



آنتاگونیست های اورکسین و درمان اختلالات خواب

دکتر لیلا صفائیان، محمد مظاهری

۱. گروه فارماکولوژی و سم شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲. مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه

نورون های اورکسینرژیک و همچنین گیرنده های آن، به طور گسترده ای در مناطق مختلف سیستم عصبی مرکزی (CNS) و همچنین در سیستم محیطی توزیع شده اند. از این رو، اورکسین در کنترل بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک، از جمله کنترل رفتار تغذیه ای و مصرف غذا و متعاقبا تنظیم هموستاز انرژی، حفظ هوشیاری، رفتارهای عاطفی، افسردگی و اضطراب، سیستم پاداش و اعتیاد، تنظیم سیستم عصبی خودکار و حالت های خواب یا بیداری در پستانداران نقش دارد. در بخش محیطی، اورکسین تأثیراتی بر حس درد، متابولیسم و فیزیولوژی قلبی عروقی دارد که این آثار ممکن است نتیجه ثانویه نقش های مرکزی آن باشد یا نباشد.

نورون های اورکسینرژیک به ویژه به مناطقی

اورکسین (Orexin) که همچنین با نام هیپوکرتین (Hypocretin) نیز شناخته می شود، یک نوروپپتید تحریکی است که توسط هیپوتالاموس ترشح می شود. این نوروپپتید به دو ایزوپپتید اورکسین A (OXA) و اورکسین B (OXB) تقسیم بندی می گردد که از یک پیش ساز مشترک توسط نورون های هیپوتالاموس مشتق می شوند. اورکسین در ابتدا در مغز موش به عنوان یک لیگاند درونزا برای یک گیرنده جفت شونده با پروتئین G شناسایی شد. در پستانداران، اورکسین به دو گیرنده اورکسین 1 (OX1) و گیرنده اورکسین 2 (OX2) متصل می گردد.

تخمین زده می شود که حدود ۵۰,۰۰۰ تا ۸۰,۰۰۰ نورون در مغز انسان اورکسین را بیان می کنند.

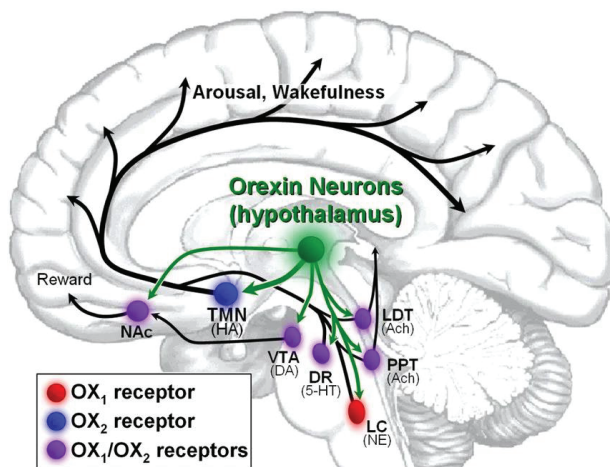
پیشین، باعث تحریک بیداری و کاهش خواب NREM (Non-Rapid Eye Movement) می شود. خواب NREM شامل مراحل اولیه خواب (سبک تا عمیق) است که در آن چشم‌ها حرکت سریعی ندارند و فعالیت مغز آرام‌تر از حالت بیداری است. نورون‌های اورکسین همچنین به طور متراکم به ناحیه نورون‌های نورآدرنژیک لوکوس سروئوس انتشار یافته و فعالیت آنها را تنظیم می‌کند. نورون‌های نورآدرنژیک در طول بیداری با بالاترین فرکانس و در طول خواب NREM با فرکانس پایین تر برانگیخته می‌شوند و اورکسین با تأثیر بر نورون‌های نورآدرنژیک به طور غیرمستقیم، بیداری را کنترل می‌کند. علاوه بر این، اورکسین با تحریک سایر نواحی مغز، مانند هسته توبرومامیلیاری هیستامینرژیک، هسته رافه سروتونرژیک و ناحیه تگمنتوم شکمی دوپامینرژیک، میزان برانگیخته شدن نورون‌ها را افزایش داده و بیداری را طولانی‌تر می‌کند. سیستم اورکسین در فعالیت خود ریتم شبانه‌روزی (circadian) نشان می‌دهد، به طوری که در هنگام بیداری فعالیت بالایی دارد و در هنگام خواب یا شب فعالیتش کم یا بدون فعالیت است.

