

Przebieg histaminergiczny w narkolepsji typu 1 – implikacje terapeutyczne

Histaminergic transmission in narcolepsy type 1 – therapeutical implications

Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Autor do korespondencji: Dr Mariusz Siemiński, Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-952 Gdańsk, tel.: +48 58 349 39 63,
e-mail: msiem@wp.pl

Streszczenie

Narkolepsja typu 1 (narkolepsja z katapleksją) jest chorobą objawiającą się nadmierną sennością dzienną, niekontrolowanym zasypianiem, epizodami katapleksji (nagłej utraty napięcia mięśniowego), halucynacjami hipnagogicznymi i hipnopompicznymi oraz porażeniem przysennym. Ze względu na swój przebieg kliniczny w znacznym stopniu ogranicza ona funkcjonowanie pacjentów. Celem artykułu jest przedstawienie aktualnych danych dotyczących transmisji histaminergicznej w narkolepsji typu 1 oraz jej klinicznych implikacji. Zasadniczą przyczyną narkolepsji typu 1 jest niedobór podwzgórzowego neuroprzebiegacza oreksyny/hipokretyny. Aktualne możliwości terapeutyczne, obejmujące stosowanie leków psychostymulujących i antykataplektycznych, są ograniczone i wiążą się z istotnymi działaniami niepożądanymi. W ostatnich latach zwrócono uwagę na rolę transmisji histaminergicznej w kontroli rytmu okołodobowego oraz w przebiegu narkolepsji. Neurony histaminergiczne istotnie modyfikują działanie neuronów hipokretynowych w kontroli rytmu okołodobowego. Efektem tych poszukiwań było wprowadzenie do badań klinicznych odwrotnego agonisty receptora H3R – pitolisantu. Lek ten okazał się skuteczny w terapii senności dziennej i katapleksji u pacjentów z narkolepsją typu 1. Sukces badań klinicznych wykorzystujących pitolisant pokazuje potencjał terapeutyczny tkwiący w interwencjach w zakresie transmisji histaminergicznej. Lek wpływający na transmisję histaminergiczną – pitolisant – skutecznie redukuje objawy narkolepsji typu 1. Jest jednocześnie lekiem bezpiecznym, bez potencjału uzależniającego. Dzięki jego odkryciu istotnie poszerzył się wachlarz możliwości terapeutycznych w narkolepsji typu 1.

Słowa kluczowe: narkolepsja, hipokretyna, katapleksja, histamina, oreksyna, pitolisant

Abstract

Narcolepsy type 1 (narcolepsy with cataplexy) is a disease manifested by excessive daytime sleepiness, uncontrolled falling asleep, episodes of cataplexy (sudden loss of muscle tone), hypnagogic and hypnopompic hallucinations and sleep paralysis. Due to its clinical course, it significantly reduces the functioning of patients. The aim of the paper is to present actual data on histaminergic transmission in narcolepsy and its clinical implications. The main cause of narcolepsy type 1 is the deficiency of the hypothalamic neurotransmitter orexin/hypocretin. Current therapeutic options, including the use of psychostimulants and anti-cataplectic drugs, are limited and have significant adverse effects. In recent years attention has been given to the role of histaminergic transmission in circadian rhythm control and in the course of narcolepsy. Histaminergic neurons significantly modify action of hypocretin neurons in the control of circadian rhythm. The result of this research was the introduction of the H3R inverse agonist pitolisant in clinical trials. This drug has been shown to be effective in the treatment of daytime sleepiness and cataplexy in patients with type 1 narcolepsy. The success of pitolisant clinical trials demonstrates the therapeutic potential of interventions on histaminergic transmission. Pitolisant – drug influencing the histaminergic transmission efficiently reduces symptoms of narcolepsy type 1. It is a safe molecule, without addiction potential. Due to its discovery the therapeutic armamentarium for narcolepsy type 1 is significantly broadened.

