

# Oreksinski sustav i nove terapijske mogućnosti u liječenju nesаницe i narkolepsije

---

Hršak, Ira

Master's thesis / Diplomski rad

2019

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:732762>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Ira Hršak**

**Oreksinski sustav i nove terapijske mogućnosti u  
liječenju nesanice i narkolepsije**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj rad prijavljen je na predmetu Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Zahvaljujem se mentorici izv.prof.dr.sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnim savjetima i pomoći prilikom izrade diplomskog rada.*

*Posebno hvala mojoj obitelji koja je uvijek bila tu za mene i koja mi je pružala potporu tijekom cijelog studiranja.*

*Također se zahvaljujem i prijateljicama koje su ovo studentsko doba ispunile predivnim uspomenama.*

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Oreksinski sustav .....                                 | 1  |
| 1.2. Spavanje .....  | 7  |
| 1.2.1. Nesanica .....  | 8  |
| 1.2.2. Narkolepsija .....                                    | 9  |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME .....                                   | 12 |
| 3. MATERIJALI I METODE .....                                 | 13 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA .....                                | 14 |
| 4.1. Terapija nesanie .....                                  | 14 |
| 4.1.1. Nove terapijske mogućnosti.....                       | 17 |
| 4.1.1.1. Almoreksant .....                                   | 19 |
| 4.1.1.2. SB-649868.....                                      | 20 |
| 4.1.1.3. Suvoreksant .....                                   | 21 |
| 4.1.1.4. Lemboreksant.....                                   | 24 |
| 4.2. Terapija narkolepsije .....                             | 26 |
| 4.2.1. Nove terapijske mogućnosti.....                       | 29 |
| 4.2.1.1. Suplementacija oreksina.....                        | 30 |
| 4.2.1.2. Oreksinski agonisti.....                            | 31 |
| 5. ZAKLJUČAK .....   | 32 |
| 6. LITERATURA.....   | 33 |
| 7. SAŽETAK/SUMMARY .....                                     | 37 |
| 8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD |    |

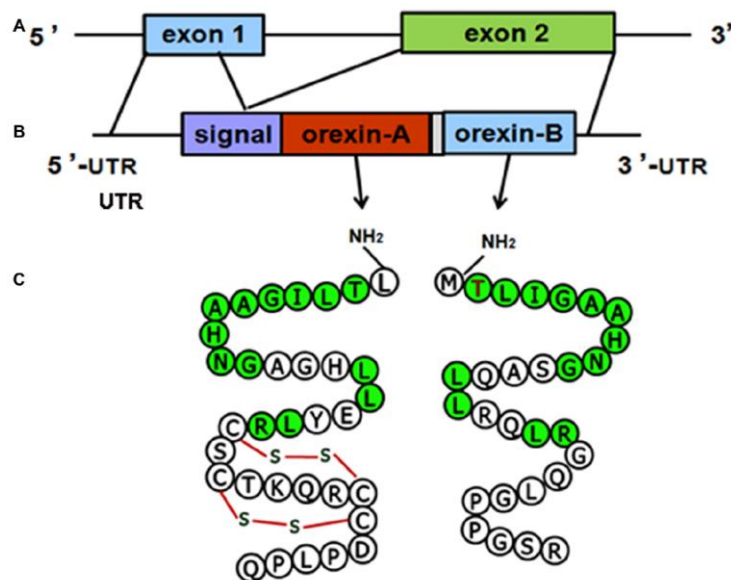
## 1. Uvod

Oreksinski sustav je prvi puta opisan 1998. godine. Dvije istraživačke grupe su gotovo istovremeno otkrile par novih neuropeptida u lateralnom hipotalamusu mozga štakora. De Lecea i suradnici nazvali su ih hipokretin 1 i hipokretin 2, a Sakurai i suradnici oreksin A i oreksin B prema grčkoj riječi *orexis*, što znači apetit. (Wang i sur., 2018.)

### 1.1. Oreksinski sustav

Oreksin je neuropeptid koji regulira budnost, uzbuđenje i apetit, a proizvodi se u lateralnom hipotalamusu.

Oreksinski gen (slika 1.), koji se sastoji od dva eksona i jednog introna, je konzerviran kod svih kralježnjaka. DNA sekvencija gena koji kodira ljudski genom sastoji se od 1432 parova baza, dok se mRNA sekvencija sastoji od 616 baza te ona kodira prekursorski peptid prepro-oreksin koji sadrži 131 aminokiselinu. Prve 33 aminokiseline iz prekursorskog peptida čine signalni peptid kojega slijede 33 aminokiseline koje kodiraju oreksin-A i 28 aminokiselina koje kodiraju oreksin-B. Oreksin-A i oreksin-B imaju identičnih 46% aminokiselina. Oreksin-A sadrži 4 cisteinska ostatka koja formiraju dvije disulfidne veze. (Wang i sur., 2018)



**Slika 1.** Oreksinski prekursor i oreksin A i B (Wang i sur., 2018)

Slika A prikazuje DNA humanog prepro-oreksina koji se sastoji od 2 eksona i jednog introna. Slika B prikazuje mRNA humanog oreksina. Slika C prikazuje aminokiselinski slijed oreksina A (33 aminokiseline) i oreksina B (28 aminokiselina). Zelenom bojom označene su aminokiseline koje su identične kod oreksina A i oreksina B.

## Oreksinski receptori

Oreksin-A i -B vežu se za oreksinske OX1 i OX2 (ili hipokretinske HCRTR1 i HCRTR2) receptore spregnute s G proteinom. mRNA humanih oreksinskih receptora sadrži 1564 (OX1R) i 1843 (OX2R) baznih parova koji se prevode u proteine od 425 i 444 aminokiselinskih ostataka. OX1R i OX2R imaju 64%-tnu sličnost aminokiselinskog slijeda. Ljudski i štakorski oreksinski receptori su vrlo slični – OX1R je 94% istovjetan, dok je OX2R 95%, što je dokaz visoke konzerviranosti oreksinskih receptora kod sisavaca. (Wang i sur., 2018)

Oreksin-A se s 5-100 puta većim afinitetom veže za OX1R u odnosu na oreksin-B, dok se oba oreksinska peptida vežu s približno sličnim afinitetom za OX2R. (Wang i sur., 2018)

### *Signalni put*

Postojanje 2 podtipa oreksina i oreksinskih receptora omogućuje različitost u staničnom signaliziranju. Kao i kod ostalih receptora koji su spregnuti s G-proteinom, oreksin se prvo veže za oreksinski receptor što onda aktivira tri podtipa G-proteina (Gq/11, Gi/o i Gs), a zatim oni posljedično unutar stanice reguliraju fosfolipazu, ionske kanale i proteinske kinaze koje aktiviraju različite signalne putove (Slika 2). (Wang i sur., 2018)

Kalcij ima važnu ulogu kao sekundarni glasnik u signaliziranju povezanom s G-proteinima. Istraživanja su pokazala da vezanjem oreksina za receptore dolazi do povećanja unutarstanične koncentracije kalcija što je najčešće potaknuto kaskadom reakcija preko fosfolipaze C. Dodatni radovi pokazali su da oreksin-A vezanjem na OX1R aktivira TRPC3 (engl., *transient receptor potential channel 3*) što potiče povećanje koncentracije kalcija unutar stanice. Treći mogući put povećanja koncentracije kalcija ide preko neselektivnih kationskih kanala. (Wang i sur., 2018)

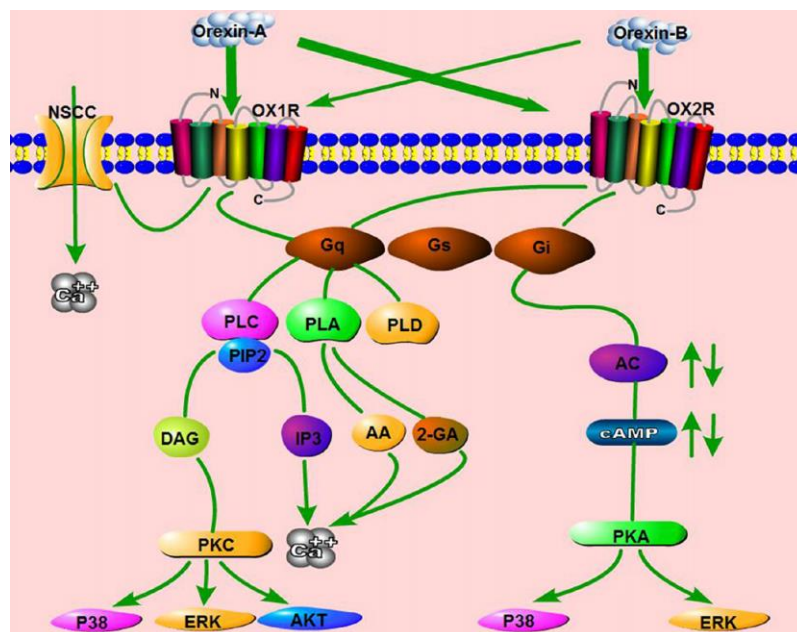
Temeljem rezultata istraživanja na različitim staničnim linijama (CHO, Neuro-2a) koje eksprimiraju ljudski OX1R otkriveni su različiti signalni putovi koji uključuju put preko fosfolipaze D/fosfatidne kiseline, fosfolipaze A/arahidonske kiseline te mitogenom-aktivirane protein kinaze (MAPK). (Wang i sur., 2018)

U stanicama sličnim neuronima, oreksinski signalizacijski putovi su slični prethodno opisanim u kojima aktivacija PLC i povišenje  $Ca^{2+}$  imaju glavnu ulogu. U različitim tipovima neurona, oreksin se veže za receptore i povišuje unutarstaničnu razinu kalcija putem signalnih

putova ovisnih ili neovisnih o protein kinazi C (PKC).. Tako primjerice oreksin-A povisuje razinu kalcija na način da aktivira L i N kalcijeve kanale. Kombinacija oreksina-A i OXR1 povisuje koncentraciju kalcija u neuronima prefrontalnog korteksa putem L tipa kalcijevih kanala koji su aktivirani PLC-PKC signalnim putem. Ovaj OX1R-PLC-PKC put aktivira AMPK signaliziranje u hipotalamusu. Oreksin također povisuje i postsinaptičku koncentraciju  $Ca^{2+}$  putem OX2R, a taj porast koncentracije je posljedica adenilil ciklazom i protein kinazom A posredovane aktivacije R i T tipa kalcijevih kanala. (Wang i sur., 2018)

U kortikalnim neuronima štakora aktivacija OX2R s oba tipa oreksina povezana je s  $G_i$  proteinom, što onda dovodi do inhibicije cAMP-a. Također, oreksinsko signaliziranje brzo aktivira mTORC1 signalni put. (Wang i sur., 2018)

Općenito oreksin-A/OX1R signalni putovi više su istraženi od signalnih putova preko OX2R. Signalni putovi nakon aktivacije OX2R su slični onima OX1R, iako su neke aktivacije slabije, što ukazuje na drugačije povezivanje receptora s unutarstaničnim signalnim kaskadama. (Wang i sur., 2018)



**Slika 2.** Signalni putovi oreksina (preuzeto i prilagođeno prema Wang i sur., 2018)

Vežanjem oreksina na oreksinske receptore (OX1R i OX2R) stimuliraju se G proteini koji aktiviraju fosfolipazu C (PLC), fosfolipazu A (PLA), fosfolipazu D (PLD) ili adenilil ciklazu (AC), što posljedično dovodi do povećanja koncentracije  $Ca^{2+}$  u stanici. Vežanjem oreksina za OX1R može se i izravno aktivirati neselektivni kationski kanal (NSCC)

