

The background is a stylized illustration of a person with dark hair lying down, wearing a grey CPAP mask connected to a clear tube. The person is wearing a dark blue shirt. The background is a warm, orange-brown color with several glowing, translucent pills floating around. A large, dark, semi-transparent watermark with the text 'MATT 25' is overlaid diagonally across the image.

Gyógyszeres terápiák alvásfüggő légzészavarokban

Rozgonyi Renáta
PTE KK Neurológiai Klinika
Alvásmedicina Tanszék
MATT XV. Kongresszus Siófok

Alvásfüggő légzészavarok nemzetközi osztályozása

Obstruktív alvási apnoe (OSA)	felnötkkori OSA gyerekkori OSA
Centrális alvási apnoe (CSA)	CSA Cheyne-Stokes periodikus légzésmintával (CSB) CSA egyéb betegség kapcsán, CSB nélkül CSA magaslati periodikus légzéssel CSA, gyógyszer vagy kábítószer okozta elsődleges CSA terápia indukálta CSA
Alvásfüggő hypoventiláció	Obezitás hypoventiláció szindróma (OHS) Kongenitális centrális hypoventiláció szindróma Késői kezdetű centrális hypoventiláció hipotalamusz diszfunkcióval Idiopátiás centrális alveolaris hypoventiláció Egyéb betegség indukálta alvásfüggő hypoventiláció Gyógyszer vagy kábítószer okozta alvásfüggő hypoventiláció
Alvásfüggő hipoxémia	

Alvásfüggő légzészavarok jelentősége és patofiziológiája

- **OSA a leggyakoribb**; 50-70 közötti férfiak 17% nők 9% érinti középsúlyos vagy súlyos formában
- Elfogadott cardiovascularis rizikófaktor: hypertóniában, szívritmuszavarokban, szívelégtelenségben, coronaria betegségben, pulmonális hypertenzióban, stroke-ban prevalenciájuk 40-80%
- Kezelhetőség ellenére még mindig **aluldiagnosztizált, alulkezelt**

Patofiziológia alapvető lépései mechanikai:

- Szájgarat alvás alatti ismétlődő elzáródása és/vagy beszűkülése (>10 sec tartamra)
- Elzárt garat mellett történő erőltetett belégzés haemodinamikai (Müller manőver)
- Szimpatikotóniás ébredési reakciók és következményeik

PAP légszínterápia

MAD
eszközök

Sebészi
kezelés

életmód

Gyógyszerek?

Jelenlegi elfogadott
kezelés, miért?

+

•

○

Gyógyszeres kutatási stratégiák OSA-ban

Jelenleg nem elsődleges terápia CPAP hatékony az OSA összes patofiziológiai útban

Kiegészítő kezelésként jön szóba, vagy gép intolerancia esetén

Többféle csoportosítás

- 1. Centrális neurotranszmisszió modulálása: felső légúti dilatátor izmok aktiválása, ébredési küszöb, REM fázis befolyásolása
- 2. Felső légúti anatómia befolyásolása
- 3. Légzés-visszacsatolási rendszerre (loop gain) ható gyógyszerek
- 4. Egyéb kísérő tünetek enyhítésére alkalmazható gyógyszerek