Keywords: narcolepsy, cataplexy, hypocretin, histamine, orexin, pitolisant

WSTĘP

Narkolepsja jest zaburzeniem okołodobowego rytmu snu i czuwania, prowadzącym do nadmiernej senności dziennej, napadowego zasypiania i epizodów katapleksji. Odkrycie faktu, że narkolepsja wynika z ośrodkowego deficytu podwzgórzowego neuropeptydu – hipokretyny/oreksyny, było przełomem w badaniach nad tą chorobą. Mimo znacznego poszerzenia wiedzy na temat narkolepsji możliwości terapeutyczne pozostają wciąż ograniczone. Celem tej publikacji jest omówienie roli transmisji histaminergicznej w narkolepsji oraz możliwości terapii poprzez oddziaływanie na receptory histaminowe.

NARKOLEPSJA – OBRAZ KLINICZNY

Narkolepsja została opisana po raz pierwszy w 1880 roku przez Gélinau, jako choroba charakteryzująca się występowaniem nadmiernej senności dziennej i ataków niepostrzymanego zasypiania. Trzy lata wcześniej Westphal opisał napady utraty napięcia mięśniowego często powodowane silnymi emocjami, nazwane katapleksją (Gélinau, 1880; Fromherz i Mignot, 2004; Westphal, 1877).

Ten dziewiętnastowieczny opis obejmuje wszystkie kluczowe cechy kliniczne choroby. Pacjenci z narkolepsją cierpią z powodu nadmiernej senności dziennej i niepostrzymanej potrzeby snu, która prowadzi do zasypiania – również w sytuacjach wiążących się ze skupieniem i aktywnością, takich jak konwersacja, spożywanie posiłku czy prowadzenie pojazdu. Takie ataki snu zwykle występują kilka razy w ciągu dnia i u większości chorych przynoszą czasowe ustąpienie senności dziennej. U pacjentów mogą także występować epizody mikrosnu – zaśnięcia trwające do kilku sekund, których pacjent może nie być świadomy (Scammell, 2015).

Katapleksja to nagła utrata napięcia mięśniowego. Zjawisko to może mieć charakter uogólniony, obejmując wszystkie kończyny i prowadząc do upadków (katapleksja całkowita), lub częściowy, powodując opadnięcie żuchwy albo głowy lub ugięcie kolan. Nigdy w czasie ataków katapleksji nie dochodzi do zaburzeń pracy mięśni oddechowych. Katapleksja może być prowokowana emocjami – dużo częściej pozytywnymi, takimi jak śmiech i radość, rzadziej negatywnymi, np. gniewem, wstydem (Dauvilliers i Barateau, 2017). Kolejnym objawem narkolepsji jest porażenie przysenne, polegające na trwającej do kilku minut niemożności wykonania żadnego ruchu oraz mówienia, pojawiającej się najczęściej przy przejściu ze snu do czuwania lub przy zmianach stadiów snu. Pacjenci skarżą się także na halucynacje pojawiające się przy zasypianiu (hipnagogiczne) bądź budzeniu się (hipnopompiczne). Halucynacje te mogą być wzrokowe lub słuchowe, proste (figury geometryczne, pojedyncze dźwięki) lub złożone (skomplikowane sceny, całe zdania). Często halucynacje te są nieprzyjemne i niepokojące dla pacjenta (Dauvilliers i Barateau, 2017;

Scammell, 2015). U niektórych pacjentów pojawiają się czynności automatyczne – wykonywanie prostych bądź złożonych zadań, których pacjent nie jest świadomy.

Paradoksalnie, mimo utrzymującej się w ciągu dnia senności, nocny sen pacjentów nie jest prawidłowy, często dochodzi do wybudzeń śródnocnych, pacjenci rano wstają z poczuciem zmęczenia.

Objawy narkolepsji bardzo utrudniają funkcjonowanie społeczne i zawodowe pacjentów, prowadząc do silnego stresu i obniżenia jakości życia. Mogą również stanowić dla nich bezpośrednie zagrożenie (Frauscher *et al.*, 2013).