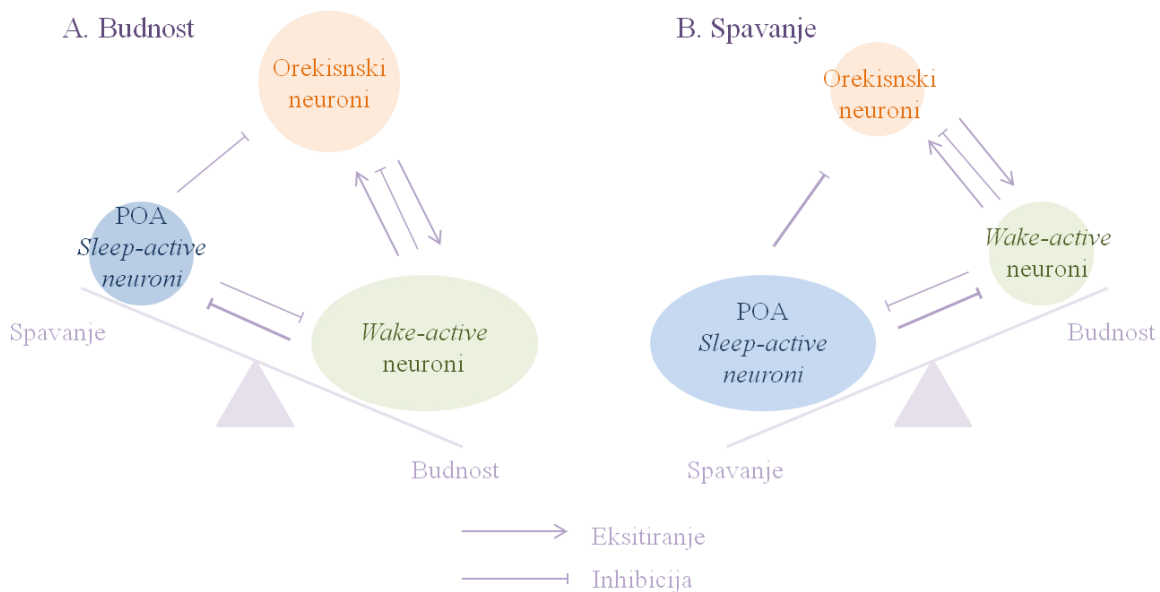
Legenda: PIP2 – fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat, DAG – diacilglicerol, PKC – protein kinaza C, p38 –mitogenom aktivirana protein kinaza p38, ERK – kinaza aktivirana ekstracelularnim signalom (engl., [extracellular signal-regulated kinases](#)), AKT (ili PKB) – protein kinaza B, IP3 – inozitol trifosfat, AA – arahidonska kiselina, cAMP – ciklički adenozin 3,5-monofosfat, PKA – protein kinaza A

### **Fiziološka uloga oreksinskog sustava**

*Sleep-active* neuroni (neuroni aktivni tijekom spavanja) u ventrolateralnom preoptičkom (VLPO) dijelu hipotalamusa, pogotovo u preoptičkoj jezgri, imaju važnu ulogu u inicijaciji nREM (engl., *non-rapid eye movement*) faze spavanja te održavanju cikličke izmjene REM i nREM faza. Ti su neuroni jako aktivni tijekom spavanja, a njihova aktivnost slabi prilikom buđenja. Uglavnom sadrže inhibicijske neurotransmitore GABA-u (engl. *gamma-amino butiric acid*) i/ili galanin te šalju silazne inhibitorne signale prema *wake-active* neuronima (neuroni aktivni tijekom budnosti) u kojima nastaju neurotransmitori koji potiču budnost (histamin, serotonin, noradrenalin i acetilkolin). Suprotno tome, neuroni koji promiču spavanje su inhibirani tim neurotransmitorima. Osim toga, gabaergični neuroni u preoptičkom području značajno inerviraju oreksinke neurone što bi moglo biti značajno za isključivanje njihove aktivnosti tijekom spavanja. Dokazano je da oreksinske neurone snažno inhibiraju GABA agonisti. (Tsujino i Sakurai, 2013)

Monoaminergični neuroni u hipotalamusu i moždanom deblu aktivni su tijekom budnog stanja, a tijekom spavanja skoro pa miruju. Isto tako oreksinski neuroni su aktivni tijekom budnog stanja i pobuđuju *wake-active* neurone da zadrže svoju aktivnost, a tijekom REM i nREM faze njihova se aktivnost prekida. Oreksinski neuroni održavaju sebe aktivnima tako što aktiviraju *wake-active* neurone, dok tijekom spavanja *sleep-active* neuroni inhibiraju i oreksinske neurone i *wake-active* neurone kako bi održali san (Slika 3). (Tsujino i Sakurai, 2013)





**Slika 3.** Mehanizam kojim oreksinski sustav kontrolira budnost i spavanje. (prilagođeno prema Tsujino i Sakurai, 2013)

Slika A prikazuje budno stanje. Oreksinski neuroni šalju ekscitacijske signale prema wake-active neuronima koji onda šalju povratnu informaciju oreksinskim neuronima. Ovaj sustav održava aktivnost wake-active neurona. Malo smanjenje aktivnosti wake-active neurona dovodi do smanjenja inhibitornog utjecaja na oreksinske neurone. Zbog toga prestaje inhibicija oreksinskih neurona koji onda imaju ekscitacijski učinak na wake-active neurone, a oni inhibiraju centar za spavanje u preoptičkom području hipotalamusa i pobuđuju talamus i moždanu koru. Slika B prikazuje stanje spavanja. Gabaerģični neuroni u centru za spavanje aktiviraju se i šalju inhibicijske signale prema wake-active neuronima i oreksinskim neuronima kako bi održali spavanje.

Oreksinski neuroni mogu biti aktivirani i emocionalnim i fizičkim stresom. Primjena oreksina potiče odgovor autonomnog živčanog sustava koji je povezan sa stresom. Dolazi do povišenja krvnog tlaka, pulsa, temperature, potrošnje kisika, a ubrzava se i metabolizam i disanje te povišuje razina kortikosterona u plazmi. Osobe s paničnim poremećajem imaju povišene koncentracije oreksina u cerebrospinalnom likvoru. Ova saznanja upućuju na to da su signali koji dolaze iz regija uključenih u stres i emocije važni za regulaciju oreksinskog sustava, ali i da aktivacija oreksinskog sustava utječe na odgovor na stres. (Tsujino i Sakurai, 2013)

Smatra se da je lateralni hipotalamus uključen i u regulaciju unosa hrane i homeostazu energije. Intracerebrovertrikularne injekcije oreksina tijekom perioda svjetla potiču hranjenje kod glodavaca i zebrića (*Denio rerio*), što upućuje na to da oreksin regulira hranjenje kod različitih vrsta. Osim toga, oreksinski neuroni mogu sudjelovati u kontroli humoralnih i

neuralnih pokazatelja razine energije. Visoke ekstracelularne koncentracije glukoze i leptina uzrokuju hiperpolarizaciju oreksinskih neurona. Suprotno tome, niske koncentracije glukoze, grelina dovode do njihove depolarizacije. Lateralni hipotalamus sadrži neurone osjetljive na glukozu koji su aktivirani glukopenijom te su uključeni u pozitivnu kratkoročnu regulaciju hranjenja i potrošnje energije. Odgovor oreksinskih receptora na glukozu podijeljen je na prolazne i kontinuirane inhibitorne odgovore koji omogućavaju prilagodbu oreksinskih neurona na fluktuirajuću koncentraciju glukoze. Ovaj mehanizam je dovoljno osjetljiv da registrira razlike u koncentracijama glukoze koje se normalno događaju između obroka. U hipoglikemiji ili nakon 48-satnog posta povišena je i količina prepro-oreksin mRNA.

O važnosti oreksinskog sustava u regulaciji stvaranja i potrošnje energije svjedoči i povezanost poremećaja spavanja narkolepsije s promjenama homeostaze energije. Osobe s narkolepsijom često imaju smanjeni kalorijski unos i povećani indeks tjelesne mase što upućuje na smanjenu potrošnju energije. Jedan od razloga pretilosti kod narkolepsije je i smanjena termogeneza. Osim toga, otkriveno je da oreksin regulira i metabolizam glukoze u mišićima aktivacijom simpatičkih živaca posredstvom  $\beta$ 2-adrenergičnih receptora. (Tsujino i Sakurai, 2013)

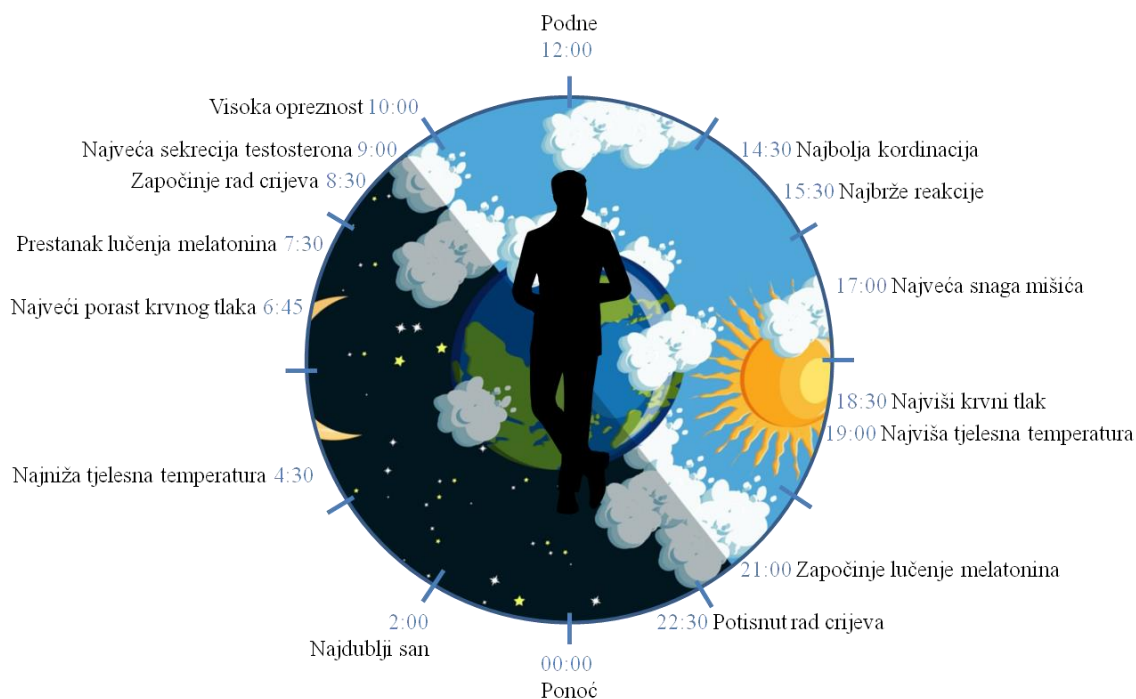
Lateralni hipotalamus uključen je i u sustav nagrađivanja. Postoji nekoliko dokaza koji upućuju na to da oreksinski sustav modulira sustav nagrađivanja u *nucleus accumbens-u*. Bolesnici s narkolepsijom često su liječeni psihostimulansima poput amfetamina koji lako uzrokuju ovisnost, ali oni rijetko postanu ovisni o njima. U skladu s time na transgeničnim miševima s utišanim genom za oreksin, koji predstavljaju model narkolepsije, pokazano je da su takvi miševi manje podložni razvoju ovisnosti o nakon ponavljanog izlaganja morfinu od miševa divljeg tipa. (Tsujino i Sakurai, 2013)

## 1.2. Spavanje

Spavanje je važan dio svakodnevnog života jer čak jednu trećinu života provedemo spavajući. Kvalitetan san je jednako važan za preživljavanje kao i voda i hrana jer bez njega ne mogu funkcionirati putovi u mozgu koji reguliraju kognitivne procese, odnosno učenje i stvaranje novih sjećanja. Ono utječe na gotovo sva tkiva i organe u tijelu – mozak, srce, pluća, ali i na metabolizam, imunosni sustav i druge fiziološke procese i funkcije. Neka istraživanja pokazuju da kronični nedostatak sna utječe na povećan rizik obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti, depresije i pretilosti. ([www.ninds.nih.gov](http://www.ninds.nih.gov))

Postoje dva glavna tipa spavanja: REM (od engl., *rapid eye movement*) i non-REM (od engl., *non rapid eye movement*) koji se sastoji od 3 faze. Za svaku od faza karakteristična je različita moždana aktivnost i specifični moždani valovi. Svaku noć prolazi se kroz sve faze non-REM-a i REM-a nekoliko puta prilikom čega se dublji REM periodi javljaju pred jutro. Prva faza non-REM-a, koja traje nekoliko minuta, označava prelazak iz budnosti u spavanje prilikom čega dolazi do usporavanja pulsa, disanja i pokreta očima. Također se usporavaju i moždani valovi. Tijekom ove faze osobu je lako probuditi. Druga faza non-REM-a je razdoblje lakog sna. Disanje i puls se dodatno usporavaju, mišići se opuštaju, a tjelesna temperatura se malo smanji. Moždanu aktivnost u ovoj fazi karakteriziraju pikovi električne aktivnosti. Treća faza non-REM-a je razdoblje dubokog sna koji je potreban kako bi se ujutro osjećali odmorni. Puls i disanje su najsporiji u ovoj fazi, isto kao i moždani valovi. Mišići su opušteni i osobu je teže probuditi. REM faza se javlja 90 minuta nakon što se zaspe. Moždana aktivnost postaje slična onoj kada smo budni. Disanje je nepravilno i ubrzano, a otkucaji i krvni tlak rastu. Većinom se sanja tijekom ove faze, iako su snovi mogući i tijekom non-REM faze. Mišići u rukama i nogama postaju privremeno paralizirani ([www.ninds.nih.gov](http://www.ninds.nih.gov)).