Kihívások a gyógyszeres kutatásban

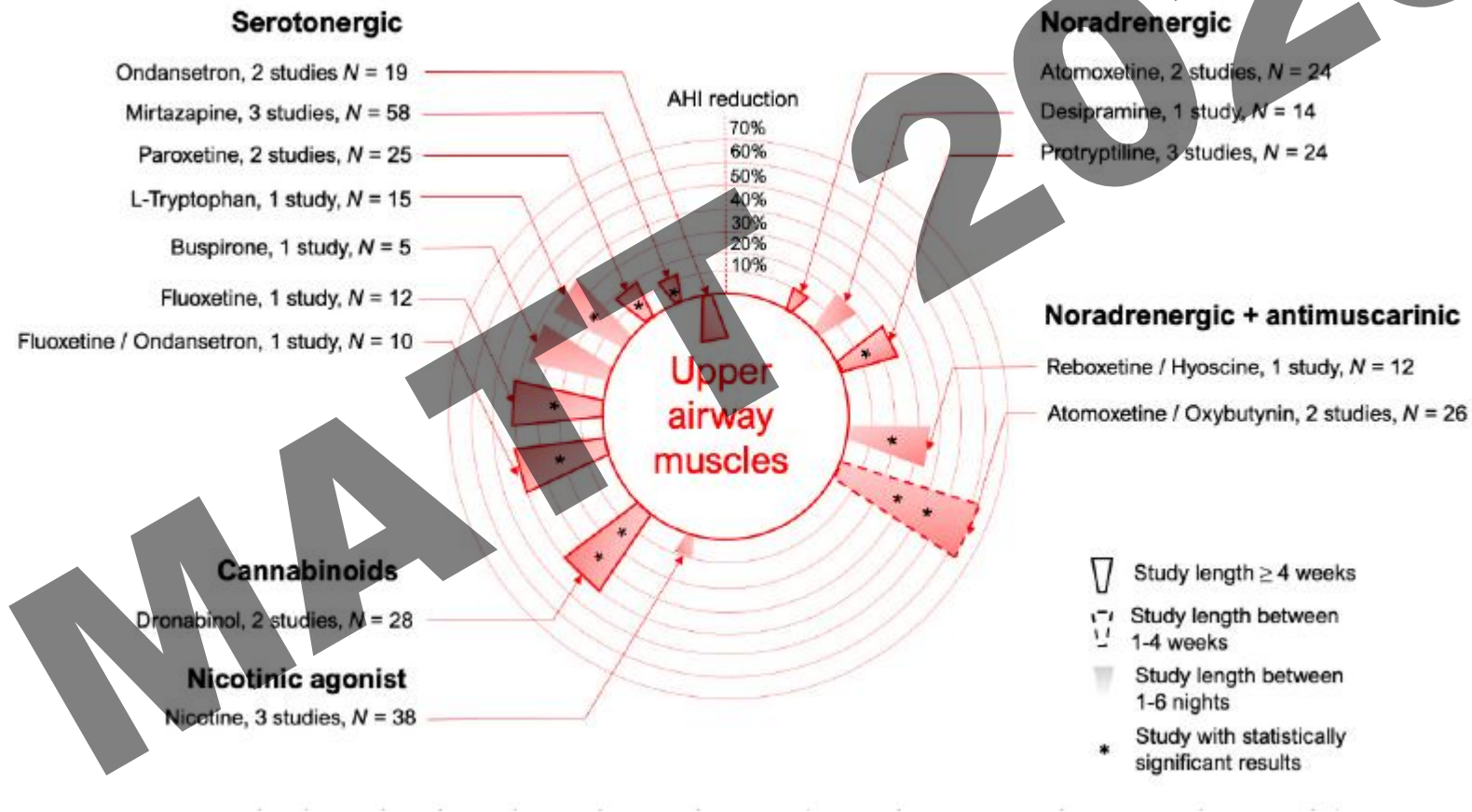
Bizonytalanság a
klinikai
végpontokban:
AHI index? ODI?
Nappali
aluszékonyosság?
Komorbiditások?

Multicentrikus
vizsgálatoknál
technikusok
közötti és
interscorer
különbségek

Alvás fiziológiás
változása
éjszakánként

Fenotípus
különbségek

Felső légúti tágító izmok aktivitását moduláló neurotranszmitterek



Felső légúti dilatátor izmoműködést befolyásoló centrális neurotranszmisszió modulálás- SZEROTONINERG szerek

- Hosszú ideig ezt gondolták a legfontosabb neurotranszmitternek, eltérő (izgató és gátló) hatások a különböző receptorokon
- nucl raphe szerotoninerg aktivitása n. hypoglossus aktivitását és a m. genioglossus izomműködését elősegíti.
- REM alvás alatt csökkent szintje
- Humán vizsgálatok kis esetszámban : paroxetin/fluoxetin növelte a m. genioglossus aktivitását (ébrenlétben)
- Mirtazapin (5HT₃receptor antagonist, 5HT₁ agonista): m. genioglossus aktivitását növeli állatkísérletekben csökkenti az AHI, ezt a korai humán vizsgálatok is megerősítették, de kontrollált vizsgálatok nem súlynövekedés jelentős volt

NINCS JELENTŐS HATÁS

Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, et al. Two randomized placebo-controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea. Sleep 2008;31(6):824–31.

Aslan S, Isik E, Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. Sleep 2002;25(6): 677–9.

Centrális neurotranszmisszió modulálása -NORADRENERG

Agytörzs locus ceruleus, receptorok: agy-gerincvelő:
légzésszabályozás, ébredési válasz modulálása

Alfa adrenerg receptorok-simaizom összehúzódás, csökken
a légutak kollapszibilitása

1.TCA protilint tesztelték először-20 mg legtöbb tanulmány
alapján nem vált be

2.Despiramin-változó eredmények

3.Atomoxetine

ATOMOXETINE története...