Narkolepsja jest chorobą rzadką – występuje u około 0,05% populacji ogólnej (1/2000 mieszkańców). Zaczyna się najczęściej w trakcie dwóch pierwszych dekad życia, nie stwierdza się istotnej różnicy między kobietami i mężczyznami co do zapadalności na narkolepsję (Longstreth *et al.*, 2007).

Aktualna, trzecia edycja Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu dzieli narkolepsję na narkolepsję typu 1 (z występowaniem katapleksji u większości pacjentów) i typu 2 (bez epizodów kataplektycznych).

PATOMECHANIZM NARKOLEPSJI

Patologia snu REM

Narkolepsję można postrzegać jako zaburzenie kontroli odpowiedniej sekwencji stanu czuwania i stadiów snu – bez szybkich ruchów gałek ocznych (non-REM, *non-rapid eye movement*: stadium snu płytkiego N1, N2 i snu wolnofalowego – stadium N3) oraz snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM).

Nadmierna senność dzienna i niekontrolowane zasypianie można interpretować jako niekontrolowane występowanie snu REM w ciągu dnia – w badaniach polisomnograficznych u pacjentów z narkolepsją stwierdza się pojawiające się krótko po zaśnięciu tzw. SOREMPs – okresy snu REM zaczynające się zaraz po zaśnięciu (*sleep-onset REM periods*), latencja snu REM jest znacznie skrócona w porównaniu z osobami zdrowymi. Epizody katapleksji to występujący w niewłaściwych momentach spadek napięcia mięśniowego typowy dla prawidłowego snu REM. Taki sam charakter ma porażenie przysenne. Natomiast halucynacje hipnopompiczne i hipnagogiczne można interpretować jako patologiczne fragmenty marzeń sennych typowych dla snu REM (Andlauer *et al.*, 2013; Dodet *et al.*, 2015; Murer *et al.*, 2017).

Podłoże immunologiczne

Ciekawym faktem klinicznym narkolepsji jest specyficzny związek jej występowania z funkcjami układu immunologicznego. U większości osób z narkolepsją typu 1 stwierdza się konkretny podtyp ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA): DQB1*0602 – występuje on u 85–95% pacjentów. Znany jest fakt pojawienia się narkolepsji w konsekwencji stymulacji układu immunologicznego

w przebiegu infekcji lub szczepienia. Zjawiska te silnie sugerują autoimmunologiczne tło narkolepsji, jednak dokładne mechanizmy prowadzące do wystąpienia objawów pozostają nieznane (Partinen *et al.*, 2014).

Niedobór hipokretyny

W 2005 roku dwie grupy badaczy opisały nowy neuroprzeżytnik. Nazwano go oreksyną lub hipokretyną. Okazało się, że u pacjentów z narkolepsją stwierdza się bardzo niski poziom tego neuroprzeżytnika, a liczba zlokalizowanych w podwzgórzu neuronów, będących jedynym źródłem oreksyny/hipokretyny w ośrodkowym układzie nerwowym, u chorych z narkolepsją ulega dramatycznej redukcji. Rolę niedoboru oreksyny/hipokretyny w powstawaniu objawów narkolepsji potwierdzono również w modelach zwierzęcych (Anaclet *et al.*, 2009; Ripley *et al.*, 2001; Thannickal *et al.*, 2000).

Aktualna hipoteza etiologiczna, wiążąca powyższe fakty, proponuje następujący ciąg zdarzeń: nieznany czynnik (wewnętrzny lub zewnętrzny, taki jak infekcja wirusowa) prowokuje u osób predysponowanych genetycznie (poprzez posiadanie antygeny HLA DQB1*0602) autoimmunologiczny proces zapalny (być może potęgowany przez transmisję histaminergiczną) obejmujący podwzgórze i prowadzący selektywnie do eliminacji komórek oreksynowych. Po pewnym czasie (po likwidacji komórek będących celem ataku immunologicznego) zapalenie ulega samoczynnemu wygaszeniu. Konsekwencją tego procesu jest niedobór oreksyny i brak jej fizjologicznych efektów: wzmożona senność, wzrost ilości snu REM w czasie drzemek dziennych, katepleksja, zaburzenia metaboliczne.