تحقیقات نشان می‌دهند که هر دو نوع گیرنده OX1 و OX2 برای حفظ بیداری ضروری هستند، اگرچه نقش OX2 مهم‌تر است. درک نقش سیستم اورکسین در چرخه خواب و بیداری توانسته به توسعه بالینی داروهایی برای درمان اختلالات خواب کمک کند. آگونیست‌های OX2 می‌توانند در درمان نارکولپسی مفید باشند. برعکس،

از مغز مانند لوکوس سروئوس و هسته سروتونرژیک رافه که در تنظیم ریتم شبانه روزی بدن و کنترل بیداری اهمیت زیادی دارند، پیام‌های تحریکی می‌فرستند. آسیب به این نورون‌ها و کمبود اورکسین را عامل ایجاد نارکولپسی یا حمله خواب می‌دانند. نقش اورکسین در تنظیم حالت‌های خواب یا بیداری در پستانداران به طور مفصل در بسیاری از مقالات مروری مورد بحث قرار گرفته است و یافته‌ها به وضوح نشان می‌دهند که اورکسین نقش مهمی در حفظ بیداری طولانی و پایدار در پستانداران دارد. به همین جهت آنتاگونیست های اورکسین به عنوان اهداف قابل توجهی برای درمان بیخوابی و اختلالات خواب مورد بررسی قرار گرفته اند. علاوه بر این، نورون‌های اورکسینرژیک به مناطق دیگر CNS از جمله مغز پیشین قاعده‌ای (Basal forebrain)، ناحیه بویایی، هسته استریا ترمیناليس نیز انتشار می‌یابند که نشان می‌دهد اورکسین عملکردهای دیگری فراتر از کنترل بیداری دارد. با توجه به عملکردهای فیزیولوژیک متعدد اورکسین در بسیاری از سیستم‌های بدن، این نوروپپتید به عنوان یک هدف جدید برای درمان پرخوری عصبی، بی‌اشتهایی عصبی، بی‌حالی، اضطراب، افسردگی و آلزایمر نیز مورد توجه محققان در دنیا قرار گرفته است (۱).

نقش اورکسین در حفظ هوشیاری و بیداری

مطالعات نوروآناتومیک، انتشار گسترده نورون‌های حاوی اورکسین را به نواحی کلیدی مغز که در تنظیم چرخه خواب و بیداری نقش دارند، نشان می‌دهند (شکل ۱). اورکسین قشر مغز را فعال می‌کند و با تحریک نورون‌های کولینرژیک در مغز



شکل ۱- سیستم اورکسین و نقش آن در هوشیاری و بیداری

neurons; LC: Locus coeruleus noradrenergic (HT-5) DR: Dorsal raphe serotonergic (NE) neurons; LDT: Laterodorsal tegmental nucleus cholinergic (Ach) neurons; NAc: nucleus accumbens neurons; PPT: Pedunculopontine tegmentum cholinergic (Ach) neurons; TMN: Tuberomammillary nucleus histaminergic (HA) neurons; VTA: Ventral tegmental area dopaminergic (DA) neurons

نام تجاری Belsomra به فروش می‌رسد و انحصار فروش آن توسط ایالات متحده در ژانویه ۲۰۲۳ به پایان رسیده است. سوورکسانت به طور خاص برای درمان انواعی از بیخوابی که در آنها مشکلات شروع و یا حفظ خواب وجود دارند، تجویز می‌شود و موجب خواب رفتن سریعتر، خواب طولانی‌تر، بیدار شدن کمتر در طول نیمه شب و داشتن خواب با کیفیت می‌شود. این دارو به مانند دیگر آنتاگونیست‌های اورکسین اثر بخشی متوسط

از آنتاگونیست‌های OX2 برای شروع و طولانی کردن خواب استفاده می‌شود (۲).

