

認識失眠治療新選擇： 雙重食慾素受體拮抗劑

文／呼吸暨重症睡眠整合科 主任 杭良文

失眠是一種常見的臨床疾患，其特徵主要為難以入睡或維持睡眠，且多與大腦的過度喚醒（Hyperarousal）狀態有關^[1,2]。過去在藥物治療上，臨床醫師多仰賴苯二氮平類（Benzodiazepines）與非苯二氮平類（Z-drugs）藥物，但這類藥物常伴隨顯著的安全性隱憂^[3,4]。近年來，雙重食慾素受體拮抗劑（Dual Orexin Receptor Antagonists, DORAs）的問世，為失眠治療帶來了具備全新機轉的治療選擇^[4,5]。

與傳統藥物不同的新機轉

傳統安眠藥物的主要作用機轉是增強中樞神經系統中γ-氨基丁酸（GABA）受體的活性，進而產生廣泛性的神經抑制作用^[3]。這種全面性的抑制雖然能促使病人入睡，但也容易導致認知功能受損、運動協調障礙以及隔日早晨的殘留效應（Hangover Effects）^[4]。相對而言，食慾素（Orexin）系統在大腦中扮演著促進覺醒與維持清醒狀態的關鍵角色^[6]。

食慾素A與食慾素B是由下視丘分泌的神經肽，會與廣泛分布於中樞神經的食慾素第一型受體（OX1R）及第二型受體（OX2R）結合，進而活化Locus Coeruleus、Tuberomammillary Nucleus、Dorsal Raphe Nucleus等多個促醒腦區的單胺類神經元，釋放正腎上腺素、組織

胺與血清素等促醒神經傳導物質，產生強烈的促醒與維持覺醒作用^[6,7]。

DORAs（如Lemborexant、Suvorexant與Daridorexant）的藥理創新在於其作為競爭性拮抗劑，能同時阻斷食慾素與OX1R及OX2R的結合^[4,5]。透過精準暫停這條過度活躍的促醒路徑，DORAs並非如同傳統藥物般強迫大腦關機，而是暫時抑制促進清醒的途徑，減弱異常的覺醒訊號，從而讓大腦自身的睡眠驅力自然引導睡眠發生^[3,4]。這種高度標靶性的機轉，使得DORAs在促進睡眠的同時，能夠更好地保留病人自然的睡眠結構（Sleep Architecture）^[8]。

臨床療效表現

在多項大型臨床試驗中，DORAs被證實能有效縮短病人的入睡潛伏期（Sleep Onset Latency），並減少睡眠中斷後的清醒時間（Wake After Sleep Onset）^[9,10]。這些藥物能協助病人更快入睡並維持整夜的睡眠，顯著增加總睡眠時間^[9]。

此外，研究顯示DORAs在長達十二個月的長期治療中，依然能維持穩定的療效^[10]。相較於傳統安眠藥物，DORAs能夠更好地保留病人自然的睡眠結構（Sleep Architecture）



示意圖非當事人

[8]。值得注意的是，DORAs不僅改善了夜間的睡眠障礙，還能顯著減輕失眠帶來的日間功能受損，改善病人白天的疲倦感與生活品質^[9,10]。

安全性評估：無呼吸抑制與較低成癮風險

傳統安眠藥物的臨床應用常受限於其潛在的副作用，尤其是對呼吸系統的抑制作用，這對本身有呼吸系統疾病的病人是一大風險^[3,4]。針對患有輕度至中度阻塞性

睡眠呼吸中止症（OSA）與慢性阻塞性肺病（COPD）的病人進行的研究顯示，使用 DORAs是安全的^[11,12]。臨床數據證實，DORAs不會對夜間的呼吸功能產生具有臨床意義的負面影響^[11,12]。由於缺乏呼吸抑制的副作用，DORAs對於呼吸道功能不佳的失眠病人而言，是一個相對安全的治療選項。

在成癮風險與藥物依賴性方面，動物與臨床試驗皆顯示，DORAs的濫用潛力明顯低於苯二氮平類與Z-drugs^[13]。真實世界數據（real-world data）與長期的藥物警戒（pharmacovigilance）追蹤亦進一步鞏固了其安全性^[14]。長達一年的持續用藥研究指出，病人並未發展出藥物耐受性（tolerance），且在突然停藥後，皆未觀察到反彈性失眠（rebound



