó được xác định là một tác nhân trị liệu tiềm năng để điều trị DS khi nghiên cứu trên mô hình cá ngựa vằn<sup>40,41</sup>. Nghiên cứu sâu hơn của Griffin cũng trên mô hình cá ngựa vằn đã kiểm chứng lại hoạt tính chống động kinh của clemizole đồng thời cho thấy clemizole có ái lực đối với thụ thể HTR2A và/hoặc HTR2B<sup>42</sup>. Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I đã xác nhận tính an toàn và tính dung nạp của EPX-100 trong ba nhóm liên tiếp gồm tám đối tượng người lớn khỏe mạnh trong mỗi nhóm. Hiện tại, một nghiên cứu lâm sàng giai đoạn II (nghiên cứu Argus, NCT04462770) đang được tiến hành trong đó clemizole hydrochloride được dùng như dùng như một liệu pháp kết hợp. Đây là nghiên cứu đa trung tâm toàn cầu bắt đầu vào tháng 9 năm 2020 và dự kiến hoàn thành vào tháng 12 năm 2024, đối tượng nghiên cứu bao gồm các trẻ em từ 2 tuổi trở lên mắc DS<sup>43</sup>.

#### **Lorcaserin (EPX-200)**

Lorcaserin là một loại thuốc giảm cân đã từng được FDA chấp thuận dưới tên thương mại là Belviq<sup>44</sup>. Nó cũng từng được nghiên cứu cho các điều trị chứng lệ thuốc nicotin cũng như chứng rối loạn sử dụng thuốc phiện và cần sa. Tuy nhiên, Lorcaserin đã bị rút khỏi thị trường sau khi có những cảnh báo về nguy cơ ung thư. Trong mô hình cá ngựa vằn DS, thuốc cho thấy tác động giảm hoạt động cơ giật thông qua sự kích hoạt thụ thể HTR2C nhưng cơ chế này vẫn chưa được hiểu rõ. Khi thử nghiệm như một thuốc kê đơn không theo hướng dẫn trên nhãn trên 5 bệnh nhân DS trong khoảng 7–18 tuổi, thuốc làm giảm số lượng cơn động kinh ở tất cả những người tham gia mà không có tác dụng phụ nghiêm trọng khiến phải ngừng điều trị<sup>42</sup>. Ở một nghiên cứu khác của Tolete và cộng sự trên DS và các hội chứng động kinh nặng khác (trong đó số bệnh nhân DS là 20 trong tổng số 35 bệnh nhân, thuốc làm giảm tần suất động kinh trung bình hàng tháng xuống 43% so với ban đầu<sup>45</sup>. Các tác dụng phụ thường gặp nhất bao gồm chán ăn, sụt cân và giảm khả năng tập trung. Hiện tại, một nghiên cứu lâm sàng phase III cho Lorcaserin (nghiên cứu MOMENTUM 1) đang được tiến hành trên bệnh nhân DS từ 2 tuổi trở lên<sup>46</sup>. Vì những cảnh báo liên quan đến ung thư trước đó, độ an toàn của thuốc cần được đánh giá thêm.

#### **Trazodone (EPX-300)**

Trazodone là một hợp chất điều hòa con đường tín hiệu serotonin khác đã được chứng minh là có khả năng ức chế cơn động kinh ở mô hình cá ngựa vằn DS. Về mặt cơ chế, tùy thuộc vào nồng độ mà nó có thể hoạt động như chất chủ vận hoặc chất đối kháng đối với thụ thể 5-HT<sup>41</sup>. Hiện vẫn chưa có nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân DS đã được thực hiện hoặc đang được tiến hành cho Trazodone.

