

Narkolepsijos gydymas: nuo egzorcizmo seansų ir kraujo nuleidimų iki modernios terapijos histamino receptorių atvirkštiniais agonistais

E. Sakalauskaitė-Juodeikienė*
R. Masaitienė**

**Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų
Neurologijos centras;
Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Klinikinės medicinos
institutas, Neurologijos
ir neurochirurgijos klinika*

***Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų
Neurologijos centras*

Santrauka. Šiame apžvalginiame straipsnyje pristatome narkolepsijos gydymą nuo senųjų laikų iki modernios terapijos šiandien. Inkubo fenomenas, šių dienų gydytojų suprantamas kaip miego paralyžius su hipnogoginėmis ar hipnopompinėmis haliucinacijomis, senovėje buvo „gydomas“, atliekant egzorcizmo seansus. XIX a. pradžioje Vilniuje inkubo liga gydyta, ligoniui pateikus gyvenimo būdo, dietos, miego higienos rekomendacijas. Didelę reikšmę turėjo antiflogistinis gydymas, taip pat skirti priešspazminiai, tonizuojantys vaistai ir chinimedžio žievė. Tik XX a. pabaigoje nustačius, kad narkolepsija – centrinės kilmės hipersomnija, pasireiškianti dėl dalinio arba visiško hipokretiną sekretuojančių neuronų netekimo pogloburyje, atsirado efektyvus simptominio gydymo galimybių. Pirmojo pasirinkimo vaistai, iki šiol naudoti padidėjusiam mieguistumui mažinti, buvo modafinilis, armodafinilis, pitolisantas ir natrio oksibatas. Antrojo pasirinkimo – metilfenidatas. Trečiojo – amfetamino grupės psichostimuliantai. Pirmojo pasirinkimo vaistai, naudoti katapleksijos priepuoliams retinti, buvo natrio oksibatas, pitolisantas ir venlafaksinas. Antidepresantų vartojimas katapleksijos priepuoliams slopinti buvo pagrįstas ekspertų susitarimu: pirmiausia išbandyti serotonino ar serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai, nesant efekto, buvo skiriami tricikliai antidepresantai. Straipsnyje taip pat pristatomos naujos narkolepsijos gydymo gairės, paskelbtos 2020 m. rugsėjo 5 d. Berlyne vykusioje 17-ojoje Europos narkolepsijos konferencijoje. Pitolisantas – vienas iš naujausių vaistų, skirtų suaugusiųjų I ir II tipų narkolepsijos simptominiui gydymui (patologiniam mieguistumui mažinti ir katapleksijos priepuoliams retinti), yra unikalus histamino H3 receptorių antagonistas / atvirkštinis agonistas, vienintelis iš rinkoje esančių pripratimo nesukeliančių CNS stimuliantų. Šiuo metu pitolisantas yra vienintelis kompensuojamasis vaistas Lietuvoje, skirtas I ir II tipų narkolepsijai gydyti. Taip pat šiame straipsnyje apžvelgiame narkolepsijos gydymo perspektyvas ateityje, paminėdamas naujas natrio oksibato versijas, selektyvų noradrenalino reabsorbcijos inhibitorių reboksetiną, modafinilio ir astroglijos konesinų inhibitoriaus flekainido kombinaciją, selektyvius hipokretino-2 receptorių agonistus ir imunoterapiją.

Raktažodžiai: narkolepsija, inkubo fenomenas, hipokretinas, gydymas, histamino receptorių atvirkštiniai agonistai, pitolisantas.

INKUBO FENOMENAS IR NARKOLEPSIJA

Šių dienų mokslinėje literatūroje inkubo fenomenu vadinamas kelių sekundžių ar minučių trukmės paroksizminis su miegu susijęs fenomenas, kai pacientas jaučia spaudimą krūtinėje ir, nors suvokia esąs pabudęs, negali pajudėti dėl miego paralyžiaus. Taip pat gali pasireikšti kompleksinės vizualinės, garsinės ir kitokios rūšies haliucinacijos – ligo nis mato ant krūtinės sėdinčią ar ją užgulusią į žmogų, gyvenūną panašią arba fantastinę, mitologinę būtybę (1 pav.).

Adresas:

*Eglė Sakalauskaitė-Juodeikienė
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas egle.sakalauskaite-juodeikiene2@santa.lt*

© Neurologijos seminarai, 2020. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.



1 pav. Henrio Fuselio (Henry Fuseli; 1741–1825) drobė „Košmaras“ (1781 m.). Paveiksle, vertinant šių dienų neurologo akimis, pavaizduotas miego paralyžius su krūtinės spaudimu ir regos haliucinacijomis (inkubo fenomenas). Vieša prieiga internete.

Epizodas dažniausiai lydimas piloerekcijos, tachikardijos, pakilusio arterinio kraujospūdžio, dusulio jausmo, išpylimo šaltu prakaitu, seksualinio susijaudinimo ar net mirties baimės [1]. Izoliuotas inkubo fenomenas būdingas REM parasomnijai, tačiau, jei inkubo fenomenas pasireiškia kartu su pataloginiu mieguistumu dieną, katapleksijos epizodais, šis simptomas yra narkolepsijai būdingas požymis.

Istoriškai inkubu laikytas demonas, piktoji dvasia. Senosiose civilizacijose inkubas minėtas šumerų epo apie Gilgamešą epizoduose, Talmude, hebrajų Senojo Testamento Izaijo knygoje. Talmude rašoma, kad pirmoji Adomo žmona Lilita buvo demonė sukubė, pagimdžiusi ir paleidusi į pasaulį daugybę dvasių ir demonų, naktį kankinančių miegančius [2, 3]. Viduramžių tradicijoje ir vėlesnėje demonologinėje literatūroje inkubas laikytas vyriškos lyties demonu, gulinčiu virš moters jai miegant, siekiantis su ja kūniškai suartėti [2, 3]. Šio demono moteriška analogija – sukubas (lot. *succumbo* – gulėti (po), susmukti), kuris ateidavo naktį ir guldavosi po miegančiu vyru. Bažnyčios tėvai, tarp jų ir Aurelijus Augustinas (354–430) bei Tomas Akvinielis (1225–1274) savo teologiniuose veikaluose diskutavo inkubo klausimu, bandydami išsiaiškinti, pavyzdžiui, kaip inkubas, būdamas bekūnis demonas, galėdavo sapno metu apvaisinti vienuolyne gyvenančias vienuoles [2, 3]. Bažnytiniuose teismuose Viduramžiais ir Renesanso laikotarpiu moterys (rečiau – vyrai), miego metu turėjusios ryšių su inkubais ar sukubais, buvo kaltinamos raganavimu, patirdavo kankinimus, vykdavo egzorcizmo (tariamų „demonų“ išvaymo) seansai [3]. Kita vertus, taip pat ir asmenys, patiriantys miego paralyžius su haliucinacijomis, apkaltindavo savo kaimynus, tarnus ar pažįstamus raganavimu. Pavyzdžiui, 1692 m. Salemo (dabar – Masačusetso valstija, JAV) raganų teisme Robertas

Downer'is liudyjo prieš Siuzaną Martin, kuri kartą, pasak Downer'io, pasivertusi katinu, naktį atėjo pas jį pro langą, užšoko ant jo, suėmė už gerklės ir vos neuždusino. Kitas liudytojas, Bernardas Peach'as, taip pat pasakojo, kad vieną naktį, miegodamas lovoje, išgirdo bruzdėjimą už lango, tuomet į kambarį įėjusi Siuzana Martin pagriebė jį už kojų, prisitraukė ir gulėjo ant jo beveik dvi valandas, tuomet jis negalėjo nei kalbėti, nei pajudėti [4, 5]. Vertinant šiuolaikinio gydytojo akimis, veikiausiai dalis šių nelaimingųjų – kaltinamųjų ir kaltintojų – tiesiog patirdavo izoliuotus REM parasomnijas arba sirgo narkolepsija.

