

Pitolisant jako pierwsza realizacja kliniczna nowej koncepcji leczenia narkolepsji

Pitolisant as the first clinical realization of a new conception in the treatment of narcolepsy

Grzegorz K. Jakubiak, Paweł K. Kamiński

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Narkolepsja należy do hipersomni pochodzenia ośrodkowego. Na obraz kliniczny składa się nadmierna senność, katapleksja, paraliż przysenny oraz omamy. Pitolisant jest antagonistą/odwrotnym agonistą receptorów histaminowych H_3 . Receptor H_3 jest receptorem metabotropowym sprzężonym z białkiem $G_{i/o}$; jako autoreceptor presynaptyczny hamuje uwalnianie histaminy do przestrzeni synaptycznej, zaś jako heteroreceptor moduluje aktywność innych neuroprzekazników (m.in. acetylocholina, glutaminian, GABA – kwas gamma-aminomasłowy). Receptory H_3 są zlokalizowane przede wszystkim w jądrach podstawy. Występują one w postaci izoform, które nieco różnią się lokalizacją, budową i właściwościami farmakologicznymi. Pitolisant jest lipofilną drobnocząsteczkową pochodną piperydyny, stosowaną w dobowej dawce od 9 do 36 mg *p.o.* Biodostępność leku wynosi 84%, zaś okres półtrwania 11 godzin. Lek jest metabolizowany przez CYP3A4 i CYP2D6 do metabolitów wydalanych głównie z moczem. W randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą HARMONY I i HARMONY-CTP wykazano korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa pitolisantu u chorych cierpiących na narkolepsję. W trakcie badań nie stwierdzono efektu odstawiennego. (*Farm Współ 2017; 10: 72-77*)

Słowa kluczowe: pitolisant, narkolepsja, receptor histaminowy H_3

Summary

Narcolepsy belongs to hypersomnias of central origin. The clinical picture consists of excessive daytime sleepiness, cataplexy, sleep paralysis and hallucinations. Pitolisant is an antagonist/inverse agonist of histamine H_3 receptors. H_3 is a metabotropic $G_{i/o}$ -coupled receptor; as presynaptic autoreceptor it inhibits histamine release into synaptic cleft and as heteroreceptor it modulates activity of other neurotransmitters such as acetylcholine, glutamate and GABA. H_3 receptors are located mainly in basal ganglia. The receptors occur as isoforms, which can differ slightly with respect to their location, structure and pharmacological properties. Pitolisant is a small molecular lipophilic piperidine derivative, used at the typical daily dose between 9 and 36 mg *p.o.* Bioavailability is 84% and half-life time is 11 h. Pitolisant is metabolized by CYP3A4 and CYP2D6 to metabolites excreted mainly in the urine. Randomized double-blind studies HARMONY I and HARMONY-CTP have proved efficacy and safety of pitolisant in patients suffering from narcolepsy. Withdrawal syndromes did not occur in the course of trials. (*Farm Współ 2017; 10: 72-77*)

Keywords: pitolisant, narcolepsy, histamine H_3 receptor

Wprowadzenie

Narkolepsja należy do hipersomni pochodzenia ośrodkowego. Cechuje się występowaniem nadmier-

nej senności, katapleksji, paraliżu przysennego oraz omamów hipnagogicznych lub hipnopompicznych. Występuje w populacji ogólnej z częstotliwością

0,02-0,18%. Szczyt zachorowania przypada na drugą dekadę życia. Uważa się, że przyczyną narkolepsji jest utrata neuronów syntetyzujących oreksynę-A i -B (czyli hipokretynę-1 i -2), zlokalizowanych w tylnej i bocznej części podwzgórza. Prawdopodobnie podłożem tego zjawiska jest reakcja autoimmunologiczna, ale niniejsza teoria wymaga dalszych badań. Ta grupa neuronów odpowiada za unerwienie licznych obszarów mózgowia, w tym odpowiedzialnych za kontrolę procesów snu i czuwania. W diagnostyce narkolepsji odgrywa rolę obraz kliniczny oraz badania dodatkowe, obejmujące badanie polisomnograficzne, wielokrotny test latencji snu oraz badanie stężenia hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym [1].