◀白天，ORX（食慾素）活化LC、Raphe、TMN等清醒中樞，並抑制VLPO，使大腦維持清醒與警覺。



DORA阻斷食慾素路徑，降低清醒驅動



▲DORA阻斷OX1R與OX2R，使食慾素訊號無法有效傳遞，降低清醒驅動，幫助入睡並維持睡眠。

◀夜晚，VLPO活性上升，抑制ORX及其他清醒中樞，使清醒驅動下降，促進自然睡眠。

insomnia) 或任何身體戒斷症狀^[15]。目前這類藥物最常見的不良反應是與劑量相關的次日早晨嗜睡感，因此在臨床開立時需特別注意適當的劑量調整^[10]。

結語

DORAs為失眠治療提供了一種具有高度生理針對性的新策略，其藉由抑制過度覺醒而非強制全腦抑制來促進睡眠^[3,4]。該類藥物在改善睡眠維持方面具備確切療效^[9,10]，同時在呼吸安全性^[11,12]與低成癮風險上展現出顯著優勢^[13-15]。對於第一線醫護人員而言，在面臨老年病人或伴隨呼吸系統共病的失眠病人時，DORAs無疑是一個值得考量且安全的現代醫學新選擇。🌐

參考資料

- 1.台灣睡眠醫學學會。2019年台灣睡眠醫學學會調查報告：全台慢性失眠症盛行率為10.7%。台灣睡眠醫學學會記者會，2019年3月30日。Available from: https://tssm.org.tw/resource_03.php
- 2.Kao CC, Huang CJ, Wang MY, Tsai PS. Insomnia: prevalence and its impact on excessive daytime sleepiness and psychological well-being in the adult Taiwanese population. *Qual Life Res.* 2008;17 (8) :1073-1080.
- 3.Equihua AC, De La Herrán-Arita AK, Drucker-Colin R. Orexin receptor antagonists as therapeutic agents for insomnia. *Front Pharmacol.* 2013;4:163.
- 4.Fuller MC, Carlson SF, Grant C, et al. A comprehensive review of lemborexant to treat insomnia. *Psychopharmacol Bull.* 2024;54 (1) :43-64.
- 5.Mutti C, Mancini F, Kushida CA, et al. Dual orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2023.
- 6.Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437 (7063) :1257-1263.
- 7.Sakurai T. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1200:149-161.
- 8.Moline M, Zammit G, Cheng JY, et al. Comparison of the effect of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release on sleep architecture in older adults with insomnia disorder. *J Clin Sleep Med.* 2021;17 (6) :1167-1174.
- 9.Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, et al. Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder: a phase 3 randomized clinical trial (SUNRISE 1). *JAMA Netw Open.* 2019;2 (12) :e1918254.
- 10.Kärppä M, Yardley J, Pinner K, et al. Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep.* 2020;43 (9) :zsaa123.
- 11.Cheng JY, Lorch D, Lowe AD, Uchimura N, Hall N, Shah D, Moline M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of respiratory safety of lemborexant in moderate to severe obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2024 Jan 1;20 (1) :57-65.
- 12.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.* 2025 Apr;34 (2) :e14334.
- 13.Landry I, Hall N, Aluri J, et al. Abuse potential of lemborexant, a dual orexin receptor antagonist, compared with zolpidem and suvorexant in recreational sedative users. *J Clin Psychopharmacol.* 2022;42 (4) :365-373.
- 14.Jiang M, Li H, Kong L. Data mining and safety analysis of dual orexin receptor antagonists (DORAs): a real-world pharmacovigilance study based on the FAERS database. *Front Pharmacol.* 2024 Aug 6;15:1436405.
- 15.Takaesu Y, Suzuki M, Moline M, et al. Effect of discontinuation of lemborexant following long-term treatment of insomnia disorder: secondary analysis of a randomized clinical trial. *Clin Transl Sci.* 2023;16 (4) :581-592.