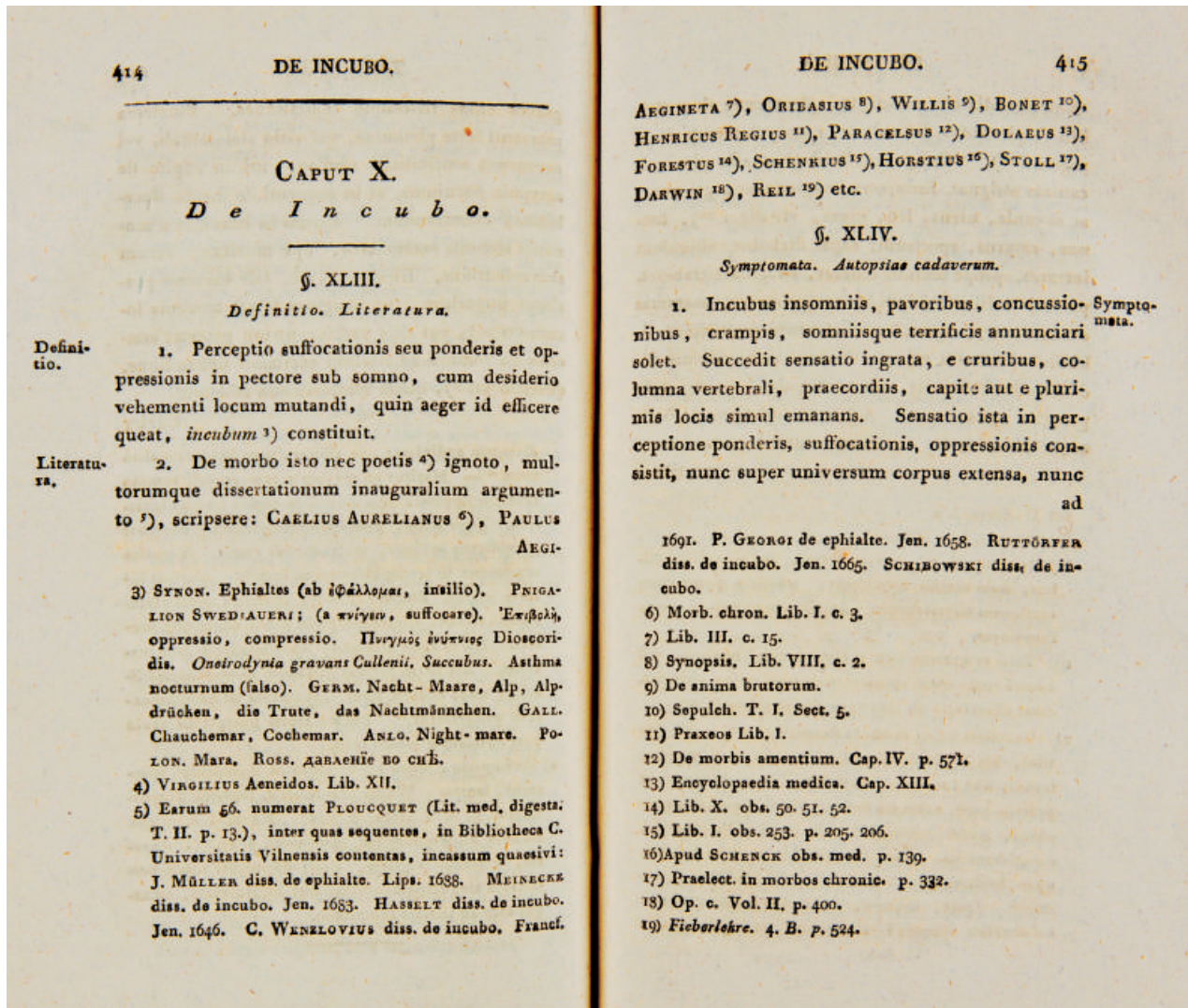
Olandų gydytojas ir Utrechto universiteto anatomijos ir medicinos profesorius Isbrandas van Diemberbroeck'as (1609–1674) buvo veikiausiai pirmasis, mokslinėje literatūroje 1664 m. apibūdinęs miego paralyžių su hipnagoginėmis haliucinacijomis. Išleistame pacientų ligos istorijų rinkinyje gydytojas aprašė 50 m. amžiaus moterį, patiriančią tokius naktinius epizodus:

„...naktį, ruošdamasi užmigti, [moteris] tvirtino, kad kartais ant jos guli ir ją suspaudęs laiko velnias, kartais – dusina didelis šuo ar vagis, gulėdamas ant krūtinės taip, kad ji negalinti nei kalbėti, nei kvėpuoti, o kai bando nusiimti šitą našta, visiškai neįstengia pajudinti galūnių...“ [6]

I. van Diemberbroeck'as moteriai nustatė diagnozę ir paaiškino ligos patogenezę, remdamasis keturių organizmo skysčių (humoraline) teorija. Pasak profesoriaus, ligonę kamavo inkubas, arba košmarai. Jų priežastis – *spiritus animalis* (dvasinio skysčio – gyvybinės jėgos, susimaišiusios su pneuma), srūvančios nervais, obstrukcija ir kraujo perteklius visame organizme. Moteriai rekomenduota miegoti gryname ore, mankštintis, saikingai maitintis, vengti persivalgymo prieš miegą ir nemiegoti ant nugaros [6].

Baroko epochos mokslininkas ir gydytojas Tomas Vilizijus (1621–1675) vienas pirmųjų apibūdino pataloginį mieguistumą, kurį šiandien įvardijame kaip vieną svarbiausių narkolepsijos simptomų: pasak autoriaus, jei ligočiai dieną dažnai užmiega, net ir vaikščiodami, valgydami ar dalyvaudami kitoje veikloje, tai, pasak Vilizijaus, yra ne paciento tingus įprotis, o liga [7]. Tačiau verta prisiminti, kad pataloginis mieguistumas yra būdingas ne tik narkolepsijai, bet ir miego apnėjai, nuotaikos sutrikimams, skydliaukės hipofunkcijai ir kitoms ligoms.

Vilniaus imperatoriškojo universiteto profesorius Jozefas Frankas (1771–1842) vadovėlyje *Praxeos medicae universae praecepta* („Praktinės medicinos patarimai“), parengtame dirbant Vilniuje ir išleistame 1818 ir 1821 m. Leipzige, nagrinėjo nervų ligas, tarp jų – ir miego sutrikimus. Miego patologijai skirtame skyriuje aprašyta liga, pavadinama *incubus* (lot. košmaras, slogutis), kuri, pasak profesoriaus, pasireiškia dusulio ar spaudimo jausmu krūtinė-



2 pav. Jozefo Franko vadovėlio *Praxeos medicae universae praecepta* (1818 m.) skyrius apie inkubo ligą – *De incubo*. Vilniaus universiteto bibliotekos Retų spaudinių skyrius. Su leidimu.

je miego metu (2 pav.). Dūstantis ligonis sapnuodamas mato „piktą žmogų, liūtą, lokį, fauną, satyrą, velnią arba šmėklą, ateinančių prie lovos, užšokančių ant krūtinės ir ją spaudžiančių, gėdingus geidulius sukeliančių“ [8]. Ligoniui tuo metu pasireiškia prakaitavimas, širdies plakimas, ūžimas ausyse, galvos skausmas. Pasak J. Franko, dažniausia inkubo priežastis yra isterija (moterims tuo laikotarpiu priskirta liga) arba hipochondrija (isterijos atitiktumo vyrams), be to, dažnai serga „baikštūs, viršijantys trečiąją dešimtį jaunuoliai“ [8]. Kitos priežastys: laki ligonio vaizduotė, įsitempimas, vidurių pūtimas, kirmėlės, sėdimas gyvenimo būdas, „apsirijimas ir girtumas“, vėluojančios menstruacijos, per retos ejakuliacijos, troškus miegamojo oras ir tam tikra miegojimo poza (ypač gulėjimas ant nugaros). Inkubo prognozė, pasak autoriaus, yra gera – „su amžiumi praeina“ [8]. Retais atvejais inkubo liga gali pereiti į epilepsiją, maniją, melancholiją, katalepsiją (katalepsija J. Franko vadovėlyje buvo suvokiama kaip staigus judesių ir jutimų netekimas bei ligonio sustingimas, kai ligonis išlaikydavo gydytojo suteiktą galūnių ar kitų kūno dalių padėtį) ar apopleksiją (apopleksija XIX a. pradžioje daugeliu

atvejų buvo suvokiama kaip kraujo išsiliejimas į smegenis). J. Frankas inkubo kankinamiems ligoniams rekomendavo keisti gyvenimo būdą, koreguoti dietą, pateikė miego higienos rekomendacijas (pvz., miegoti kietoje lovoje). Kaip ir kitų nervų ligų atveju, didžiausią reikšmę turėjo antiflogistinis gydymas: kraujo nuleidimai, klizmos, vėmimą sukeliančios vaistai. Taip pat ligoniams išrašyti vaistai nuo kirmėlių, priešspazminiai (krokas, bijūnas), tonizuojantys vaistai, chininmedžio žievė (kuri buvo dažniausiai naudota karštinėms ir įvairiems uždegimams gydyti) bei kiti vaistai [8].

BIOLOGINIŲ NARKOLEPSIJOS PRIEŽASČIŲ PAIEŠKOS XIX–XX A.

XIX a. antroje pusėje inkubo aprašymai retėjo – tiek religijos, tiek demonologinės literatūros įtaka mažėjo, siekta atrasti tikrąsias, biologines ligų priežastis. J. Caffé 1862 m. ir Karlas Frydrichas Otas Vestfalis (1833–1890) 1877 m. publikavo klinikinius atvejus, kuriuose aprašė ligonius,

patiriančius mieguistumo priepuolius ir raumenų tonuso bei kalbos funkcijos netekimo epizodus, tačiau šių priepuolių nelaikė atskira liga [9, 10]. Po kelerių metų, 1880-aisiais, Jean-Baptiste Gelineau (1828–1906) pirmą kartą pavartojo terminą „narkolepsija“, tačiau šią ligą vertino pirmiausia kaip naują neurozės rūšį [11].

Tik 1934 m. Luman Daniels narkolepsijai priskyrė tipiską simptomų tetradą: narkolepsiją (gr. *narkē* – sustingimas, *lēpsis* – priepuolis) – staigius mieguistumo priepuolius; katapleksiją (gr. *kataplēxis* – išgąstis, siaubas) – staigų raumenų tonuso netekimą; hipnogogines (gr. *hypnos* – miegas) ir hipnopompines haliucinacijas, atsirandančias prieš užmiegant arba atsibudus iš miego; bei miego paralyžių [12]. Alkaloidas efedrinas, pasižymintis simpatomimetiniu ir CNS stimuliaciniu poveikiu, buvo pirmasis cheminis vaistas, 1931 m. rekomenduotas narkolepsijai gydyti [13]. Po kelerių metų, 1935 m., narkolepsijai gydyti pasiūlytas CNS stimuliantas amfetaminas (benzedrinas) [14].