Dva su osnovna mehanizma za regulaciju ciklusa budnost-spavanje: homeostatski i cirkadijalni ritam. Homeostatski proces je zapravo nagon na spavanje na kojeg utječe duljina vremena provedenog u budnom stanju. Ovaj nagon se povećava svakim satom provedenim u budnom stanju te uzrokuje duže i dublje spavanje nakon perioda nedostatka sna. Cirkadijalni mehanizam kontrolira različite funkcije koje uključuju dnevne promjene u budnosti, tjelesnoj temperaturi, metabolizmu i lučenju hormona. ([www.ninds.nih.gov](http://www.ninds.nih.gov))



**Slika 4.** Cirkadijalni ritam (prilagođeno prema Farhud i Aryan, 2018)

### 1.2.1. Nesanica

Nesanica ili insomnija je česti poremećaj spavanja kojeg karakterizira otežano uspavljivanje, problemi održavanja sna te česta buđenja tijekom noći. Kao rezultat toga kvaliteta sna je smanjena te se osobe bude nenaspavane i umorne te imaju problema s koncentracijom i pamćenjem. Također uzrokuje dnevnu pospanost koja može povećati vjerojatnost ozljeda i nesreća tijekom vožnje.

Nesanica se javlja kod 10-49% ljudi u razvijenim društvima. Javlja se 1,5-2 puta češće kod žena nego kod muškaraca, a učestalija je kod starijih ljudi. U Hrvatskoj 26% ljudi pati od nesanicе i to 15% od lakšeg oblika, a 11% od težeg. (Begić, 2017).

Dijagnoza nesanicе postavlja se na temelju anamneze i specijaliziranih upitnika koje pacijent ispunjava te vođenja dnevnika spavanja. Za točno utvrđivanje vrste problema sa spavanjem koristi se polisomnografija koja mjeri: aktivnost mozga (elektroencefalografija), mišićnu aktivnost brade, disanje radi registriranja nepravilnosti tijekom spavanja te zasićenost periferne krvi kisikom, pokrete očima (elektrookulogram), srčani rad elektrokardiografijom tijekom noći zbog komparacije rada srca u fazama spavanja. Također, koristi se i aktigrafija

gdje se kontinuirano mjeri fizička aktivnost pomoću prijenosnog uređaja na zapešću. Analizira se vrijeme provedeno spavajući i u budnom stanju analizom pokreta. (Saddichha, 2010)

S obzirom na uzrok, razlikuje se primarna i sekundarna nesanica. Primarna nesanica nema u pozadini nikakav poznati fizički, emocionalni ili okolišni uzrok, dok je sekundarna posljedica nekog stanja (stres, anksioznost, depresija, psihički poremećaji, dispneja, alkoholizam, bolna stanja – ulkus, postoperativni bolovi, trudnoća, neurodegenerativne bolesti). (Banić, 2017)

Prema duljini trajanja, inosmiju možemo podijeliti na prolaznu, akutnu i kroničnu. Prolazna nesanica je kratkotrajna (do tjedan dana) i najčešće je posljedica stresa i anksioznosti, kao primjerice prije ispita. Nakon prolaska stresne situacije prolazi i nesanica. Akutna nesanica javlja se kod ozbiljnijih stresnih događaja i traje od jednog do tri tjedna. Ako se ne liječi, lako može prijeći u kroničnu. Kronična nesanica traje dulje od tri tjedna i u podlozi najčešće ima psihijatrijske poremećaje i zloupotrebu droga. Gotovo i da ne postoji psihijatrski poremećaj koji ne uključuje i nesanicu.

Konsumacija kofeina i nikotina, posebno u poslijepodnevnom satima, može pridonijeti insomniji. Kasni noćni obroci i vježbanje te buka i svjetlost također mogu utjecati na spavanje. (Banić, 2017.)

### **1.2.3. Narkolepsija**

Narkolepsija je kronični neurološki poremećaj koji utječe na ciklus budnost-spavanje, a karakteriziran je pospanošću i naglim iznenadnim napadima sna tijekom budne faze. Ovaj poremećaj značajno utječe na kvalitetu života jer ljudi oboljeli od narkolepsije mogu izvan svoje volje zaspati usred različitih aktivnosti kao što su vožnja auta ili jedenje. (Ruoff i Rye, 2013)

Narkolepsija se klasificira u dva tipa prema Internacionalnoj klasifikaciji poremećaja spavanja (ICDS-3) – tip 1 i tip 2. Tip 1 je narkolepsija s katapleksijom i karakterizirana je niskim razinama oreksina, dok je tip 2 narkolepsija bez katapleskije koja ima manje ozbiljne simptome te ima normalne razine oreksina. ( Ruoff i Rye, 2013)

Procjenjuje se da se narkolepsija tipa 1 javlja u 25-50 od 100 000 ljudi. Jednako je česta kod muškaraca i žena. Narkolepsija se obično javlja u adolescenciji ili ranim dvadesetim godinama, ali postoje i slučajevi kada se pojavi u dobi od pet godina, ali i nakon 40. godine

života. Prevalencija narkolepsije tipa 2 nije točno poznata jer nije tako dobro istražena, međutim, procjenjuje se da od nje boluje 20-34 od 100 000 ljudi. (www.uptodate.com)

Za dijagnozu narkolepsije potreban je detaljan pregled koji će isključiti druge neurološke bolesti i stanja. Pojedinci trebaju pisati dnevnik spavanja u kojem zapisuju vrijeme spavanja i simptome tijekom jednog do dva tjedna. Također potrebni su testovi koji se provode u klinikama za poremećaje spavanja kako bi se postavila dijagnoza. Polisomnogram snima aktivnost mozga tijekom noći te mišićnu aktivnost, disanje i pokrete očima. Ovom pretragom saznaje se nastupa li REM faza rano u ciklusu spavanja te jesu li prisutni simptomi posljedica neke druge bolesti. Druga specijalizirana pretraga je MSLT (engl., multiple sleep latency test). MSLT-om se procjenjuje dnevna pospanost tako da se mjeri brzina kojom pojedinac zaspe te vrijeme potrebno da nastupi REM faza. Prvi dan se radi polisomnogram, a drugi MSLT kada osoba treba 5 puta zaspati tijekom dana u razmaku od 2 sata. Ako tijekom tih 5 mjerenja prosječno zaspe u manje od 8 minuta dokazana je pretjerana dnevna pospaost, ali ako REM faza nastupi u 15 minuta od usnivanja u barem 2 od 5 mjerenja dijagnosticira se narkolepsija. Ponekad je potrebno mjeriti koncentraciju oreksina u cerebrospinalnom likvoru. (Ruoff i Rye, 2013)

Tijekom godina simptomi se mogu djelomično popraviti, ali nikada ne nestaju potpuno. Najčešći simptomi su pretjerana dnevna pospanost, katapleksija, paraliza u snu i halucinacije.

Pretjerana dnevna pospanost je često najočitiiji simptom i javlja se kod svih koji imaju narkolepsiju. Karakterizirana je stalnom pospanošću, bez obzira na to koliko je sati osoba spavala te noći. Može se javiti u bilo koje doba dana, najčešće se javlja tijekom monotonih situacija. Epizode sna su najčešće kratke i osoba se budi odmorna. Pretjerana dnevna pospanost često je povezana i s poteškoćama u koncentraciji i zadržavanjem pažnje. (Ruoff i Rye, 2013)

Katapleksija je iznenadan gubitak mišićnog tonusa koji je potaknut snažnim emocijama, uglavnom pozitivnim (smijeh, iznenađenje). Može se javiti kao parcijalni napad ograničen samo na mišićice lica, nogu ili ruku, ali i kao generalizirani napad tijekom kojih se ljudi ne mogu pomicati niti pričati. Čak i tada ostaju pri svijesti, što razlikuje katapleksiju od epileptičnih napadaja ili padanja u nesvijest. Sam napad traje od nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Učestalost napada također varira kod različitih ljudi. Neki ljudi dožive jedan ili dva napada tijekom cijelog života, a drugi ih doživljavaju nekoliko puta dnevno. Gubitak

mišićnog tonusa tijekom katapleksije sličan je paralizi mišićne aktivnosti koja se normalno javlja tijekom REM faze.

Halucinacije se javljaju prilikom usnivanja ili buđenja. Mogu biti zvučne, vizualne, mirisne ili senzoričke, a ljudi koji boluju od narkolepsije mogu jasno razlikovati halucinaciju od stvarnosti.

Paraliza u snu je prolazna nemogućnost pokretanja ili govora prilikom padanja u san ili buđenja. Slična je inhibiciji voljnih pokreta koja se javlja tijekom REM faze. (Ruoff i Rye, 2013)

Točan uzrok narkolepsije i dalje nije poznat. Dokazi upućuju na gensku podlogu, ali i okolišni čimbenici ne smiju biti zanemareni. Dugo se sumnjalo da je narkolepsija autoimuni poremećaj zbog snažne poveznice s HLA-DQ haplotipom, DQA1\*01:02-DQB1\*06:02 koji kodiraju DQ0602 heterodimere. Čak 98% pacijenata s narkolepsijom s katapleksijom imaju DQ0602, za razliku od zdravih pojedinaca kod kojih 25% ima taj heterodimer. Prisutnost DQ0602 dimera je preduvjet za razvoj narkolepsije ali dodatni HLA-DQ aleli na drugom kromosomu (DQA1\*01:02-DQB1\*06:02) moduliraju osjetljivost. Homozigoti za DQA1\*01:02-DQB1\*06:02 haplotip imaju dvostruko veći rizik razvoja što upućuje na to da broj DQ0602 molekula na antigenima igra važnu ulogu u predispoziciji. Nedavno su bile otkrivene CD4+ stanice koje prepoznaju oreksin, no međutim smatralo se da one mogu potaknuti proces bolesti, ali da su CD8+ stanice nužne za razvoj narkolepsije s katapleksijom. Ove godine istraživači sa Sveučilišta u Kopenhagenu pronašli su autoreaktivne citotoksične CD8+ T stanice u krvi osoba s narkolepsijom. Te stanice prepoznaju i napadaju neurone koji proizvode oreksin. Zanimljivo je i da su te stanice kod zdravih osoba inaktivne budući da nema okidača koji će omogućiti da CD8+ stanice dođu u kontakt s oreksinskim neuronima i započnu njihovo uništavanje. Primjećeno je da se narkolepsija u djece pojavljuje sezonski, a okidač bi mogle biti infekcije gornjih dišnih puteva. (Pedersen i sur., 2019; Han i sur., 2014) Također 2009. i 2010. tijekom H1N1 pandemije gripe primjećen je značajan porast incidencije narkolepsije u nekoliko zemalja nakon cijepljenja. (Han i sur., 2011)

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Spavanje je jedna od osnovnih potreba čovjeka. Osiguravanje dovoljne količine kvalitetnog sna je od iznimne važnosti za psihičko i fizičko zdravlje svake osobe. Kronični nedostatak sna može pridonijeti razvoju pretilosti, povišenog krvnog tlaka i dijabetesa, a može i poremetiti funkciju imunskog sustava. U današnjem svijetu poremećaji spavanja predstavljaju sve veći problem, a zbog neodgovarajuće terapije koja trenutno postoji, sve se više istražuju nove mogućnosti liječenja.