- Szelektív noradrenalin visszavétel gátlókat 2008 óta vizsgálják (Bart-Sangal) atomoxetine (norepinephrin visszavétel gátló) önmagában történő alkalmazásával AHI nem csökkent, de **a nappali álmoság szignifikánsan javult**
- M. genioglossus aktivitást nemcsak noradrenerg, hanem muszkarinerg hatások is befolyásolják:
- **Antimuszkarinerg oxybutynin-kombinációban** próbálták ki a gyógyszert
- Amoxetin 80mg+ oxybutynin 5mg:3x nöött m. genioglossus aktivitása és 63%-kal csökkentette az AHI-t randomizált kettős vak vizsgálatban (20 fő)
- Chen 2023-as retrospekív kohort vizsgálata: az OSA incidencia csökkent hosszútávú alkalmazásánál
- Shahbazi és mtsai (2024) és Schweitzer és mtsai (2023) szintén alátámasztják, hogy az atomoxetin-oxybutynin kombináció biztonságos, jól tolerálható, és klinikailag mérhető javulást okoz az OSA súlyosságában, különösen mérsékelten kollapszibilis pharynx esetén

Taranto-Montemurro L et al The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019 May 15;199(10):1267-1276

Bart Sangal, R.; Sangal, J.M.; Thorp, K. Atomoxetine improves sleepiness and global severity of illness but not the respiratory disturbance index in mild to moderate obstructive sleep apnea with sleepiness. Sleep Med. 2008, 9, 506–510



AD109

- 2025-ben kettő fázis III. vizsgálat (LunAIRO és SynAIRgy) publikációja mely 2,5 mg aroxybutynint és 75 mg atomoxetint tartalmaz,
- LunAIRO: 12 hónapos placebo kontrollált enyhe/közepes/súlyos OSA-ban elsődleges végpont 26 hét alatt az AHI szignifikáns csökkentése
- Mindkét vizsgálatban az AD109 hatékonynak bizonyult: 46–50%-os AHI csökkenés, tartós hatékonyság (legalább 51 hét után is), jó tolerálhatóság, komoly mellékhatás nélkül.
- A vizsgálatban a résztvevők kb. 22–23%-ánál teljes betegségkontrollt (AHI <5) értek el.
- Apnimed várhatóan 2026-ban nyújtja be az FDA engedélyezési kérelmet