XX a. septintajame dešimtmetyje pastebėta, kad, tiriant sergančiųjų narkolepsija miegą, REM miegas yra sutrikęs (REM miego latencija yra itin trumpa). Vėliau šis pastebėjimas turės didelę reikšmę dauginio užmigimo latencijos testo sukūrimui [15]. Histaminas pripažintas CNS neurotransmitteriu dar 1970-aisiais, o po 10 metų galvos smegenų pogumburyje buvo atrasti H3 receptoriai [16]. Devintajame praėjusio amžiaus dešimtmetyje pastebėtos narkolepsijos sąsajos su žmogaus leukocitų antigenų (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) sistema [17], tačiau tik 2000-aisiais įrodyta, kad ligoniams, sergantiems narkolepsija, likvoro nerandama arba randama sumažėjusi neuropeptido hipokretino (oreksino) koncentracija dėl šį neuropeptidą sekretuojančių neuronų žūties pogumburio posterolateralinėje srityje [18]. Beje, Konstantinas von Economo (1885–1975) jau prieš 90 metų, tirdamas letarginiu encefalitu sirgusių ir mirusių ligonių smegenis, pažeidimus rado ten pat, kur vėliau buvo nustatyti pažeidimai narkolepsija sirgusiems ligoniams. K. von Economo vienas pirmųjų nustatė, kad pakitimai rostralinėje gumburo ir vidurinių smegenų jungties dalyje ligoniams sukeldavo nemigą, o pažeidimai, esantys kaudalinėje šios jungties dalyje, – pataloginį mieguistumą [19].

NARKOLEPSIJOS ETIOLOGIJA IR DIAGNOSTIKA ŠIANDIEN

Šiandien narkolepsija – retas miego sutrikimas, priklausantis centrinės kilmės hipersomnijų grupei ir skirstomas į I tipo narkolepsiją (arba narkolepsiją su katapleksija, kuri pasireiškia dėl visiško hipokretiną sekretuojančių neuronų netekimo pogumburyje) ir II tipo narkolepsiją (narkolepsiją be katapleksijos, kuri pasireiškia dėl dalinio hipokretiną sekretuojančių neuronų netekimo pogumburyje). I tipo narkolepsiją kai kurie mokslininkai vertina kaip autoimuninę ligą – jos metu galimai susidaro autoantikūnai prieš hipokretiną ir hipokretiną sekretuojančius neuronus [20]. Tikėtinais autoimuninį procesą inicijuoja viršutinių kvėpa-

vimo takų infekcijos (gripo virusas, ypač H1N1 padermė, infekcija *Streptococcus pyogenes*). Taip pat įrodytas ryšys tarp vakcinosis nuo gripo viruso A H1N1 (*Pandemrix*), kuria asmenys buvo skiepyti 2009–2010 m., ir padidėjusios narkolepsijos išsivystymo rizikos [21]. Hipokretinas dalyvauja palaikant normalų miego ir būdravimo ciklą dėl sąveikos su histaminergine, noradrenergine, serotoninergine ir cholinergine sistemomis [22] bei slopina REM miegą. Nustatyta, kad narkolepsija susergama, kai netenkama apie 85–92 % hipokretiną sekretuojančių neuronų.

Narkolepsijai išsivystyti yra svarbi genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika. Narkolepsijos perdavimo palikuoniui rizika yra maža, siekia vos 1–2 %, tačiau apie 90–100 % Europos ir Šiaurės Amerikos I tipo narkolepsija sergančių gyventojų yra HLA-DR2 subtipo nešiotojai [20]. Populiacinis narkolepsijos paplitimas siekia 0,02–0,06 % ir nuo lyties nepriklauso [23]. Narkolepsija dažniausiai pasireiškia dviem amžiaus tarpais – paauglystėje (pikas – 15 m.) arba jauno suaugusiojo amžiuje (pikas – 35 m.).

Narkolepsiją reikėtų diferencijuoti su kitomis ligomis, kurioms būdingas pataloginis mieguistumas ir (ar) atonijos priepuoliai: galvos smegenų trauma, ūmiu išsėtiniu encefalomielitu, išsėtine skleroze, optiniu neuromielitu, pogumburio sarkoidoze, trečiojo skilvelio navikais, įvairios kilmės encefalitais, epilepsija, genetiniai sindromai (Coffin-Lowry, Moebius, Prader-Willi sindromais, Norrie, Niemann-Pick ligomis), miego sutrikimais (obstrukcinė miego apnėja, idiopatinė hipersomnija, Klein-Levino sindromu, cirkadinio ritmo sutrikimais ir kt.) [20, 24].

Narkolepsijos diagnostika yra pagrįsta paciento nusi-skundimais, ligos anamneze, klinikiniais požymiais, instrumentiniais tyrimais. Įvertinus paciento mieguistumą dieną (dažniausiai naudojama *Epworth* mieguistumo skalė, kurios įvertis sergantiems narkolepsija neretai viršija 15 balų ir nurodo pernelyg didelį mieguistumą dieną), jei kasdienis mieguistumas tęsiasi 3 mėn. ar ilgiau, ligonis tiriamas toliau. Reikėtų taip pat įsitikinti, ar ligonis nepatiria nuolatinės miego deprivacijos, ar nedirba pamaininio darbo (nes tai gali daryti įtaką dauginio užmigimo latencijos testo (DULT) rezultatams), ar nevartoja mieguistumą sukeliančių vaistų (benzodiazepinų, opioidų, antihistamininių, vaistų nuo epilepsijos ir kt.), ar nėra sutrikusi skydliaukės funkcija, nustatyta anemija, vit. D trūkumas, ar ligonis neserga nediagnozuotais psichikos sutrikimais (ypač depresija). Šie sutrikimai taip pat gali pasireikšti padidėjusiu mieguistumu dieną. Siekiant atmesti struktūrinius pažeidimus CNS, sukeliančius mieguistumą, kartais tenka atlikti neurovizualinius tyrimus (galvos smegenų MRT), kurie narkolepsija sergantiems ligoniams būna be pakitimų.

Atlikus polisomnografiją (PSG), sergančiajam narkolepsija dažniausiai stebimas fragmentuotas nakties miegas, trumpa REM miego latencija (REM miegas registruojamas per 15 min. nuo užmigimo), periodinių galūnių judesių sutrikimas miego metu. Rečiau gali būti nustatomas REM miego elgesio sutrikimas ar obstrukcinio tipo miego apnėja (ligoniai, sergantys narkolepsija, dažnai turi viršsvorį arba yra nutukę). Kitą dieną po PSG tyrimo atlieka-

1 lentelė. Vaistai, naudojami narkolepsijos simptomų kontrolei (padidėjusiam mieguistumui mažinti)

Vaistas	Dozė, vartojimas	Veikimo mechanizmas	Nepageidaujami reiškiniai
Pitolisantas	9–36 mg, visa dozė suvartojama ryte valgio metu. Pradinė paros dozė yra 9 mg.	Histamino H3 receptorių antagonistas / atvirkštinis agonistas, didina histamino sintezę ir jo išsiskyrimą sinapsiniame plyšyje, didina smegenų histaminerginių neuronų aktyvumą pogumburyje, moduluoja įvairias neurotransmiterių sistemas, didinančias acetilcholino, noradrenalino ir dopamino išsiskyrimą į smegenis.	Nemiga, galvos skausmas, pykinimas, nerimas, galvos svaigimas. Gali susilpninti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Nėra jokios pripratimo, tolerancijos ir piktnaudžiavimo rizikos. Nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.
Modafinilis*	100–200 mg × 2. Dažniausiai vartojamas du kartus per dieną – rytais ir popietėmis (nevalgius).	Veikimo mechanizmas nėra iki galo aiškus: galimai dirgina už budrumą atsakingus centrus pogumburyje, didina užląstelinio dopamino koncentraciją hipokretino receptoriuose.	Galvos skausmas, pykinimas, burnos džiūvimas, pakilęs AKS. Mažina geriamųjų kontraceptikų poveikį. Maža pripratimo, tolerancijos ir piktnaudžiavimo rizika. Nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.
Armodafinilis*	100–250 mg per dieną, visą dozę suvartojant ryte.	Aktyvus modafinilio R enantiomeras, mažinantis mieguistumą dieną	Galvos skausmas, nemiga, pykinimas, galvos svaigimas. Maža pripratimo, tolerancijos ir piktnaudžiavimo rizika. Nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.
Natrio oksibatas*	Pradinė dozė – 2,25 g × 2, didinant iki 3 g × 2. Maksimali paros dozė yra 9 g. Pirmoji dozė išgeriama atsigulus miegoti, antroji dozė – naktį, praėjus 2,5–3 val. po pirmosios dozės. Terapinis efektas pasiekiamas po 3 mėn.	Gama hidroksibutirato natrio druska – neurotransmiteris ir neuromodulatorius, veikiantis dopamino, serotonino, gama aminosviesto rūgšties ir opioididines sistemas, sukeliantis CNS slopinimą, miego konsolidaciją, retinantis katapleksijos epizodus.	Vartojant dideles dozes, galimas sumišimas, enurezė naktį, pykinimas, vangumas rytais. Nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.
Amfetaminai ir CNS stimulatoriai	Metilfenidatas	10–60 mg per dieną: 10 mg – ryte atsibudus, 5 mg – prieš pietus; 5 mg – popiet. Jei vartojamas ilgalaikio atsipalaidavimo metilfenidatas, skiriama 20 mg vienkartinė dozė ryte.	Dozės, viršijančios 60 mg per dieną, sukelia nakties miego fragmentaciją, psichozę, rikošetinę hipersomniją. Didelė pripratimo, tolerancijos ir piktnaudžiavimo rizika. Nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.
	Metamfetaminas*	20–25 mg per dieną	
	Dekstroamfetaminas*	5–60 mg per dieną: 15 mg ryte, 5 mg per pietus, 5 mg popiet	

*Lietuvoje neregistruotas.

