

Nová farmaka v léčbě nespavosti

MUDr. Jozef Višňovský, MUDr. Jakub Vaněk

Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc

Poruchy spánku patří k nejčastějším důvodům, proč pacienti vyhledávají praktické lékaře či psychiatry. Roční prevalence insomnie u dospělé populace se odhaduje až na 40 %. Poruchy spánku se mohou vyskytovat izolovaně nebo v kombinaci s jiným základním onemocněním. Nefarmakologické opatření a postupy, jakkoliv jsou nedílnou součástí terapie nespavosti, nejsou pacienty ani lékaři, vždy preferovány. Farmakoterapie poruch spánku zahrnuje širokou plejádu psychofarmak. Spánková medicína a její výzkum se neustále vyvíjí, což přináší i nová farmaka. Cílem článku je přinést stručný přehled základních vlastností a použití nových preparátů v léčbě nespavosti. Jmenovitě jsou v článku zastoupeni agonisté melatoninových receptorů a duální antagonisté orexinových receptorů. I když tyto léky jsou v praxi stále používány spíše okrajově, mají v terapii poruch spánku své pevné místo a při správné indikaci mohou pacientům přinést značný benefit v podobě kvalitního spánku.

Klíčová slova: farmakoterapie, spánek, nespavost, melatonin, orexin, insomnie.

New pharmaceuticals in the treatment of insomnia

Sleep disorders are among the most common reasons why patients seek general practitioners or psychiatrists. The annual prevalence of insomnia in the adult population is estimated at up to 40%. Sleep disorders can occur in isolation or in combination with another underlying disorder. Non-pharmacological measures and procedures, even though they are an integral part of insomnia therapy, are not always preferred by patients and even doctors. Pharmacotherapy of sleep disorders includes a wide spectrum of drugs. Sleep medicine and its research are constantly evolving, which also brings new pharmaceuticals. The aim of the article is to provide a brief overview of the basic properties and use of new drugs in the treatment of insomnia. Namely, melatonin receptor agonists and dual orexin receptor antagonists are represented in the article. Even though these drugs are still used marginally in practice, they have a their place in the therapy of sleep disorders. When indicated correctly, they can bring significant benefits to patients in the form of quality sleep.

Key words: pharmacotherapy, sleep, insomnia, melatonin, orexin, insomnia.

Úvod

Poruchy spánku patří dlouhodobě k nejčastějším obtížím pacientů v primární péči i v ambulanci psychiatra. Kvalifikované odborné odhady udávají prevalenci insomnie až 40 % za kalendářní rok (1). Přechnou epizodu nespavosti tedy zažije skoro polovina populace. Déletrvající nespavost diagnostikovaná pomocí dotazníků v epidemiologických studiích pak trápí až 15 % populace a přibližně 10 % pacientů v primární péči má problém se spánkem jako primární obtíž nebo komorbiditu (1).

Léčba insomnie a poruch spánku obecně má své doporučené postupy a měla by být v prvé řadě stupňovitá od méně zatěžujících až po více invazivní intervence (2). Konkrétně v léčbě nespavosti mají nefarmakologické intervence dlouhodobě efektivitu srovnatelnou s farmaky (3). Část pacientů je ovšem zpravidla odkázána na psychofarmaka. Léky ovlivňující spánek patří k nejstarším psychofarmakům vůbec a přírodní substance na podporu spánku zná lidstvo již od dob prvních starověkých škol lékařství (4). Přesto dodnes chybí ideální hypnotikum, které by na-

plnilo všechny potřeby a minimalizovalo rizika. Pozitivní zprávou je, že spánková medicína je dynamicky rozvíjející se obor, a i zde se zkoumají a do praxe uvádějí nová léčiva. Jejich přehled je uveden dále v textu a zahrnuje i léky, které nejsou a pravděpodobně nebudou na českém trhu k dostání. V případě léků u nás nedostupných byla žádost o registraci u evropské léčkové agentury stažena buď z důvodů výhrad léčkové autority k účinnosti preparátu anebo firmy o registraci pro evropský trh ani primárně neusilovali. Je však vhodné je alespoň přehledově zmínit,

neboť je naopak pravděpodobné, že budoucí léky mohou být deriváty těchto molekul a budou některé farmakologické vlastnosti sdílet.