آنتاگونیست‌های اورکسین

سوورکسانت (Suvorexant)

سوورکسانت به عنوان اولین آنتاگونیست اورکسین، در سال ۲۰۱۴ از سوی FDA برای درمان بیخوابی مورد تایید قرار گرفت. این دارو با

سوورکسانت شامل خواب‌آلودگی و رخوت در طول روز، سردرد، سرگیجه، رویاهای غیرطبیعی، خشکی دهان و اختلال در توانایی رانندگی در روز پس از مصرف دارو است. به ندرت عوارضی مانند فلج خواب (Sleep Paralysis)، توهّمات ناشی از خواب، رفتارهای پیچیده هنگام خواب مثل راه رفتن حین خواب و افکار خودکشی ممکن است اتفاق افتد. به نظر نمی‌رسد تحمل به دارو، وابستگی، علایم قطع مصرف و بازگشت اثرات به دنبال قطع تجویز این دارو اتفاق بیفتد. با این حال، سوورکسانت در ایالات متحده یک داروی تحت کنترل است چرا که ممکن است پتانسیل کمی برای سوءمصرف داشته باشد.

سوورکسانت در افراد مبتلا به نارسایی شدید کبدی مورد مطالعه قرار نگرفته است و در این افراد توصیه نمی‌شود. همچنین در افرادی که سابقه سوءمصرف مواد مخدر یا الکل و یا سابقه افسردگی یا خودکشی دارند، باید با احتیاط مصرف گردد. این دارو در مطالعات حیوانی، اثرات تراتوژنیک داشته و فقط در صورتی باید در زنان باردار و شیرده استفاده شود که فواید بالقوه آن، احتمال آسیب به نوزاد را توجیه کند.

در حال حاضر سوورکسانت برای درمان هذیان در دست بررسی است و از اکتبر ۲۰۲۱، در فاز سوم کارآزمایی بالینی برای این منظور قرار دارد (۴). یک کارآزمایی بالینی فاز چهارم از سوورکسانت به عنوان داروی کمکی در درمان افسردگی در افراد مبتلا به اختلال افسردگی اساسی و بینجویی از

و کمتر از بنزودیازپین‌ها و داروهای Z (از قبیل زولپیدم) دارد، اما برخلاف آنها ساختار خواب را مختل نکرده و خواب آرام‌تری را فراهم می‌کند. سوورکسانت آنتاگونیست دوگانه گیرنده‌های اورکسین است و به طور انتخابی بر هردو نوع گیرنده OX1 و OX2 اثر می‌کند و برخلاف بنزودیازپین‌ها و داروهای Z با گیرنده‌های GABA واکنشی نمی‌دهد. تمایل اتصال آن به گیرنده‌های OX1 و OX2 به ترتیب ۰/۵۵ و ۰/۳۵ نانومولار بوده و تمایل مشابهی را برای اتصال به هر دو گیرنده نشان می‌دهد.

سوورکسانت در دوزهای ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ میلی گرم به شکل قرص‌های با پوشش لایه نازک (Film-coated) به صورت خوراکی به مصرف می‌رسد. زمان به اوج رسیدن اثر این دارو حدود ۲ تا ۳ ساعت و نیمه عمر حذف آن ۱۲ ساعت است. مصرف دارو همراه با غذا، زمان رسیدن به اوج غلظت را حدود ۱/۵ ساعت به تأخیر می‌اندازد. سوورکسانت اتصال بالایی به پروتئین‌های پلاسما دارد (۹۹/۵ درصد) و از طریق متابولیسم کبدی از طریق سیتوکروم CYP3A4 از بدن حذف می‌شود. متابولیت‌ها عمدتاً از طریق مدفوع (۶۶ درصد) و به میزان کمتر از طریق ادرار (۲۳ درصد) دفع می‌شوند. مهارکننده‌های CYP3A4 می‌توانند مواجهه با سوورکسانت را افزایش دهند در حالی که القاکننده‌های آن مواجهه با سوورکسانت را کاهش می‌دهند (۳). آنتاگونیست گیرنده‌های اورکسین ممکن است علایم نارکولپسی را به وجود آورند. عوارض جانبی

CYP3A4 متابولیزه می‌شود و عمدتاً از طریق مدفوع (۵۷ درصد) و سپس از طریق ادرار (۲۸ درصد) دفع می‌شود.