Santrumpos: AKS – arterinis kraujo spaudimas, CNS – centrinė nervų sistema.

mas DULT: nustačius vidutinę užmigimo latenciją 8 min. bei du ar daugiau REM miego epizodus užmigimo pradžioje (vieną REM miego epizodą užmigimo pradžioje DULT teste gali pakeisti PSG teste registruota <15 min. REM latencija), patvirtinama narkolepsijos diagnozė. Jei neatliekamas DULT, vietoj jo galima atlikti juosmens punkciją ir išmatuoti hipokretino-1 koncentraciją likvoro. Sergant I tipo narkolepsija, hipokretino-1 būna <110 pg/ml. Tačiau II tipo narkolepsijai patvirtinti būtinas DULT, kadangi hipokretino-1 koncentracija likvoro gali būti normali [23]. Taip pat verta prisiminti, kad hipokretino-1 koncentracija mažėja patyrus galvos smegenų traumą, sergant galvos smegenų augliu ar encefalitu [23]. Papildomai narkolepsijos diagnostikai gali būti atliekami genetiniai tyrimai – HLA subtipų alelių nustatymas kraujyje.

MODERNUS NARKOLEPSIJOS GYDYMAS

Pacientų, sergančių narkolepsija, gydymo tikslas – pagerinti simptomų kontrolę ir ligonio gyvenimo kokybę. Išgydyti narkolepsijos šiuo metu vis dar neįmanoma.

Gyvenimo būdo korekcija, miego higienos rekomendacijos. Pacientai, sergantys narkolepsija, neturėtų dirbti pagrindinio darbo, darbo transporto sektoriuje (nerekomenduojama dirbti profesionaliais vairuotojais) ir bet kokio monotoniško darbo (pvz., su automatizuotais mechanizmais), kuri atliekant yra tikimybė užsnūsti. Darbdavys turėtų sudaryti sąlygas darbuotojui, sergančiam narkolepsija, darbo metu kas 4 val. nusunūsti bent po 20 min. Rekomenduojama laikytis miego režimo, miego higienos rekomendacijų, vengti dažnų laiko zonos kirtimų, koreguoti dietą, nepersivalgyti [23].

2 lentelė. Vaistai, naudojami narkolepsijos simptomų kontrolei (katapleksijos priepuoliams retinti, taip pat naudingi miego paralyžių ir haliucinacijų kontrolei)

Vaistas	Dozė	Veikimo mechanizmas	Nepageidaujami reiškiniai	
Pitolisantas	9–36 mg, visa dozė suvartojama ryte valgio metu. Pradinė paros dozė yra 9 mg.	Histamino H3 receptorių antagonistas / atvirkštinis agonistas, didina histamino sintezę ir jo išsiskyrimą sinapsiniame plyšyje, didina smegenų histaminerginių neuronų aktyvumą pogumburyje, moduliuoja įvairias neurotransmiterių sistemas, didinančias acetylcholino, noradrenalino ir dopamino išsiskyrimą į smegenis.	Nemiga, galvos skausmas, pykinimas, nerimas, galvos svaigimas. Gali susilpninti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Nėra jokios pripratimo, tolerancijos ir piktnaudžiavimo rizikos. Nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.	
Natrio oksibatas*	Pradinė dozė – 2,25 g × 2, didinant iki 3 g × 2. Maksimali paros dozė yra 9 g. Pirmoji dozė išgeriama atsigulus miegoti, antroji dozė – naktį, praėjus 2,5–3 val. po pirmosios dozės. Terapinis efektas pasiekiamas po 3 mėn.	Gama hidroksibutirato natrio druska – neurotransmiteris ir neuromodulatorius, veikiantis dopamino, serotonino, gama aminosviesto rūgšties ir opioidines sistemas, sukkeliantis CNS slopinimą, miego konsolidaciją, retinantis katapleksijos epizodus (dėl sąveikos su dopaminergine sistema ir dėl REM miego konsolidacijos).	Vartojant dideles dozes, galimas sumišimas, enurezė naktį, pykinimas, vangumas rytais. Nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.	
Selektyvūs serotonino, serotonino-noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai	Venlafaksinas (ilgalaikio atsipalaidavimo)	75–300 mg per dieną, pradinė dozė – 37,5 mg ryte	Slopina serotonino, noradrenalino atgalinį grąžinimą sinapsėse. Retina katapleksijos epizodus, miego paralyžius, slopina hipnogogines ir hipnopompines haliucinacijas.	Mažiau efektyvūs nei tricikliai antidepresantai, tačiau saugesni. Nepageidaujami reiškiniai: nemiga, pykinimas, erektilinė disfunkcija. Gali išprovokuoti ar pasunkinti neramių kojų sindromą. Esant būtinybei, nėštumo metu vartoti galima, tačiau prieš III nėštumo trimestrą rekomenduojama vaistą palaipsniui nutraukti.
	Fluoksetinas	20–60 mg per dieną, pradedant nuo 10–20 mg ryte ir palaipsniui didinant.		
	Duloksetinas	60 mg per dieną, skiriamas ryte.		
	Viloksazinas*	50–200 mg per dieną		
Tricikliai antidepresantai	Klomipraminas	25–200 mg per dieną	Slopina dopamino, noradrenalino ir serotonino atgalinį grąžinimą sinapsėse, taip pat slopina cholinerginę, histaminerginę ir adrenerginę sistemas. Istoriskai – vieni pirmųjų vaistų, skirtų katapleksijos priepuoliams slopinti.	Naudojami tuomet, jei SSRI ar SNRI grupės antidepresantai yra neefektyvūs. Anticholinerginis poveikis: burnos džiūvimas, obstipacijos, padidėjęs prakaitavimas, tachikardija, šlapinimosi sutrikimai, erektilinė disfunkcija. Nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.
	Imipraminas*			
	Desipraminas*			
	Protriptilinas*	2,5–20 mg per parą		

*Lietuvoje neregistruotas.

Santrumpos: CNS – centrinė nervų sistema, SSRI – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, SNRI – serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai.

Farmakoterapija. Vaistai, naudojami narkolepsijai gydyti (patologiniam mieguistumui mažinti, nakties miegui stabilizuoti ir katapleksijos priepuoliams slopinti), pateikti 1 ir 2 lentelėse. *Pirmojo pasirinkimo* vaistai, iki šiol naudoti padidėjusiam mieguistumui mažinti, buvo šie: modafinilis, armodafinilis, pitolisantas ir natrio oksibatas. *Antrojo pasirinkimo* vaistai – metilfenidatas. *Trečiojo* – amfetamino grupės psichostimuliantai [25]. *Pirmojo pasirinkimo* vaistai, iki šiol naudoti katapleksijos priepuoliams retinti, buvo natrio oksibatas, pitolisantas ir venlafaksinas. Antidepresantų efektyvumas, slopinant katapleksijos priepuolius, nėra įrodytas klinikiniais tyrimais, jų vartojimas

buvo pagrįstas tik ekspertų susitarimu: pirmiausia išbandyti SSRI (selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai) ar SNRI (serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai) grupės antidepresantai, nesant efekto, buvo galima skirti triciklius antidepresantus (kiti nei venlafaksinas SNRI ar SSRI buvo *antrojo pasirinkimo* vaistai, tricikliai antidepresantai – *trečiojo pasirinkimo* vaistai) [25, 26].

Nors Vakarų Europos šalyse vaistų pasirinkimas yra pakankamas, ilgą laiką Lietuvoje iš mieguistumą slopinančių vaistų buvo registruotas tik CNS stimuliantas metilfenidatas (*antrojo pasirinkimo* vaistas) [27], iš retinančių katapleksijos priepuolius – antidepresantai venlafaksinas,

duloksetinas, fluoksetinas ir klomipraminas (taip pat antrojo ir trečiojo pasirinkimo vaistai) [28–31]. Pastebima, kad narkolepsijos gydymas pasirinktu vaistu ar jų kombinacija neretai būna nepakankamai efektyvus (mažinamas mieguistumas dieną, retinami katapleksijos priepuoliai, tačiau vaisto dozės didinimą riboja paciento pripratimo ir galimo piktnaudžiavimo rizika, išsivystę nepageidaujami reiškiniai), ligonį vargina nepatogi dozavimo schema (pvz., vartojant natrio oksibatą, pirmoji vaisto dozė išgeriama atsigulus miegoti, antroji dozė – naktį, praėjus 2,5–3 val. po pirmosios dozės; metilfenidato vartojimas tris kartus per dieną – ryte, prieš pietus ir vėlyvą popietę – ligoniui taip pat gali būti nepatogus, pacientai dažnai pamiršta ir praleidžia dozes) [32]. Tad pripratimo nesukeliant, saugaus ir patogaus vartoti vaisto paieška tapo itin svarbi pacientų, sergančių narkolepsija, gydymo efektyvumui gerinti.

Imunoterapija. Manoma, kad narkolepsija yra autoimuninė liga, todėl ligos pradžioje bandyta ligoniams skirti plazmaferezės, kortikosteroidus, intravenines imunoglobulino infuzijas, gydymą rituksimabu ar alemtuzumabu. Deja, šio gydymo rezultatai buvo prieštaringi – veikiausiai dėl labai mažos pacientų imties, kitų priežasčių (nuo narkolepsijos simptomų pasireiškimo iki teisingos diagnozės nustatymo gali praeiti net keleri metai, tuomet hipokretiną sekretuojančių neuronų netekimas pogumburyje yra negrįžtamas) [23, 25].

Psichoterapija. Narkolepsija sergantiems asmenims neretai nustatomi psichikos sutrikimai – nuotaikos, nerimo, valgymo sutrikimai, dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sindromas [25]. Ligonų, sergančių narkolepsija, psichoterapinis gydymas turi svarbią reikšmę kontroliuojant šias gretutines ligas, taip pat mažinant nerimą, susijusį su patiriamais miego paralyžiais ir hipnogoginėmis ar hipnopompinėmis haliucinacijomis.

