

失眠治疗新药物双重食欲素受体拮抗剂 daridorexant 最新研究进展

李馨如, 盛丹丹, 刘 婧, 刘卫平

(中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 410008)

[摘要] 治疗失眠障碍的药物种类繁多,然而当前市场上的失眠药物并不能完全满足临床需求。作为新型治疗失眠障碍的药物,双重食欲素受体拮抗剂(DORAs)与传统促眠药物有着不同的作用机制,它可以通过拮抗食欲素受体兴奋传导通路,选择性地影响大脑的睡眠/觉醒机制,能够避免常见传统促眠药物的一系列不良反应,并可有效改善睡眠障碍,在老年患者及青少年神经发育障碍患者中的失眠治疗效果均可观。最新研发的双重食欲素受体拮抗剂达利雷生(daridorexant)在全球已经开展了一系列临床研究,数据显示不仅可以改善失眠障碍患者的夜间失眠症状和日间功能,且安全性和耐受性良好。本综述将对双重食欲素受体拮抗剂 daridorexant 的疗效、安全性以及各个研究阶段的临床数据进行总结。

[关键词] 失眠;睡眠障碍;双重食欲素受体拮抗剂;达利雷生;药理学

[中图分类号] R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2531-04

The latest research progress of daridorexant, a dual orexin receptor antagonist for insomnia

LI Xin-ru, SHENG Dan-dan, LIU Jing, LIU Wei-ping

(Department of Neurology, Xiangya Hospital Central South University, Hunan 410008 China)

[Abstract] There are many kinds of drugs for insomnia, but the current hypnotics on the market cannot fully meet the clinical needs. As a new treatment for insomnia disorder, dual orexin receptor antagonist (DORAs) has a different mechanism of action from the traditional hypnotics, it can avoid a series of common side effects of traditional hypnotics and has a good safety profile. A newly developed dual orexin receptor antagonist, daridorexant, has been studied in a number of clinical studies in global, and data shows that it improves both the sleeping disorder at night and daily functions, with good safety feature. This review comprehensively summarizes the efficacy, safety, and clinical data of the dual orexin antibody antagonist daridorexant in various clinical trials.

[Key words] insomnia; sleep disorders; dual orexin receptor antagonist; daridorexant; pharmacology

失眠障碍是一种常见的疾病,不仅影响夜间睡眠和日间功能,还对生活质量和身体健康造成不良影响。超过30%的人群表示夜间有失眠症状,约有5%~10%的人群不仅在夜间出现失眠症状,并且在日间出现与失眠相关的功能障碍^[1-5]。在治疗失眠

障碍方面,认知行为治疗失眠(CBT-I)是首选治疗方法,且从伦理角度来看是最合适的方法。CBT-I的持续应用对于治疗失眠障碍通常是有效的,但患者对这些干预措施的依从性可能较差^[6-7]。氨基丁酸(GABA)作为一种镇静剂,作用于中枢神经系统(CNS)中主要的抑制性神经递质系统,其与一些不良反应相关,如嗜睡、昏沉、头晕、共济失调、记忆障碍和幻觉^[8]。催眠药物,尤其是半衰期($t_{1/2}$)较长的药物,与摔倒和机动车事故的风险增加有关^[9]。非苯二氮类受体激动剂(BZRA)类药物(如唑吡坦和

[作者简介] 李馨如,女,硕士研究生,主要从事睡眠与癫痫研究。

E-mail: lxr9871@163.com。

[通讯作者] 刘卫平,女,硕士生导师,教授,主要从事睡眠与癫痫研究。

E-mail: liuwp@csu.edu.cn。

艾司佐匹克隆)会增加梦游和睡眠进食等复杂睡眠相关行为的风险^[10],此外,停药后可能出现反跳性失眠,并可能伴有身体和心理依赖性^[11]。本文中描述的双重食欲素受体拮抗剂(DORAs) daridorexant,对睡眠结构不产生影响。一系列临床试验证明,daridorexant对失眠障碍患者具有显著疗效,可以缩短入睡潜伏期、延长总睡眠时间(sTST)并减少入睡后觉醒情况^[12-13]。现已有DORAs在老年患者及阿尔茨海默病合并失眠患者中的应用研究,其可在无恶化影响的情况下改善老年患者整体睡眠及阿尔茨海默病患者的睡眠结构,其中daridorexant相关研究结果提示,其可显著减少患者日渐嗜睡,改善日间功能^[14]。新药daridorexant于2022年1月7日在美国获批上市,近期在日本地区递交了新药上市申请,在国内进行Ⅲ期临床试验中。近年来daridorexant越来越受到国内外研究人员的关注,其全新机制让研究者看到了失眠药物治疗的新方向。