U ovom radu bit će opisane farmakološke mogućnosti u terapiji jednog od najčešćih poremećaja spavanja, nesanice, te nove terapijske mogućnosti liječenja djelovanjem na oreksinski sustav. Također, bit će prikazane i terapijske mogućnosti drugog poremećaja spavanja povezanog s oreksinskim sustavom, a to je narkolepsija.



### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog teorijskog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura. Pregledavane su bibliografske baze podataka poput PubMed-a, a pretraživanje je vršeno prema ključnim riječima: *orexin, orexin system, hypocretine, chemical structure, orexin receptors, orexin antagonists, orexin agonist, insomnia, narcolepsy*.

Također su pretraživane i mrežne stranice različitih organizacija i agencija od interesa za problematiku rada, poput *European Narcolepsy Network, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Sleep Foundation*.

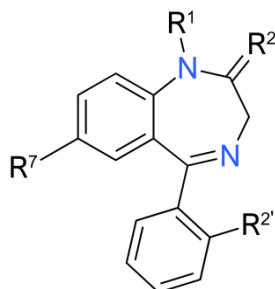
Konzultirane su i stranice nacionalne Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) te Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) i Europske agencije za lijekove (EMA).

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Terapija nesanice

Za liječenje nesanice najčešće se koriste benzodiazepini i nebenzodiazepinski agonisti benzodiazepinskih veznih mjesta na GABA-A receptoru (Z-lijekovi) koji su samo za kratkotrajnu terapiju akutne nesanice (dva do tri tjedna), iako se često koriste tijekom dužeg razdoblja, suprotno smjernicama za primjenu. Osim toga, mogu se koristiti i antidepresivi sa sedirajućim djelovanjem, primjerice doksepin, kao i sedirajući antihistaminici. U SAD-u i Japanu koristi se i ramelteon (agonist melatoninskih receptora). (Asnis i sur., 2015)

Benzodiazepini (Slika 5) se ubrajaju među najpropisivanije lijekove za nesanicu koji se često neracionalno primjenjuju te zlouporabljaju. Djeluju kao pozitivni alosterički modulatori GABA-A receptora te pojačavaju učinak inhibitornog neurotransmitora GABA-e. Vežu se na alosteričko vezno mjesto na GABA-A receptoru koje se razlikuje od veznog mjesta za GABA-u. Kada su benzodiazepini vezani za receptor, omogućuju vezanjem GABA-e povećan utok kloridnih iona u stanicu. Primarno imaju anksiolitičko, sedativno i hipnotsko djelovanje, ali mogu se koristiti i kao miorelaksansi i antikonvulzivi. (Ciraulo i Oldham, 2013) Neki benzodiazepini se primarno koriste kao hipnotici (pr. midazolam, nitrazepam i flurazepam).

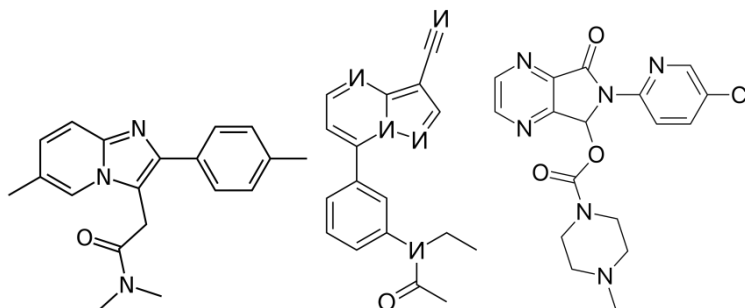


**Slika 5.** Opća kemijska struktura benzodiazepina ([www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com))

Benzodiazepini se prema duljini djelovanja dijele na one s kratkim, srednje dugim i dugim djelovanjem. Za terapiju nesanice trebali bi se koristiti kratko djelujući benzodiazepini kod problema s uspavlivanjem (midazolam) i srednje dugo djelujući kod problema s održavanjem sna (nitrazepam, lorazepam, oksazepam). Iako su relativno sigurni, uzrokuju nuspojave kao što su umor, psihomotorne i neurofiziološke disfunkcije tijekom sljedećeg dana, posebice kod benzodiazepina s dugim djelovanjem. Nisu preporučeni za dugotrajnu terapiju zbog toga što izazivaju toleranciju i navikavanje te je potrebno procijeniti omjer koristi i rizika. Potrebno je koristiti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće vrijeme. Bez obzira na to, neki

pacijenti godinama primjenjuju ove lijekove. Osim toga, benzodiazepini se nalaze na Beer-ovoj listi potencijalno neprikladnih lijekova za starije osobe zbog povećanog rizika padova. Pri prekidu terapije nakon dugotrajne primjene potrebno je postepeno smanjivanje doze kako bi se izbjegao sindrom ustezanja. (Ciraulo i Oldham, 2013)

Osim benzodiazepina, na GABA-A receptore djeluju i nebenzodiazepinski agonisti benzodiazepinskog veznog mjesta ili takozvani Z-lijekovi. U tu skupinu ubrajaju se zolpidem, zaleplon, zopiklon i eszopiklon. Bez obzira na to što nisu strukturno slični benzodiazepinima (Slika 6), vežu se na isto vezno mjesto kao i oni te povećavaju aktivnost GABA-e. Zolpidem i zaleplon vežu se selektivnije za alfa-1 podjedinicu GABA-A receptora zbog čega, za razliku od benzodiazepina, nemaju anksiolitički učinak. (Asnis i sur., 2015)



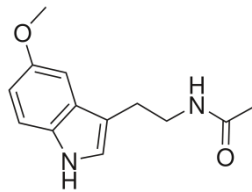
**Slika 6.** Kemijske strukture zolpidema, zaleplona, zopiklona ([www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com))

Sedacija se javlja otprilike sat vremena nakon primjene, a poluvrijeme eliminacije je relativno kratko – zolpidem 3 sata, zaleplon sat vremena, dok eszopiklon ima najduže poluvrijeme, čak 6 sati. Z-lijekovi se dobro podnose, a neke od najčešćih nuspojava su glavobolja, vrtoglavica, mučnina, suhoća usta i somnolencija. Zolpidem i zaleplon mogu uzrokovati anterogradnu amneziju koja traje nekoliko sati, a do sada nije primijećena ta nuspojava kod zaleplona. Imaju manji rizik od uzrokovanja povratne nesanice nakon prekida terapije što je značajna prednost u odnosu na benzodiazepine. Smatralo se da imaju manju mogućnost zloupotrebe od benzodiazepina, ali nakon dugotrajne upotrebe zolpidema i zopiklona primijećen je razvoj ovisnosti. (Ciraulo i Oldham, 2013)

Osim lijekova s djelovanjem na gabaergični sustav, za terapiju nesanice može se koristiti i melatoninski agonist ramelteon (Slika 6), ali i sam melatonin.

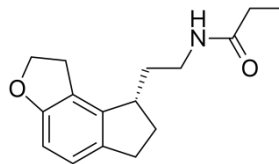
Melatonin je neurohormon kojeg proizvodi pinealna žlijezda, a luči se samo tijekom noći. Dostupan je kao OTC dodatak prehrani, ali i kao lijek. EMA je odobila Circadin (2 mg melatonina s postepenim oslobađanjem) za kratkotrajno liječenje primarne nesanice u starijih

od 55 godina. Oralna suplementacija melatoninom dobro se podnosi i nema puno nuspojava (vrtoglavica, mučnina, glavobolja). ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))



**Slika 7.** Melatonin ([www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com))

Ramelteon se primjenjuje kod teškoća s uspjavanjem. Djeluje na MT1 i MT2 receptore te nema nikakvo djelovanje na GABA-A receptore zbog čega nema potencijala za razvoj ovisnosti. (Lie i sur., 2015)



**Slika 8.** Ramelteon ([www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com))

Najčešće nuspojave nakon primjene ovog lijeka su vrtoglavica, mučnina i umor. Ramelteon se nakon oralne primjene brzo apsorbira, ali ima ekstenzivan metabolizam prvog prolaska kroz jetru zbog čega je bioraspoloživost mala (2%). Kada se uzima s hranom, apsorpcija se odgađa i smanjuje. Zbog svog kratkog poluvremena ne koristi se za liječenje nesanice s problemom održavanja sna. Ramelteon se u jetri intenzivno metabolizira putem CYP enzima zbog čega se ne preporuča istovremena primjena s potentnim inhibitorima CYP1A (fluvoksamin). Također je potreban oprez pri istovremenoj upotrebi s potentnim CYP3A4 inhibitorima (ketokonazol), a primjena s induktorima CYP3A4 smanjuje učinkovitost ramelteona. (Lie i sur., 2015) EMA ga je povukla na zahtjev proizvođača (Takeda Global Research and Development Centre) zbog daljnjih kliničkih ispitivanja kako bi se utvrdio omjer rizika i koristi primjene. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

Za terapiju nesanice mogu se koristiti i triciklički antidepresivi koji imaju sedirajuće djelovanje – doksepin, amitriptilin i nortriptilin. Triciklički antidepresivi inhibiraju ponovnu pohranu noradrenalina i serotonina te blokiraju histaminske, kolinergičke, α-adrenergičke receptore. Oni poboljšavaju kvalitetu sna, te smanjuju buđenja tijekom noći, ali bez obzira na to, njihova upotreba je ograničena zbog čestih nuspojava kao što su tahikardija, ortostatska

hipotenzija, retencija urina, povećanje tjelesne mase. Doksepin u niskim dozama je jedini odobren od strane FDA za tu indikaciju. (Wiegand, 2008)

Još se jedan antidepresiv koristi „off label“ u terapiji nesanice – trazodon koji djeluje kao antagonist serotoninskih 5-HT<sub>2</sub> i alfa-1 receptora. Trazodon poboljšava kontinuitet spavanja te se preporuča umjesto benzodiazepina kod osoba sklonih zloupotrebi droga/lijekova jer ne uzrokuje toleranciju i ovisnost. Blokada adrenergičnih receptora može kao nuspojavu uzrokovati pretjeranu sedaciju ili ortostatsku hipotenziju, pogotovo kod starijih pacijenata. (Asnis i sur., 2015)

Trenutno dostupni lijekovi za nesanicu benzodiazepini, Z-lijekovi i sedirajući antidepresivi, imaju mnoge nuspojave i neželjene posljedice zbog kojih je potrebno razvijati nove lijekove koji bi primarno djelovali na smanjenje budnosti, bez izraženog sedativnog djelovanja te koji ne bi imali nuspojave, poput pretjerane pospanosti i konfuzije sljedeći dan.

