

cyklu spánku-bdění u nevidomých (N24HSWD). Předpokládá se, že zhruba 55–70 % plně nevidomých pacientů trpí touto poruchou, vyznačující se potížemi se spánkem v noci a s bděním v průběhu dne. Tasimelteon prokázal schopnost „seřadit“ cirkadiální rytmy u plně nevidomých pacientů v průběhu 6měsíční studie (17). Tasimelteon snížil latenci a urychlil iniciaci spánku u pacientů s primární insomnií v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii ve fázi III (18). Tasimelteon snížil spánkovou latenci a zvýšil účinnost spánku také u zdravých jedinců s indukovanou přechodnou nespavostí v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii ve fázi III (19). Souhrnné výsledky více než 1 300 pacientů léčených po různě dlouhou dobu během placebem kontrolovaných a nebo otevřených klinických studií ukázali, že nejčastější nežádoucí účinky s incidencí větší než u placeba zahrnovaly bolesti hlavy, nazofaryngitidu, somnolenci, živé nebo nezvyklé sny, průjem, bolest zad a sucho v ústech (18). Incidence závažných nežádoucích účinků v placebem kontrolovaných studiích byla srovnatelná s placebem a žádná z událostí nebyla považována za související s testovaným lékem (18).

Duální antagonisté orexinových receptorů

Nejnovějším cílovým receptorem v léčbě nespavosti, na který se recentní výzkum zaměřuje, je orexinový receptor. V současnosti rozlišujeme dva typy, v literatuře nejčastěji označované OX1 a OX2. Jedná se o G-proteinové receptory přítomné v hypothalamu (20). V CNS jsou vazebným místem neuropeptidů označovaných jako orexin A a orexin B. Orexiny (taktéž označované jako hypocretiny) jsou neuropeptidy určené k regulaci bdělosti, arousalu a sytosti. Hrají taktéž roli v systému odměny (20). Orexinergní neurony v hypothalamu mají bohaté spojení s řadou center, která hrají roli v udržování bdělosti (dorzální raphé, ventrální tegmentální oblast, locus ceruleus, tuberomammilární jádra a laterodorzální tegmentální jádra) (20). Deficit receptorů pro hypocretin je dobře dokumentován u narkolepsie (21). Vzhledem k jejich roli v udržování bdělosti a arousalu jsou tyto receptory cílem nových farmak v léčbě nespavosti (21).

V odborné literatuře se tato nová skupina léků označuje DORA (dual orexin receptor

antagonist). Prvním zástupcem skupiny byl suvorexant, který byl vyvíjen od roku 2006 a do klinického použití byl uveden v roce 2014 (22). Dalším zástupcem je lemborexant uvedený na trh v roce 2019 (23). Aktuálně nejnovějším a pro české farmakologické prostředí nejzajímavějším je daridorexant. Především proto, že se jako první z této skupiny léků dostal na český trh a má svou registraci a obchodní název Quviviq®. Tento lék byl pro užití v EU schválen v dubnu 2022 a v USA byl schválen v květnu 2022 (24).

Mechanismem účinku celé skupiny, a především pak daridorexantu, je působení na orexinové receptory OX1 a OX2 a antagonizace jejich účinku, což resultuje v iniciaci a udržení spánku (23). Studie zkoumající efekt na lidský mozek prokázaly že daridorexant velmi snadno a dobře prochází hematoencefalickou bariérou a následně kompetitivně antagonizuje vazebná místa orexinových receptorů (25). Zároveň se neváže na žádnou podjednotku GABA receptoru a tím zcela obchází dosud nejčastěji využívaný mechanismus účinku hypnotik (25). V animálních modelech pak daridorexant prokázal snížení latence usnutí, zkrácení latence NREM i REM spánku, žádoucí snížení bdělosti a prodloužení doby spánku strávené v NREM a REM fázích (25). Důležitým zjištěním je, že daridorexant nemění poměrné zastoupení a trvání jednotlivých spánkových stádií a tudíž nenarušuje normální makro a mikroarchitekturu spánku (25).

Díky tomu, že daridorexant vůbec nepůsobí na GABA receptory, poskytuje ve srovnání s klasickými hypnotiky řadu dalších výhod. I přesto, že byl po probuzení detekován v plazmě, nezpůsobuje dle studií ranní sedací (25). Dále nezpůsobuje paměťové výpadky a poruchy pozornosti a kognitivních funkcí. Při užívání nezpůsobuje nežádoucí svalovou relaxaci, čímž zachovává potřebnou svalovou koordinaci při nočním probuzení (25). Dle animálních studií daridorexant nezpůsobuje, na rozdíl od benzodiazepinových hypnotik, zvyšování tolerance a syndrom závislosti (24). V rámci krátkodobých randomizovaných kontrolovaných studií u lidí se taktéž neprokázalo navyšování dávek, ztráta účinku či závislostní chování (25). Je však nutné dodat, že longitudinální data z dlouhodobého sledování zatím chybí. Z hlediska neurobiologie se pak orexinové receptory podílejí v CNS na systému odměny, a tudíž, podle některých

autorů, existuje i u DORA potenciál ke vzniku závislosti (26).

Z hlediska farmakokinetiky je daridorexant aplikován per os ve formě tablety o síle 25 mg a v organismu má poločas přibližně 8 hodin (27). Maximální plazmatické koncentrace dosahuje mezi 60–120 minutami po požití. V plazmě se výrazně váže na bílkoviny (z 99,7 %). Metabolizuje se primárně v játrech především pomocí cytochromu P450 CYP3A4 se všemi důsledky z toho resultujícími stran inhibitorů a induktorů. Vylučuje se z větší části cestou střevní (cca 57 %) a zbývající frakce ledvinami (27). Podle dosavadních farmakologických studií neinterferuje daridorexant s citalopramem (25). Současné užití alkoholu vede k prodloužení dosažení maxima plazmatické koncentrace a výsledkem je zhoršení koordinace psychomotoriky. Zhoršení koordinace a prohloubení sedace bylo obligátně zjištěno také při kombinacích daridorexantu s ostatními sedativně působícími léky (25). V případě středně závažného a horšího poškození jater je doporučena redukce dávky na polovinu (27).

V literatuře již existuje řada randomizovaných placebem kontrolovaných studií stran účinnosti daridorexantu. Nejčastěji byly zkoumány dávky 25 a 50 mg denně. Daridorexant ve srovnání s placebem ve všech studiích vedl k statisticky významnému snížení doby bdění v noci (WASO – wake time after sleep onset) a zkracoval dobu nástupu spánku. Dále také vedl ke zlepšení subjektivní kvality spánku a celkové doby spánku (TST – total sleep time) (25, 27). Za zmínku pak stojí studie zkoumající efektivitu daridorexantu u starší populace (pacienti 65–85 let). Tyto studie prokázali, že daridorexant vykazoval dobrý efekt na nespavost u této skupiny pacientů. Dále byl dobře tolerován s minimem běžných nežádoucích účinků přítomných u jiných skupin hypnotik (28). Celkově daridorexant prokázal dobrou efektivitu na spánkové parametry a byl dobře tolerován ve všech věkových skupinách pacientů starších 18 let. Nejčastější referované nežádoucí účinky byly nauzea, bolest hlavy, závratě a únava, vše v mírném stupni (29). Při užívání daridorexantu referovalo na dávce 50 mg jakýkoliv nežádoucí účinek 34 % pacientů. Zde je nutné dodat, že tento výskyt je nižší než ve skupině pacientů užívajících zolpidem, kde konkrétně v této dvojitě zaslepené studii udávalo