



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

³ Федеральная сеть
многопрофильных
клиник
«Клиника Фомина»,
Москва

⁴ Научно-
образовательный
институт
клинической медицины
им. Н.А. Семашко
ФГБОУ ВО
«Российский
университет
медицины»

⁵ Центральная
государственная
медицинская академия
Управления делами
Президента РФ

⁶ Российский
научный центр
психического здоровья,
Москва

⁷ Сомнологическая
служба «Унисон»,
Москва

⁸ Московский
многопрофильный
научно-клинический
центр
им. С.П. Боткина

Лемборексант: новые горизонты в терапии инсомнии

М.Г. Полуэктов, к.м.н., доц.¹, Е.А. Ляшенко, к.м.н.^{2,3},
С.Л. Бабак, д.м.н.⁴, Р.В. Бузунов, д.м.н.⁵, И.В. Колыхалов, д.м.н.^{2,6},
О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.^{1,2}, А.Д. Пальман, к.м.н.¹,
Е.В. Царева, к.м.н.⁷, О.В. Яковлева, к.м.н.⁸

Адрес для переписки: Михаил Гурьевич Полуэктов, polouekt@mail.ru

Для цитирования: Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А., Бабак С.Л. и др. Лемборексант: новые горизонты в терапии инсомнии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (27): 26–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-27-26-36

В обзорной статье представлены данные об антагонисте орексиновых рецепторов лемборексанте – препарате нового поколения для лечения инсомнии. Рассмотрены механизм действия препарата, основанный на модуляции орексиновой системы мозга, результаты доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности. Особое внимание уделено результатам рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировавших влияние лемборексанта на субъективные и объективные параметры сна у пациентов с хронической инсомнией. Обсуждаются перспективы применения препарата у пациентов с коморбидными состояниями, включая синдром обструктивного апноэ сна.

Ключевые слова: сон, инсомния, лемборексант, орексин, антагонисты орексиновых рецепторов, нарушения сна, бессонница

Введение. Инсомния как медико-социальная проблема

Инсомния является одной из актуальных проблем современной медицины прежде всего в силу высокой распространенности. По данным эпидемиологических исследований, симптомы нарушений сна встречаются у 30–45% взрослого населения, а клинически значимая инсомния, отвечающая диагностическим критериям, выявляется у 10–15% популяции [1]. В России, согласно результатам исследования ЭССЕ-РФ, распространенность инсомнии составляет около 20%, при этом у женщин она встречается достоверно чаще, чем у мужчин [2]. Эти цифры свидетельствуют о том, что с жалобами на нарушения сна врачи практически любой специальности сталкиваются ежедневно.

Значимость проблемы инсомнии определяется не только распространенностью, но и серьезными медицинскими и социально-экономическими последствиями. Хроническая инсомния ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, депрессии и когнитивных нарушений [3]. Недосыпание и плохое качество сна приводят к снижению производительности труда, увеличению числа несчастных случаев и дорожно-транспортных происшествий, что формирует существенное экономическое бремя для общества. По оценкам американских исследователей, ежегодные потери экономики США, связанные с инсомнией, превышают 100 млрд долларов [4]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями, методом первой линии лечения хронической



инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И) [5]. Однако доступность данного подхода остается ограниченной, а ряд пациентов нуждается в быстром купировании симптомов или не достигает достаточного эффекта при немедикаментозном лечении. В связи с этим сохраняется потребность в эффективных и безопасных лекарственных средствах для терапии инсомнии.

Несмотря на очевидную актуальность проблемы, арсенал средств лечения инсомнии долгое время оставался весьма ограниченным. Препаратами первой линии традиционно считались бензодиазепиновые и небензодиазепиновые агонисты ГАМК-рецепторов (так называемые Z-препараты), однако их применение сопряжено с рядом серьезных ограничений: развитием толерантности, риском формирования зависимости, остаточной дневной седацией, когнитивными нарушениями, повышенным риском падений у пожилых пациентов [5]. Все это обуславливает необходимость поиска новых терапевтических подходов, основанных на принципиально иных механизмах воздействия на процессы регуляции сна и бодрствования.