Agonisté melatoninových receptorů

Neurotransmitter melatonin a jeho receptory jsou v centru zájmu výzkumu léčby nespavosti v posledních dvou dekadách. Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamin) je hormon, syntetizovaný a vylučovaný epifýzou s nejnižšími hladinami v průběhu dne a nejvyššími na počátku spánkového procesu (5). Jeho uvolňování je koordinováno v sítnici v návaznosti na cirkadiální rytmy a množství světla dopadajícího na specifické fotoreceptory (5). Tyto fotoreceptory pak předávají informace o intenzitě světla dopadajících na sítnici přímými nervovými spoji do jádra nucleus suprachiasmaticus (SCN), které kontroluje produkci melatoninu (5). Melatonin samotný aktivuje 2 receptory, spřažené s G proteinem – MT1 a MT2 s pozitivním efektem na spánek, cirkadiální rytmus, poruchy nálad, paměť, učení a mnoho dalších modalit včetně studiemi prokázánoho protektivního efektu na riziko rozvoje zhoubného bujení (5). Mezi v praxi používané zástupce agonistů melatoninových receptorů patří: melatonin s prodlouženým účinkem (MPR), agomelatin, ramelteon a tasimelteon.

MPR je prvním agonistou melatoninových receptorů registrovaným v Evropské unii (2007). V ČR je melatonin jako léčivo schválené Státním ústavem pro kontrolu léčiv ve formě preparátů Circadin® a Melatonin Vitabalans®. MPR je indikován k léčbě primární nespavosti charakterizované zhoršenou kvalitou spánku u pacientů ve věku 55 let a více (6). Od roku 2018 je k dispozici také preparát Slenyto®, s úhradou pro léčbu insomnie u dětí a dospívajících ve věku od 2–18 let s poruchou autistického spektra a/nebo se syndromem Smithové-Magenisové, u kterých nejsou dostatečně účinná opatření spánkové hygieny.

MPR je navržen tak, aby napodoboval vzo-rec vylučování endogenního melatoninu tím, že se uvolňuje postupně po dobu 8–10 hodin. Absorpce MPR je téměř úplná a s věkem klesá až o 50 %. Po perorálním podání je absorpce ovlivněna jídlem, které ji oddaluje ze 45 min až na 3 hodiny (6). Biologická dostupnost dosahuje 15 % vzhledem k vysokému first-pass

efektu játry (CYP1A2). Eliminován je hlavně močí (60–70 %) jakožto biologicky inaktivní metabolit 6-sulfatoxymelatonin (6). MPR v studiích opakovaně prokázal efekt na zlepšení kvality spánku, zkrácení spánkové latence a pozitivní vliv na ranní bdělost u pacientů starších 55 let. Studie srovnávající bezpečnost MPR v porovnání s placebem neprokázala žádný negativní efekt na paměť nebo noční posturální nestabilitu (6).

Ve studiích nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy, bolesti zad, závratě, artralgie, nazofaryngitida, ospalost, podrážděnost, abnormální sny, zácpa, sucho v ústech, pocení, slabost a zvýšení tělesné hmotnosti. Všechny nežádoucí účinky se však vyskytovaly u méně než 1 % pacientů, a ne častěji než u placebo (6). Po vysazení nedochází k rebound insomni ani k syndromu z odnětí. MPR může vyvolávat ospalost po dobu 4–5 hodin po požití, a proto by po tuto dobu pacient neměl řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat těžké stroje (6).