Gretutinių ligų gydymas. Dalis ligonių, sergančių narkolepsija, yra nutukę, serga obstrukcine miego apnėja. Simptominiam miego apnėjos gydymui gali prireikti taikyti nuolatinio teigiamo slėgio ventiliaciją (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) miego metu. Nuotaiikos sutrikimams gydyti yra svarbūs antidepresantai ir psichoterapija. REM miego parasomnijos gydymui narkolepsija sergantiems ligoniams pastebėtas teigiamas klonazepamo ir melatonino efektas. Verta prisiminti, kad katapleksijos priepuoliams slopinti arba depresijai gydyti skiriami antidepresantai gali pasunkinti narkolepsija sergančių ligonių neramių kojų sindromą ir periodinių galūnių judesių sutrikimą miego metu [26].

Naujos narkolepsijos gydymo gairės Europoje. C. Bassetti ir U. Kallweit 2020 m. rugsėjo 5 d. Berlyne vykusioje 17-ojoje Europos narkolepsijos konferencijoje pristatė dar nepublikuotas, tačiau tiek Europos neurologijos akademijos (*European Academy of Neurology*, EAN), Europos miego tyrimų draugijos (*European Sleep Research Society*, ESRS), tiek Europos narkolepsijos tinklo (*European Narcolepsy Network*, EU-NN) patvirtintas naujas narkolepsijos gydymo gairės Europoje, kurių santrauka pateikta 3 lentelėje.

3 lentelė. **Naujos suaugusiųjų narkolepsijos gydymo gairės Europoje, paskelbtos 2020 m. rugsėjo 5 d. Berlyne vykusioje 17-ojoje Europos narkolepsijos konferencijoje.** Parengtos remiantis Bassetti C, Kallweit U. *New European Management Guidelines [oral presentation]. 17th European Narcolepsy Masterclass; 5 Sep 2020; Berlin* [45].

<p>Imunoterapija. Nėra pakankamai įrodymų, kad intraveniniai imunoglobulinai, plazmaferezės, steroidai ar monokloniniai antikūnai, skirti narkolepsija sergantiems ligoniams, pasižymėtų ligą modifikuojančiu poveikiu ar sukeltų ligos remisiją.</p>
<p>Nefarmakologinis simptominis gydymas. Nėra pakankamai įrodymų, kad fizinis aktyvumas, specialios dietos ar kognityvinė psichoterapija būtų veiksmingi narkolepsija sergančių ligonių simptomų korekcijos būdai. Tačiau suplanuoti nusūdymai dieną rekomenduojami kaip reikšmingas nefarmakologinis simptominis gydymas (stipri rekomendacija).</p>
<p>Gretutinių ligų gydymas. Nėra pakankamai įrodymų, kad tokių gretutinių ligų, kaip psichikos sutrikimų, neramių kojų sindromo, REM miego elgesio sutrikimo, gydymas narkolepsija sergantiems ligoniams pagerintų jų būklę ar gyvenimo kokybę. Tačiau miego apnėjos gydymas rekomenduojamas narkolepsija sergantiems ligoniams (silpna rekomendacija).</p>
<p>PIRMOJO PASIRINKIMO medikamentinis gydymas.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Vyraujant patologiniam mieguistumui dieną (budrumą didinantys vaistai):</i> – modafinilio / pitolisanto / solriamfetolio* monoterapija. 2. <i>Vyraujant patologiniam mieguistumui dieną ir katapleksijos priepuoliams:</i> – natrio oksibato** / pitolisanto monoterapija – venlafaksinas / klomipraminas + pirmojo pasirinkimo budrumą didinantys vaistai – natrio oksibatas** + pirmojo pasirinkimo budrumą didinantys vaistai. 3. <i>Vyraujant patologiniam mieguistumui dieną, katapleksijos priepuoliams ir sutrikusiam miegui nakties metu:</i> – natrio oksibato** monoterapija – natrio oksibatas**, venlafaksinas / klomipraminas + pirmojo pasirinkimo budrumą didinantys vaistai – bet kuris budrumą didinantis vaistas, venlafaksinas / klomipraminas + Z-grupės hipnotikai*** (zolpidemas, zopiklonas).
<p>ANTROJO PASIRINKIMO medikamentinis gydymas, jei po 4–6 sav. skirto gydymo pirmojo pasirinkimo vaistais adekvačiomis dozėmis efekto nėra arba jis nepakankamas.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Vyraujant patologiniam mieguistumui dieną (gydymas vaistų deriniais arba monoterapija):</i> – pitolisantas + modafinilis / solriamfetolis* – natrio oksibatas** + bet kuris budrumą didinantis vaistas – natrio oksibato** / metilfenidato / amfetamino grupės stimulatoriaus monoterapija. 2. <i>Vyraujant patologiniam mieguistumui dieną ir katapleksijos priepuoliams:</i> – keisti natrio oksibatą** venlafaksinu / klomipraminu ir atvirkščiai – natrio oksibatas**, venlafaksinas / klomipraminas + pirmojo pasirinkimo budrumą didinantys vaistai – keisti venlafaksiną / klomipraminą kitu antidepresantu.

*Duomenys iš tyrimų, tačiau per mažai klinikinės patirties.

**Prieš pradėdamas gydyti natrio oksibatu, reikia atmesti miego apnėją.

***Rekomenduojamas trumpalaikis gydymas, išimties tvarka.

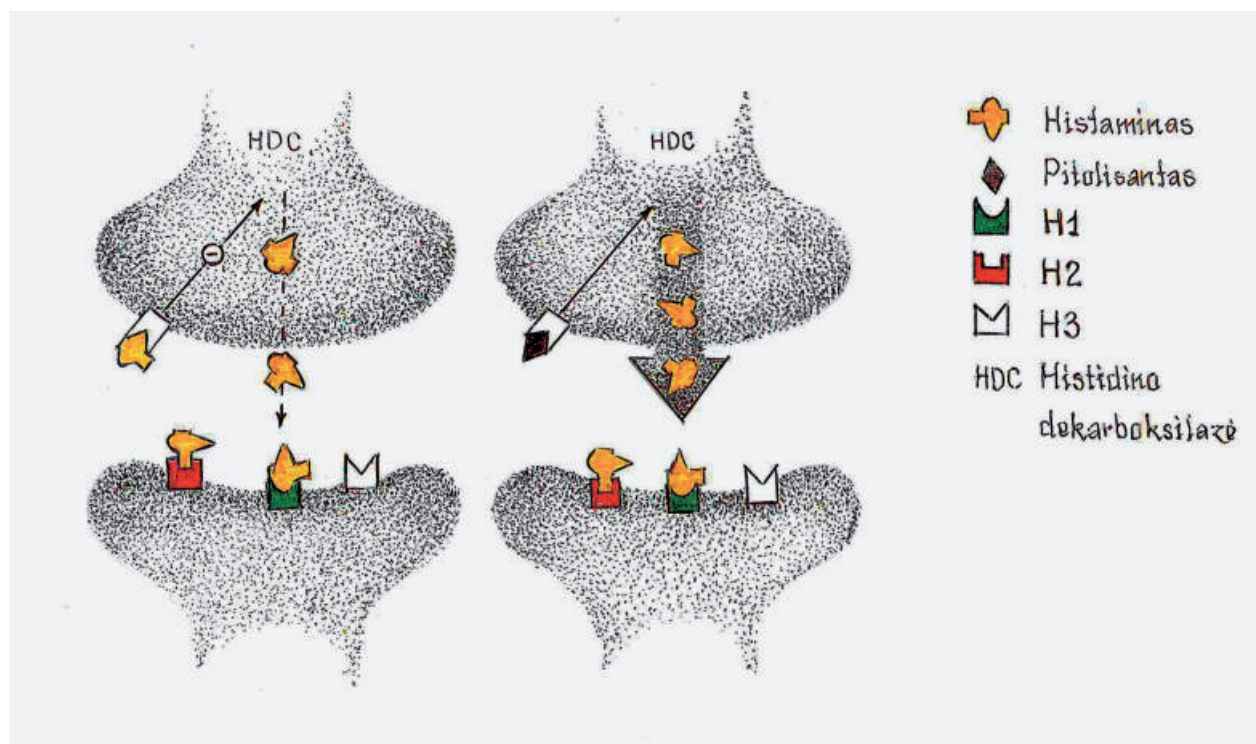
HISTAMINO RECEPTORIŲ ATVIRKŠTINIŲ AGONISTŲ REIŠMĖ

Pitolisantas – histamino H3 receptorių antagonistas / atvirkštinis agonistas, vienas naujausių ir saugiausių, pripažintų nesukeliantį CNS stimuliatorių, skirtas suaugusiųjų I ir II tipų narkolepsijos (TLK-10 AM kodas G47.4) simptominiui gydymui, patvirtintas Europos Sąjungoje (ES) ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV), registruotas [33] ir nuo 2020 m. įtrauktas į kompensuojamųjų vaistų A sąrašą Lietuvoje [34]. Pitolisantas, blokuodamas histamino H3 autoreceptorius neuronų presinapsėje, padidina histamino sintezę ir jo išsiskyrimą sinapsiniame plyšyje, didina smegenų histaminerginių neuronų aktyvumą pogumburio *nucleus tuberomammillaris* (3 pav.). Išsiskyręs histaminas aktyvuoja postsinapsinius histamino receptorių ir moduliuoja įvairias neurotransmiterių sistemas, didinančias acetilcholino, noradrenalino ir dopamino išsiskyrimą į smegenis.