#### **Soticlestat (TAK-935/OV935)**

Soticlestat là một chất ức chế chọn lọc cholesterol 24-hydroxylase (CH24H). Soticlestat đã được chứng minh là làm giảm động kinh, bảo vệ chống lại các cơn động kinh do tăng thân nhiệt và ngăn chặn hoàn toàn SUDEP trên mô hình chuột mang đột biến xóa gen *SCN1A* dạng dị hợp tử<sup>47</sup>. Tính an toàn và khả năng dung nạp của hợp chất này đã được xác nhận trong hai thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I<sup>48,49</sup>. Một nghiên cứu lâm sàng pha II (nghiên cứu ELEKTRA) đã hoàn thành gần đây cho Soticlestat trên 51 bệnh nhi được chẩn đoán mắc DS và 88 bệnh nhân mắc LGS. Trong nhóm DS, điều trị trong 20 tuần cho thấy tần suất động kinh sau khi điều chỉnh với giả được giảm 46%

so với ban đầu<sup>50</sup>. Các tác dụng phụ thường gặp nhất bao gồm thờ ơ và táo bón. Hiện tại, thuốc đang ở giai đoạn thử nghiệm sàng pha III (nghiên cứu SKYLINE, NCT04940624) trên đối tượng bệnh nhân DS từ 2–21 tuổi.

### Verapamil

Verapamil là một thuốc chẹn kênh canxi điều chỉnh điện áp hiện đang được sử dụng để điều trị tăng huyết áp, đau thắt ngực và một số rối loạn nhịp tim<sup>51</sup>. Trong một thử nghiệm thí điểm trên 4 bệnh nhân DS, thuốc cho thấy tạo đáp ứng một phần (giảm 50–99%) đối với tất cả các loại động kinh trong khoảng thời gian 14 tháng trên 3 trong số 4 bệnh nhân<sup>51</sup>. Verapamil cũng đã được đánh giá trong thử nghiệm giai đoạn II ở trẻ em và thanh niên mắc DS, mặc dù thử nghiệm đã hoàn thành vào năm 2015 nhưng dữ liệu vẫn chưa được báo cáo<sup>52</sup>.

### Các liệu pháp điều trị hướng tới nguyên nhân gốc

#### Oligonucleotide antisense (STK-001)

Một trong những tiếp cận quan trọng trong điều trị hướng tới nguyên nhân gốc của các bệnh do gen như DS là tăng sản lượng ra của mục tiêu (TANGO) bằng cách sử dụng oligonucleotide antisense (ASO). Phương pháp ASO đã được phê duyệt trong điều trị teo cơ cột sống (với tên là Spinraza). Nó cũng đang được thử nghiệm lâm sàng ở các giai đoạn khác nhau đối với các bệnh thần kinh khác bao gồm bệnh Huntington, bệnh Batten, bệnh xơ cứng teo cơ một bên và các bệnh lý khác do kênh ion. Mục tiêu của liệu pháp này không dựa trên việc phục hồi bản sao gen chức năng mà nó nhắm vào sự gia tăng lượng mRNA từ đó dẫn đến tăng biểu hiện protein mục tiêu Nav1.1 lên mức tối ưu<sup>53</sup>. Trong một thử nghiệm trên mô hình chuột nhất DS, khi tiêm vào não một liều STK-001 duy nhất thì ghi nhận mức độ protein Nav1.1 tăng lên và giảm tỷ lệ SUDEP<sup>54</sup>. Tác dụng tương tự cũng được xác nhận lại ở chuột cống và các loài linh trưởng không phải người<sup>55</sup>. Hiện tại, một nghiên cứu lâm sàng pha I/II (NCT04442295, MONARCH) đang được thực hiện để đánh giá độ an toàn, dược động học và tần suất động kinh khi điều trị với 1 liều hoặc nhiều liều tiếp nối<sup>56</sup>. Các kết quả công bố ban đầu cho thấy tần suất động kinh trung bình giảm từ 17–37% so với mức cơ bản. Hiệu quả được quan sát thấy ở 70,6% bệnh nhân. Một nghiên cứu khác cũng ở giai đoạn I/II là NCT04740476 (SWALLOWTAIL) không chỉ nhằm mục đích đánh giá tính an toàn lâu dài và khả năng dung nạp các liều STK-001 lặp lại mà còn để đo lường sự phát triển thần kinh, hành vi, chức