Katapleksja polega na występowaniu krótkich epizodów utraty lub osłabienia napięcia mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych, bez zaburzeń świadomości. Do czynników wyzwalających należą gniew, śmiech, zaskoczenie, wysiłek fizyczny. Termin paraliż przysenny oznacza porażenie wszystkich mięśni zależnych od woli, pojawiające się w momencie zasypiania lub budzenia się. Omamy hipnagogiczne to żywe marzenia senne, które występują w czasie zasypiania, natomiast omamy hipnopompiczne pojawiają się w półśnie przed wybudzeniem. Omamy mogą mieć charakter wzrokowy, słuchowy lub czuciowy [2].

Pitolisant (w literaturze występuje także jako BF2.649 oraz tiprolisant) jest antagonistą/odwrotnym agonistą receptorów histaminowych H_3 [3]. 31 marca 2016 roku został dopuszczony przez Europejską Agencję Leków do praktyki klinicznej. Zarejestrowanym wskazaniem jest leczenie narkolepsji, z katapleksją lub bez, u osób dorosłych [4].

Lekiem pierwszego wyboru w terapii nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia w przebiegu narkolepsji jest modafinil. W następnej kolejności stosuje się inne związki psychostymulujące, takie jak armodafinil i pochodne amfetaminy (mieszaninę racemiczną amfetaminy i deksroamfetaminę, metylofenidat). Jako leki antykataleptyczne znajdują zastosowanie natomiast leki przeciwdepresyjne z różnych grup farmakologicznych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (klomipramina), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, escitalopram), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (reboksetyna) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna, duloksetyna). Kwas gamma-hydroksymasłowy natomiast zarówno zmniejsza senność w ciągu dnia, jak i działa antykataleptycznie.

Jest to jednak lek o niskim indeksie terapeutycznym, licznych działaniach niepożądanych i musi być stosowany pod ścisłym nadzorem lekarza [5].

Narkolepsja zmniejsza znacząco jakość życia pacjentów. Jej objawy utrudniają funkcjonowanie na polu zawodowym, towarzyskim i społecznym; stanowi przeciwskazanie do prowadzenia pojazdów mechanicznych. Stąd poszukiwanie nowych metod kontrolowania choroby ma duże znaczenie. Hamowanie aktywności receptorów H_3 jest nową koncepcją leczenia objawowego narkolepsji, a pitolisant – pierwszym lekiem, który tą myśl urzeczywistnia w rutynowej praktyce klinicznej. Podsumowanie aktualnej wiedzy na ten temat jest celem niniejszej pracy.

Receptor H_3 – struktura, lokalizacja, funkcja i mechanizmy transdukcji sygnału

W 1983 roku na łamach czasopisma *Nature*, grupa naukowców z Francji (Arrang i wsp.) opublikowała w formie listu do redakcji doniesienie o odkryciu receptora histaminowego H_3 . Stwierdzono wówczas, na podstawie badań przeprowadzonych na wycinkach kory mózgowej szczura, że nowa klasa receptorów pełni funkcję receptorów presynaptycznych, które hamują dalsze uwalnianie histaminy do przestrzeni synaptycznej [6].

Według aktualnego stanu wiedzy, receptory H_3 występują zarówno jako receptory presynaptyczne, jak i postsynaptyczne. Cechują się konstytutywną aktywnością *in vivo* [7]. Są zlokalizowane na dendrytach, żyłakowatościach aksonów oraz ciałach neuronów histaminergicznych oraz na żyłakowatościach aksonów i ciałach innych komórek nerwowych. Aktywacja receptorów H_3 hamuje uwalnianie do przestrzeni synaptycznej histaminy, kwasu gamma-aminomasłowego, acetylocholino oraz glutamianu. Większość receptorów H_3 znajduje się w jądrach podstawy, przede wszystkim w obrębie brzusznej i grzbietowej powierzchni prążkowania [8].