Centrális neurotranszmisszió modulálása: tetrahydrocannabinoidok

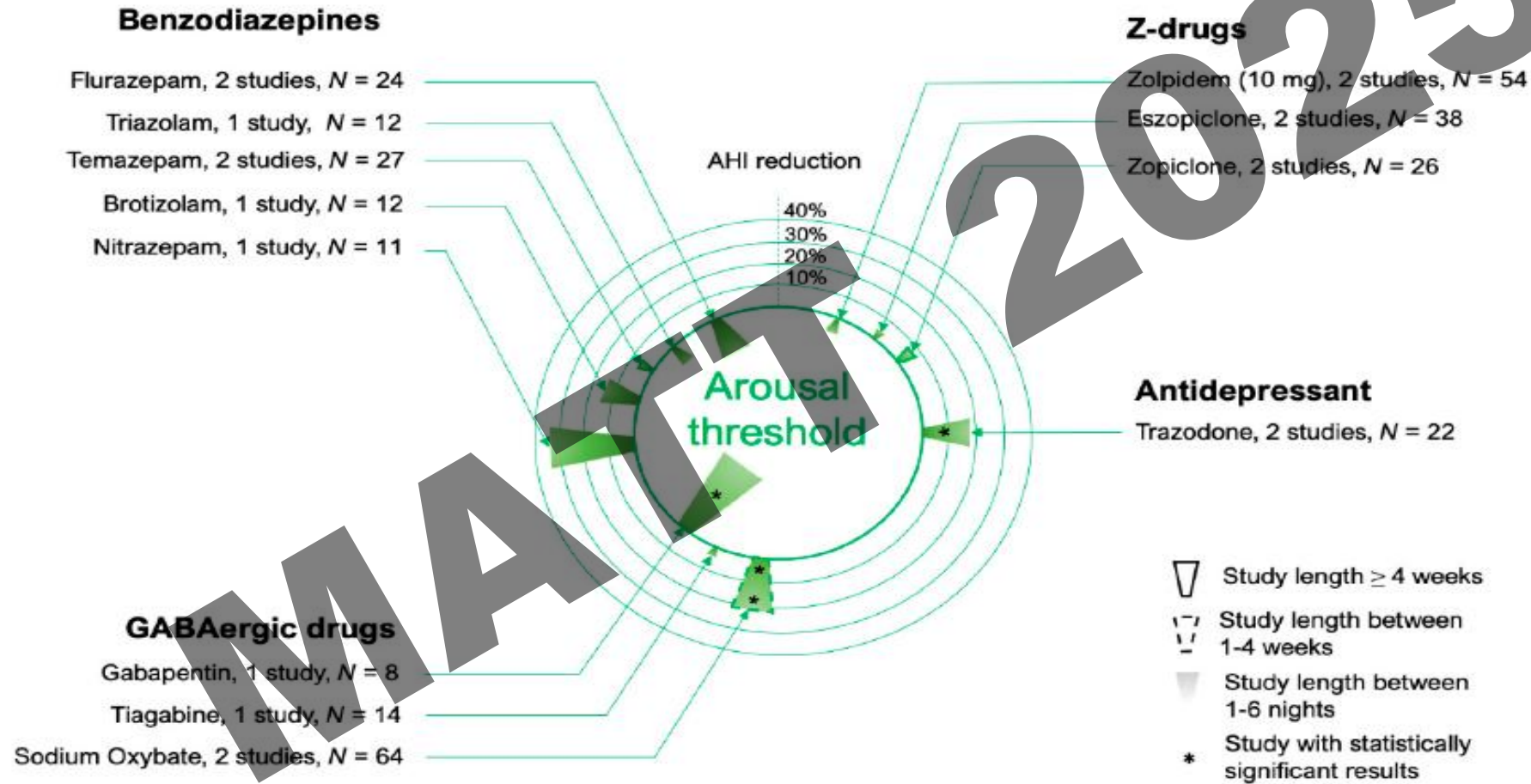
Pontos hatásmechanizmust nem tudjuk

- **dronabinol** exogén kannabionid parciális CRB1 és CRB2 receptor agonista
- 2,5–10,0 mg-os napi dózisban 29%-os AHI csökkenést mutatott egy 17 középsúlyos, súlyos OSA beteg részvételével végzett 21 napig tartó vizsgálatban.
- 2017-ben egy placebóval kontrollált vizsgálatban, amelyben 73 fő bevonásával OSA-betegek 2,5 vagy 10,0 mg-os adagot kaptak 6 héten keresztül, az AHI dózistól függően körülbelül 40%-kal csökkent az Epworth álmoság skála pontszámával, **ODI nem.**
- Jelenleg is folyamatban van kettős vak **II/III fázisú fix kombinációs dronabinol 2,5 mg és acetazolamid 125 mg kombinációban REPOSA IHL 42X (NCT-6146101 2024 május 560 beteg)**
- **Atomoxetin+dronabinol**

K⁺ csatorna gátlók

- A K⁺ csatornák megnyílása sejtek hiperpolarizációját eredményezi csökkentve a sejtek ingerlékenységét
- K csatorna blokkolása patkányokon NREM és REM alatt növelte a m. genioglossus aktivitását,
- Emberben nem volt teljesen egyértelmű
- BAYER tesztelt 2-es fázisú SANDMAN vizsgálatban
- BAY2253651 100 mikrogramm intranasalisan: jól tolerálható és biztonságos volt, de terápiás hatását nem mutatott
- AVE0118 –új lehetőség?

Arousal threshold



Arousal threshold

- OSA kezelésében a szedatívumok alkalmazását nem javasoljuk
- Konceptió: ébredések segítenek megvédeni a magas ébredési küszöbértékkel rendelkező embereket a fulladástól, addig az alacsony ébredési küszöbértékkel rendelkező betegeknél destabilizálhatják a légzést. Így az alacsony ébredési küszöbértékkel megfelelően kiválasztott betegeknél a GABAerg, Z-szerek, benzodiazepinekkel történő ébredés megelőzése stabilabb légzést és kevesebb OSA-t eredményezhet..
- Nátrium oxabát, trazodon, eszopiklon még javíthatnak is! (további vizsgálatok szükségesek)
- Kombináció: **atomoxetin+trazodon (Ato-Trazo)** 15 beteg csökkentette az AHI-t 18,2/h-val

2. Felső légúti anatómiát befolyásoló gyógyszerek

- Testsúlycsökkentés:
sibutramide, GLP1-liraglutide,
- Diuretikumok:
hydrochlorothiazid ,
spironolacton, furosemid
- Nasalis rezisztencia
csökkentése: társuló krónikus
rhinosinusitis a betegek 65%-
ban

antihisztaminos, szteroidos spray
alkalmazása(sok placebo
kontrollált vizsgálat)

2.Felső légúti anatómia befolyásolása

Testsúlycsökkentés: Tirzepatide

kettős hatású szer, amely egyszerre aktiválja a GIP (glukózfüggő inzulinotrop polipeptid) és a GLP-1 (glukagon-szerű peptid-1) receptorokat. Eredetileg 2-es típusú cukorbetegség és testsúlycsökkentés kezelésére fejlesztették ki (III fázis SURPASS, SURMOUNT).