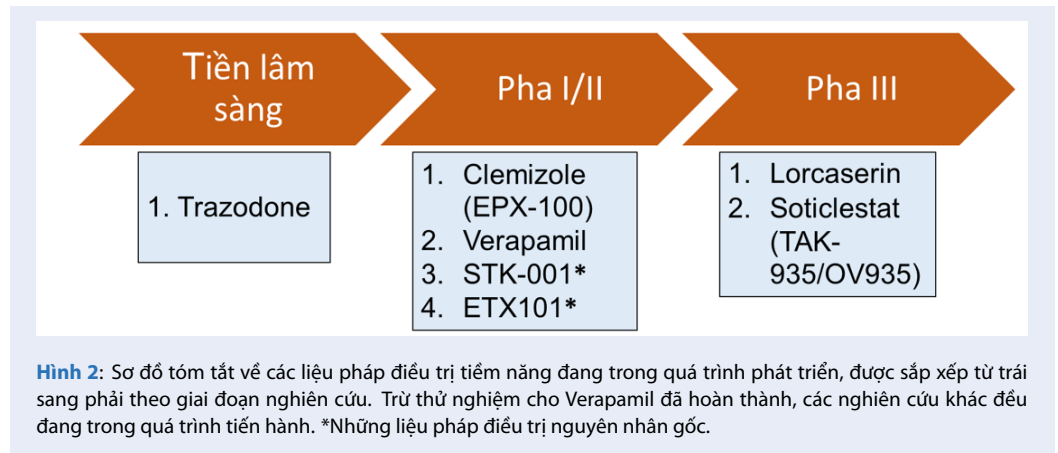
năng điều hành và dáng đi<sup>57</sup>. Một nghiên cứu khác song song với SWALLOWTAIL là ADMIRAL cũng đang được tiến hành ở Anh, trong đó STK-001 được sử dụng với nhiều liều lượng để đánh giá sự thay đổi tần số cơn động kinh và ảnh hưởng của nó đến tình trạng lâm sàng và chất lượng cuộc sống<sup>57</sup>.

### ETX101

Mặc dù liệu pháp gen là một lựa chọn rất tiềm năng cho hội chứng DS nhưng việc phát triển nó rất khó khăn vì công nghệ hiện tại có tính chọn lọc loại tế bào hạn chế và không thể thực hiện cho các gen lớn, phức tạp như *SCN1A*. Để khắc phục những hạn chế này, các vector virus liên hợp adeno (adenoassociated viral vector, AVV) chứa yếu tố phiên mã được thiết kế để điều hòa tăng lượng *SCN1A* nội sinh, được kiểm soát bởi yếu tố điều hòa chọn lọc GABA ở người đã được phát triển<sup>58</sup>. Thành công gần đây nhất dựa trên AVV là ETX101. Đây là một AVV serotype 9 tái tổ hợp không sao chép chứa yếu tố điều hòa GABAergic, giúp làm tăng biểu hiện *SCN1A* trong các tế bào thần kinh trung gian ức chế GABAergic. Một mũi tiêm nội não duy nhất trên mô hình chuột DS đã làm tăng các bản phiên mã mRNA của *SCN1A* và mức protein Nav1.1 trong não, dẫn đến giảm tần suất co giật tự phát và do nhiệt gây ra cũng như kéo dài thời gian sống sót của chuột. Tính an toàn và khả năng phân bố khắp các vùng não quan trọng của ETX101 sau đó đã được xác nhận ở một số loài linh trưởng không phải người<sup>59</sup>. Hiện tại, thử nghiệm lâm sàng đầu tiên của ETX101, được gọi là ENDEAVOR (pha I/II), đang được thực hiện trên trẻ DS có đột biến *SCN1A* và có độ tuổi 6 đến 36 tháng tuổi. Thuốc sẽ được dùng bằng cách tiêm nội não một liều duy nhất<sup>60</sup>.