ROLA HIPOKRETYNY I HISTAMINY W REGULACJI RYTMU OKOŁODOBOWEGO

Neurony oreksynowe podwzgórza komunikują się z wieloma okolicami ośrodkowego układu nerwowego, wywierając wpływ na termoregulację, przyjmowanie pokarmów, funkcje autonomicznego układu nerwowego oraz – co w kontekście narkolepsji jest najistotniejsze – na okołodobowy rytm snu i czuwania. Oreksyna jest neuroprzeżytnikiem stymulującym, promującym czuwanie. Jej stężenie w ośrodkowym układzie nerwowym jest najwyższe w okresie czuwania, spada w czasie nocy (Grady *et al.*, 2006). Niedobór lub brak oreksyny (w modelach zwierzęcych i obserwacjach klinicznych) powoduje zwiększenie ilości snu REM w ciągu doby, jego krótszą latencję oraz nasiloną senność – czyli kliniczne objawy narkolepsji (Diniz Behn *et al.*, 2010).

Swoje stymulujące działanie neurony oreksynowe wywierają między innymi za pośrednictwem neuronów histaminergicznych znajdujących się w obrębie jądra guzkowo-suteczkowatego (*tuberomammillary nucleus*, TMN) (Peyron *et al.*, 1998). Histamina również wywiera działanie stymulujące, promujące czuwanie. Brak histaminy prowadzi

do wzmożonej senności i większej ilości snu REM w ciągu doby – tak jak w przypadku niedoboru oreksyny (Parmentier *et al.*, 2002). W badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że zaburzenia transmisji histaminergicznej (jej redukcja) blokują stymulujący efekt oreksyny. Co więcej, obniżona aktywność neuronów histaminergicznych prowadziła do spadku stężenia oreksyny w ośrodkowym układzie nerwowym (Lin *et al.*, 2002).

Działanie neuronów oreksynowych i histaminergicznych zlokalizowanych w podwzgórzu jest ze sobą silnie związane. Zaobserwowano, że w przebiegu narkolepsji redukcji liczby komórek oreksynowych towarzyszy wzrost populacji neuronów histaminergicznych (Valko *et al.*, 2013). Mechanizm tego zjawiska nie jest zrozumiały, ale raczej nie mamy do czynienia z kompensacyjnym wzrostem tej populacji – w narkolepsji neurony histaminergiczne raczej nie przejmują roli neuronów oreksynowych. Co więcej, w przebiegu narkolepsji nie dochodzi do wzrostu stężenia histaminy w ośrodkowym układzie nerwowym (Dauvilliers *et al.*, 2012). Nie można wykluczyć, że wzrost liczebności komórek histaminergicznych jest elementem (jedną z przyczyn?) procesu zapalnego – autoimmunologicznego stojącego za eliminacją komórek oreksynowych.

Transmisja histaminergiczna ma duże znaczenie w kontroli rytmu snu i czuwania, działając stymulująco. Leki przeciwalergiczne – antagoniści receptora histaminowego – powodują senność i są stosowane w leczeniu bezsenności (Krystal *et al.*, 2013). Leki przeciwdepresyjne, o działaniu antagonistycznym względem receptora histaminowego, takie jak doksepina, również wywierają korzystny wpływ na jakość snu (Yeung *et al.*, 2015). Z faktów tych można wysnuć wniosek, że działanie prohistaminowe (agonistyczne) może działać stymulująco i wpłynąć pozytywnie na zasadniczy objaw narkolepsji – wzmożoną senność dzienną.

DOTYCHCZASOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE W NARKOLEPSJI

W leczeniu narkolepsji wyróżnić należy dwa kierunki działań: leczenie nadmiernej senności dziennej oraz katepleksji. W leczeniu nadmiernej senności dziennej zastosowanie znajdują środki psychostymulujące: metylofenidat, pochodne amfetaminy i promujące czuwanie – modafinil. Metylofenidat działa poprzez pobudzanie układu katecholaminowego. Jest to lek skuteczny w zakresie zwalczania objawów senności dziennej, jednak jego stosowanie wiąże się z ryzykiem działania uzależniającego i nadmierną stymulacją układu współczulnego. Mechanizm działania modafinilu nie jest ostatecznie poznany. Poprzez blokadę białka transportującego zwiększa on ilość dostępnej w przestrzeni synaptycznej dopaminy, prawdopodobnie działa również na przewodnictwo adrenergiczne, serotoninergetyczne i GABA-ergiczne. Redukuje uczucie nadmiernej senności dziennej i częstość napadów snu. Ze względu na działanie euforyzujące modafinil nie jest wolny od ryzyka uzależnień (Kallweit i Bassetti, 2017).

W leczeniu katapleksji od wielu lat zastosowanie znajdują leki przeciwdepresyjne: trójkwycykliczne leki przeciwdepresyjne, takie jak imipramina czy klomipramina, a także selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, na przykład fluoksetyna czy paroksetyna. Mimo wieloletniego doświadczenia w stosowaniu tych leków ich skuteczność nie została nigdy potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych.

Lekiem o dowiedzionej skuteczności w redukowaniu wszystkich objawów narkolepsji: częstości i ciężkości epizodów katapleksji, senności w ciągu dnia, poprawiającym ciągłość i jakość snu nocnego jest hydroksymaślan sodu, czyli sól sodowa kwasu gamma-aminomasłowego (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) (Dauvilliers i Barateau, 2017; Kallweit i Bassetti, 2017). Lek ten blokuje receptory GABA, eliminując sedatywny wpływ tego neuroprzekaźnika. Kłopotliwe jest przyjmowanie leku (należy przyjąć drugą dawkę preparatu w godzinach nocnych) oraz ryzyko uzależnienia (Black *et al.*, 2010; Dauvilliers *et al.*, 2017).

Jak wynika z powyższego zestawienia, arsenał terapeutyczny w narkolepsji jest ubogi, a stosowane leki wiążą się z ryzykiem wystąpienia działań ubocznych. Z tego względu uzasadnione jest ciągle poszukiwanie nowych molekuł mogących poprawić jakość życia chorych z narkolepsją.

PITOLISANT – NOWY LEK ODDZIAŁUJĄCY NA RECEPTOR HISTAMINERGICZNY

Zaprezentowane powyżej znaczenie transmisji histaminergicznej w regulacji rytmu okołodobowego i genezie objawów narkolepsji stanowiło podstawę do poszukiwań leku, który poprzez wpływ na receptory histaminowe oddziaływałby na obraz kliniczny narkolepsji. Szczególną uwagę zwrócono na receptor H3, który odpowiada za wychwyty zwrotne histaminy ze szczeliny synaptycznej. Modyfikacja jego działania powinna prowadzić do wzrostu synaptycznego stężenia histaminy i pozwolić temu neuroprzekaźnikowi na wywieranie działania stymulującego.

Pitolisant jest lekiem o działaniu agonistyczno-antagonistycznym na receptor H3, o wysokiej swoistości. Lek ten jest kompetycyjnym antagonistą i odwracalnym agonistą receptorów H3, z bardzo niskim powinowactwem do pozostałych receptorów histaminowych (H1, H2, H4), niewchodzącym w reakcje z innymi receptorami. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że stosowanie pitolisantu zwiększa aktywność neuronów histaminowych i noradrenergicznych i prowadzi do wydłużenia dobowego okresu czuwania, z redukcją snu wolnofalowego i snu REM. Nie zaobserwowano w tych badaniach potencjału uzależniającego (Schwartz, 2011; Uguen *et al.*, 2013).