2024 SURMOUNT-OSA, 1. vizsgálat és 2. vizsgálat

Két, 52 hetes, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban 469, közepesen súlyos vagy súlyos OSA-ban szenvedő, elhízott, felnőtt beteg, heti egyszeri, 10 mg vagy 15 mg dózisú tirzepatid- vagy placebokezelésre.

Az 1. vizsgálatban (PAP nélkül) 35% közepes OSA 63%-a súlyos OSA. Átlagosan 27,4/-val csökkent az AHI, placebo esetében 4,8/h-val

A 2. vizsgálatban (PAP terápia mellett) 31%-a közepesen súlyos OSA-ban, 68%-a súlyos OSA 30,4/h AHI csökkenés placebo esetén 6/h

**Összeségében 50,7-58,7%
AHI csökkenés !**

3. Légzés visszacsatolási rendszerre (loop gain) ható gyógyszerek-kolinészteráz gátlók

- Ach a neuronális hálózatok közötti aktivációt és az éberséget modulálja, de a közvetlen hatás a loop gainre

Donepezil-reverzibilis acetilkolinészteráz-gátló fokozza a kolinerg transzmissziót mind muszkarin, mind nikotin receptorokon

Alzheimer kórban tesztelték, csökkent az AHI-t, kis esetszámú (11) betegen 1 hónapig 23%-os AHI csökkenés

Nikotinos rágó?

- Hedner és munkatársai egy éjszakás, placebo kontrollált crossover vizsgálatban iv. physostigmine-t alkalmaztak 10 OSA betegben, mely 24%-os csökkenést eredményezett az AHI-ban

3. Légzés visszacsatolási rendszerre (loop gain) ható gyógyszerek-karbonhidráz gátlók

OSA és CSA high loop gain

- Serkenti bikarbonát kiválasztását, ami átmeneti metabolikus acidózist idéz elő. Ez a sav-bázis egyensúly eltolódás kompenzáló hiperventillációt vált ki, ami növeli az oxigénellátást és csökkenti a szén-dioxid vérszintjét (plant gain)
- Acetazolamid 37-50% AHI csökkenés NREM és REM, hasonló hatás OSA és CSA-ban
- 500mg/nap plató, efelett nem volt további AHI csökkenés (esti adag 2 órával a lefekvés előtt)
- Rövid távú kezelés (mh: ízérzészavar, paresthaesia, gyengeség, polyuria)
- Zonisamid (súlycsökkentő is) 3x100mg csökkentette placeboval szemben az AHI-t kb. 30%-kal

Megnövekedett karbonanhidráz aktivitás szinergista hatású lehet OSA –ban adott vérnyomáscsökkentők hatásának növelésében

- Magaslatti környezet exacerbálhatja vagy rosszabbíthatja a OSA-t

Centrális apnoe

Teofillin származékok (aminophyllin/teophyllin): légzési drive serkentése, CSA-ban bizonyítottan javíthat.

Acetazolamid: hypercapnia/kemoreflex moduláción keresztül a centrális apnoék és magassági alvászavarok kezelésében használatos

Ópiát-indukálta légzészavar: naloxon, buprenorfin-módosítás, egyedi terápiás próbálkozások.

OSA kiegészítő kezelések

Rezduális
aluszékonyosság:
Modafinil,
Solriamfetol
(USA) AASM

Cirkadián zavar:
melatonin

Összegzés

Gyógyszeres terápia jelenleg speciális esetekben vagy kiegészítő terápiaként javasolt az alvásfüggő légzőszavarokban.

OSA endo és fenotípus meghatározása, társbetegségek ismerete egyénre szabottá teheti ezt a kiegészítést

Előtérbe kerültek a kombinációs készítmények (atomoxetin + oxybutynin, tirzepatide)

CSA és ritka formák: refrakter esetekben a gyógyszeres megoldásoké lehet a vezető szerep

Jelentős számú folyamatban levő alap és gyógyszerkutatás

The painting 'Four Trees' by Egon Schiele depicts a landscape with four trees in the foreground, their dark trunks and dense, reddish-brown foliage standing out against a background of rolling hills and a sky filled with horizontal bands of yellow, orange, and blue. The style is characteristic of Schiele's expressionist work, with visible brushstrokes and a vibrant, somewhat somber color palette. A large, semi-transparent watermark 'MAI 25' is overlaid diagonally across the center of the image.

Köszönöm a megtisztelő
figyelmet!