Орексиновая система и ее роль в регуляции сна

Открытие орексиновой (гипокретиновой) системы в конце 1990-х гг. стало одним из важнейших достижений нейробиологии. В 1998 г. две независимые исследовательские группы практически одновременно идентифицировали новые нейропептиды гипоталамуса: группа Sakurai (Япония) назвала их орексинами А и В (от греческого *orexis* – аппетит), а группа de Lecea (Испания/США) предложила термин «гипокретины» 1 и 2, образованный от слов *hypothalamus* (гипоталамус) и *secretin* (секретин), что отражало локализацию этих пептидов в гипоталамусе и их структурное сходство с семейством секретина [6, 7]. Как выяснилось впоследствии, речь шла об одних и тех же молекулах, и в настоящее время оба названия используются как синонимы.

Орексин-продуцирующие нейроны локализованы в латеральном и заднем гипоталамусе и, несмотря на относительно небольшое их количество, формируют обширные проекции практически во все отделы центральной нервной системы (ЦНС) [8]. Эффекты орексинов реализуются через два типа G-белок-связанных рецепторов – OX1R и OX2R, которые различаются по аффинности к лигандам и распределению в мозге. Рецептор OX1R преимущественно связывается с орексином А, рецептор OX2R обладает сходной аффинностью к обоим орексинам [9]. Ключевая роль орексиновой системы в поддержании бодрствования установлена благодаря изучению нарколепсии – заболевания, характеризующегося императивными приступами дневной сонливости и катаплексией. В 1999 г. было показано, что мутации генов орексиновых рецепторов вызывают нарколептический фенотип у собак, а мыши с нокаутом гена препроорексина демонстрируют поведение, напоминающее нарколепсию человека [10, 11]. Вскоре выяснилось, что у пациентов с нарколепсией 1-го типа наблюдаются селективная гибель орексин-продуцирующих нейронов и критическое снижение концентрации орексина А в цереброспинальной жидкости [12].

Орексиновая система функционирует как мощный стабилизатор бодрствования, предотвращающий нежелательные переходы в состояние сна. Орексиновые нейроны активны преимущественно в периоде бодрствования, практически молчат во время медленноволнового сна и полностью прекращают активность в фазе быстрого сна [13]. Они получают афференты от множества систем, включая циркадианный пейсмейкер (супрахиазматическое ядро), центры вознаграждения, лимбическую систему, что позволяет интегрировать информацию о времени суток, энергетическом балансе, эмоциональном состоянии и модулировать уровень бодрствования в соответствии с текущими потребностями организма [14].

Понимание физиологии орексиновой системы создало предпосылки для разработки принципиально нового класса снотворных препаратов – антагонистов орексиновых рецепторов. В отличие от традиционных гипнотиков, усиливающих тормозные процессы в мозге, эти препараты действуют путем ослабления сигналов, поддерживающих состояние бодрствования, что теоретически должно обеспечивать более физиологичный характер индуцируемого сна [15].

Первые антагонисты орексиновых рецепторов

Путь от открытия орексиновой системы до появления первых клинически применимых антагонистов орексиновых рецепторов занял около 15 лет. Первым представителем этого класса, одобренным Управлением по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США (FDA), стал суворексант, разрешенный для лечения инсомнии в 2014 г. [16].

Суворексант представляет собой двойной антагонист орексиновых рецепторов OX1R и OX2R. В клинических исследованиях он улучшал субъективные и объективные показатели засыпания и поддержания сна по сравнению с плацебо [17]. Вместе с тем опыт его применения обозначил ряд потенциальных ограничений, в том числе риск дневной сонливости и нарушения психомоторных функций на следующий день. Кроме того, прием суворексанта одновременно с пищей или вскоре после еды может замедлять наступление эффекта [18].

Разработка и клиническое применение суворексанта подтвердили перспективность блокады орексиновой системы как терапевтического подхода при инсомнии и стимулировали создание новых представителей класса с различающимися фармакологическими и фармакокинетическими характеристиками. В дальнейшем в США были одобрены лемборексант (2019) и даридорексант (2022) [19, 20]. Лемборексант также был зарегистрирован в Японии в 2020 г., а даридорексант разрешен к применению в Евросоюзе в 2022 г. и Японии в 2024 г. [19–22]. На текущий момент суворексант и даридорексант не зарегистрированы на территории Российской Федерации.

Разработка лемборексанта: молекулярные и фармакологические характеристики

Лемборексант был создан компанией Eisai Inc. (Япония) в рамках целенаправленного поиска нового средства для лечения инсомнии, механизм действия которого основан на подавлении системы поддержания бодрствования.