Dalším lékem působícím na melatoninové receptory je agomelatin. Agomelatin je syntetický analog melatoninu ze skupiny antidepresiv označované jako MASSA (melatonin agonist and selective serotonin antagonist) (7). Kromě agonistického působení na melatoninových receptorech (s vyšší afinitou na podtyp MT1) působí agomelatin také antagonisticky na serotoninovém receptoru 5-HT2C. Agomelatin je v ČR indikován při léčbě depresivní poruchy u dospělých (8). Po požití je agomelatin rychle absorbován bez ohledu na příjem potravy. Nejvyšší plazmatické hladiny jsou dosaženy za 1–2 hodiny. U agomelatinu je vysoká vazba na proteiny (až 95 %) a je metabolizován játry, především přes CYP1A2. Neaktivní metabolity jsou vylučovány především močí (80 %) (9).

Agomelatin je v Evropské unii registrován pro léčbu deprese od roku 2009. U pacientů s depresí byl podobně účinný jako paroxetin, sertralin, venlafaxin či fluoxetin, s nižší frekvencí relapsů (23,9 %) než placebo (50 %) (10, 11). Při léčbě depresivních pacientů vedla terapie agomelatinem ke zlepšení kvality spánku a snížení počtu probuzení (12). V terapeutickém dávkování neměl agomelatin u zdravých dobrovolníků vliv na bdělost a paměť v průběhu následujícího dne a bylo pozorováno méně sexuálních nežádoucích účinků v porovnání s některými jinými antidepresivy (13). U agomelatinu je potřeba dát pozor na riziko zvýšení hladin jaterních

transamináz. Před zahájením léčby by měly být provedeny testy jaterních funkcí s následnou pravidelnou monitorací během léčby (14).

Dalším selektivním agonistou melatoninových MT1 a MT2 receptorů je ramelteon. Ramelteon (Rozerem®) byl v roce 2005 schválen americkou FDA k léčbě iniciální insomnie a je v současnosti používán v USA a v Japonsku. Po perorálním požití je ramelteon rychle absorbován (30–90 min.) s 1,8 % biologickou dostupností vzhledem k značnému first-pass efektu játry (84 % celkové absorpce). Je metabolizován v játrech a vylučován především ve formě konjugátů glukuronidu močí a částečně (až 4 %) stolicí. Poločas ramelteonu je 1,0 až 2,6 hodin, zatímco poločas jeho aktivního metabolitu M-II může být od 2 do 5 hodin. Hlavní metabolit remelteonu M-II má slabou agonistickou aktivitu na MT1 a MT2 receptorech a slabou afinitu k serotoninovému 5-HT2B receptoru.

Ramelteon je většinou vyráběn ve formě 8 mg tablet. V klinických studiích u dospělých a starších pacientů s chronickou insomnií ramelteon snižuje výrazně spánkovou latenci o oproti výchozí hodnotě i ve srovnání s placebem (15). Výskyt nežádoucích účinků u ramelteonu byl porovnatelný s placebem, bez negativního efektu na psychomotorický výkon následujícího dne, náladu, paměť či bdělost (15). Protože nemá návykový potenciál, je ramelteon jediný lék na léčbu insomnie v USA, který není vázán na předpis (15).

Na rozdíl od předchozího preparátu je od ledna 2015 v Evropské unii registrován tasimelteon (Hetlioz®) s indikací pro léčbu poruchy 24 hodinového cyklu spánku a bdění (16). Tasimelteon, stejně jako ostatní agonisté melatoninového receptoru působí na MT1 a MT2 receptory. Na rozdíl od melatoninu má mírně nižší afinitu k melatoninovému receptoru MT1 a středně vyšší afinitu k receptoru MT2 (16). Doporučené dávkování je 20 mg denně před ulehnutím (každou noc ve stejnou dobu) na lačno. Nejvyšší koncentrace dosahuje od 0,5 do 3 hodin po požití na lačno. Tasimelteon je metabolizován především izoenzymy CYP1A2 a CYP3A4. Hlavní metabolity jsou minimálně 13x méně účinné v porovnání s tasimelteonem. Primárně je vylučován až z 80 % močí (16).