Tiriant ligonius, sergančius narkolepsija su katapleksija (arba be jos), nustatyta, kad pitolisantas padidina budrumo ir aktyvumo lygį ir trukmę dieną. Pagrindiniame, dvigubai aklame, atsitiktinių imčių, placebo ir modafiniliu (iki 400 mg per parą) kontroliuojamame tyrime (*Harmony I*) [35] dalyvavo 94 pacientai (31 pacientas buvo gydomas pitolisantu, 30 – placebo ir 33 – modafiniliu). Pradinė pitolisanto dozė buvo 9 mg per parą, kuri, atsižvelgiant į veiksmingumą ir toleravimą, buvo padidinta iki 18 mg arba 36 mg per parą 1 savaitę. Modafinilio grupės pacientams šio vaisto skirta iki 400 mg per dieną. Siekiant įvertinti pitolisanto veiksmingumą, gydant patologiškai mieguistumą dieną, kaip pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo naudojamas *Epworth* mieguistumo skalės įvertis. Pitolisantą vartojusios grupės rezultatai buvo reikšmingai didesni, lyginant su placebo grupės (vidutinis skirtumas buvo -3,0; 95 % CI [nuo -5,6 iki -0,4]; $p < 0,05$), tačiau reikšmingai nesiskyrė nuo modafinilį vartojusios grupės rezultatų (vidutinis skirtumas – 0,12; 95 % CI [nuo -2,5 iki 2,7]). Pacientams katapleksijos priepuolių dažnis reikšmingai sumažėjo ($p = 0,034$) pitolisanto grupėje (-62 %), lyginant su placebo grupe (-8 %) [35]. Pitolisanto toleravimas buvo kiek geresnis nei modafinilio. Pitolisanto efektyvumas taip pat buvo įrodytas *Harmony Ibis*, *Harmony CTP* [36] ir *Harmony III* [37] klinikiniuose tyrimuose.

Gydymą pitolisantu turi paskirti gydytojas, turintis miego sutrikimų gydymo patirties, patvirtinęs narkolepsijos diagnozę. Atsižvelgiant į kiekvieno paciento vaisto toleravimą, rekomenduojama vartoti mažiausią pitolisanto dozę pagal titravimo schemą. Pitolisanto dozė negali viršyti 36 mg per parą. Pitolisantas vartojamas vieną kartą per dieną – ryte, valgio metu. Vaisto didinimo schema pavaizduota 4 lentelėje. Pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, turi būti skiriama ne didesnė nei 18 mg paros dozė. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (*Child-Pugh B*) kepenų funkcijos sutrikimas, dvi savaites nuo gydymo pradžios paros dozė gali būti padidinta, neviršijant didžiausios 18 mg dozės. Pitolisanto negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas sunkus (*Child-Pugh C*) kepenų funkcijos sutrikimas [38].

Pitolisanto vartojimo absoliučios kontraindikacijos: padidėjęs jautrumas veikliajai arba pagalbinei medžiagai,



3 pav. Schema, vaizduojanti pitolisanto veikimo pradžią neuronų sinapsiniame plyšyje.

Loretos Juodeikienės piešinys, parengtas remiantis Lin JS. *Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. Sleep Medicine Reviews 2000; 4(5): 471–503* [46].

4 lentelė. Pitolisanto skyrimas, didinimas ir efektyvumo stebėseną

Etapas	Paaiškinimai
Narkolepsijos diagnozės nustatymas, indikacijų ir kontraindikacijų įvertinimas	Remdamasis nusiskundimais, klinika, patologinio mieguistumo klausimynais, PSG, DULT tyrimų duomenimis, narkolepsijos diagnozę nustato gydytojas neurologas, miego medicinos specialistas. Būtina atmesti sunkų kepenų nepakankamumą. Įsitikinama, kad narkolepsija serganti pacientė nėra nėščia, nežindo kūdikio. Jei pacientė vartoja hormoninius kontraceptikus, turi būti pasirenkamas kitas veiksmingas kontracepcijos metodas.
Pitolisanto paskyrimas: 1 savaitė	Pradinė paros dozė – 9 mg (dvi 4,5 mg tabletės), visa dozė suvartojama ryte.
Gydymo pitolisantu tęsimas: 2 savaitė	Dozė gali būti padidinta iki 18 mg (vienos 18 mg tabletės) per parą arba sumažinta iki 4,5 mg (vienos 4,5 mg tabletės) per parą, visa dozė suvartojama ryte.
Gydymo pitolisantu tęsimas: 3 savaitė	Dozė gali būti padidinta iki 36 mg (dviejų 18 mg tablečių) per parą, visą dozę suvartojant ryte.
Gydymo pitolisantu tęsimas ir tolesnio veiksmingumo vertinimas	Dozė gali būti bet kada sumažinta (iki 4,5 mg per parą) arba padidinta (iki 36 mg per parą), atsižvelgiant į paciento savijautą, gydymo efektyvumą, galimus nepageidaujamus reiškinius. Bendra paros dozė turi būti vartojama kaip vienkartinė dozė ryte per pusryčius (valgio metu). Gydytojas neurologas (miego medicinos specialistas) reguliariai vertina tolesnį gydymo pitolisantu veiksmingumą.

Santrumpos: PSG – polisomnografija, DULT – dauginis užmigimo latencijos testas.

sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, žindymas. Vaisto taip pat nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Pitolisanto reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų (didelis nerimas ar sunki depresija su savizudybės rizika). Šio vaisto reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems pasireiškė skrandžio rūgštingumo sutrikimų arba kurie kartu vartoja skrandžio gleivinę dirginančių preparatų, pavyzdžiui, kortikosteroidų ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU). Pitolisanto reikia atsargiai skirti ligoniams, kuriems nustatyta sunki nutukimo arba anoreksijos forma. Klinikinių tyrimų metu, naudojant terapines pitolisanto dozes, nebuvo nustatyta jokių poveikio širdžiai požymių. Tačiau pacientai, kurie serga širdies ligomis ir yra gydomi QT intervalą ilginančiais preparatais arba kuriems nustatyta padidėjusi repoliarizacijos sutrikimų rizika, turi būti atidžiai stebimi. Sunkia epilepsija sergantiems pacien-

tams pitolisantą taip pat reikėtų skirti atsargiai [38]. Pitolisantas gali susilpninti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, jei pacientė vartoja hormoninių kontraceptikų, turi būti taikomas kitas veiksmingas kontracepcijos metodas (pvz., intrauterinė spiralė).

Pitolisantas yra lengvai ir greitai absorbuojamas, didžiausia vaisto koncentracija kraujo plazmoje pasiekama praėjus maždaug 3 valandoms po suvartojimo. Pitolisantui būdingas didelis serumo baltymų prisijungimo pajėgumas (> 90 %). Šio vaisto pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos periodas yra 10–12 valandų. Eliminacija daugiausia vyksta per šlapimą (pašalinama maždaug 63 % vaisto); 25 % dozės išsiskiria su iškvepiamu oru ir nedidelė dalis (<3 %) – su išmatomis [38].

Pitolisanto sąveika su kitais vaistais apibendrinta 5 lentelėje. Šio vaisto ir CYP3A4 substratų derinys bei siauros

5 lentelė. Pitolisanto sąveika su kitais vaistais preparatais

Vaistų grupė	Pitolisanto sąveika su vaistiniu preparatu
Antidepresantai	Tricikliai arba tetracikliai antidepresantai (pvz., imipraminas, klomipraminas, mirtazapinas) gali silpninti pitolisanto veiksmingumą, nes jie blokuoja histamino H1 receptorius ir panaikina endogeninio histamino, kuris, gydant pitolisantu, išskiriamas į smegenis, poveikį.
Antihistamininiai vaistai	Antihistamininiai vaistai (H1 receptorių blokatoriai), prasisakverbiančys pro hematoencefalinį barjerą (pvz., feniramino maleatas, chlorfeniraminas, difenhidraminas, prometazinas, mepiraminas), gali silpninti pitolisanto veiksmingumą.
CYP fermentų induktoriai	Reikia atsargiai vartoti pitolisantą kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, fenobarbitaliu, karbamazepinu, fenitoinu), nes sumažėja pitolisanto Cmax ir AUC santykis. Pitolisantą taip pat reikia atsargiai vartoti kartu su jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) preparatais dėl jos stipraus CYP3A4 indukuojančio poveikio. Nustatyta, kad pitolisanto derinys su probenecidu sumažina pitolisanto AUC apie 34 %.
CYP fermentų inhibitoriai	Pitolisantą reikia atsargiai vartoti kartu su CYP2D6 inhibitoriais (paroksetinu, fluoksetinu, venlafaksinu, duloksetinu, bupropionu, chinidinu, terbinafinu, cinakalcetu), kadangi pitolisanto poveikis padidėja 2 kartus.
Siauros terapinės platumos vaistai, kiti preparatai	Siauros terapinės platumos vaistai (pvz., imunosupresantai, docetakselis, kinazės inhibitoriai, cisapridas, pimozidas, halofantrinas) kartu su pitolisantu nevertotini. Vartojant pitolisantą su kitais vaistais (efavirenzu, bupropionu, repaglinidu, fenitoinu, varfarinu, dabigatranu, digoksinu, morfinu, paracetamoliu, irinotekanu), reikia imtis atsargumo priemonių – vykdyti klinikinę veiksmingumo stebėseną. Rekomenduojama pitolisantą kartu su metforminu (biguanidu) vartoti atsargiai.
Geriamieji kontraceptikai	Geriamųjų kontraceptikų ir pitolisanto derinys nevertotinas – turi būti naudojamas kitas patikimas kontraceptinis metodas.

Santrumpos: AUC (angl. *area under the curve*) – plotas po kreive.

terapinės platumos vaistai kartu nevartotini. Įvertinus pitolisanto derinio su modafiniliu arba natrio oksibatu terapines dozes, neaptikta jokios svarbios farmakokinetinės šių vaistų sąveikos. Vadinasi, pitolisantą galima vartoti tiek monoterapijai, tiek politerapijai kartu su modafiniliu arba natrio oksibatu.