В ходе оптимизации молекулы решались фармакокинетические проблемы и вопросы безопасности, что позволило получить соединение со сбалансированным профилем [23].

Молекула была сконструирована таким образом, чтобы обеспечить высокую аффинность к обоим типам орексиновых рецепторов при сохранении благоприятных физико-химических свойств, необходимых для хорошего проникновения через гематоэнцефалический барьер и оптимальной фармакокинетики [24].

Лемборексант является конкурентным двойным антагонистом орексиновых рецепторов (dual orexin receptor antagonist, DORA), однако в отличие от суворексанта характеризуется различной аффинностью к рецепторам OX1R и OX2R. В функциональном анализе константа ингибирования (K_i) лемборексанта составила 0,61 нМ для рецептора OX2R и 4,8 нМ для OX1R, что свидетельствует приблизительно о восьмикратной, более высокой функциональной активности препарата в отношении OX2R [24]. Эта особенность может иметь клиническое значение, поскольку экспериментальные данные указывают на ведущую роль OX2R в поддержании и стабилизации состояния бодрствования, тогда как OX1R наряду с участием в регуляции бодрствования ассоциирован с контролем эмоциональных, мотивационных и связанных с вознаграждением реакций [25, 26].

Фармакокинетический профиль лемборексанта характеризуется относительно быстрым всасыванием: после перорального приема натощак максимальная концентрация препарата в плазме достигается приблизительно через 1–3 часа. Средний эффективный период полувыведения составляет около 17 часов при использовании в дозе 5 мг и 19 часов – в дозе 10 мг. Несмотря на относительно длительный период полувыведения, в клинических исследованиях терапевтические дозы лемборексанта не оказывали клинически значимого влияния на ряд показателей функционирования на следующее утро. Вместе с тем препарат может вызывать дневную сонливость и нарушение состояния бодрствования, риск которых возрастает на фоне применения более высокой дозы. Прием лемборексанта одновременно с пищей или вскоре после еды может замедлять наступление эффекта [27].

Метаболизм лемборексанта осуществляется преимущественно в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450, главным образом CYP3A4 и в меньшей степени CYP3A5 [28]. Это обуславливает необходимость учета потенциальных лекарственных взаимодействий [29]. В связи с метаболизмом через CYP3A следует избегать совместного применения препарата с умеренными и сильными ингибиторами или индукторами данного фермента. При использовании со слабыми ингибиторами CYP3A максимальная рекомендуемая доза лемборексанта составляет 5 мг. Аналогичное ограничение рекомендовано пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести. При тяжелой печеночной недостаточности применять препарат не рекомендуется [27].

Связывание лемборексанта с белками плазмы в клинических образцах составляет приблизительно 94%. После перорального введения радиоактивно меченого лемборексанта 57,4% введенной дозы обнаруживается в кале

и 29,1% в моче; при этом менее 1% дозы выводится с мочой в неизменном виде [27].

Эффективность лемборексанта в экспериментальных исследованиях на животных

В доклинических исследованиях оценивали влияние лемборексанта на продолжительность и архитектуру сна и способность к пробуждению, а также потенциальные эффекты, связанные с блокадой орексиновых рецепторов.

В исследованиях на крысах однократное пероральное введение лемборексанта в светлой фазе суточного цикла дозозависимо увеличивало общее время сна без изменения соотношения медленного и парадоксального (быстрого) сна. При ежедневном введении препарата в дозе 30 мг/кг в течение 21 дня увеличение продолжительности сна и сокращение его латентности сохранялись; при этом не наблюдалось снижения выраженности непосредственного снотворного эффекта или изменения структуры сна в первые два часа после введения [30]. В отдельном исследовании на мышах дикого типа, проведенном в темной фазе, соответствующей периоду активности животных, лемборексант в дозах 10 и 30 мг/кг дозозависимо индуцировал медленный сон и увеличивал продолжительность медленного и быстрого сна [31]. В отличие от золпидема лемборексант в эксперименте на крысах не снижал долю быстрого сна, что свидетельствует о пропорциональном увеличении этих двух фаз [30].

Особый интерес представляют эксперименты по изучению способности животных к пробуждению на фоне действия препарата. В отличие от других снотворных препаратов, которые повышают порог пробуждения в ответ на слуховые стимулы, лемборексант практически не влияет на способность крыс просыпаться при воздействии внешних раздражителей умеренной интенсивности [30]. Это наблюдение имеет важное клиническое значение, поскольку свидетельствует о сохранении физиологической способности к пробуждению при необходимости, например в экстренной ситуации.