Gen *HRH3*, który koduje białko receptorowe, jest zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 20, w obrębie *locus* 20q13.33. Łańcuch polipeptydowy cząsteczki receptora H_3 jest zbudowany z 445 aminokwasów [9]; wykazuje relatywnie wysoką (35-58%) homologię w stosunku do receptora H_4 [10,11] oraz niewielką w porównaniu z receptorami H_1 oraz H_2 (odpowiednio 22% i 21,4%) [12]. Gen *HRH3* jest zbudowany z egzónów i intrónów, których liczba nieco różni się według różnych badaczy. Według Cogé i wsp. składa się z 4

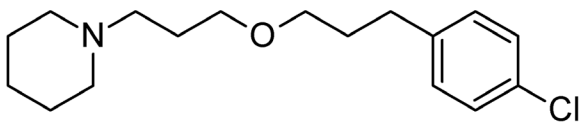
egzonów i 3 intronów [13], zaś według Wiedemanna i wsp. z 3 egzonów i 2 intronów [14]. Wskutek alternatywnego splicingu mRNA genu *HRH3*, może powstać co najmniej 20 izoform receptora H_3 , które różnią się długością łańcucha polipeptydowego, lokalizacją oraz właściwościami farmakologicznymi [15].

Receptor histaminowy H_3 jest receptorem metabotropowym, sprzężonym z białkiem $G_{i/o}$. Zasadniczy mechanizm transdukcji sygnału polega na inhibicji cykazy adenylanowej za pośrednictwem podjednostki α białka G i zmniejszeniu stężenia cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP) w cytozolu [16]. Ponadto, aktywacja receptora histaminowego H_3 wiąże się modulacją szlaku kinazy aktywowanej przez mitogen MAPK, aktywacją fosfolipazy A_2 , aktywacją osi Akt/GSK-3 β , modulacją wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} oraz inhibicją wymiennika Na^+/H^+ w obrębie błony komórkowej [17].

Struktura chemiczna leku

Pitolisant jest substancją drobnocząsteczkową, której masa molekularna jest równa 295,86 Da. Wzór sumaryczny pitolisantu to $C_{17}H_{26}ClNO$, wzór strukturalny został przedstawiony na rycinie 1. Funkcję farmakoforu w strukturze pitolisantu spełnia piperydino-1-yl-propoksyfenyl. W cząsteczce leku 8 wiązań chemicznych posiada swobodę rotacji. Pitolisant wykazuje właściwości lipofilne, co jest istotne ze względu na lokalizację punktu uchwytu leku w ośrodkowym układzie nerwowym [18].

Dokładnie scharakteryzowano rolę poszczególnych części cząsteczki leku w kształtowaniu powinowactwa do receptora histaminowego H_3 . Szkielet piperydynowy tworzy mostek solny z kwasem glutaminowym w pozycji 206. łańcucha polipeptydowego receptora. Centralny atom tlenu cząsteczki pitolisantu jest związany z grupą hydroksylową reszty tyrozylowej w pozycji 374. za pośrednictwem wiązania wodorowego. Reszta parachlorofenylowa leku, na zasadzie oddziaływań war-



Rycina 1. Wzór strukturalny pitolisantu

Figure 1. Structure of pitolisant

stwowych π - π , wiąże się z pierścieniami aromatycznymi reszty fenyloalanylowej w pozycji 198. i/lub reszty tyrozylowej w pozycji 189. [19].

Farmakodynamika

Pitolisant łącząc się z presynaptycznym autoreceptorem H_3 powoduje blokowanie hamującego wpływu histaminy na jej własne uwalnianie oraz podnosi wydzielanie endogennej histaminy ponad poziom podstawowy, co stanowi jego główny mechanizm działania. W konsekwencji znacząco wzrasta aktywność neuronów histaminergicznych mózgowia, których główną rolą jest podtrzymywanie stanu czuwania [20]. W badaniach na szczurach wykazano ponadto, iż pitolisant, hamując aktywność receptorów H_3 , zlokalizowanych w płazmalemmie neuronów wydzielających inne neuroprzekazniki, wpływa również na zwiększenie stężenia acetylocholinoi oraz dopaminy w korze przedczołowej ich mózgowia [21].