### KẾT LUẬN

Hội chứng Dravet là một hội chứng thuộc nhóm bệnh não động kinh phát triển trong đó động kinh rất kháng thuốc cùng với tiên lượng bệnh xấu. Điều trị cập nhật cho DS hiện nay bao gồm sự kết hợp giữa các loại thuốc thông thường (VPA và CLB) với ba loại thuốc được phê duyệt gần đây là STP, CBD và FFA. Những dữ liệu lâm sàng trong quá trình phát triển thuốc cho thấy cả ba thuốc mới này có tính dung nạp tốt và hiệu quả điều trị tốt. Tuy nhiên, cần lưu ý tỉ lệ đáp ứng (giảm ít nhất 50% tần số cơn co giật) còn khá khiêm tốn (dưới 75%) và khả năng bệnh nhân hết cơn giật hoàn toàn là khó đạt được. Bên cạnh đó, tính hiệu quả và an toàn trong điều trị lâu dài cần được đánh giá thêm cho CBD và FFA trong thời gian sắp tới, khi chúng bắt đầu được dùng rộng rãi hơn. Các dữ liệu ít ỏi hiện nay cũng cho thấy các thuốc này hầu như không giúp cải thiện đáng kể chức năng nhận thức



ở người bệnh. Do đó, việc phát triển các liệu pháp điều trị mới hiệu quả hơn, đặc biệt có thể can thiệp vào bệnh đi kèm vẫn là một yêu cầu cấp thiết. Các liệu pháp điều trị tiềm năng đang trong quá trình phát triển hiện nay, đặc biệt là liệu pháp đặc hiệu can thiệp vào nguyên nhân gốc như ASO và liệu pháp gen đang được hy vọng sẽ tạo ra những lựa chọn điều trị hiệu quả và toàn diện hơn cho bệnh nhân DS.

## DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

**ASO:** Antisense oligonucleotide  
**CBD:** Cannabidiol  
**CLB:** Clobazam  
**DEE:** Bệnh não động kinh phát triển  
**DS:** Hội chứng Dravet  
**FFA:** Fenfuramim  
**KD:** Chế độ ăn keto  
**SUDEP:** Sudden Unexpected Death in Epilepsy  
**STP:** Stiripentol  
**VPA:** Valproic acid

## LỜI CẢM ƠN

Tác giả xin chân thành cảm ơn ThS. BS. Huỳnh Thị Thúy Kiều, Khoa Hồi sức – Cấp cứu bệnh viện Nhi Đồng 2, đã dành thời gian góp ý để giúp bản thảo bài báo được hoàn thiện hơn.

## XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Tác giả cam kết không có mâu thuẫn quyền lợi và không có xung đột lợi ích liên quan đến bài tổng quan này.

## ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Tác giả Đỗ Thị Thu Hằng lên ý tưởng, tiến hành nghiên cứu, viết và chỉnh sửa bản thảo bài báo.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmshurst JM. Developmental and epileptic encephalopathies: Recognition and approaches to care. *Epileptic Disorders* [Internet]. 2021; 23(40-52);PMID: 33632673. Available from: <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1244>.
- Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* [Internet]. 2011;52:3-9;PMID: 21463272. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x>.
- Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, Miller I, Sullivan J, Welborn M, Berg AT. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American consensus panel. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2017;68:18-34.e3;PMID: 28284397. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025>.
- Li W, Schneider AL, Scheffer IE. Defining Dravet syndrome: An essential pre-requisite for precision medicine trials. *Epilepsia* [Internet]. 2021;62(9):2205-2217;PMID: 34338318. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.17015>.
- Ding J, Li X, Tian H, Wang L, Guo B, Wang Y, Li W, Wang F, Sun T. SCN1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Front Neurol* [Internet]. 2021;24:12:743726;PMID: 35002916. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743726>.
- Van LTK, Hien HTD, Kieu HTT, Hieu NLT, Vinh LS, Hoa G, Hang DTT. De novo homozygous variant of the SCN1A gene in a patient with severe Dravet syndrome complicated by acute encephalopathy. *Neurogenetics* [Internet]. 2021;22(2):133-136;PMID: 33674996. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10048-021-00636-7>.
- Do TTH, Vu DM, Huynh TT, Le TK, Sohn EH, Le TM, Ha HH, Bui CB. SCN1A Gene Mutation and Adaptive Functioning in 18 Vietnamese Children with Dravet Syndrome. *J Clin Neurol* [Internet]. 2017;13(1):62-70;PMID: 28079314. Available from: <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.1.62>.
- Gertler TS, Calhoun J, Laux L. A single-center, retrospective analysis of genotype-phenotype correlations in children with Dravet syndrome. *Seizure* [Internet]. 2020;75:1-6;PMID: 31864146. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.009>.
- Le SV, Le PHT, Le TKV, Kieu Huynh TT, Hang Do TT. A mutation in GABRB3 associated with Dravet syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2017;173(8):2126-2131;PMID: 28544625. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38282>.
- Pavone P, Pappalardo XG, Marino SD, Sciuoto L, Corsello G, Ruggieri M, Parano E, Piccione M, Falsaperla R. A novel GABRB3 variant in Dravet syndrome: Case report and literature review. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2020;8(11):e1461;PMID: 32945607. Available from: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1461>.