Помимо изучения влияния на сон, в доклинических исследованиях оценивали потенциальные риски, связанные с орексиновой блокадой. В частности, с учетом связи дефицита орексина с нарколепсией и катаплексией изучали влияние лемборексанта на возникновение катаплектических эпизодов. В экспериментах на мышах дикого типа на фоне обычного рациона лемборексант не приводил к статистически значимому увеличению катаплексии. Однако при добавлении шоколада в качестве предполагаемого вознаграждающего стимула препарат дозозависимо увеличивал выраженность катаплексии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выраженная фармакологическая блокада орексиновой системы потенциально способна индуцировать катаплексию при определенных условиях. Это подчеркивает необходимость оценки данного риска при разработке и применении DORA [31].

Эффективность лемборексанта у здоровых добровольцев

Переход от экспериментальных исследований к клиническим испытаниям начался с изучения фармакодинамики



и переносимости лемборексанта у здоровых добровольцев. Исследования позволили установить диапазон эффективных доз и охарактеризовать влияние препарата на параметры сна у лиц без нарушений сна.

В публикации I. Landry и соавт. представлены результаты трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований фазы I, в которых изучали фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность лемборексанта у здоровых взрослых участников. В исследовании 001 применяли однократные возрастающие дозы от 1 до 200 мг; в исследовании 002 – многократные возрастающие дозы от 2,5 до 75 мг; а в исследовании 003 – многократные дозы от 2,5 до 25 мг [28]. Экспозиция лемборексанта увеличивалась по мере повышения дозы. При использовании дозы до 10 мг/сут не выявлено клинически значимого влияния остаточной концентрации препарата на показатели сонливости, психомоторной бдительности и когнитивной деятельности на следующее утро. В дальнейшем эффективность лемборексанта в дозах 5 и 10 мг в отношении объективных и субъективных параметров сна была продемонстрирована в исследованиях фазы III у пациентов с инсомнией [32, 33].

Эффективность лемборексанта в отношении объективных показателей сна при инсомнии

Ключевые доказательства клинической эффективности лемборексанта получены в масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с хронической инсомнией.

Объективная верификация снотворного эффекта с помощью полисомнографии была осуществлена в исследовании SUNRISE 1 – 30-дневном рандомизированном двойном слепом плацебо- и активно-контролируемом исследовании фазы III [33]. В качестве активного контроля использовался золпидем пролонгированного высвобождения (6,25 мг), что позволило сопоставить эффективность лемборексанта с эффективностью хорошо изученного препарата сравнения.

В исследовании участвовало 1006 пациентов (в том числе женщин в возрасте от 55 лет и старше и мужчин в возрасте от 65 лет и старше) с хронической инсомнией, преимущественно характеризовавшейся нарушениями поддержания сна. Полисомнографические показатели оценивали исходно, а также в начале лечения, в ночи 1 и 2, и в конце лечения, в ночи 29 и 30.

Первичной конечной точкой исследования являлось изменение латентности наступления устойчивого сна (LPS) относительно исходного уровня на 29-ю и 30-ю ночи терапии лемборексантом по сравнению с плацебо. Ключевые вторичные конечные точки включали изменение эффективности сна (SE), времени бодрствования после начала сна (WASO) и времени бодрствования после начала сна во второй половине ночи (WASO2H) [33].

Обе дозы лемборексанта продемонстрировали статистически значимое преимущество перед плацебо в отношении латентности устойчивого сна (LPS). На 29–30-ю ночь лечения отношение скорректированных геометрических средних LPS к плацебо составило 0,77 для лемборексанта 5 мг ($p < 0,001$) и 0,72 для лемборексанта 10 мг ($p < 0,001$), что соответствует приблизительно на 23 и 28% меньшим

значениям LPS по сравнению с плацебо. Средние наблюдаемые значения LPS к концу лечения составили 25,8 минуты в группе лемборексанта 5 мг и 22,8 минуты в группе 10 мг по сравнению с 36 минутами в группе плацебо и 37,1 минуты в группе золпидема с пролонгированным высвобождением (6,25 мг). Обе дозы лемборексанта статистически значимо превосходили золпидем по данному показателю: отношение геометрических средних составило 0,63 для дозы 5 мг и 0,59 для дозы 10 мг; для обоих сравнений $p < 0,001$ [33].