Tasimelteon byl vyvinut pro léčbu poruch cirkadiálních rytmů. V USA byl schválen v roce 2014 pro léčbu non-24hodinové poruchy

cyklu spánku-bdění u nevidomých (N24H5WD). 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, dvojité 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, dvojité 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 poměrně 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 přes to, že byl po probuzení detekován v plazmě, nezpůsobuje dle studií ranní sedaci (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 prokázaly, 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 dvojité zaslepené studii udávalo

nežádoucí účinky 40 % pacientů v zolpidemové větvi (29).

Z hlediska závažných a potenciálně fatálních nežádoucích účinků literatura prokazuje, že daridorexant neprodlužuje u pacientů QT interval (30). Studie srovnávající Z-hypnotikum s daridorexantem prokázala, že daridorexant neovlivňuje schopnost řídit (31). Studie na zdravých dobrovolnících pak udává nízké riziko vzniku závislosti měřené pomocí vizuální analogové škály. Běžná dávka 50 mg daridorexantu má statisticky významně nižší návykový potenciál ve srovnání se zolpidemem (32). Vyšší dávky (100 a 150 mg) mají návykový potenciál srovnatelný se zolpidemem (32). Limitující je fakt, že daridorexant je na trhu poměrně krátce a dosud nemáme

k dispozici potřebné longitudinální studie, tudíž jeho podávání v dlouhodobé terapii zůstává ke zvážení (32).

Závěr

Insomnie a poruchy spánku jsou častým a závažným problémem v klinické praxi. Nefarmakologické postupy, jakkoliv účinné, ne vždy stačí k dosažení dostatečné kvality spánku a samotní pacienti mohou dát přednost farmakoterapii. Prozatím není k dispozici jeden preparát, který by svojí účinností a šetrností jednoznačně zastínil všechny ostatní. Terapii poruch spánku je proto nutné individuálně přizpůsobit potřebám pacienta a není vzácností nutnost v průběhu cesty za kvalitním spánkem

vyzkoušet řadu hypnotik a léků s hypnotickým účinkem. V běžné klinické praxi jsou již dobře etablovány léky ze skupin sedativních antidepresiv (např. trazodon a mirtazapin), které jsou běžně předepisovány v hypnotické indikaci. V této indikaci mají sedativní antidepresiva dobrý efekt na kvalitu spánkového procesu a na synchronizaci biologických rytmů lidského organismu. Je však nutné a potřebné uvádět do klinické praxe i novější léky a méně známé lékové skupiny s příznivým efektem na spánek. Závěrem nemůžeme opomenout důležitost rozvoje oboru spánkové medicíny jako celku, který v budoucnosti možná přinese ono v úvodu zmiňované a mnohdy skepticky vnímané „ideální hypnotikum“.