#### **4.1.2. Nove terapijske mogućnosti - antagonisti oreksinskih receptora**

Najnovije molekule koje se razvijaju za terapiju nesanice su antagonisti oreksinskih receptora. Nekoliko je molekula trenutno u različitim fazama istraživanja, a s obzirom na selektivnost prema receptorima dijele se u dvije kategorije: antagonisti jednog oreksinskog receptora (engl. single orexin receptor antagonists – SORAs) i antagonisti dva oreksinaksa receptora (engl. dual orexin receptor antagonists – DORAs). (Equihua i sur., 2013)

SB-334867 bio je prvi nepeptidni selektivni antagonist oreksinskih receptora s 50 puta većom selektivnosti prema tipu 1 od tipa 2 receptora. Primijenjen u štakora neovisno o dozi, nije pokazao učinak na budnost niti duljinu spavanja nakon intracerebroventrikularne primjene oreksina A. Kasnije je otkriveno da je produžio kumulativno trajanje nonREM faze tijekom prvih 4-6 sati nakon primjene. Iako je svrstan u selektivne OX1R, primijećeno je i da se neselektivno veže za adenozienske i serotoninske receptore te da u visokim koncentracijama utječe na transportere monoamina. (Equihua i sur., 2013)

Ostali selektivni OX1R antagonisti su SB-408124 i SB-674042 te najnoviji AK-335827. Za sada nema uvjerljivih dokaza da SB-408124 i AK-335827 promoviraju san, a kod SB-408124 je primijećeno da niti ne prolazi krvno-moždanu barijeru u dovoljnoj koncentraciji. Postoji nekoliko studija koje opisuju djelovanje ovih antagonista i bez obzira na to što nisu

primjenjivi za terapiju nesanice, pronađeni su neki drugi učinci. Postoje dokazi da bi se mogli primjenjivati u terapiji ovisnosti, sindroma ustezanja, pretilosti i paničnih poremećaja. Tako je, na primjer, dokazano da se subkutanom primjenom SB-408124 smanjuje izlučivanje dopamina iz nucleus accumbens-a (manji „nagrada učinci“ droga), dok oralno primijenjen AK-335827 djeluje anksiolitički. (Equihua i sur., 2013)

Tip 2 oreksinskih receptora nalazi se u paraventricularnoj jezgri u hipotalamusu i tuberomamiliarnoj jezgri. Smatra se da je prevelika aktivnost hipotalamusa uključena u etiologiju primarne nesanice te da bi se smanjenjem oreksinske stimulacije hipotalamusa ona mogla prevenirati. Također tuberomamiliarna jezgra ima veliku ulogu u uzbuđenju zbog čega se pretpostavilo da bi inhibicija oreksinskog sustava primjenom antagonista mogla potaknuti spavanje. (Equihua i sur., 2013)

U ispitivanjima na životinjama pokazalo se da su OX2R antagonisti (EMPA, TCS-OX2-29 i JNJ-10397049), u odnosu na OX1R antagoniste, imali bolji učinak na smanjenje budnosti. Interperitonealna primjena EMPA-e pokazala je povećanje kumulativnog nREM spavanja tijekom prvih 4-6 sati od primjene, ali je od navedenih OX2R antagonista imala najslabiji učinak na promoviranje sna u glodavaca. Intracerebroventrikularna primjena TCS-OX2-29 produljila je ukupno vrijeme sna za 7% kod štakora u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primila fiziološku otopinu. Osim toga bila je produžena i REM faza. Intraperitonealne i subkutane injekcije JNJ-10397049 značajno su produljile ukupno vrijeme sna, ali i REM i nREM fazu. Doze od 3 mg/kg produljile su ukupno vrijeme sna za 42% zadržavajući odnos nREM-a i REM-a faza. Osim toga, pokazano je smanjenje otpuštanje histamina u lateralnom hipotalamusu, koji je ključan neurotransmiter za promicanje budnosti nakon intracerebroventrikularne infuzije OXA. (Equihua i sur., 2013)

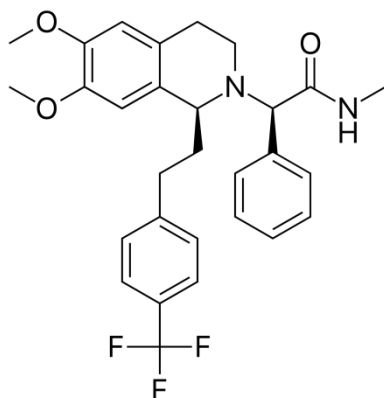
Studije na životinjama podupiru pretpostavke da OX2R selektivni antagonisti potiču spavanje, ali potrebna su dodatna istraživanja. Moguće je da je njihovo djelovanje na promoviranje sna manje izraženo u odnosu na dualne antagoniste oreksinskih receptora, ali postoji mogućnost da je specifičnije, za što su također potrebna dodatna istraživanja. (Equihua i sur., 2013)

Upravo temeljem rezultata prekliničkih istraživanja sa selektivnim antagonistima jednog od dva podtipa oreksinskih receptora, krenulo se s razvojem dualnih blokatora od kojih se očekivao bolji učinak na smanjenje budnosti, odnosno na poticanje i održavanje sna. Jedino su dualni antagoniste oreksinskih receptora nakon uspješnih prekliničkih istraživanja došli do kliničke faze ispitivanja. (Equihua i sur., 2013)

#### 4.1.2.1. Almoreksant

Almoreksant ili ACT-078573 (Slika 9) bio je jedan od prvih kompetitivnih dualnih antagonista i prvi koje je stigao do III faze kliničkih ispitivanja.

Ispitivanja na osobama s primarnom nesanicom pokazala su da je učinkovit u promicanju spavanja, produženju ukupnog vremena spavanja i smanjenju broja buđenja tijekom noći. Djelovanje je bilo ovisno o dozi. Doze od 100 i 200 mg imale su umjeren utjecaj na spavanje, dok je najjači učinak bio opažen pri dozama od 400 mg. Međutim, doze iznad 200 mg imale su puno više prijavljenih nuspojava (smanjenu opreznost, umor, pospanost) , dok su kod nižih doza prijavljene lakše nuspojave kao što su glavobolja, vrtoglavica i zamućen vid.

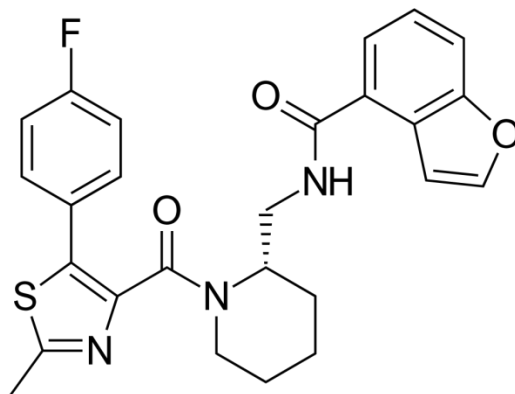


**Slika 9.** Almoreksant (www.wikipedia.com)

Iako se činilo da se almoreksant dobro podnosi, 2011. godine su farmaceutske kompanije zaustavile klinička ispitivanja, a kao razlog su naveli sigurnosni profil lijeka. (Equihua i sur., 2013)

#### 4.1.2.2. SB-649868

SB-649868 (Slika 10) je potentni oralni dulani antagonist oreksinskih receptora. Pokazano je da promovira san i kod životinja i kod ljudi.



**Slika 10.** SB -649868 (www.wikipedia.com)

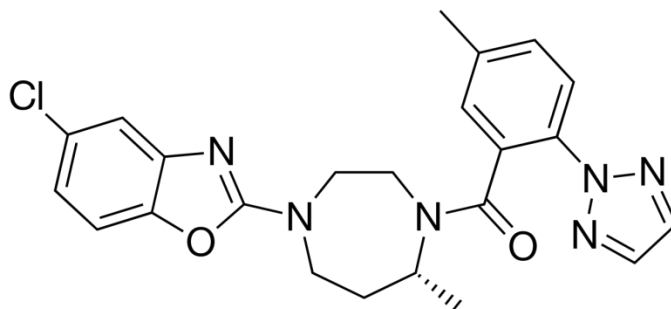
Primijenjen štakorima, produljio je ukupno vrijeme sna, te nREM i REM pri dozama od 10 i 30 mg/kg. Dokazano je da ne utječe na motoričku koordinaciju kod štakora, čak i kada je primijenjen istovremeno s alkoholom. U usporedbi s almoreksantom, njegova je učinkovitost in vivo bila odlična, a sigurnosni profil prihvatljiv zbog čega su nastavljena klinička istraživanja. Lijek se trenutno nalazi u fazi II kliničkih ispitivanja.

Ispitivanje na zdravim osobama kojima je bukom ometan san pokazalo je da je SB-649868 učinkovit u izazivanju somnolencije i umora pri dozama od 10 do 30 mg. Daljnjim ispitivanjima na pacijentima s primarnom nesanicom subjektivno je povećana kvaliteta sna, a objektivno je produženo ukupno vrijeme sna i smanjena su buđenja tijekom noći. Ispitivana je primjena jednokratne doze (10 – 80 mg), te višestruka primjena lijeka u dozama od 5 do 30 mg. SB-649868 se dobro podnosio u svim ispitivanim dozama, a nuspojave povezane s mehanizmom djelovanja (somnolencija i umor) su primjećene kod svih ispitanika pri dozama od 60 i 80 mg. Nakon primjene jedne doze  $t_{1/2}$  bio je 4 do 7 sati, a nakon višestruke 3 do 5 sati. SB-649868 ovisno o dozi inhibira CYP3A4. Ispitivanja utjecaja na kognitivne sposobnosti ispitanika jutro nakon primjene lijeka nisu pokazala negativan utjecaj. Od neželjenih učinaka koji su bili ovisni o primijenjenoj dozi najčešće su se javljali glavobolja, suhoća usta i nazofaringitis. ( Bettica i sur., 2012; Equihua i sur., 2013)



### 4.1.2.3. Suvoreksant

Suvoreksant (Slika 11) je prvi odobreni antagonist oreksinskih receptora za terapiju nesanice u SAD-u i Japanu, poznatiji pod zaštićenom nazivu Belsomra.



**Slika 11.** Suvoreksant (www.wikipedia.com)

Djeluje na način da sprječava vezanje oreksina A i oreksina B na oreksinske OX1R i OX2R. (Sutton, 2015) Pretklinička i klinička istraživanja pokazala su kako blokiranje oreksinskih receptora produljuje trajanje svih faza sna te ne mijenja profil spavanja. Pretklinička istraživanja dokazala su da 65– 80% receptora mora biti zauzeto oreksinskim antagonistima kako bi se promoviralo spavanje. (Anderson i Norman, 2016)

Nedavna je meta-analiza 4 randomizirane kliničke studije na ukupno 3076 pacijenata s primarnom insomnijom pokazala da suvoreksant značajno popravljajući subjektivno vrijeme do početka sna, ukupno trajanje sna i njegovu kvalitetu nakon jednog i tri mjeseca primjene. Najčešće nuspojave bile su pospanost, umor i abnormalni snovi. Međutim, autori te meta-analize naglašavaju važnost komparativnih studija suvoreksanta s drugim hipnoticima kako bi se utvrdila njegove moguće prednosti u terapiji nesanice. (Kuriyama i Tabata, 2016)

#### Farmakokinetika

Nakon oralne primjene vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije ( $T_{max}$ ) je prosječno 120 minuta (30-360 min), a  $t_{1/2}$  je 12 sati. Istovremeno uzimanje lijeka s obrokom s visokim udjelom masti ne utječe na AUC i  $c_{max}$ , ali može odgoditi  $T_{max}$  za 90 minuta, zbog čega se ne preporuča uzimanje s hranom ako se želi postići brže nastupanje sna. Suvoreksant se metabolizira putem CYP3A4, a nešto manje putem CYP2C19. Metabolit suvoreksanta,

hidroksil suvoreksant, nije metabolički aktivan. Eliminacija se većim dijelom odvija putem fecesa (66%), dok se samo 23% eliminira urinom. (Anderson i Norman, 2016)

### Sigurnost

Suvoreksant se dobro podnosi, što je i pokazano u kliničkim studijama, ali postoji nekoliko upozorenja i kontraindikacija. Posebno se treba obratiti pažnja na ženski spol, pretila pacijente te one koji imaju respiratorne bolesti. Kod žena i pretilih pacijenata nakon primjene primijećena je povišena  $c_{max}$  i AUC te su češće prijavljivane nuspojave, a kod pacijenata s apnejom tijekom spavanja primijećen je povećan broj epizoda apneje tijekom noći.