Лемборексант также улучшал объективные показатели поддержания сна. На 29–30-ю ночь среднее время бодрствования после наступления сна (WASO) уменьшилось относительно исходного уровня на 43,9 минуты в группе лемборексанта 5 мг и на 46,4 минуты в группе 10 мг по сравнению с уменьшением на 18,6 минуты в группе плацебо и на 36,5 минуты в группе золпидема. Скорректированное различие изменения WASO относительно плацебо составило -24,0 минуты для лемборексанта 5 мг ($p < 0,001$) и -25,4 минуты для дозы 10 мг ($p < 0,001$). По сравнению с золпидемом соответствующее преимущество составило -7,7 минуты для дозы 5 мг ($p = 0,007$) и -9,1 минуты для дозы 10 мг ($p = 0,002$) [33].

Особенно важные результаты получены в отношении поддержания сна во второй половине ночи. Этот эффект оценивали по показателю WASO2H, определяемому как продолжительность бодрствования в периоде от 240 минут после выключения света до окончания стандартизированного восьмичасового периода сна. На 29–30-ю ночь среднее значение WASO2H составило 49,1 минуты в группе лемборексанта 5 мг и 48,2 минуты в группе 10 мг по сравнению с 64,4 минуты в группе плацебо и 56,7 минуты в группе золпидема. Скорректированное различие в изменении WASO2H по сравнению с золпидемом составило -6,7 минуты для лемборексанта 5 мг ($p = 0,004$) и -8,0 минуты для дозы 10 мг ($p < 0,001$). Эти результаты свидетельствуют о более выраженном влиянии лемборексанта на поддержание сна во второй половине ночи по сравнению с золпидемом с пролонгированным высвобождением в условиях данного исследования [33].

Выявленные различия могут рассматриваться в контексте разных механизмов действия препаратов. Z-препараты, в том числе золпидем, усиливают тормозную ГАМКергическую нейротрансмиссию, тогда как двойные антагонисты орексиновых рецепторов снижают активность систем, поддерживающих бодрствование. В отличие от неселективного усиления тормозных процессов в ЦНС блокада орексиновой передачи направлена на ослабление патологически сохраняющегося сигнала бодрствования и может способствовать улучшению как инициации, так и поддержания сна на протяжении ночи. Вместе с тем SUNRISE 1 не было спланировано для проверки того, обусловлены ли различия между лемборексантом и золпидемом непосредственно механизмами их действия, поэтому такая интерпретация должна рассматриваться как фармакологически обоснованное предположение, а не как самостоятельный вывод исследования. Структура и нейрофизиологические характеристики сна на фоне терапии лемборексантом заслуживают



отдельного рассмотрения. Во вторичном анализе полисомнографических данных исследования SUNRISE 1 лемборексант вызывал более ограниченные изменения спектральной мощности электроэнцефалографии во время медленного и быстрого сна по сравнению с золпидемом с пролонгированным высвобождением. Наиболее выраженные различия наблюдались во время медленного сна: золпидем изменял мощность нескольких частотных диапазонов, включая повышение сигма- и бета-активности и снижение дельта-активности; влияние лемборексанта было более избирательным [34]. Отдельный анализ архитектуры сна в SUNRISE 1 показал, что применение лемборексанта сопровождается статистически значимым большим увеличением продолжительности и сокращением латентности быстрого сна по сравнению с плацебо и золпидемом. Эти изменения указывают на вовлеченность орексиновой системы в регуляцию быстрого сна [35].

Быстрое развитие эффекта лемборексанта было продемонстрировано уже в первые две ночи терапии. В исследовании SUNRISE 1 обе дозы препарата обеспечивали более выраженное сокращение латентности наступления устойчивого сна (LPS) по сравнению не только с плацебо, но и с золпидемом пролонгированного высвобождения 6,25 мг (отношение геометрических средних LPS: 0,87 для лемборексанта 5 мг; $p = 0,02$ и 0,82 для лемборексанта 10 мг; $p < 0,001$) [33].

Эффективность лемборексанта в отношении субъективных показателей сна при инсомнии

Долгосрочную эффективность лемборексанта изучали в исследовании SUNRISE 2 – 12-месячном рандомизированном контролируемом исследовании фазы III с участием более 900 пациентов [32].