1 药理学研究

1.1 药理机制 食欲素系统,即下视丘分泌素系统,在调节觉醒和警觉性等环节中发挥着重要的作用,同时也参与了摄食和应激处理等生理过程^[15-17]。食欲素神经元是位于下丘脑外侧的一小部分神经元,能够产生食欲素A和食欲素B这2种神经肽。这些神经元主要在觉醒期间活跃^[18],它们向促进和维持觉醒的神经元群体发送兴奋性投射。食欲素的分泌会激活食欲素1型受体(OX1R)和OX2R这2种G蛋白偶联受体,从而传递兴奋性信号。大脑中不同的促觉醒区域表达OX1R或OX2R,有些区域同时表达这2种受体^[19-21]。因此,要降低各促觉醒区域的活跃状态,就需要同时抑制这些区域的OX1R和OX2R。食欲素A在脑细胞外和脑脊液中的水平遵循昼夜节律,即在觉醒期间升高、在睡眠期间迅速下降。因此,高水平的食欲素可以抑制受试者入睡^[22-24]。总之,食欲素系统可以控制和协调各促觉醒区域的活动^[25]。daridorexant是一种强效的DORA药物,可以同时抑制这些区域的OX1R和OX2R,特异性地抑制促觉醒信号,从而对抗失眠患者大脑过度活跃的状态^[26],促进睡眠^[27-29]。

1.2 药效学及药动学(PK) daridorexant口服给药后吸收迅速,1~2 h内达到血浆峰浓度(C_{max})。daridorexant的绝对生物利用度为62%。在高达50 mg剂量范围内,daridorexant的血浆暴露量(AUC)与剂量成比例。在健康受试者中,食物不影响总暴露量。

高脂高热量用餐后,50 mg daridorexant的浓度达峰时间(t_{max})延迟1.3 h,峰值数量 C_{max} 降低16%,daridorexant的分布容积为31 L。daridorexant与血浆蛋白广泛结合(99.9%)。血液/血浆比为0.64。daridorexant在体外主要通过细胞色素P450亚型(cytochrome P450 3A4,CYP3A4)代谢(约89%),其他CYP酶不具有临床意义(各占3%以下)。daridorexant在人体的主要代谢物M1,M3或M10对其药理作用无影响。主要排泄途径为经粪便排泄(约57%),其次为尿液(约28%)。在尿液和粪便中发现少量原形药物。在Ⅱ期和Ⅲ期临床试验中,daridorexant多次给药后的PK特征显示参数与单次给药后观察到的参数相似,未观察到明显的蓄积。

临床研究亦探讨了daridorexant在肝肾损伤患者中的代谢情况。研究发现,25 mg daridorexant单次给药后,在轻度肝功能损害的受试者中游离daridorexant暴露量与健康受试者相似。在中度肝功能损害的受试者中,游离daridorexant暴露量和半衰期分别为健康受试者的1.6和2.1倍。尚未在重度肝功能损害受试者中研究daridorexant。基于这些因素,轻度肝功能损害患者无需调整剂量可服用50 mg。对中度肝功能损害受试者而言,半衰期延长导致重复给药后的预期蓄积程度增加,因此可调整剂量为25 mg。daridorexant 25 mg单次给药后,重度肾功能损害受试者中daridorexant的PK参数与健康受试者相似。基于以上结果,任何程度的肾功能损害受试者均可接受daridorexant给药,无需调整剂量。

2 临床疗效研究

daridorexant已在全球开展了一系列临床研究。其中,在3项Ⅱ期临床研究和2项全球Ⅲ期确证性临床研究(研究301,302)中评价了daridorexant的有效性。在全球确证性研究结束时,受试者可进入扩展Ⅲ期临床研究(研究303)。此外,还在日本受试者中进行了2项当地Ⅲ期临床研究。所有研究均在DSM 5[®]定义的失眠受试者中进行。第1项Ⅱ期临床研究AC-078A201(研究201)采用平行分组设计,在360例成人受试者(18~64岁)中进行,治疗持续时间为29 d。第2项Ⅱ期临床研究AC-078A202(研究202)采用5种治疗交叉设计,在58例老年受试者(65~85岁)中进行。2项研究均证实,客观参数入睡后清醒时间(WASO)和持续睡眠潜伏期(LPS)呈现出显著和有临床意义的剂量效应关系。第3项Ⅱ期临床研究ID-078A206(研究206)也显示出同样