Lek jest stosowany doustnie, w dawce 4,5–36 mg na dobę. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga 1–3 godziny po przyjęciu, czas półtrwania wynosi 10–12 godzin. Pitolisant powinien być przyjmowany w godzinach porannych, a stabilne stężenie w osoczu osiąga się po 5–6 dniach wysycania lekiem. Lek jest metabolizowany przez układ cytochromu

P450, jego metabolity są wydalane z moczem, wydychanym powietrzem i przez przewód pokarmowy. Z tego względu dawka powinna być zredukowana w przypadku uszkodzenia wątroby i niewydolności nerek. W badaniach na modelu zwierzęcym stwierdzono przenikanie pitolisantu przez łożysko oraz do mleka matki, co ogranicza stosowanie leku w czasie ciąży i karmienia piersią.

Pierwsze, pilotażowe badanie kliniczne zostało opublikowane w 2008 roku przez Lina i wsp. (2008). W badaniu tym 21 pacjentów przyjmowało początkowo placebo, następnie przez 7 dni 40 mg pitolisantu. Efekt kliniczny leku był oceniany z zastosowaniem Skali Senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS) i dzienniczek snu. Zastosowanie pitolisantu doprowadziło do średniej redukcji wyniku ESS o ponad 4 punkty, przy normalizacji wyniku ESS u 9 z 21 pacjentów. Zmniejszyły się liczba i czas trwania dziennych epizodów snu, nie zaobserwowano natomiast wydłużenia snu nocnego ani zmiany liczby wybudzeń śródnocnych (należy jednak pamiętać, że ocena snu opierała się wyłącznie na subiektywnych dzienniczek snu). W badaniu tym nie podejmowano analizy wpływu pitolisantu na objawy katapleksji. W trakcie terapii zaobserwowano objawy uboczne: ból głowy, nudności, bezsenność, ogólne rozbitcie, halucynacje, nadmierne pocenie się. W żadnym przypadku objawy uboczne nie spowodowały przerwania terapii.

Kolejnym badaniem było opublikowane przez Dauvilliersa i wsp. w 2013 roku randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne. Uczestnicy badania (94 chorych z narkolepsją) zostali podzieleni na trzy grupy: przyjmujących placebo, modafinil i pitolisant. Badanie trwało 8 tygodni. W ciągu pierwszych 3 tygodni w grupach przyjmujących aktywne leki dostosowywano dawkę (10, 20 lub 40 mg pitolisantu oraz 100, 200 lub 400 mg modafinilu). W kolejnych 5 tygodniach prowadzono terapię stabilną dawką leku. W czasie badania pacjenci mogli kontynuować swoje leczenie antykataplektyczne. Skuteczność terapii mierzono za pomocą skali ESS oraz testu utrzymania czuwania (*maintenance of wakefulness test*, MWT) oraz testu podtrzymania uwagi (*sustained attention to response test*, SART). Pacjenci prowadzili również dzienniczki snu, w których odnotowywali epizody katapleksji. W trakcie badania zaobserwowano, że zarówno modafinil, jak i pitolisant (w porównaniu z placebo) prowadziły do redukcji wyniku skali ESS (zmniejszyły senność dzienną) lub do normalizacji jej rezultatu. Analiza skuteczności wykazała, że pitolisant nie był mniej skuteczny od modafinilu. Z testu MWT wynika, że oba leki pozytywnie wpływają na obiektywne miary utrzymania czuwania, bez istotnej różnicy między lekami. W teście podtrzymania uwagi zastosowanie leków (modafinilu i pitolisantu) doprowadziło do istotnej redukcji popełnianych przez pacjentów błędów, nie obserwowano takiej odpowiedzi na placebo. Dane z dzienniczek snu wykazały, że aktywna terapia (w porównaniu z placebo) prowadziła do zmniejszenia częstości napadów kataplektycznych, przy czym nie zauważono takiego efektu

w przypadku stosowania modafinilu. Wynik ten sugerował antykataleptyczne działanie pitolisantu.