به طور کلی، ممکن است پس از مصرف این دارو سردرد، خستگی، سرگیجه و حالت تهوع رخ دهد. در برخی مطالعات اختلال رانندگی در صبح پس از مصرف این دارو گزارش شده است. از دست دادن اثربخشی تقویت خواب به سرعت پس از قطع داروی داریدورکسانت رخ می‌دهد. نتایج مطالعات نشان می‌دهند که داریدورکسانت علائم ترک یا وابستگی پس از قطع مصرف ایجاد نکرده و به طور معمول آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین با بیخوابی برگشتی مرتبط نیستند. اگرچه تحقیقات پیش بالینی پیشنهاد کرده‌اند که آنتاگونیست‌های اورکسین ممکن است اشتها را کاهش دهند، داریدورکسانت و سایر آنتاگونیست‌های اورکسین در آزمایشات دقیق بالینی با کاهش وزن همراه نبوده‌اند (۸).

۳. لمبورکسانت (Lemborexant)

این دارو که با نام تجاری Dayvigo به فروش می‌رسد، از دیگر آنتاگونیست‌های اورکسین است که در سال ۲۰۱۹ در ایالات متحده مورد تایید قرار گرفت. موارد مصرف آن مانند دو داروی قبلی است. ارزیابی‌ها نشان می‌دهند که لمبورکسانت در میان داروهایی که برای درمان بیخوابی مورد استفاده قرار می‌گیرند، از نظر اثر بخشی و پذیرش بیماران از مقبولیت بالاتری برخوردار می‌باشد. در مقایسه

سال ۲۰۱۹ در حال انجام است (۵). سوورکسانت و سایر تعدیل‌کننده‌های گیرنده اورکسین برای استفاده احتمالی در پیشگیری از بیماری آلزایمر و نیز بهبود اختلالات خواب و پارامترهای متابولیک در بیماران دیابتی مورد توجه هستند (۶، ۷).

۲. داریدورکسانت (Daridorexant)

این دارو با نام تجاری Quviviq به فروش می‌رسد و از سال ۲۰۲۲ در آمریکا و اروپا در دسترس عموم قرار گرفت. داریدورکسانت اولین آنتاگونیست اورکسین است که در اروپا وارد بازار دارویی شده است. این دارو از بسیاری جهات شبیه به سوورکسانت عمل می‌کند، اما نیمه عمر آن نسبتاً کوتاه و حدود ۸ ساعته بوده و زمان به اوج رسیدن اثر آن حدود ۱ تا ۲ ساعت می‌باشد. علاوه بر درمان بیخوابی، این دارو اثرات مشخصی در بهبود اختلال در خواب مداوم و افزایش زمان کلی خواب داشته است.

داریدورکسانت نیز یک آنتاگونیست دوگانه‌ی اورکسین می‌باشد و بر هر دو نوع گیرنده این نوروپپتید اثر می‌کند. تمایل اتصال این آنتاگونیست برای OX1 و OX2 به ترتیب ۰/۴۷ و ۰/۹۳ نانومولار و دارای اثرات تقریباً برابری روی هر دو گیرنده است.

این دارو به صورت قرص‌های ۲۵ و ۵۰ میلی گرمی و به صورت نمک هیدروکلراید موجود می‌باشد. اتصال آن به پروتئین‌های پلاسما ۹۹/۷ درصد است. داریدورکسانت به طور گسترده توسط

طریق ادرار (۲۹ درصد) دفع می شود. همانند دو دارو قبلی آنتاگونیست دوگانه گیرنده های اورکسین است اما نسبت به آن ها با سرعت بیشتری به گیرنده ها متصل شده و با سرعت بیشتری نیز از گیرنده ها جدا می شود. به همین جهت طول مدت عمل کمتری نسبت به دارو های ذکر شده دارد.