的剂量效应关系。

在3项安慰剂对照Ⅲ期临床研究(研究301, 302和303)中评价了daridorexant的安全性。共有1 847例受试者接受了daridorexant 50 mg($n=308$), 25 mg($n=618$), 10 mg($n=306$)或安慰剂($n=615$)治疗,其中包括约40%的老年受试者(≥ 65 岁)。共计589例受试者接受了至少6个月的daridorexant治疗,其中391例[包括155例老年受试者(≥ 65 岁)]接受了至少12个月的daridorexant治疗。确证性研究的主要有效性终点为:从基线至第1个月和第3个月LPS和WASO的变化,LPS和WASO的值来自多导睡眠监测(PSG)检查获得的客观数据。次要终点是患者报告的睡眠日间评估。

daridorexant是同类产品中唯一采用专业问卷即失眠日间症状和影响问卷-日间功能专业化量表(IDSIQ)对日间功能进行评估的产品。确证性Ⅲ期临床研究301探索了第1个月和第3个月IDSIQ较基线的变化情况。研究发现相比安慰剂,服用50 mg daridorexant的患者第1个月和第3个月的日间功能(IDSIQ嗜睡维度评分)较基线改善明显^[16]。

研究ID-078A301将930例受试者随机分配至daridorexant 50 mg($n=310$), 25 mg($n=310$)或安慰剂($n=310$)组;在研究301中,50和25 mg剂量组在第1个月和第3个月的WASO和LPS改善均具有统计学意义,50 mg剂量组的效应明显高于25 mg剂量组。观察到sTST相对于基线的平均改善(增加)。25和50 mg剂量组的增幅大于安慰剂组,且在第1个月和第3个月时,50和25 mg剂量组的增幅均具有统计学意义。50 mg剂量组的效应大幅高于25 mg剂量组。

同时在老年人的研究中,纳入的58例老年患者中女性占67%、年龄中位数为69岁(65~85岁)。从基线到给药后d1和d2,入睡后清醒时间和持续睡眠潜伏期在10~50 mg剂量范围呈剂量依赖性降低(多重比较程序建模, $P<0.0001$ 和 $P=0.004$)。且daridorexant在老年人群中安全性和耐受性良好^[30]。

3 安全性研究

在全球确证性Ⅲ期临床研究301和302的双盲治疗期间,最常报告的不良事件(AE,至少2%的受试者报告,并且与安慰剂的差异 $>1\%$)为头痛。其他AE为疲劳、头晕、恶心和嗜睡,任何治疗组中发生频率均未 $>4\%$ 。跌倒并不常见,daridorexant组的报告频率并不高于安慰剂组。大多数AE的严重

程度为轻度至中度。未观察到AE发生频率或严重程度存在剂量关系的证据。值得注意的是,老年受试者(≥ 65 岁)中的安全性特征与年轻受试者一致。长达12个月的长期扩展研究303中,双盲治疗期间AE的总体发生频率与3个月确证性研究一致,未观察到新的安全性风险。双盲期间,daridorexant治疗组和安慰剂组之间大多数AE的受试者百分比相当^[31]。

Ⅲ期确证性临床研究通过苯二氮革类药物戒断症状问卷和单盲安慰剂导出期的AE报告评估了daridorexant 10,25和50 mg停药后的戒断效应。在失眠受试者的daridorexant临床试验中,停药后无戒断症状的证据,表明daridorexant不会产生生理依赖性。研究301和研究302在3个月daridorexant治疗后的安慰剂导出期内评估了发生反跳性失眠的可能性,具体评估指标是安慰剂导出期时LPS,WASO和sTST较基线的变化。在研究303中,基于sTST从基线至安慰剂导出期的变化评估了反跳性失眠的可能性。在3项研究中,治疗终止后未观察到反跳性失眠的体征。

4 展望

综合一系列的临床研究数据,daridorexant拥有新的作用机制,其在有效性和安全性方面较传统促眠药物显示出明显的优势。此外,由于它不仅能改善夜间失眠症状和日间功能,而且长期使用的安全性和耐受性良好,使得它非常适合用于慢性失眠障碍患者的长期治疗。daridorexant将成为失眠障碍患者的有效治疗药物,为患者带来更多选择和益处,迎来失眠药物治疗的新时代。

[参 考 文 献]