Suvoreksant je kontraindiciran jedino kod pacijenata s narkolepsijom jer bi njegova upotreba još dodatno pogoršala simptome. Iako nije kontraindicirana, ne preporuča se upotreba suvoreksanta u pacijenata na terapiji snažnim inhibitorima CYP3A4 (ketokonazol, klaritromicin, ritonavir) zbog toga što se metabolizira putem CYP3A4 te bi došlo do porasta koncentracije i većeg rizika od neželjenih učinaka (Anderson i Norman, 2016)

### Nuspojave

Najčešće prijavljena nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja bila je pretjerana pospanost. Ostale često prijavljene nuspojave kod pacijenata koji su uzimali lijek 3 mjeseca bile su: dijareja, kserostomija (suhoća usne sluznice), infekcije gornjih dišnih putova, glavobolja, vrtoglavica, nenormalni snovi i kašalj. U studiji koja je trajala 12 mjeseci prijavljene nuspojave bile su slične već navedenim. (Anderson i Norman, 2016)

### Posebne skupine

Usporedbom farmakokinetičkih karakteristika kod žena i muškaraca utvrđeno je da je kod žena kojima je primijenjeno 40 mg suvoreksanta AUC povećana za 17%, a  $c_{max}$  za 9% u usporedbi s muškarcima koji su primili istu dozu. U kliničkim ispitivanjima žene koje su primale suvoreksat u dozama od 15 i 20 mg češće su prijavljivale somnolenciju nego muškarci koji su primali istu dozu. Također, i ostale nuspojave, kao što su glavobolja, kserostomija, kašalj, infekcije gornjih dišnih putova češće su primijećene kod žena. Bez obzira na ove razlike između spolova, ne postoje različite preporuke za doziranje. (www.belsomra.com)

Također, primijećena je razlika u farmakokinetici kod pretilih pacijenata ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) u odnosu na one normalne tjelesne mase ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ). Pretile osobe bile su izložene 15%

većoj koncentraciji lijeka tijekom 9 h nakon primjene 20 mg suvoreksanta. Bila je povećana i  $c_{max}$  i AUC. (www.belsomra.com)

Provedena je i randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana presječna studija na pacijentima koji boluju od apneje tijekom spavanja. Studija je provedena na 26 pacijenata s blagom do umjerenom apnejom koji su primali 40 mg suvoreksanta. Pokazano je da je ukupan broj epizoda apneje i hipopneje u snu podijeljen s brojem prospavanih sati bio malo povišen, ali to povišenje ne smatra se klinički značajnim. Zbog velikih inter- i intraindividualnih razlika, ne može se isključiti mogućnost klinički značajnog negativnog utjecaja suvoreksanta na apneju. (www.belsomra.com)

Suvoreksant je testiran i kod oštećenja bubrega. Provedena je studija na 8 muškaraca i 8 žena koji su imali oštećenje bubrega te na istom broju zdravih ljudi kojima je primijenjeno 20 mg suvoreksanta. Usporedbom farmakokinetičkih parametara zaključeno je da su razlike u farmakokinetici klinički neznčajne, te da nema potrebe za smanjenjem doze kod bubrežnih bolesnika. (www.belsomra.com)

Analogna studija provedena je i na pacijentima s blagim do umjerenim hepatičkim oštećenjem koji su imali Child-Phug score 7-9. Nakon primjene 20 mg suvoreksanta praćeni su AUC,  $T_{max}$  i  $c_{max}$  te nisu primijećene klinički važne razlike zbog kojih bi trebalo prilagoditi dozu. (www.belsomra.com)

#### Interakcije s drugim lijekovima

Upotreba suvoreksanta istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, ritonavir, sakvinavir, indinavir, boceprevir, telitromicin) se ne preporuča, kao što je već ranije navedeno. (www.belsomra.com)

Za pacijente koji su na terapiji umjereno jakim inhibitorom CYP3A4 (amprenvir, aprepitant, ciprofloksacin, diltiazem, verapamil, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, sok od grejpa) preporuča se početna doza od 5 mg. Doza se može povećati do 10 mg ako se ne postiže dovoljna učinkovitost s 5 mg. (www.belsomra.com)

Istovremenom primjenom suvoreksanta s induktorima CYP3A4 (karbamazepin, fenitoin) može doći do smanjenja njegove učinkovitosti. (www.belsomra.com)

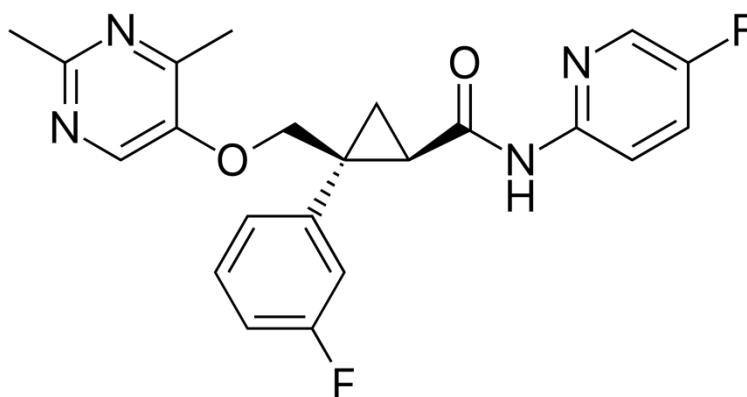
## Doziranje

Iako su u kliničkim studijama ispitivane doze od 10 do 80 mg suvoreksanta, FDA je odobrio primjenu samo nižih doza (5, 10, 15 i 20 mg) zbog veće učestalosti nuspojava, kao što su pospanost idući dan i povećan rizik od prometnih nezgoda, pri dozama većim do 20 mg. Registrirana početna doza za većinu pacijenata je 10 mg i može se povećati do maksimalno 20 mg ako je niža doza neučinkovita. Kod pacijenata na terapiji snažnim CYP3A4 inhibitorima, preporučena početna doza je 5 mg. (Anderson i Norman, 2016)

Suvoreksant je indiciran za liječenje nesanice s problemom usnivanja, kao i problemom održavanja sna zbog dužeg poluvremena života u plazmi. Zbog mehanizma djelovanja koji je različit od mehanizma drugih lijekova korištenih za tu indikaciju, može se primijeniti kod pacijenta koji ne odgovaraju dobro na prethodno korištenu terapiju - benzodiazepine, Z-lijekove, melatoninske agoniste i tricikličke antidepresive. (Anderson i Norman, 2016)

### 4.1.2.4. Lemboreksant

Početkom 2019. godine podnesen je zahtjev FDA-u za stavljanje u promet još jednog antagonista oreksinskih receptora, lemboreksanta, kojeg je razvila japanska farmaceutska tvrtka Eisai. Lemboreksant (Slika 12) djeluje kao dvostruki antagonist oreksinskih receptora. Zahtjev je podnesen na temelju dvije kliničke studije faze III – sunrise 1 i sunrise 2.



**Slika 12.** Lemboreksant (www.wikipedia.com)

Sunrise 1 trajala je mjesec dana i uspoređivala je učinkovitost i sigurnost lemboreksanta s placebom i zolpidem tartaratom s produljeim oslobađanjem. Studija je provedena na 1006 pacijenata starijih od 55 koji pate od nesanice (karakterizirane s problemom održavanja sna).

Studija je procjenjivala vrijeme do uspavlivanja (primarni cilj) te uspješnost spavanja i buđenje nakon usnivanja (sekundarni cilj). Učinkovitost lemboreksanta mjerena je polisomnografijom pri čemu je pokazan bolji učinak za sve promatrane parametre u odnosu na placebo i zolpidem tartarat. Podnošljivost lemboreksanta je bila dobra s najčešćim nuspojavama glavoboljom i somnolencijom. U Sunrise 2 studiji procjenjivala se učinkovitost i sigurnost lemboreksanta nakon 6 mjeseci primjene u usporedbi s placebo. U studiji je sudjelovalo 949 ispitanika između 18 i 88 godina, a ispitalo se subjektivno vrijeme do usnivanja, učinkovitost spavanja i učestalost buđenja nakon usnivanja koristeći dnevnik spavanja. Lemboreksant je u dozama od 5 i 10 mg bio učinkovitiji u ostvarenju svih terapijskih ciljeva u odnosu na placebo. Najčešće prijavljene nuspojave bile su somnolencija, nazofaringitis, glavobolja i simptomi slični gripi. ([www.eisai.mediaroom.com](http://www.eisai.mediaroom.com))

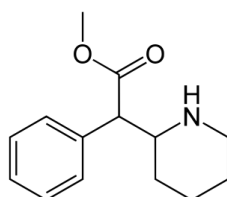
## 4.2. Terapija narkolepsije

Terapija narkolepsije je simptomatska te je usmjerena na pretjeranu dnevnu pospanost i katapleksiju. Za terapiju pretjerane dnevne pospanosti koristi se modafinil, metilfenidat i natrijev oksibat, dok se za katapleksiju koriste natrijev oksibat, nespecifični inhibitori ponovne pohrane monoamina (triciklički antidepresivi - klomipramin) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (fluoksetin i citalopram). (Kallweit i Bassetti, 2017)

Amfetamini se koriste od 1930-ih za terapiju narkolepsije. Pri nižim dozama potiču otpuštanje dopamina i noradrenalina iz presinaptičkih završetaka putem dopaminskih i noradrenalinskih transportera (DAT i NET), dok pri višim dozama inhibiraju njihovu ponovnu pohranu. Dekstroamfetamin djeluje specifičnije na dopaminergični sustav te je jači stimulans od levoamfetamina. (Mignot, 2012) Metamfetamin je za razliku od d-amfetamina lipofilniji pa jače djeluje na središnji živčani sustav i ima manje perifernih nuspojava. Najčešće nuspojave su hiperaktivnost, promjene raspoloženja, glavobolje, palpitacije, tremor i anoreksija, dok se kod vrlo visokih doza mogu javiti i psihoze.

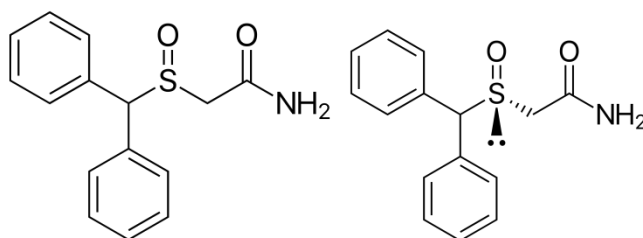
Kod 1/3 pacijenata koji primjenjuju amfetamine u terapijske svrhe javlja se tolerancija, no međutim ima jako malo dokaza da uzrokuju ovisnost kod osoba oboljelih od narkolepsije. (Billiard i sur., 2006) Međutim, budući da se radi o središnjim psihostimulansima, velik je rizik od zlouporabe ovih lijekova zbog čega se njihova primjena izbjegava.