11. Makiello P, Feng T, Dunwoody B, Steckler F, Symonds J, Zuberi SM, Dorris L, Brunklaus A. Comorbidities and predictors of health-related quality of life in Dravet syndrome: A 10-year, prospective follow-up study. *Epilepsia* [Internet]. 2023;64(4):1012-1020;PMID: 36740581. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.17531>.
12. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2016;64(Pt A):69-74;PMID: 27732919. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.007>.
13. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs* [Internet]. 2022;36(3):217-237;PMID: 35156171. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00898-1>.
14. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nababout R, Scheffer IE, Wilmschurst J, Sullivan J. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* [Internet]. 2022;63(7):1761-1777;PMID: 35490361. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.17274>.
15. Gao C, Pielas M, Jiao F, Mei D, Wang X, Kotulska K, Jozwiak S. Epilepsy in Dravet Syndrome-Current and Future Therapeutic Opportunities. *J Clin Med* [Internet]. 2023;12(7):2532;PMID: 37048615. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm12072532>.
16. Youngson NA, Morris MJ, Ballard JWO. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. *Seizure* [Internet]. 2017;26:15-19;PMID: 28941398. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.005>.
17. Nababout R, Copioli C, Chipaux M, Chemaly N, Desguerre I, Dulac O, Chiron C. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia* [Internet]. 2011;52:e54-7;PMID: 21569025. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03107.x>.
18. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, Benninger F, Grassl R, Feucht M. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimens. *Epilepsy Res* [Internet]. 2015;109:81-89;PMID: 25524846. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.014>.
19. Liu F, Peng J, Zhu C, Xiao H, He F, Yin F, Chen C. Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome: A focus on neuropsychological development. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2019;92:98-102;PMID: 30641252. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.016>.
20. Hieu NLT, Thu NTM, Ngan LTA, Van LTK, Huy DP, Linh PTT, Mai NTQ, Hien HTD, Hang DTT. Genetic analysis using targeted exome sequencing of 53 Vietnamese children with developmental and epileptic encephalopathies. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2022;188:2048-2060;PMID: 35365919. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62741>.
21. DIACOMIT. Prescribing Information. 2018; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/206709s000,207223s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206709s000,207223s000lbl.pdf).
22. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* [Internet]. 2000;356:1638-1642;PMID: 11089822. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03157-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03157-3).
23. European Medicines Agency. Diacomit: EPAR - Scientific Discussion [Internet]. 2009; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/diacomit-epar-scientificdiscussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/diacomit-epar-scientificdiscussion_en.pdf).
24. FDA. DIACOMIT. Clinical Review [Internet]. 2018; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/206709Orig1s000%2c207223Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/206709Orig1s000%2c207223Orig1s000MedR.pdf).
25. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Therapeutic advances in Dravet syndrome: a targeted literature review. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2020;20(10):1065-1079;PMID: 32799683. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1801423>.
26. 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* [Internet]. 2018;60(6):574-578;PMID: 29473155. Available from: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13704>.
27. Rosati A, Boncristiano A, Doccini V, Pugi A, Pisano T, Lenge M, De Masi S, Guerrini R. Long-term efficacy of add-on stiripentol treatment in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsies: A single center prospective observational study. *Epilepsia* [Internet]. 2019;60:2255-2262;PMID: 31630399. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.16363>.
28. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, Devinsky O, Cross JH, Guerrini R, Talwar D, Miller I, Farfel G, Galer BS, Gammaitoni A, Mistry A, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Lai WW, Ceulemans B. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2019;394:2243-2254; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862249/>.
29. Nababout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, Stephani U, Laux L, Wirrell E, Knupp K, Chiron C, Farfel G, Galer BS, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Auvin S; FAIRE, DS Study Group. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020;77: 300-308; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790543/>.
30. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nababout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376:2011-2020; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28538134/>.
31. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, Saneto RP, Checketts D, Dunayevich E, Knappertz V; GWPCARE2 Study Group. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in dravet syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020;177(5):613-621; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119035/>.
32. Nickels KC, Wirrell EC. Stiripentol in the management of epilepsy. *CNS Drugs* [Internet]. 2017;31(5):405-16;PMID: 28434133. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0432-1>.
33. Fisher JL. Interactions between modulators of the GABA(A) receptor: stiripentol and benzodiazepines. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2011;654(2):160-5;PMID: 21237147. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.12.037>.
34. Giraud C, Treluyer JM, Rey E, Chiron C, Vincent J, Pons G, Tran A. In vitro and in vivo inhibitory effect of stiripentol on clobazam metabolism. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2006;34(4):608-11;PMID: 16415114. Available from: <https://doi.org/10.1124/dmd.105.007237>.
35. Schoonjans A-S, Ceulemans B. A critical evaluation of fenfluramine hydrochloride for the treatment of Dravet syndrome. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2021;1-14; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33455486/>.
36. Martin P, de Witte PAM, Maurice T, Gammaitoni A, Farfel G, Galer B. Fenfluramine acts as a positive modulator of sigma-1 receptors. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2020;105:106989;PMID: 32169824. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106989>.
37. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epilept Disord* [Internet]. 2020;22(51):10-5;PMID: 32053110. Available from: <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1135>.
38. Chiron C, Helias M, Kaminska A, Laroche C, de Toffol B, Dulac O, Nababout R, An I. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood? *Epilepsia* [Internet]. 2018;59(9):1705-1717;PMID: 30132836. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.14536>.

39. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Gammaitoni AR, Farfel G, Galer BS, Nabbout R, Wirrell EC, Polster T, Sullivan J. 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* [Internet]. 2021;121(Pt A):108024;PMID: 34023810. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108024>.
40. Baraban SC. Forebrain electrophysiological recording in larval zebrafish. *J Vis Exp* [Internet]. 2013;71:50104;PMID: 23380808. Available from: <https://doi.org/10.3791/50104-v>.
41. Dinday MT, Baraban SC. Large-Scale Phenotype-Based Antiepileptic Drug Screening in a Zebrafish Model of Dravet Syndrome. *Eneuro* [Internet]. 2015;2:ENEURO.0068-15.2015;PMID: 26465006. Available from: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0068-15.2015>.
42. Griffin A, Hamling KR, Knupp K, Hong S, Lee LP, Baraban SC. Clemizole and modulators of serotonin signalling suppress seizures in Dravet syndrome. *Brain* [Internet]. 2017;140(3):669-683;PMID: 28073790. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/aww342>.
43. ClinicalTrials.gov NCT04462770. EPX-100 (Clemizole Hydrochloride) as Add-on Therapy to Control Convulsive Seizures in Patients With Dravet Syndrome (ARGUS). [Internet]. [cited 2023 Dec]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04462770>.
44. Higgins GA, Fletcher PJ, Shanahan WR. Lorcaserin: A review of its preclinical and clinical pharmacology and therapeutic potential. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2020;205:107417;PMID: 31629010. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107417>.
45. Tolete P, Knupp K, Karlovich M, DeCarlo E, Bluvstein J, Conway E, Friedman D, Dugan P, Devinsky O. Lorcaserin therapy for severe epilepsy of childhood onset: A case series. *Neurology* [Internet]. 2018;30;91(18):837-839;PMID: 30258026. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006432>.
46. MOMENTUM (Study 304; NCT04572243): A Multicenter, Phase III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Adjunctive Lorcaserin in Patients with Dravet Syndrome (DS) [Internet]. [cited 2023-Dec]; Available from: <https://adisinsight.springer.com/trials/700328250>.
47. Hawkins NA, Jurado M, Thaxton TT, Duarte SE, Barse L, Tatsukawa T, Yamakawa K, Nishi T, Kondo S, Miyamoto M, Abrahams BS, During MJ, Kearney JA. Soticlestat, a novel cholesterol 24-hydroxylase inhibitor, reduces seizures and premature death in Dravet syndrome mice. *Epilepsia* [Internet]. 2021;62(11):2845-2857;PMID: 34510432. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.17062>.
48. Wang S, Chen G, Merlo Pich E, Affinito J, Cwik M, Faessel H. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, bioavailability and food effect of single doses of soticlestat in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021;87(11):4354-4365;PMID: 33837574. Available from: <https://doi.org/10.1111/bcp.14854>.
49. Wang S, Chen G, Merlo Pich E, Affinito J, Cwik M, Faessel HM. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety assessment of multiple doses of soticlestat in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2022;88(6):2899-2908;PMID: 35001412. Available from: <https://doi.org/10.1111/bcp.15225>.
50. Hahn CD, Jiang Y, Villanueva V, Zolnowska M, Arkilo D, Hsiao S, Asgharnejad M, Dlugos D. 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* [Internet]. 2022;63(10):2671-2683;PMID: 35841234. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.17367>.
51. Nicita F, Spalice A, Papetti L, Nikanorova M, Iannetti P, Parisi P. Efficacy of verapamil as an adjunctive treatment in children with drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Seizure* [Internet]. 2014;23(1):36-40;PMID: 24113539. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.09.009>.