W kolejnej próbie – wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym – uczestniczyło 105 pacjentów (Szakacs *et al.*, 2017). Badanie trwało 7 tygodni, w ciągu pierwszych 3 tygodni ustalano dawkę pitolisantu (5, 10, 20 lub 40 mg), przez następne 4 tygodnie kontynuowano leczenie stabilną dawką leku. Główny punkt końcowy badania stanowiła liczba epizodów kataleksji. Wtórny punktami końcowymi były wynik w skali ESS i w teście MWT oraz liczba halucynacji. Pacjentów oceniano także za pomocą Inwentarza Depresji Becka, w celu oceny zaburzeń nastroju. W trakcie badania zaobserwowano istotną statystycznie redukcję liczby epizodów kataleksji w grupie przyjmującej pitolisant (75% w porównaniu z 38% w grupie placebo). Pacjenci uczestniczący w badaniu mogli przyjmować swoje leki antykataleptyczne, ale uwzględnienie tej informacji w analizie statystycznej nie wpłynęło na istotność wyniku. Podobnie jak w badaniach wcześniejszych zaobserwowano istotną (w porównaniu z placebo) poprawę w zakresie wyników ESS i MWT. Co ciekawe, zaobserwowano istotną poprawę w skali nasilenia depresji w grupie przyjmującej pitolisant. W ostatnim badaniu uczestniczyło 4 nastolatki z narkolepsją, u których nie uzyskano poprawy wcześniej stosowanymi lekami. W badaniu tym oceniano senność dzienną (ESS) i występowanie kataleksji oraz (co odróżnia to badanie od poprzednich) wykorzystano badanie polisomnograficzne. Autorzy badania odnotowali redukcję senności dziennej, poprawę w MWT, redukcję ciężkości epizodów kataleksji. W badaniu polisomnograficznym nie stwierdzono istotnego wpływu leku na architekturę snu (Inocente *et al.*, 2012).