Metilfenidat (Slika 13) potiče otpuštanje dopamina, slično kao i amfetamini. Dugo je bio korišten kao prva linija terapije, a danas se i dalje koristi kada drugi lijekovi nisu učinkoviti. Registrirala ga je i FDA i EMA za liječenje pretjerane dnevne pospanosti u narkolepsiji. (Kallweit i Bassetti, 2017) U usporedbi s amfetaminima, ima značajno kraće poluvrijeme eliminacije te se preporuča podijeliti dnevnu dozu na 2-3 pojedinačne doze. Nuspojave su slične kao i kod amfetamina - tahikardija, hipertenzija, znojenje, palpitacije, anoreksija, ali ima slabiji utjecaj na povišenje krvnog tlaka te na smanjenje tjelesne težine. Može se javiti i tolerancija. Doze variraju od 10 do 60 mg dnevno. (Kallweit i Bassetti, 2017)



**Slika 13.** Metilfenidat (www.wikipedia.com)

Modafinil (Slika 14) potiče budnost, najvjerojatnije putem dopaminskog sustava povećavajući ekstracelularnu koncentraciju dopamina, iako točan mehanizam i dalje nije poznat. Smatra se da do povećanja koncentracije dopamina dolazi zbog blokade DAT dopaminskog transportera. Ostali mogući mehanizmi djelovanja su redukcija aktivnosti neurona koji potiču spavanje te povećanje koncentracije serotonina i histamina u različitim regijama mozga. Nakon primjene postiže maksimalnu koncentraciju nakon 2-4 sata, a vrijeme polueliminacije je 10-14 sati. Modafinil se dobro podnosi, a neke od najčešćih nuspojava su glavobolja, mučnina, anksioznost. Istovremena primjena s nekim lijekovima (diazepam, fenitoin, propranolol, varfarin) može dovesti do povećane koncentracije tih lijekova zbog inhibicije CYP P450 enzima, a primjena s oralnim kontraceptivima dovodi do smanjenih plazmatskih koncentracija istih. Liječenje se započinje dozama od 100 mg ujutro ili 100 mg ujutro i nakon ručka te se postepeno doza povećava do maksimalnih 400 mg dnevno. (Kallweit i Bassetti, 2017) Modafinil je odobren od EMA i FDA za terapiju narkolepsije. (Billiard i sur., 2006)

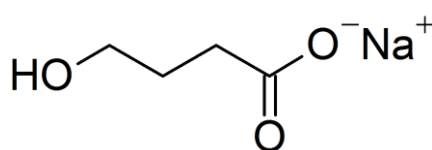


**Slika 14.** Modafinil, armodafinil (R-enantiomer modafinila) (www.wikipedia.com)

Armodafinil je R-enantiomer modafinila i otkriveno je da djeluje kao parcijalni agonist dopaminskih D<sub>2</sub> receptora. Bez obzira na slično vrijeme polueliminacije, ima dulje djelovanje od modafinila. Za razliku od modafinila primjenjuje se jednom dnevno, ujutro, a maksimalna doza je 250 mg. (Kallweit i Bassetti, 2017) Armodafinil je registriran u SAD-u za terapiju pretjerane pospanosti kod narkolepsije i opstruktivne apneje u snu te poremećaja spavnja zbog rada u smjenama. (www.drugs.com)

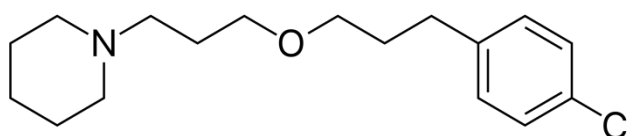
Natrijev oksibat (Slika 15) je natrijeva sol gama hidroksimaslačne kiseline, prirodnog neurotransmitora. Natrijev oksibat je depresor središnjeg živčanog sustava koji smanjuje pretjeranu dnevnu pospanost i katapleksiju u bolesnika s narkolepsijom te popravlja arhitekturu sna tako da smanjuje isprekidanost noćnog spavanja. Točan mehanizam djelovanja natrijeva oksibata nije poznat, međutim pretpostavlja se da natrijev oksibat djeluje tako da

potiče nastajanje sporih (delta) valova. (www.ema.europa.eu) Najčešće prijavljene nuspojave su mučnina koja najčešće nestaje za nekoliko dana, noćna enureza, glavobolja te uzbuđenje. Potencijalni problem upotrebe natrijeva oksibata je zloupotreba. Sportaši ga zloupotrebljavaju zbog njegovih metaboličkog djelovanja na otpuštanje hormona rasta, a zbog brzog sedirajućeg djelovanja koristi se i kao droga za silovanje. Bez obzira na to, rizik zloupotrebe kod narkoleptičara je vrlo mali. Jedini oblik dostupan na tržištu je otopina namijenjena za oralnu primjenu. Uzima se dva puta tijekom noći i to prva doza neposredno prije spavanja, a druga 2,5 do 3 sata kasnije. Preporučena početna doza je 4,5 g po noći. Potpuni terapijski učinak postiže se pri dozama od 6-9 g/noći i nakon 4-8 tjedana terapije. (Kallweit i Bassetti, 2017)



**Slika 15.** Natrijev oksabat

Pitolizant (Slika 16) je novi lijek koji podržava budnost, odobrena od strane EMA-e za terapiju narkolepsije sa ili bez katapleksije. Pitolizant je potentan, oralno aktivan antagonist/inverzni agonist histaminskog H3 autoreceptora koji poboljšava aktivnost histaminergičkih neurona u mozgu, velikog neurotransmitskog sustava kontrole budnosti s projekcijama proširenim na cijeli mozak. Pitolizant također utječe na druge neurotransmitske sustave, te uzrokuje povećano otpuštanje acetilkolina, noradrenalina i dopamina u mozgu. (www.ema.europa.eu) Terapija pitolizantom dobro se podnosi. Uzima se jednom ujutro u početnoj dozi od 9 mg koja se postupno povećava do maksimalno 36 mg dnevno. Na početku terapije često se javlja mučnina i glavobolja, te nesanica. (Kallweit i Bassetti, 2017)



**Slika 16.** Pitolizant

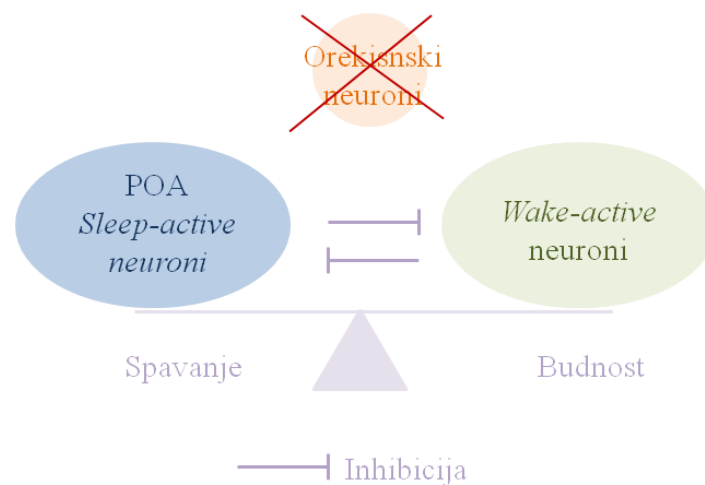


Današnja terapija narkolepsije je simptomatska, međutim na temelju velikih napredaka u razumijevanju samog uzroka i patofiziološke podloge narkolepsije, očekuju se terapijske mogućnosti usmjerene na nove sustave i ciljne mete, od kojih se one vezane za oreksinski sustav čine kao opcija koja najviše obećava.

#### 4.2.1. Nove terapijske mogućnosti

Narkolepsija se definira kao neurodegenerativna bolest koju uzrokuje specifičan gubitak oreksinskih neurona u lateralnom hipotalamusu. (De la Herrán-Arita i sur., 2011)

Oreksinski neuroni održavaju budno stanje aktivacijom *wake-active* neurona, dok tijekom spavanja *sleep-active* neuroni inhibiraju i oreksinske i *wake-active* neurone. Kada nema oreksinskih neurona, *wake-active* i *sleep-active* neuroni tvore međusobno inhibitorni sustav (Slika17). Kada bilo koja od strana prevagne, dolazi do neželjenih nekontroliranih prijelaza između budnog stanja i spavanja. (Tsujino i Sakurai, 2013)



**Slika 17.** Model narkolepsije (prilagođeno prema Tsujino i Sakurai, 2013)

U liječenju narkolepsije trenutno se najviše istražuju mogućnosti suplementacije oreksina te modulacije oreksinskog sustava.

#### 4.2.2.1. Suplementacija oreksina

Dostava potencijalnih lijekova do središnjeg živčanog sustava može biti problematična zbog nepropusnosti krvno moždane barijere te neodgovarajućih fizikalno-kemijskih karakteristika samih lijekova (mala lipofilnost, ioniziranost, metabolizam u perifernoj cirkulaciji i dr.).

U jednom istraživanju na albino miševima ispitivano je kako oreksin-A i oreksin-B prodiru kroz krvno-moždanu barijeru nakon intravenske primjene oreksina označenih s radioaktivnim izotopom joda <sup>125</sup>I. Oreksin-B, vjerojatno zbog značajnog perifernog metabolizma nije prolazio krvno-moždanu barijeru, za razliku od mnogo lipofilnijeg oreksina-A. (Kastin i Akerstorm, 1999.) Drugo istraživanje na dobermanima također pokazuje da oreksin-A prodire kroz krvno moždanu barijeru. (John i sur., 2000.) Primjena oreksina-A u cefaličku venu dovela je do smanjenja ili čak potpunog nestanka katapleksije u pasa i to na dulje vrijeme. Međutim, primjena visokih doza oreksina-A dovela je do pogoršanja simptoma katapleksije. Iz toga se čini da niske doze oreksina-A aktiviraju monoaminergični sustav i sustav koji kontrolira mišićni tonus, dok veće doze aktiviraju i inhibitorni sustav što dovodi do supresije mišićnog tonusa. U drugim istraživanjima primjena oreksina-A u određene djelove mozga dovela je do povećanog uzbuđenja i lokomotorne aktivnosti te je primijećen i povećan unos hrane kod štakora. Dhuria i suradnici uspoređivali su farmakokinetiku 2 sata nakon i.v. i intranazalne primjene oreksina-A u štakora. Zaključeno je da intranazalna primjena ima određene prednosti jer su uočene puno manje koncentracije oreksina-A u krvi, bubrezima, jetri, mišićima, dok su koncentracije u mozgu bile slične onima nakon i.v. primjene. (Dhuria i sur., 2009.) Sukladno tome, Deadwyler i suradnici prvi su testirali intranazalnu i i.v. primjenu oreksina-A na majmunima (*Macaca mulatta*) te su također pokazali prednosti intranazalne primjene. (Nepovimova i sur., 2019)

#### 4.2.2.2. Oreksinski agonisti

Drugi pristup usmjeren je prema razvoju oreksinskih agonista koji bi utjecali na oreksinske signalne putove u pacijenata s narkolepsijom. Posebna pažnja je usmjerena na selektivne OX2R agoniste. (Nepovimova i sur., 2019)

##### YNT-185

YNT-185 je potentni nepeptidni, agonist OX2R na kojem je provedena farmakološka karakterizacija te je ispitan njegov utjecaj na ciklus budnost-spavanje na mišjim modelima narkolepsije s katapleksijom. (Irukayama-Tomobe i sur., 2017)

Prvo se ispitivala aktivnost u transfektiranim stanicama ovarija kineskog hrčka (CHO stanice) koje su eksprimirale ljudske oreksinske receptore. YNT-185 je potaknuo intracelularnu mobilizaciju kalcija ovisno o dozi, što je bio dokaz da djeluje na oreksinske receptore. Dokazano je da se 100 puta selektivnije veže za OX2R nego za OX1R, te da je potpuni ortosterički agonist OX2R. (Nepovimova i sur., 2019)

YNT-185 ispitan je i in vivo na miševima kako bi se provjerio farmakološki učinak.

Intraperitonealna i intracerebroventrikularna primjena YNT-185 smanjila je epizode katapleksije u *knockout* miševa za oreksin te nakon ablacije oreksinskih neurona. Sličan učinak na promociju budnosti primijećen je i kod miševa divljeg tipa. Niti u jednoj skupini miševa nije primijećena povratna pospanost. Također, nije pokazana niti desenzitizacija receptora nakon ponavljane primjene agonista. (Nepovimova i sur., 2019)

Unatoč obećavajućim rezultatima iz pretkliničkih istraživanja na animalnim modelima, potrebna su dodatna istraživanja oreksinskih agonista kako bi se unaprijedila fizikalno-kemijska svojstva molekula i postigao bolji farmakološki profil.

## 5. ZAKLJUČAK

Oreksin ili hipokretin je neuropeptid koji se proizvodi u lateralnom hipotalamusu. Postoje dva tipa oreksina – A i B te dva tipa oreksinskih receptora -1 i 2. Oreksinski sustav uključen je u regulaciju spavanja i budnosti, a povezan je i s odgovorom na stres, hranjenjem, homeostazom energije te sustavom nagrađivanja.

Zbog svoje važnosti u regulaciji spavanja oreksinski sustav postao je predmet brojnih istraživanja. Potencijalna je meta za razvoj novih lijekova za terapiju nesanice i narkolepsije.

Nesanica je poremećaj spavanja kojeg karakteriziraju poteškoće s usnivanjem, poteškoće s održavanjem sna te česta buđenja. Većina lijekova za terapiju nesanice nije primjerena za dugotrajnu upotrebu zbog razvoja tolerancije i ovisnosti (benzodiazepini i Z-lijekovi).