52. ClinicalTrials.gov. NCT01607073. Verapamil as therapy for children and young adults with dravet syndrome [Internet]. [cited 2023 Dec]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607073>.
53. Lim KH, Han Z, Jeon HY, Kach J, Jing E, Weyn-Vanhenenryck S, Downs M, Corriero A, Oh R, Scharner J, Venkatesh A, Ji S, Liao G, Ticho B, Nash H, Aznarez I. Antisense oligonucleotide modulation of non-productive alternative splicing upregulates gene expression. *Nat Commun* [Internet]. 2020;9;11(1):3501; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647108/>.
54. Han Z, Chen C, Christiansen A, Ji S, Lin Q, Anumonwo C, Liu C, Leiser SC, Meena, Aznarez I, Liao G, Isom LL. Antisense oligonucleotides increase Scn1a expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome. *Sci Transl Med* [Internet]. 2020;26;12(558):eaaz6100; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32848094/>.
55. Meena M, Ticho B, Barriere O, Gosselin N. A pharmacokinetic (PK) model for STK-001, an antisense oligonucleotide (ASO), based on data from non-human primates (NHP) enables dose selection in patients with Dravet syndrome (DS) [Abstract 3.264]. In Proceedings of the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Chicago, IL, USA, 3-7 December 2021. [Internet]; Available from: [https://aesnet.org/abstractslisting/a-pharmacokinetic-\(pk\)-model-for-stk-001--an-antisense-oligonucleotide-\(aso\)--based-on-data-from-non-human-primates-\(nhp\)-enables-dose-selection-in-patients-with-dravet-syndrome-\(ds\)](https://aesnet.org/abstractslisting/a-pharmacokinetic-(pk)-model-for-stk-001--an-antisense-oligonucleotide-(aso)--based-on-data-from-non-human-primates-(nhp)-enables-dose-selection-in-patients-with-dravet-syndrome-(ds)).
56. ClinicalTrials.gov. NCT04442295. An Open-Label Study to Investigate the Safety of Single and Multiple Ascending Doses in Children and Adolescents With Dravet Syndrome (MONARCH). [Internet]. [cited 2023 Dec]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04442295>.
57. Stoke Therapeutics Announces Positive New Safety & Efficacy Data from Patients Treated with STK-001 in the Phase 1/2a Studies (MONARCH & ADMIRAL) and the SWALLOWTAIL Open-Label Extension (OLE) Study in Children and Adolescents with Dravet Syndrome. [Internet]. [cited 2023 Dec]; Available from: <https://investor.stoketherapeutics.com/news-releases/news-release-details/stoke-therapeutics-announces-positive-new-safety-efficacy-data>.
58. Young AN, Tanenhaus A, Belle A. A GABA-selective AAV vector upregulates endogenous SCN1A expression and reverses multiple phenotypes in a mouse model of Dravet syndrome. 73rd American Epilepsy Society Annual Meeting [Internet]. 2019 Dec. Abst. 3.1; Available from: <https://aesnet.org/abstractslisting/a-gaba-selective-aav-vector-upregulates-endogenous-scn1a-expression-and-reverses-multiple-phenotypes-in-a-mouse-model-of-dravet-syndrome>.
59. Tanenhaus A, Stowe T, Young A, McLaughlin J, Aeran R, Lin IW, Li J, Hosur R, Chen M, Leedy J, Chou T, Pillay S, Vila MC, Kearney JA, Moorhead M, Belle A, Tagliatela S. Cell-Selective Adeno-Associated Virus-Mediated SCN1A Gene Regulation Therapy Rescues Mortality and Seizure Phenotypes in a Dravet Syndrome Mouse Model and Is Well Tolerated in Nonhuman Primates. *Hum Gene Ther* [Internet]. 2022;33(11-12):579-597; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35435735/>.
60. ClinicalTrials.gov. NCT05419492. A Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ETX101 in Infants and Children With SCN1A-Positive Dravet Syndrome (ENDEAVOR). [Internet]. [cited 2023 Dec]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05419492>.