لمبورکسانت ممکن است باعث خواب آلودگی، سستی، خستگی و رویاهای غیرعادی شود. همچنین به ندرت ممکن است باعث فلج خواب و توهم گردد (۹).

از فوریه ۲۰۲۲، این دارو در فاز ۲ کارآزمایی بالینی برای اختلالات ریتم شبانه روزی خواب و در فاز ۱ کارآزمایی برای آپنه خواب و بیماری انسدادی مزمن ریه قرار دارد (۱۱، ۱۰).

با بنزودیازپین ها، خطر کمی برای ایجاد تحمل و وابستگی دارد. همچنین حافظه و تمرکز افراد در صبح پس از مصرف این دارو کمتر دستخوش کاهش قرار گرفته است.

لمبورکسانت به صورت قرص های با پوشش لایه نازک خوراکی در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرمی عرضه می شود. نیمه عمر موثر آن ۱۷ تا ۱۹ ساعت و نیمه عمر نهایی حذف آن ۵۵ ساعت است و ۱ تا ۳ ساعت طول می کشد تا به اوج اثر برسد. مصرف وعده غذایی پرچرب و پرکالری، زمان رسیدن به اوج سطح خونی دارو را ۲ ساعت به تأخیر می اندازد. اتصال آن به پروتئین های پلاسما در شرایط آزمایشگاهی ۹۴ درصد است. لمبورکسانت عمدتاً توسط CYP3A4 و به میزان کمتر توسط CYP3A5 متابولیزه می شود. این دارو از طریق مدفوع (۵۷ درصد) و به میزان کمتر از

منابع:

1. Xia L. Liu HY. Wang BY. Lin HN. Wang MC. Ren JX. A review of physiological functions of orexin: From instinctive responses to subjective cognition. *Medicine* (26)102;2023: e34206.
2. Gotter AL. Webber AL. Coleman PJ. Renger JJ. Winrow CJ. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVI. Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. *Pharmacol Rev* 420-389;(3)64;2012.
3. Patel KV. Aspesi AV. Evoy KE. Suvorexant: a dual orexin receptor antagonist for the treatment of sleep onset and sleep maintenance insomnia. *Annal Pharmacother* 483-477;(4)49;2015.
4. Hatta K. Kishi Y. Wada K. Takeuchi T. Taira T. Uemura K. Suvorexant for reduction of delirium in older adults after hospitalization: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* (8)7;2024:e2427691.
5. Meshkat S. Kwan AT. Le GH. Wong S. Teopiz KM. Wang L. Efficacy of orexin antagonists for the management of major depressive disorder: a systematic review of randomized clinical trials. *J Affect Disord* ;2025 419-372:409.

6. Lucey BP. Liu H. Toedebusch CD. Freund D. Redrick T. Chahin SL. Suvorexant acutely decreases tau phosphorylation and A β in the human CNS. *Annal Neurol* 40-27:(1)94;2023.
7. Yoshikawa F. Shigiyama F. Ando Y. Miyagi M. Uchino H. Hirose T. Kumashiro N. Chronotherapeutic efficacy of suvorexant on sleep quality and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes and insomnia. *Diabetes Res Clin Pract* 169:108412 ;2020.
8. Saud Albadrani M. Fadlalmola HA. Elhusein AM. Abobaker RM. Merghani MM. Gomaa SM. Safety and efficacy of daridorexant in the treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 65-57:(1)38;2023.
9. Lalovic B. Majid O. Aluri J. Landry I. Moline M. Hussein Z. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses for the most frequent adverse events following treatment with lemborexant, an orexin receptor antagonist, in subjects with insomnia disorder. *J Clin Pharmacol* 1654-1642:(12)60;2020.
10. Naito K. Iwamoto K. Miyata S. Okada I. Kawai K. Fujimoto A. Effect of lemborexant on sleep-wake state discrepancy in participants with insomnia disorder. *Psychopharmacology* 143-133:(1)243;2026.
11. Cheng JY. Lorch D. Hall N. Moline M. Respiratory safety of lemborexant in adult and elderly subjects with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Sleep Res* (2)34;2025: e14334.