PODSUMOWANIE

Jak wynika z zaprezentowanych powyżej informacji, istnieją silne patofizjologiczne przesłanki przemawiające za skutecznością terapeutyczną oddziaływania na system histaminergiczny u pacjentów z narkolepsją. Wyniki badań klinicznych, w których zastosowano pitolisant (substancję o działaniu agonistyczno-antagonistycznym na receptory histaminowe H₃), udowodniły, że lek ten redukuje podstawowe objawy kliniczne narkolepsji – senność dzienną i liczbę epizodów kataleksji. Na podstawie cytowanych powyżej badań Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) podjęła decyzję o rejestracji pitolisantu w leczeniu narkolepsji. Wyniki dotychczasowych badań sugerują potencjalne inne możliwe wskazania do stosowania tego leku. Można przypuszczać, że łagodziłyby on dolegliwości w hipersomnii idiopatycznej, nadmiernej senności w przebiegu schorzeń neurologicznych (np. chorób neurodegeneracyjnych). Intrygujący (i z pewnością wymagający potwierdzenia w kolejnych badaniach) jest przeciwdepresyjny efekt stosowania pitolisantu u pacjentów z narkolepsją.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Anaclet C, Parmentier R, Ouk K *et al.*: Orexin/hypocretin and histamine: distinct roles in the control of wakefulness demonstrated using knock-out mouse models. *J Neurosci* 2009; 29: 14423–14438.
- Andlauer O, Moore H, Jouhier L *et al.*: Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. *JAMA Neurol* 2013; 70: 891–902.
- Black J, Pardi D, Hornfeldt CS *et al.*: The nightly use of sodium oxybate is associated with a reduction in nocturnal sleep disruption: a double-blind, placebo-controlled study in patients with narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 596–602.
- Dauvilliers Y, Barateau L: Narcolepsy and other central hypersomnias. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2017; 23: 989–1004.
- Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ *et al.*: HARMONY I study group: Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1068–1075.
- Dauvilliers Y, Delalée N, Jaussent I *et al.*: Normal cerebrospinal fluid histamine and tele-methylhistamine levels in hypersomnia conditions. *Sleep* 2012; 35: 1359–1366.
- Dauvilliers Y, Roth T, Guinta D *et al.*: Effect of sodium oxybate, modafinil, and their combination on disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *Sleep Med* 2017; 40: 53–57.
- Diniz Behn CG, Klerman EB, Mochizuki T *et al.*: Abnormal sleep/wake dynamics in orexin knockout mice. *Sleep* 2010; 33: 297–306.
- Dodet P, Chavez M, Leu-Semenescu S *et al.*: Lucid dreaming in narcolepsy. *Sleep* 2015; 38: 487–497.
- Frauscher B, Ehrmann L, Mitterling T *et al.*: Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the Innsbruck narcolepsy cohort. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 805–812.
- Fromherz S, Mignot E: Narcolepsy research: past, present, and future perspectives. *Arch Ital Biol* 2004; 142: 479–486.
- Gélineau J: De la narcolepsie. *Gazette des Hôpitaux* 1880; 53: 626–628.
- Grady SP, Nishino S, Czeisler CA *et al.*: Diurnal variation in CSF orexin-A in healthy male subjects. *Sleep* 2006; 29: 295–297.
- Inocente C, Arnulf I, Bastuji H *et al.*: Pitolisant, an inverse agonist of the histamine H₃ receptor: an alternative stimulant for narcolepsy-cataplexy in teenagers with refractory sleepiness. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 55–60.
- Kallweit U, Bassetti CL: Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18: 809–817.
- Krystal AD, Richelson E, Roth T: Review of the histamine system and the clinical effects of H₁ antagonists: basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Med Rev* 2013; 17: 263–272.
- Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I *et al.*: An inverse agonist of the histamine H₃ receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin^{-/-} mice and patients. *Neurobiol Dis* 2008; 30: 74–83.
- Lin L, Wisor J, Shiba T *et al.*: Measurement of hypocretin/orexin content in the mouse brain using an enzyme immunoassay: the effect of circadian time, age and genetic background. *Peptides* 2002; 23: 2203–2211.
- Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG *et al.*: The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007; 30: 13–26.
- Murer T, Imbach LL, Hackius M *et al.*: Optimizing MSLT specificity in narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2017; 40. DOI: 10.1093/sleep/zsx173.

- Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z et al.: Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J Neurosci* 2002; 22: 7695–7711.
- Partinen M, Kornum BR, Plazzi G et al.: Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014; 13: 600–613.
- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN et al.: Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996–10015.
- Ripley B, Overeem S, Fujiki N et al.: CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001; 57: 2253–2258.
- Scammell TE: Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015; 373: 2654–2662.
- Schwartz JC: The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 713–721.
- Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V et al.: HARMONY-CTP study group: Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 200–207.
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al.: Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469–474.
- Uguen M, Perrin D, Belliard S et al.: Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine H₃ receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. *Br J Pharmacol* 2013; 169: 632–644.
- Valko PO, Gavrillov YV, Yamamoto M et al.: Increase of histaminergic tuberomammillary neurons in narcolepsy. *Ann Neurol* 2013; 74: 794–804.
- Westphal C: Eigenthümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1877; 7: 631–635.
- Yeung WF, Chung KF, Yung KP et al.: Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev* 2015; 19: 75–83.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych. W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
 - Drogą mailową: redakcja@neurologia.com.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.neurologia.com.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC SA Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be send via e-mail at: redakcja@neurologia.com.pl.