# Overview of Dravet syndrome and an update in therapeutics

Do Thu Thu Hang\*

## ABSTRACT

Dravet syndrome is a developmental epileptic encephalopathy characterized by early onset drug-resistant seizures and other clinical features, including intellectual disability and impairments in behavior, motor, and sleep which cause poor quality of life and impact the long-term course. The pathogenesis of Dravet syndrome is strongly connected to the dysfunction of the voltage-gated sodium channel, more specifically, to mutations in *SCN1A* gene. Epilepsy in Dravet syndrome is very refractory and seizures remain poorly controlled even with multiple conventional anti-epileptic drugs. Therapeutic approaches in Dravet syndrome have undergone tremendous changes in the latest years and the current consensus of seizure management strategy in Dravet syndrome consists of a combination of conventional drugs and three recently approved drugs including stiripentol, cannabidiol, and fenfluramine. This review article aims to update recent changes to the therapeutic landscape for Dravet syndrome by summarizing the most key data from the clinical development of stiripentol, cannabidiol, and fenfluramine. This article also reviews and discusses the latest findings of other pharmacotherapies in development, including erotonergic agents, soticlestat, verapamil as well well strategies to treat the underlying cause of Dravet syndrome, including gene therapy and antisense oligonucleotides.

**Key words:** Dravet syndrome, update, therapeutics, stiripentol, cannabidiol, fenfluramine, gene therapy, oligonucleotide antisense

---

School of Medicine, Vietnam National University, Ho Chi Minh City

## Correspondence

**Do Thu Thu Hang**, School of Medicine, Vietnam National University, Ho Chi Minh City

Email: hangdo009@gmail.com

## History

- Received: 29-12-2023
- Accepted: 23-02-2024
- Published Online: 30-6-2024

DOI : <https://doi.org/10.32508/stdjhs.v4i2.572>



## Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



**Cite this article :** Hang D T T. **Overview of Dravet syndrome and an update in therapeutics.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.* 2024, 5(1):633-643.