Do oceny senności w ciągu dnia, a tym samym skuteczności leczenia narkolepsji służy skala ESS (*Epworth Sleepiness Scale*). Skala ta jest kwestionariuszem do samodzielnego uzupełnienia, w którym pacjent ocenia możliwość zaśnięcia w ośmiu przykładowych sytuacjach, takich jak oglądanie telewizji, czytanie w pozycji siedzącej, czy przebywanie w miejscu publicznym (np. teatr). Prawdopodobieństwo drzemki w każdej z sytuacji może zostać przez pacjenta ocenione w zakresie od 0 (zaśnięcie niemożliwe) do 3 (zaśnięcie wysoce prawdopodobne) punktów [22]. Wynik od 0 do 10 traktowany jest jako prawidłowy, natomiast uzyskanie ponad 10 punktów oznacza nadmierną senność dzienną [23].

W 2013 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego z podwójnie ślełą próbą HARMONY I. Oceniano w nim skuteczność pitolisantu w porównaniu z modafinilem oraz *placebo* w leczeniu pacjentów z narkolepsją. W trwającym od maja 2009 r. do czerwca 2010 r. badaniu, do ośmiotygodniowego leczenia zakwalifikowano 95 pacjentów, cierpiących na narkolepsję z katapleksją lub bez. Pacjenci podzieleni zostali na 3 grupy: 30 pacjentów przyjmowało *placebo*, 32 pitolisant, natomiast 33 modafinil. W badaniu wykazano wyższość pitolisantu (średnie obniżenie punktacji w skali ESS o 45%) nad *placebo* (średnie obniżenie punktacji w skali ESS o 13%) oraz brak istotnej różnicy w stosunku do modafinilu (średnie obniżenie punktacji w skali ESS o 46%) w leczeniu narkolepsji. Co istotne, zwrócono również uwagę, że leczenie pitolisantem było lepiej tolerowane przez badanych [24].

Wyniki randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą HARMONY-CTP, oceniającego bezpieczeństwo oraz skuteczność pitolisantu w leczeniu katapleksji u pacjentów z narkolepsją, zostały opublikowane w styczniu 2017 roku na łamach czasopisma *The Lancet Neurology*. Wśród 106 pacjentów zakwalifikowanych do siedmiotygodniowego leczenia, 54 osoby otrzymały pitolisant, natomiast pozostałe 52 osoby *placebo*. Podczas badania udowodniono redukcję średniej liczby ataków katapleksji w tygodniu o 75% w grupie przyjmującej pitolisant, w porównaniu z redukcją tej wartości o 38% w grupie *placebo*. Wyniki w skali ESS, w stosunku do początkowych wartości, uległy obniżeniu średnio o 5,4 punktów w grupie przyjmującej pitolisant, w porównaniu ze średnią redukcją o 1,9 punktu w grupie *placebo*. Warto przytoczyć, że 39% osób leczonych pitolisantem oraz 18% osób przyjmujących *placebo* osiągnęło końcowy wynik w skali ESS mniejszy lub równy 10 [25].

Farmakokinetyka i dawkowanie

Pitolisant jest lekiem dostępnym w postaci tabletek (4,5 mg oraz 18 mg). Lek powinien być stosowany doustnie raz dziennie, w godzinach porannych. Zalecana początkowa dawka to 9 mg. W kolejnych tygodniach może być modyfikowana w zależności od odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji leczenia. Zaleca się stosowanie możliwie najniższej skutecznej dawki [26]. Dawka dobowa 36 mg nie powinna być przekraczana [27].

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Chlida-Pugha) maksymalna dawka dobowa wynosi 18 mg. Ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Chlida-Pugha) stanowi przeciwwskazanie do stosowania leku [26].

Biodostępność leku po podaniu doustnym u myszy została oszacowana na 84% [21]. Oznaczenia podstawowych parametrów farmakokinetycznych, wykonywane po podaży doustnej 20 mg substancji zdrowym ochotnikom przyniosły następujące rezultaty: maksymalne stężenie substancji w osoczu (C_{max}) wynosiło ok. 30 ng/ml i było osiągnięte po 3 godzinach od podania (t_{max}); okres półtrwania ($t_{1/2}$) pitolisantu wynosił natomiast 11 godzin [20]. W surowicy pitolisant w wysokim stopniu (ponad 90%) wiązany jest z białkami [26].