- [1] NIH. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults[J]. *NIH Consens State Sci Statements*, 2005, 22(2): 1-30.
- [2] ROTH T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences[J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3(Suppl 5): S7-S10.
- [3] SCHLACK R, HAPKE U, MASKE U, et al. Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)[J]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013, 56(5-6): 740-748.
- [4] KERKHOF GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands[J]. *Sleep Med*, 2017, 30: 229-239.
- [5] UHLIG BL, SAND T, ØDEGÅRD SS, et al. Prevalence and associated factors of DSM-V insomnia in Norway: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT 3)[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(6): 708-713.
- [6] TRAUER JM, QIAN MY, DOYLE JS, et al. Cognitive behavior-

- al therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(3): 191–204.
- [7] ONG JC, KUO TF, MANBER R. Who is at risk for dropout from group cognitive-behavior therapy for insomnia? [J]. *J Psychosom Res*, 2008, 64(4): 419–425.
- [8] TONER LC, TSAMBIRAS BM, CATALANO G, et al. Central nervous system side effects associated with zolpidem treatment [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2000, 23(1): 54–58.
- [9] VERMEEREN A. Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications[J]. *CNS Drugs*, 2004, 18(5): 297–328.
- [10] DOLDER CR, NELSON MH. Hypnotic-induced complex behaviours: incidence, mechanisms and management[J]. *CNS Drugs*, 2008, 22(12): 1021–1036.
- [11] WILSON SJ, NUTT DJ, ALFORD C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders[J]. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(11): 1577–1601.
- [12] WINROW CJ, RENGER JJ. Discovery and development of orexin receptor antagonists as therapeutics for insomnia[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(2): 283–293.
- [13] 陈本川. 治疗睡眠障碍新药: 盐酸达利雷生(daridorexant hydrochloride)[J]. *医药导报*, 2022, 41(9): 1401–1406, 10001.
- [14] 刘晓盈, 倪文骐. 食欲素受体拮抗剂治疗失眠的研究进展[J]. *中国临床保健杂志*, 2023, 26(1): 140–144.
- [15] DE LECEA L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms[J]. *Prog Brain Res*, 2012, 198: 15–24.
- [16] SAKURAI T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(3): 171–181.
- [17] SCAMMELL TE, ARRIGONI E, LIPTON JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep[J]. *Neuron*, 2017, 93(4): 747–765.
- [18] LEE MG, HASSANI OK, JONES BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(28): 6716–6720.
- [19] EGGERMANN E, SERAFIN M, BAYER L, et al. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones[J]. *Neuroscience*, 2001, 108(2): 177–181.
- [20] LIU RJ, VAN DEN POL AN, AGHAJANIAN GK. Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(21): 9453–9464.
- [21] YAMANAKA A, TSUJINO N, FUNAHASHI H, et al. Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(4): 1237–1245.
- [22] GOTTER AL, WINROW CJ, BRUNNER J, et al. The duration of sleep promoting efficacy by dual orexin receptor antagonists is dependent upon receptor occupancy threshold[J]. *BMC Neurosci*, 2013, 14: 90.
- [23] MODIRROUSTA M, MAINVILLE L, JONES BE. Orexin and MCH neurons express c-Fos differently after sleep deprivation vs. recovery and bear different adrenergic receptors[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(10): 2807–2816.
- [24] ZEITZER JM, BUCKMASTER CL, PARKER KJ, et al. Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(8): 3555–3560.
- [25] 胡金, 韦姗姗, 邱祥玉, 等. 代谢组学在失眠症及其中医药干预研究中的应用进展[J]. *世界中医药*, 2023, 18(17): 2548–2555.
- [26] 王咏懿, 黄璐, 江程. 治疗成人失眠症的双重食欲素受体拮抗剂 daridorexant[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(7): 657–661.
- [27] BLACK J, PILLAR G, HEDNER J, et al. Efficacy and safety of almorexant in adult chronic insomnia: a randomized placebo-controlled trial with an active reference[J]. *Sleep Med*, 2017, 36: 86–94.
- [28] ROTH T, BLACK J, CLUYDTS R, et al. Dual orexin receptor antagonist, almorexant, in elderly patients with primary insomnia: a randomized, controlled study[J]. *Sleep*, 2017, 40(2): 1–8.
- [29] HOEVER P, DORFFNER G, BENEŠ H, et al. Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(6): 975–985.
- [30] ZAMMIT G, DAUVILLIERS Y, PAIN S, et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder [J]. *Neurology*, 2020, 94(21): e2222–e2232.
- [31] KUNZ D, DAUVILLIERS Y, BENES H, et al. Long-term safety and tolerability of daridorexant in patients with insomnia disorder [J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(1): 93–106.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023-12-23