LITERATURA

1. Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden. *Sleep Medicine Clinics*. 2022;17(2):173-191.
2. Kec D, Ludka O, Hamerníková V, et al. Současné trendy v léčbě a diagnostice chronické nespavosti. *Česká a Slovenská Psychiatrie*. 2020;116(3).
3. Siebern AT, Suh S, Nowakowski S. Non-pharmacological treatment of insomnia. *Neurotherapeutics*. 2012;9:717-727.
4. Asaad T. Sleep in ancient Egypt. *Sleep Medicine: A Comprehensive Guide to Its Development, Clinical Milestones, and Advances in Treatment*. 2015;13-19.
5. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, et al. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361-83.
6. Lyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release: in the treatment of insomnia in patients aged ≥ 55 years. *Drugs Aging*. 201;29(11):911-23.
7. MacIsaac SE, Carvalho AF, Cha DS, et al. The mechanism, efficacy, and tolerability profile of agomelatine. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(2):259-74.
8. Nesnidal M. V. Agomelatine-tolerance s velkým účinkem. *Psychiatr. praxi*. 2019; 20(2): 88-91.
9. MacIsaac SE, Carvalho AF, Cha DS, et al. The mechanism, efficacy, and tolerability profile of agomelatine. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(2):259-74.
10. Carney RM, Shelton RC. Agomelatine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin. Pharmacother*. 2011;12:2411-2419.
11. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann. Pharmacother*. 2008;42:1822-1831.
12. Sansone RA, Sansone LA. Agomelatine: A novel antidepressant. *Innov. Clin. Neurosci*. 2011;8:10-14.
13. Dubovsky SL, Warren C. Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2009;18:1533-1540.
14. Howland RH. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. *Drug Saf*. 2011;34:709-731.
15. Kohsaka M, Kanemura T, Taniguchi M, et al. Efficacy and tolerability of ramelteon in a double-blind, placebo-controlled, crossover study in Japanese patients with chronic primary insomnia. *Expert Rev. Neurother*. 2011;11:1389-1397.
16. Dhillon S, Clarke M. Tasimelteon: First global approval. *Drugs*. 2014;74:505-511.
17. Lockley SW, Dressman MA, Xiao C, et al. Tasimelteon treatment entrains the circadian clock and demonstrates a clinically meaningful benefit in totally blind individuals with non-24-hour circadian rhythms [abstract no. FP26-6]. 95th Annual Meeting of the Endocrine Society; 15-18 Jun 2013; San Francisco, CA.
18. Feeney J, Birznies G, Scott C, et al. Melatonin agonist tasimelteon improves sleep in primary insomnia characterized by difficulty falling asleep. *Sleep*. 2009;32 Suppl:A43.
19. Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, et al. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet*. 2009;373(9662):482-91.
20. Eggermann E, Serafini M, Bayer L, et al. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. *Neuroscience*. 2001;108(2):177-181.
21. Yamanaka A, Tsujino N, Funahashi H, et al. Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290(4):1237-1245.
22. Kuriyama A, Tabata H. Suvorexant for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2017; 35, 1-7.
23. Sun Y, Tisdale RK, Kilduff TS. Hypocretin/Orexin Receptor Pharmacology and Sleep Phases. *Front Neurol Neurosci*. 2021;45:22-37.
24. Markham A. Daridorexant: First Approval. *Drugs*. 2022;82(5):601-607.
25. Boss C, Gatfield J, Brotschi C, et al. The Quest for the Best Dual Orexin Receptor Antagonist (Daridorexant) for the Treatment of Insomnia Disorders. *ChemMedChem*. 2020;15(23):2286-2305.
26. Mahler SV, Smith RJ, Moorman DE, et al. Multiple roles for orexin/hypocretin in addiction. *Progress in brain research*. 2012;198,79-121.
27. Elliott W, Chan J. Daridorexant Tablets (Quviviq). *Internal Medicine Alert*. 2022;44(7).
28. Zammit G, Dauvilliers Y, Pain S, et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder. *Neurology*. 2020;94(21):e2222-e2232.
29. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Neurology*. 2022;21(2),125-139.
30. Schilling U, Henrich A, Muehlan C, et al. Impact of Daridorexant, a Dual Orexin Receptor Antagonist, on Cardiac Repolarization Following Bedtime Dosing: Results from a Thorough QT Study Using Concentration-QT Analysis. *Clin Drug Investig*. 2021;41(8):711-721.
31. Muehlan C, Brooks S, Vaillant C, et al. Driving performance after bedtime administration of daridorexant, assessed in a sensitive simulator. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022;111(6),1334-1342.
32. Leger D, Fietze I, Pain S, et al. Absence of withdrawal symptoms and rebound insomnia upon discontinuation of daridorexant in patients with insomnia. *Sleep*. 2021;44(Supplement_2), A139-A139.