Metabolizm pitolisantu u ludzi nie został w pełni poznany [4]. Dostępne dane wskazują, iż lek jest metabolizowany przy udziale cytochromów CYP3A4 i CYP2D6 poprzez hydroksylację, a następnie otwarcie pierścienia

piperydynowego cząsteczki. Przemiany te prowadzą do powstania rozpuszczalnego w wodzie nieaktywnego głównego metabolitu. Najważniejszymi sprzężonymi metabolitami są, również nieaktywne farmakologicznie, glicyna sprzężona z kwasowym metabolitem O-dealkilowanego pitolisantu denasyconego i glukuronid metabolitu ketonowego monohydroksylowego pitolisantu denasyconego. Eliminacja leku następuje głównie z moczem (63%), część dawki (25%) wydalana jest poprzez wydychane powietrze, a niewielki odsetek z kałem (3%) [26].

Pitolisant w stężeniach terapeutycznych jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6. W pracy opublikowanej w 2011 roku na łamach *British Journal of Pharmacology* Jean-Charles Schwartz, który zajmuje się badaniem receptora H_3 i wiążących się z nim ligandów od początku jego odkrycia wyraził opinię, iż fakt ten w połączeniu z zaangażowaniem w metabolizm pitolisantu dwóch izoform cytochromu P450, powoduje niewystępowanie metabolicznych interakcji lekowych między pitolisantem a innymi substratami CYP2D6 [20]. Można przewidywać natomiast istotne klinicznie interakcje z substratami CYP3A4 i CYP2B6, dla których pitolisant jest w warunkach *in vitro* induktorem [4]. Reasumując, zagadnienie interakcji pitolisantu z innymi lekami oraz określenie ich znaczenia klinicznego wymaga dalszych badań.

Bezpieczeństwo stosowania pitolisantu

Uzyskane dotychczas wyniki badań klinicznych, dotyczące bezpieczeństwa pitolisantu, są pomyślne. Z wyników badania klinicznego HARMONY-CTP wynika, iż jakiegokolwiek działania niepożądane były zgłaszane przez 35% osób w grupie badawczej, zaś w grupie otrzymującej *placebo* przez 31% osób. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (9% vs. *placebo* 10%), nudności (6% vs. *placebo* 2%), niepokój (6% vs. *placebo* 0%) i drażliwość (6% vs. *placebo* 2%). Działania niepożądane, określane przez badaczy mianem ciężkich, odnotowano w jednym przypadku (uporczywe nudności, którą ustąpiły po odstawieniu leku). Należy zaznaczyć, że zdecydowana większość działań niepożądanych odnotowanych w dotychczasowych badaniach klinicznych miała łagodny lub umiarkowany charakter. Podczas stosowania pitolisantu nie odnotowano występowania objawów zespołu odstawienia. Ponadto, zarówno w badaniach biochemicznych krwi, jak i w parametrach sercowo-naczyniowych, monitorowanych w czasie badań klinicznych u osób przyjmujących lek, nie odnotowano

istotnych zmian (autorzy nie precyzują, jakie dokładnie oznaczenia prowadzono w celu dokonania oceny) [25].

W badaniu HARMONY I, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo pitolisantu z modafinilem i *placebo* w leczeniu narkolepsji wykazano, że pitolisant, przy podobnej skuteczności, wywołuje mniej ciężkich działań niepożądanych niż modafinil, będący obecnie lekiem referencyjnym w leczeniu narkolepsji. Działania niepożądane w grupie otrzymującej pitolisant zgłaszane były 22 razy (najczęstsze: ból głowy, bezsenność, dyskomfort w nadbrzuszu, nudności), u osób stosujących modafinil 26 razy (najczęstsze: ból głowy, dyskomfort w nadbrzuszu, nudności, biegunka, zawroty głowy, niepokój, drażliwość), natomiast u przyjmujących *placebo* 10 razy (ból głowy, nudności, wzrost masy ciała). Co ciekawe, w grupie leczonej pitolisantem odnotowano jedno działanie niepożądane określane jako ciężkie (dyskomfort w nadbrzuszu), w grupie *placebo* takiej sytuacji nie stwierdzono, natomiast wśród pacjentów przyjmujących modafinil były one raportowane 5 razy (ból w nadbrzuszu, zaburzenia zachowania, zespół odstawienny, zaburzenia ze strony ucha wewnętrznego, limfadenopatia). Warto nadmienić, iż po nagłym przerwaniu leczenia modafinilem u trzech pacjentów wystąpił zespół odstawienny, czego nie obserwowano w grupach przyjmujących pitolisant lub *placebo* [24].