Pitolisantas yra gerai toleruojamas vaistas, nepageidaujamos reakcijos pasitaiko retai. Dažniausiai registruotos nepageidaujamos reakcijos buvo nemiga (8,4 %), galvos skausmas (7,7 %), pykinimas (4,8 %), nerimas (2,1 %), dirglumas (1,8 %), svaigulys (1,4 %), depresija (1,3 %), drebulys (1,2 %), miego sutrikimai (1,1 %), nuovargis (1,1 %), vėmimas (1 %), galvos svaigimas (1 %), dispepsija (1 %), svorio padidėjimas (0,9 %), viršutinės pilvo dalies skausmas (0,9 %) [38].

Pitolisanto nutraukimas nesukelia nutraukimo sindromo simptomatikos. Tyrime, atliktame 2017 m. Kanadoje su asmenimis, rekreaciniais tikslais vartojančiais stimulantus, nustatyta, kad pitolisantas nesukėlė piktnaudžiavimo rizikos, lyginant su CNS stimulantu fenterminu (savo struktūra panašiu į amfetaminą). Pitolisanto piktnaudžiavimo ir pripratimo rizika buvo panaši į placebo [39]. Tai aiškinama tuo, kad pitolisantas tiesiogiai neveikia dopamino išsiskyrimo *nucleus accumbens* srityje, vienoje iš svarbiausių CNS struktūrų, atsakingų už motyvaciją, pasiūlykštėjimą, malonumą, teigiamo sustiprinimo ir priklausomybės susiformavimo procesą [40]. Dėl šių priežasčių pitolisantas nėra įtrauktas į ES kontroliuojamų medžiagų sąrašą.

Taigi pitolisantas – ne tik pripratimo nesukeliantis, sąlyginai saugus, patogus vartoti ligoniui, bet ir pasižymintis dvigubu efektu – patologinio mieguistumo slopinimu ir katapleksijos priepuolių retinimu narkolepsija sergančiam ligoniui.

ATEITIES PERSPEKTYVOS

Solriamfetolis (JZP-110) – fenilalanino darinys, dopamino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius, 2019 m. patvirtintas JAV narkolepsijai gydyti. Vertinant nepageidaujamas reakcijas, solriamfetolis yra gana saugus vaistas, nesilpnina geriamųjų hormoninių kontraceptikų veiksmingumo, tačiau yra įtrauktas į kontroliuojamų medžiagų sąrašą dėl galimo pripratimo ir piktnaudžiavimo rizikos. Nors solriamfetolis efektyviau mažina patologinį mieguistumą nei modafinilis ar armodafinilis, tačiau nepakankamai efektyviai retina katapleksijos priepuolius [41, 42].

Naujosios natrio oksibato versijos – vieną kartą per naktį vartojamas FT218 ir mažai natrio turintis JZP-258 – priklauso dar tiriamų vaistų grupei. Natrio oksibatas – gama hidroksibutirato natrio druska, neurotransmiteris ir neuromodulatorius, veikiantis dopamino, serotono, gama aminosviesto rūgšties ir opioidines sistemas, sukeliantis CNS slopinimą, miego konsolidaciją, retinantis katapleksijos priepuolius. Tikimasi, kad FT218 preparatą bus pato-

giau vartoti, o JZP-258 (natrio, kalio, kalcio ir magnio oksibatų mišinį), kuriame natrio yra 92 % mažiau nei natrio oksibate, bus saugiau vartoti ir šis vaistas turės mažiau nepageidaujimų reiškinų [41].

AXS-12 (reboksetinas) – selektyvus noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius, sukurtas depresijai gydyti. Šiuo metu vyksta klinikiniai tyrimai, siekiant įrodyti šio preparato efektyvumą narkolepsija sergančių ligonių patologiniam mieguistumui mažinti ir katapleksijos priepuoliams retinti. Galimai šis vaistas bus alternatyva ligoniams, kuriems diagnozuotos narkolepsija ir depresija, taip pat tiems, kurie netoleruoja pitolisanto ar natrio oksibato [43].

THN102 (modafinilio ir flekainido kombinacija) tiriamas dėl efektyvumo narkolepsija sergančių ligonių patologiniam mieguistumui mažinti. Modafinilis veikia ne tik didindamas užląstelinio dopamino koncentraciją hipokretino receptoriuose, bet ir moduliudamas koneksinus. Astroglijos ir astrocitų koneksinai galimai veikia miego-budrumo ciklą. Flekainidas – astroglijos koneksinų inhibitorius, pagerinęs modafinilio budrumą didinantį poveikį tyrimuose su gyvūnais [41].

TAK-925, TAK-994 – selektyvūs hipokretino / oreksino-2 receptorių agonistai tyrimuose su gyvūnais sumažino patologinį mieguistumą, suretino katapleksijos epizodus [44]. Taip pat pastaraisiais metais tiriamas oreksino peptidų, neuronų transplantacijos, kamieninių ląstelių ir genų terapijos poveikis narkolepsijos simptomų kontrolei ir gydymui [41].

IŠVADOS

1. Inkubo fenomenas, šiandien suprantamas kaip miego paralyžius su hipnogoginėmis ar hipnopompinėmis halucinacijomis, buvo minimas jau senųjų civilizacijų epuose, Senajame Testamente ir Talmude. Viduramžiais ir Renesanso laikotarpiu asmenys, veikusiai sirgę narkolepsija arba REM parasomnija, buvo „gydomi“, atliekant egzorcizmo seansus.
2. XIX a. pradžioje Vilniuje inkubo liga buvo gydoma, ligoniui pateikiant gyvenimo būdo, dietos, miego higienos rekomendacijas, didelę reikšmę turėjo antiflogistinis gydymas: kraujo nuleidimai, klizmos, vėmimą sukeliantys vaistai; ligoniams taip pat išrašyti vaistai nuo kirmėlių, priešspazminiai, tonizuojantys vaistai ir chinmedžio žievė.
3. Tik XX a. pabaigoje nustačius, kad narkolepsija – tai centrinės kilmės hipersomnija, pasireišianti dėl dalinio arba visiško hipokretiną sekretuojančių neuronų netekimo pogumburyje, atsirado efektyvus simptominio gydymo galimybių. Pirmojo pasirinkimo vaistai, iki šiol naudoti padidėjusiam mieguistumui mažinti, buvo modafinilis, armodafinilis, pitolisantas ir natrio oksibatas. Antrojo pasirinkimo – metilfenidatas. Trečiojo – amfetamino grupės psichostimulantai. Pirmojo pasirinkimo vaistai, iki šiol naudoti katapleksijos

priepuoliams retinti, buvo natrio oksibatas, pitolisantas ir venlafaksinas. Antidepresantų vartojimas, slopinant katapleksijos prieuolius, buvo pagrįstas ekspertų susitarimu: pirmiausia rekomenduota išbandyti SSRI ar SNRI grupės antidepresantus, nesant efekto – skirti triciklius antidepresantus. Šių metų rudenį Berlyne vykusioje 17-ojoje Europos narkolepsijos konferencijoje pristatytos dar nepublikuotos, tačiau Europos neurologijos akademijos, Europos miego tyrimų draugijos ir Europos narkolepsijos tinklo patvirtintos naujos narkolepsijos gydymo gairės neįžymiai pakoregavo narkolepsijos gydymo principus.

4. Pitolisantas – unikalus histamino H3 receptorių antagonistas / atvirkštinis agonistas, vienintelis iš rinkoje esančių ir narkolepsijai gydyti skirtų pripratimo nesukeliančių CNS stimulantų, skirtas suaugusių ligonių, sergančių narkolepsija, patologiniam mieguistumui mažinti ir katapleksijos prieuoliams retinti. Pitolisantas šiandien yra vienintelis kompensuojamasis vaistas Lietuvoje, skirtas narkolepsijai gydyti.
5. Ateityje vaistų, skirtų narkolepsijos simptomų kontrolei, sąrašą veikiausiai papildys naujosios natrio oksibato versijos, selektyvus noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius reboksetinas, modafinilio ir astroglijos koneksinų inhibitoriaus flekainido kombinacija ar selektyvus hipokretino-2 receptorių agonistai.