Najnovije mogućnosti liječenja nesanice usmjerene su na oreksinski sustav. Razvijali su se antagonisti oreksinskih receptora, a posebna pozornost usmjerena je na dualne antagoniste koji su došli do kliničkih ispitivanja. Prvi lijek koji je 2014. odobren u Japanu i SAD-u bio je suvoreksant, a trenutno je u fazi procjene zahtjev za registraciju drugog antagonista oreksinskih receptora lemboreksanta.

Osim za terapiju nesanice, djelovanje na oreksinski sustav može se farmakološki iskoristiti i za terapiju narkolepsije. Narkolepsija je poremećaj karakteriziran pretjeranom dnevnom pospanošću i naglim napadima sna. Trenutna terapija narkolepsije je simptomatska, usmjerena na pretjeranu pospanost i katapleksiju. Neki od lijekova koji se koriste su amfetamini, modafinil i pitolizant koji potiču budnost te natrijev oksibat koji poboljšava spavanje tijekom noći.

Trenutno se istražuju nove terapijske mogućnosti, od kojih su u prvom planu suplementacija oreksinom i agonisti oreksinskih receptora. Oreksin– B za razliku od oreksina-A prelazi krvno moždanu barijeru te se ispituje njegova učinkovitost nakon intravenske i intranazalne primjene.

Trenutno se radi na razvoju oreksinskih agonista, budući da je prvi iz skupine YNT-185, selektivni agonist oreksinskih OX2R receptora, pokazao loš farmakološki profil i nedovoljnu učinkovitost u animalnim modelima tijekom pretkliničke faze istraživanja.

## 6. LITERATURA

Anderson S, Norman J. Novel class of medications, orexin receptor antagonists, in the treatment of insomnia &ndash; critical appraisal of suvorexant. *Nat Sci Sleep*, 2016, 8, 239–247.

Asnis GM, Thomas M, Henderson MA. Pharmacotherapy Treatment Options for Insomnia: A Primer for Clinicians. *Int J Mol Sci*, 2015, 17, 50.

Banić. Nesanica. U: Priručnik za samoliječenje. Bonevski M, Kujundžić K, Mandić L, Radošević M, Zagreb, Tiskara Zelina, 2017, str. 315-322.

Begić D. Poremećaji spavanja i njihovo liječenje.

<http://www.plivamed.net/medicus/clanak/13158/Poremecaji-spavanja-i-njihovo-lijecenje.html>, pristupljeno 9. 6. 2019.

BELSOMRA® (suvorexant) <https://www.belsomra.com/>, pristupljeno 9. 6. 2019.

Bettica P, Nucci G, Pyke C, Squassante L, Zamuner S, Ratti E, Gomeni R, Alexander R. Phase I studies on the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-649868 , a novel dual orexin receptor antagonist, *J Psychopharmacol.*, 2012, 26(8), 1058-1070.

Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Pollmächer T, Reading P, Sonka K. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol*, 2006, 13, 1035–1048.

Brain Basics: Understanding Sleep | National Institute of Neurological Disorders and Stroke, <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Understanding-Sleep>, pristupljeno 5. 6. 2019.

Ciraulo DA, Oldham M. Sedative Hypnotics. U: *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System*. Academic Press, London 2014, str: 499-532.

Circadin | European Medicines Agency,

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/circadin>, pristupljeno 8.7.2019.

Clinical features and diagnosis of narcolepsy in adults - UpToDate,

<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-narcolepsy-in-adults>,

pristupljeno 1. 7. 2019.

De la Herrán-Arita AK, Guerra-Crespo M, Drucker-Colín R. Narcolepsy and orexins: An example of progress in sleep research. *Front Neurol*, 2011, 2, 26.

Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH. Intranasal drug targeting of hypocretin-1 (orexin-A) to the central nervous system, *J Pharm Sci*, 2009, 98, 2501-2515.

Equihua AC, De La Herrán-Arita AK, Drucker-Colin R. Orexin receptor antagonists as therapeutic agents for insomnia. *Front Pharmacol*, 2013, 4, 163.

Farhud D, Aryan Z. Circadian rhythm, lifestyle and health: a narrative review. *Iran J Public Health*. 2018, 47, 1068–1076.

Han F, Lin L, Warby SC, , Li J, Dong SX, An P, Zhao L, Wang LH, Li QY, Yan H, Gao ZC, Yuan Y, Strohl KP, Mignot E. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol*. 2011, 70, 410–417.

Han F, Lin L, Schormair B, Pizza F, Plazzi G, Ollila HM, Nevsimalova S, Jennum P, Knudsen S, Winkelmann J, Coquillard C, Babrzadeh F, Strom TM, Wang C, Mindrinos M, Vina MF, Mignot E. HLA DQB1\*06:02 Negative Narcolepsy with Hypocretin/Orexin Deficiency. *Sleep*, 2014, 37, 1601–1608.

Irukayama-Tomobe Y, Ogawa Y, Tominaga H, Ishikawa Y, Hosokawa N, Ambai S, Kawabe Y, Uchida S, Nakajima R, Saitoh T, Kanda T, Vogt K, Sakurai T, Nagase H, Yanagisawa M. Nonpeptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci*, 2017, 114, 5731–5736.

John J, Wu MF, Siegel JM. Systemic administration of hypocretin-1 reduces cataplexy and normalizes sleep and waking durations in narcoleptic dogs. *Sleep Res. Online*. 2000, 3, 23–28.

Kallweit U, Bassetti CL. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18, 809–817.

Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999, 289, 219–223.

Kuriyama A, Tabata H. Suvorexant for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis, *Sleep Med Rev*, 2017, 35, 1-7.

Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. *P T*, 2015, 40, 759–71.

Mignot EJM. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. *Neurotherapeutics*, 2012, 9, 739–752.

Nepovimova E, Janockova J, Misik J, Kubik S, Stuchlik A, Vales K, Korabecny J, Mezeiova E, Dolezal R, Soukup O, Koblrova T, Pham NL, Nguyen TD, Konecny J, Kuca K. Orexin supplementation in narcolepsy treatment: A review. *Med Res Rev*, 2019, 39, 961–975.

New Drug Application for Insomnia Disorder Treatment Lemborexant Submitted in the United States.. <http://eisai.mediaroom.com/2019-01-15-New-Drug-Application-for-Insomnia-Disorder-Treatment-Lemborexant-Submitted-in-the-United-States>, pristupljeno 5. 6. 2019.

Nuvigil (armodafinil) FDA Approval History, <https://www.drugs.com/history/nuvigil.html>, pristupljeno 30. 6. 2019.

Pedersen NW, Holm A, Kristensen NP, Bjerregaard A-M, Bentzen AK, Marquard AM, Tamhane T, Burgdorf KS, Ullum H, Jennum P, Knudsen S, Hadrup SR, Kornum BR. CD8+ T cells from patients with narcolepsy and healthy controls recognize hypocretin neuron-specific antigens. *Nat Commun*, 2019, 10, 837.

Ramelteon: Withdrawn application | European Medicines Agency, bez dat., <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/ramelteon>, pristupljeno 30. 6. 2019.

Ruoff C, Rye D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32, 1611--1622.

Saddichha S. Diagnosis and treatment of chronic insomnia. *Ann Indian Acad Neurol*, 2010, 13, 94–102.

Sutton EL. Profile of suvorexant in the management of insomnia. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9, 6035-6042.

Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Front Behav Neurosci*, 2013, 7, 1–14.

Wakix | European Medicines Agency,

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wakix>, pristupljeno 9. 6. 2019.

Wang C, Wang Q, Ji B, Pan Y, Xu C, Cheng B, Bai B, Chen J. The Orexin/Receptor System: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential for Neurological Diseases. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11, 1–16.

Wiegand MH. Antidepressants for the Treatment of Insomnia. *Drugs*, 2008, 68, 2411–2417.

Xyrem | European Medicines Agency,

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xyrem>, pristupljeno 9. 6. 2019.



## **7. SAŽETAK/SUMMARY**

### **SAŽETAK**

Oreksinski (hipokretinski) sustav, otkriven prije svega 20 godina, sudjeluje u regulaciji različitih fizioloških procesa i funkcija u organizmu sisavaca. Povezan je s odgovorom na stres, hranjenjem, homeostazom energije i sustavom nagrađivanja, a zbog svoje uključenosti u regulaciju spavanja i budnosti potencijalna je meta za razvoj novih lijekova za nesanicu i narkolepsiju. Za terapiju nesаницe proučavaju se antagonisti oreksina. Prvi odobreni antagonist u SAD-u i Japanu bio je suvoreksant. Trenutno je i jedini na tržištu, ali intenzivno se radi na razvoju novih. Za terapiju narkolepsije istražuje se nadomjesna terapija oreksinom te oreksinski agonisti. Ukoliko ispitivanja pokažu učinkovitost, uz prihvatljiv sigurnosni profil, to će biti prvi terapijski pristup koji djeluje na uzrok, a ne primarno na simptome bolesti.

### **SUMMARY**

The orexin system, discovered twenty years ago, has multiple roles in human body. It is associated with stress response, feeding behaviour, energy homeostasis and reward system, but because of its important role in sleep and arousal regulation, it is a potential target for the development of new drugs for insomnia and narcolepsy. For insomnia therapy, orexin antagonists are being studied. The first approved orexin antagonist in the USA and Japan was suvorexant. It's currently the only one on the market, but others are being intensively worked on. For narcolepsy therapy, orexin substitution and orexin agonists are being observed. If the tests show effectiveness, along with acceptable safety profile, this would be the first therapeutical approach for narcolepsy that would act on the cause and not only the symptoms.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija/Medicinska biokemija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### OREKSINSKI SUSTAV I NOVE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU NESANICE I NARKOLEPSIJE

Ira Hršak

#### SAŽETAK

Oreksinski (hipokretinski) sustav, otkriven prije svega 20 godina, sudjeluje u regulaciji različitih fizioloških procesa i funkcija u organizmu sisavaca. Povezan je s odgovorom na stres, hranjenjem, homeostazom energije i sustavom nagrađivanja, a zbog svoje uključenosti u regulaciju spavanja i budnosti potencijalna je meta za razvoj novih lijekova za nesanicu i narkolepsiju. Za terapiju nesanice proučavaju se antagonisti oreksina. Prvi odobreni antagonist u SAD-u i Japanu bio je suvoreksant. Trenutno je i jedini na tržištu, ali intenzivno se radi na razvoju novih. Za terapiju narkolepsije istražuje se nadomjesna terapija oreksinom te oreksinski agonisti. Ukoliko ispitivanja pokažu učinkovitost, uz prihvatljiv sigurnosni profil, to će biti prvi terapijski pristup koji djeluje na uzrok, a ne primarno na simptome bolesti.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 37 stranica, 17 grafičkih prikaza, 0 tablica i 37 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: oreksin, hipokretin, oreksinski receptori, nesanica, narkolepsija, katapleksija, agonist, antagonist

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija-Bach Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Željka Vanić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2019.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### OREXIN SYSTEM AND NEW TERAPEUTIC POSSIBILITIES FOR TREATMENT OF INSOMNIA AND NARCOLEPSY

Ira Hršak

#### SUMMARY

The orexin system, discovered twenty years ago, has multiple roles in human body. It is associated with stress response, feeding behaviour, energy homeostasis and reward system, but because of its important role in sleep and arousal regulation, it is a potential target for the development of new drugs for insomnia and narcolepsy. For insomnia therapy, orexin antagonists are being studied. The first approved orexin antagonist in the USA and Japan was suvorexant. It's currently the only one on the market, but others are being intensively worked on. For narcolepsy therapy, orexin substitution and orexin agonists are being observed. If the tests show effectiveness, along with acceptable safety profile, this would be the first therapeutical approach for narcolepsy that would act on the cause and not only the symptoms.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 37 pages, 17 figures, 0 tables and 37 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Orexin, hypocretin, orexin receptors, insomnia, narcolepsy, catapley, agonist, antagonist

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Željka Vanić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2019.