Znane są też wyniki badania, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność pitolisantu w opornych na leczenie padaczkowych napadach częściowych. Podczas trzymiesięcznego leczenia 23 pacjentów u 13 z nich (57%) odnotowano przynajmniej jedno działanie niepożądane, lecz tylko u 1 pacjenta (4,3%) raportowano działanie niepożądane określane mianem ciężkiego. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane były z układem nerwowym (u 6 pacjentów – 26,1%) i obejmowały zwiększenie częstości napadów (u 4 pacjentów – 17,4%), ból głowy (u 2 pacjentów – 8,7%) i zaburzenia równowagi (u 1 pacjenta – 4,3%). Wykonywane podczas leczenia badania laboratoryjne krwi, oceniające wskaźniki wątrobowe, nerkowe, hematologiczne oraz metaboliczne (autorzy nie precyzują, jakie dokładnie oznaczenia prowadzono w celu dokonania oceny) nie wykazywały istotnych odchyśleń pozostających bez związku z chorobą podstawową. Nie odnotowano również zaburzeń w ocenie podstawowych parametrów życiowych i antropometrycznych (tętno, ciśnienie tętnicze, masa ciała), badaniu fizykalnym, neurologicznym oraz zapisach EKG. Wartość poznawczą cytowanego powyżej badania zmniejsza jednak brak grupy kontrolnej [28].

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pitolisantu w populacji pediatrycznej, u chorych z poważnymi, niestabilnymi chorobami współistniejącymi oraz u ciężarnych nie są obecnie dostępne.

Podsumowanie

Ze względu na fakt, iż od wprowadzenia pitolisantu na rynek upłynęło niewiele czasu, trudno prognozować jaką rolę odegra on w rutynowej praktyce lekarskiej. Potrzebne są wieloletnie obserwacje. Jednakże na podstawie wyników badań klinicznych wydaje się właściwe stwierdzenie, że wyższość pitolisantu nad dotychczasowym leczeniem sprowadza się do nieco lepszej tolerancji i braku efektu odstawiennego, bez istotnych różnic w skuteczności. Warto wspomnieć, że inne substancje z grupy antagonistów/odwrotnych agonistów receptorów H₃ są w trakcie badań klinicznych, nie tylko w leczeniu narkolepsji, ale również pod kątem zastosowania m.in. w chorobie Alzheimera, ADHD (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*, zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi), padaczce, zaburzeniach poznawczych w przebiegu schizofrenii, chorobie Parkinsona, alergicznym nieżycie nosa, czy też obturacyjnym bezdechu sennym [16].