Literatūra

1. Molendijk ML, Montagne H, Bouachmir O, Alper Z, Bervoets JP, Blom JD. Prevalence rates of the incubus phenomenon: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry* 2017; 8: 253. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00253>
2. Cox AM. Sleep paralysis and folklore. *J R Soc Med Open* 2015; 6(7): 1–4. <https://doi.org/10.1177/2054270415598091>
3. Stephens W. *Demon lovers. Witchcraft, sex and the crisis of belief.* London and Chicago: The University of Chicago Press, 2002.
4. Davies O. The nightmare experience, sleep paralysis, and witchcraft accusations. *Folklore* 2003; 114: 181–203. <https://doi.org/10.1080/0015587032000104211>
5. Mather C. *Cotton Mather on witchcraft.* New York: Dorset Press, 1991.
6. Kompanje EJO. ‘The devil lay upon her and held her down’. Hypnagogic hallucinations and sleep paralysis described by the Dutch physician Isbrand van Diemberbroeck (1609–1674) in 1664. *J Sleep Res* 2008; 17: 464–67. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00672.x>
7. Willis T. *De Anima Brutorum, quae Hominis Vitalis ac Sensitiva est, Exercitationes duae.* London: Impensis Ric. Davis, 1672.
8. Frank J. *Praxeos medicae universae praecepta. Partis secundae volumen primum, sectio prima, continens doctrinam de morbis systematis nervosi in genere et de iis cerebri in specie.* Lipsiae: sumptibus Bibliopolii Kuehniani, 1818.
9. Caffé J. *Maladie du sommeil.* *J des Connaissances Médicales et Pharmaceutiques* 1862; 29: 323.
10. Westphal C. *Eigenthümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle.* *Arch Psychiatr* 1877; 7: 631–5.
11. Pelayo R, Hodgson N, Guilleminault C. The history of sleep medicine. *Handb Clin Neurol* 2010; 95: 547–56. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(08\)02134-9](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(08)02134-9)
12. Daniels L. Narcolepsy. *Medicine* 1934; 13: 1–122. <https://doi.org/10.1097/00005792-193413010-00001>
13. Doyle J, Daniels L. Symptomatic treatment for narcolepsy. *JAMA* 1931; 96: 1370–2. <https://doi.org/10.1001/jama.1931.02720430020006>
14. Prinzmetal M, Bloomberg W. The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. *JAMA* 1935; 105: 2051–4. <https://doi.org/10.1001/jama.1935.02760510023006>
15. Voegel G. Studies in psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1960; 3: 421–8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1960.01710040091011>
16. Schwartz JC. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 713–21. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01286.x>
17. Guilleminault C, Grumet C. HLA-DR2 and narcolepsy: not all narcoleptic-cataplectic patients are DR2. *Hum Immunol* 1986; 17: 1–2. [https://doi.org/10.1016/0198-8859\(86\)90068-6](https://doi.org/10.1016/0198-8859(86)90068-6)
18. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000; 6: 991–7. <https://doi.org/10.1038/79690>
19. von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930; 71: 249–59. <https://doi.org/10.1097/00005053-193003000-00001>
20. Mignot E. Narcolepsy: genetics, immunology, and pathophysiology. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine.* Sixth edition. Philadelphia: Elsevier, 2017; 855–72.
21. Oberle D, Pavel J, Mayer G, Geisler P, Keller-Stanislawski B, for the German Narcolepsy Study Group. Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany. *Sleep Medicine* 2017; 34: 71–83. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.02.026>
22. Baltakytė E, Popa A, Pajėdienė E. Narkolepsija: atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga. *Neurologijos seminarai* 2019; 23(82): 214–20. <https://doi.org/10.29014/ns.2019.28>
23. Cao MT, Guilleminault C. Narcolepsy: diagnosis and management. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine.* Sixth edition. Philadelphia: Elsevier, 2017: 873–82.
24. Matačiūnienė D, Mameniškienė R, Jatužis D, Budrys V. Narkolepsijos diagnostikos klystkeliai: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga. *Neurologijos seminarai* 2012; 16(51): 61–5.
25. Barateau L, Dauvilliers Y. Recent advances in treatment for narcolepsy. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1–12. <https://doi.org/10.1177/1756286419875622>
26. Kallweit U, Bassetti CL. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin on Pharmacother* 2017; 18(8): 809–17. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1323877>
27. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vaistų registracija. Metilfenidato hidrochloridas. Prieiga internete: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications?showData=true&mainSearchField=metilfeni&fullName=&>

- substance=&strength=&pharmaceuticalForm=&medicationState=3&medicationState=2&atcCode=&rtt=&rttNumber=&procedureNumber [Žiūrėta 2020-05-20].
28. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vaistų registracija. Venlafaksinas. Prieiga internete: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications?showData=true&mainSearchField=Venlafaksinas&fullName=&substance=&strength=&pharmaceuticalForm=&medicationState=3&medicationState=2&atcCode=&rtt=&rttNumber=&procedureNumber> [Žiūrėta 2020-05-20].
 29. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vaistų registracija. Duloksetinas. Prieiga internete: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications?showData=true&mainSearchField=Duloksetinas&fullName=&substance=&strength=&pharmaceuticalForm=&medicationState=3&medicationState=2&atcCode=&rtt=&rttNumber=&procedureNumber> [Žiūrėta 2020-05-20].
 30. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vaistų registracija. Fluoksetinas. Prieiga internete: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications?showData=true&mainSearchField=Fluoksetinas&fullName=&substance=&strength=&pharmaceuticalForm=&medicationState=3&medicationState=2&atcCode=&rtt=&rttNumber=&procedureNumber> [Žiūrėta 2020-05-20].
 31. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vaistų registracija. Klomipraminas. Prieiga internete: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications?showData=true&mainSearchField=klomipram&fullName=&substance=&strength=&pharmaceuticalForm=&medicationState=3&medicationState=2&atcCode=&rtt=&rttNumber=&procedureNumber> [Žiūrėta 2020-05-20].
 32. Lamb YN. Pitolisant: a review in narcolepsy with or without cataplexy. *CNS Drugs* 2020; 34: 207–18. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00703-x>
 33. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vaistų registracija. Pitolizantas. Prieiga internete: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications?showData=true&mainSearchField=pitol&fullName=&substance=&strength=&pharmaceuticalForm=&medicationState=3&medicationState=2&atcCode=&rtt=&rttNumber=&procedureNumber> [Žiūrėta 2020-05-20].
 34. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos Vaisinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisija. Dėl vaistinio preparato pitolisanto (Wakix) kompensavimo. 2020 m. balandžio 3 d. protokolai. Prieiga internete: <http://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/2020-04-03%20vie%C5%A1as%20protokolai.pdf> [Žiūrėta 2020-06-18].
 35. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1068–75. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70225-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70225-4)
 36. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverennova I, Krylov S, Jankovic S, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 200–7. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30333-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30333-7)
 37. Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, Leu-Semenescu S, Lecomte I, Scart-Gres C, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *Sleep J* 2019; 42(11): 1–11. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz174>
 38. Preparato charakteristikų santrauka. Pitolizantas. Prieiga internete: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171013139128/anx_139128_lt.pdf [Žiūrėta 2020-05-20].
 39. Setnik B, McDonnell M, Mills C, Scart-Grès C, Robert P, Dayno JM, et al. Evaluation of the abuse potential of pitolisant, a selective H3-receptor antagonist/inverse agonist, for the treatment of adult patients with narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep* 2020; 43(4): zsz252. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz252>
 40. Uguen M, Perrin D, Belliard S, Ligneau X, Beardsley PM, Lecomte JM, et al. Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine H3 receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. *Br J Pharmacol* 2013; 169(3): 632–44. <https://doi.org/10.1111/bph.12149>
 41. Thorpy MJ. Recently approved and upcoming treatments for narcolepsy. *CNS Drugs* 2020; 34: 9–27. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00689-1>
 42. Ruoff C, Swick TJ, Doekel R, Emsellem HA, Feldman NT, Rosenberg R, et al. Effect of oral JZP-110 (ADX-N05) on wakefulness and sleepiness in adults with narcolepsy: a phase 2b study. *Sleep* 2016; 39(7): 1379–87. <https://doi.org/10.5665/sleep.5968>
 43. Larrosa O, de la Llave Y, Barrio S, Granizo JJ, Garcia-Borreguero D. Stimulant and anticataplectic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study. *Sleep* 2001; 24(3): 282–5. <https://doi.org/10.1093/sleep/24.3.282>
 44. Evans R, Tanaka S, Tanaka S, Touno S, Shimizu K, Sakui S, et al. A phase 1 single ascending dose study of a novel orexin 2 receptor agonist, TAK-925, in healthy volunteers (HV) and subjects with narcolepsy type 1 (NT1) to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamic outcomes [oral presentation]. *World Sleep Congress; 20–25 Sep 2019; Vancouver*. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.290>
 45. Bassetti C, Kallweit U. New European Management Guidelines [oral presentation]. 17th European Narcolepsy Masterclass; 5 Sep 2020; Berlin.
 46. Lin JS. Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep Med Rev* 2000; 4(5): 471–503. <https://doi.org/10.1053/smr.2000.0116>

E. Sakalauskaitė-Juodeikienė, R. Masaitienė

NARCOLEPSY TREATMENT: FROM EXORCISM AND BLOODLETTING TO MODERN THERAPY WITH HISTAMINE RECEPTOR INVERSE AGONISTS

Summary

In this review article, we present the treatment of narcolepsy since ancient times when patients experiencing the phenomenon of incubus (today understood as sleep paralysis with hypnagogic or hypnopompic hallucinations) were “cured” during the sessions of exorcism. At the beginning of the 19th century, in Vilnius clinics, the incubus disease was treated by providing lifestyle, diet, and sleep hygiene recommendations, also using antiphlogistic methods, as well as antispasmodic medicine and quinine bark. It was not until the late 20th century, when narcolepsy was perceived as a central hypersomnia due to partial or complete loss of hypocretin-secreting neurons in the hypothalamus, that effective symptomatic treatment emerged. Psychostimulants such as modafinil, armodafinil, pitolisant, and sodium oxybate were the first-line strategies. In second line, methylphenidate could be used. Amphetamine mixed salts or D-amphet-

amine could only be used in the third line because of potential cardiovascular and psychiatric side effects. Sodium oxybate, pitolisant, and venlafaxine were the first-line medications recommended for cataplexy. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors were also often prescribed to manage cataplexy, while low doses of tricyclic antidepressants were used as third-line treatment. In this paper, we also present new European management guidelines for narcolepsy presented in 17th European Narcolepsy Masterclass in Berlin in September 5, 2020. Pitolisant, one of the latest drugs used for the symptomatic treatment of type I and II narcolepsy in adults, is a unique histamine H3 receptor antagonist/reverse agonist, the only wake-promoting

agent in the market without risk of abuse. Currently, the treatment of narcolepsy with pitolisant is reimbursed in Lithuania. In this article, we also review future perspectives for narcolepsy treatment including novel versions of sodium oxybate, the noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine, the combination of modafinil and the astroglial connexins inhibitor flecainide, selective hypocretin-2 receptor agonists, and immune-based therapies.

Keywords: narcolepsy, incubus, hypocretin, treatment, histamine receptor inverse agonists, pitolisant.

Gauta:
2020 07 23

Priimta spaudai:
2020 08 01