Warto zauważyć, że leczenie narkolepsji jest kierunkiem dynamicznie rozwijającym się. Dzięki rozwojowi wiedzy na temat etiopatogenezy choroby trwają badania nad przyczynowym jej leczeniem, w postaci immunoterapii, hipokretynowej terapii zastępczej, terapii genowej, a nawet transplantacji komórek w odpowiednie miejsca w obrębie OUN i wykorzystania komórek macierzystych [29]. Dalsze lata badań powinny dostarczyć interesujących informacji na ten temat.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Grzegorz K. Jakubiak
Wydział Lekarski z Oddziałem
Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Pl. Traugutta 2; 41-800 Zabrze
☎ (+48) 793 910 353
✉ grzegorz.k.jakubiak@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Wierzbicka A, Wichniak A, Jernajczyk W. Narkolepsja – czy poznaliśmy wszystkie tajemnice choroby? KOSMOS. 2014;63(2):245-52.
2. Vaughn BV, Bazil CW. Zaburzenia snu. W: Neurologia Merritta, red. Rowland LP, Pedley TA, red. wyd. pol. Kwieciński H, Kamińska AM. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2012. str. 1064-72.
3. Łażewska D, Kieć-Kononowicz K. New developments around histamine H3 receptor antagonists/inverse agonists: a patent review (2010-present). Expert Opin Ther Patents. 2014;24(1):89-111.
4. Kollb-Sielecka M, Demolis P, Emmerich J i wsp. The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use. Sleep Med. 2017;33:125-9.
5. Zawilska JB, Woldan-Tambor A, Płocka A i wsp. Narkolepsja: etiologia, obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. Postepy Hig Med Dosw. 2012;66:771-86.
6. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor [Abstract]. Nature 1983;302:832-7.
7. Ellenbroek BA, Ghiabi B. The other side of the histamine H3 receptor. Trends Neurosci. 2014;37:191-9.
8. Hu W, Chen Z. The roles of histamine and its receptor ligands in central nervous system disorders: an update. Pharmacol Ther. 2017. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.039. [Epub ahead of print]
9. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. Physiol Rev. 2008;88:1183-241.
10. Morse KL, Behan J, Laz TM i wsp. Cloning and characterization of a novel human histamine receptor. J Pharmacol Exp Ther. 2001;296:1058-66.
11. Liu C, Ma X, Jiang X i wsp. Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor (H4) expressed in bone marrow. Mol Pharmacol. 2001;59:420-6.
12. Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ i wsp. Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor. Mol Pharmacol. 1999;55:1101-7.
13. Cogé F, Guénin S-P, Audinot V i wsp. Genomic organization and characterization of splice variants of the human histamine H3 receptor. Biochem J. 2001;355:279-88.
14. Wiedemann P, Bönisch H, Oerters F, Brüss M. Structure of the human histamine H3 receptor gene (HRH3) and identification of natural occurring variations. J Neural Transm. 2002;109:443-53.
15. Panula P, Chazot PL, Cowart M i wsp. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine Receptors. Pharmacol Rev. 2015;67:601-55.
16. Sadek B, Saad A, Sadeq A i wsp. Histamine H3 receptor as a potential target for cognitive symptoms in neuropsychiatric diseases. Behav Brain Res. 2016;312:415-30.
17. Bongers G, Bakker RA, Leurs R. Molecular aspects of the histamine H3 receptor. Biochem Pharmacol. 2007;73:1195-204.
18. Lipani L, Odadzic D, Weizel L i wsp. Studies on molecular properties prediction and histamine H3 receptor affinities of novel ligands with uracil-based motifs. Eur J Med Chem. 2014;86:578-88.
19. Levoine N, Calmels T, Poupardin-Olivier O i wsp. Refined docking as a valuable tool for lead optimization: application to histamine H3 receptor antagonists. Arch Pharm Chem Life Sci. 2008;341:610-23.
20. Schwartz JC. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. Br J Pharmacol. 2011;163(4):713-21.
21. Ligneau X, Perrin D, Landais L i wsp. BF2.649 [1-{3-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine, hydrochloride], a nonimidazole inverse agonist/antagonist at the human histamine H3 receptor: preclinical pharmacology. J Pharmacol Exp Ther. 2007;320(1):365-75.
22. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1991;14(6):540-5.
23. Johns M, Hocking B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. Sleep 1997;20(10):844-9.
24. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ i wsp. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol. 2013;12(11):1068-75.
25. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V i wsp. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16(3):200-7.
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Wakix® (pitolisant), materiały producenta Bioproject Pharma.
27. Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Management of Narcolepsy. Curr Treat Options Neurol. 2016;18(10): 43. DOI: 10.1007/s11940-016-0429-y.
28. Collart Dutilleul P, Ryvlin P, Kahane P i wsp. Exploratory Phase II Trial to Evaluate the Safety and the Antiepileptic Effect of Pitolisant (BF2.649) in Refractory Partial Seizures, Given as Adjunctive Treatment During 3 Months. Clin Neuropharmacol. 2016;39(4):188-93.
29. Abad VC, Guilleminault C. New developments in the management of narcolepsy. Nat Sci Slee. 2017;9:39-57.

ERRATA

Powyższy artykuł został opublikowany w poprzednim numerze Farmacji Współczesnej (nr 2/2017) w wersji pomijającej korektę autorską. Za zaistniałą sytuację gorąco przepraszamy Autorów i Czytelników.

Redakcja