В исследование SUNRISE 2 включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с диагнозом хронической инсомнии согласно критериям DSM-5. Участники в соотношении 1:1:1 были рандомизированы на группы лемборексанта 5 мг, лемборексанта 10 мг или плацебо. Первичные конечные точки оценивали с использованием электронного дневника сна, который пациенты заполняли каждое утро. Результаты продемонстрировали статистически и клинически значимое улучшение субъективных параметров сна в обеих группах лемборексанта по сравнению с плацебо. На шестом месяце лечения медиана изменения субъективной латентности наступления сна (sSOL) – времени от выключения света до засыпания составила -21,81 минуты в группе 5 мг, -28,21 минуты в группе 10 мг по сравнению с -11,43 минуты в группе плацебо [32]. Различия статистически достоверны ($p < 0,0001$). Во втором шестимесячном периоде исследования, не предусматривавшем сравнения с плацебо, улучшение субъективных показателей сна сохранялось при продолжении терапии лемборексантом до 12 месяцев.

Субъективная эффективность сна (sSE), определяемая как отношение времени сна ко времени, проведенному в постели, также значимо улучшилась. К шестому месяцу средняя эффективность сна увеличилась с исходных 62–63 до 76–78% в группах лемборексанта по сравнению с 71% в группе плацебо [32].

Важным показателем является субъективное время бодрствования после начала сна (sWASO), отражающее выраженность нарушений поддержания сна – проблемы, особенно характерной для пожилых пациентов. В течение шестимесячного плацебо-контролируемого периода исследования SUNRISE 2 лемборексант в обеих дозах значительно сокращал sWASO по сравнению с плацебо. При продолжении терапии в течение последующих шести месяцев улучшение показателя сохранялось [32]. Это свидетельствует об эффективности препарата в отношении обоих основных компонентов инсомнии – нарушений засыпания и поддержания сна.

По данным исследования SUNRISE 2, к шестому месяцу среднее снижение общего балла по шкале тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) от исходного уровня составило 9,9 балла в группе лемборексанта 5 мг, 9,8 балла в группе 10 мг и 7,2 балла в группе плацебо. Различия для обеих доз лемборексанта по сравнению с плацебо статистически значимы ($p < 0,0001$). В post hoc анализе ремиссии по критерию ISI < 8 баллов достигли 33,5% пациентов в группе лемборексанта 5 мг, 31,4% в группе 10 мг и 20,7% в группе плацебо ($p = 0,0004$ и $p = 0,0025$ по сравнению с плацебо соответственно) [36].

Дополнительную информацию о клинической значимости полученных результатов предоставил post hoc анализ данных SUNRISE 2 с использованием опросника Patient Global Impression of Insomnia (PGI-I), отражающего восприятие пациентами эффекта терапии. Через шесть месяцев положительное влияние препарата на способность заснуть отметили 67,3% пациентов, получавших лемборексант в дозе 5 мг, и 68,8% пациентов, принимавших препарат в дозе 10 мг, по сравнению с 45,0% в группе плацебо ($p < 0,0001$ для обеих доз). Сокращение времени до засыпания отметили 72,8 и 73,1% пациентов соответственно по сравнению с 46,1% в группе плацебо, а увеличение продолжительности сна – 58,0, 62,0 и 39,9% соответственно. Таким образом, улучшение субъективных параметров сна сопровождалось положительной оценкой эффекта терапии самими пациентами [37].

Безопасность и переносимость лемборексанта

Профиль безопасности лемборексанта всесторонне оценили в рамках клинической программы и мультидисциплинарного анализа FDA. Безопасность препарата анализировали у 1418 взрослых пациентов с инсомнией, из которых 434 пациента получали лемборексант в течение года. Регуляторная оценка включала анализ нежелательных явлений (НЯ), отдельных потенциальных рисков и безопасности в демографических подгруппах [38]. Наиболее частым НЯ, возникшим во время лечения, была сонливость, что соответствует фармакологическому действию препарата. В шестимесячном плацебо-контролируемом периоде исследования SUNRISE 2 сонливость зарегистрирована у 13,1% пациентов в группе лемборексанта 10 мг, 8,6% в группе 5 мг и 1,6% в группе плацебо, что свидетельствует о дозозависимом увеличении ее частоты. В большинстве случаев сонливость имела легкую или умеренную степень тяжести. Она привела к прекращению лечения у 2,9, 1,0 и 0,6% пациентов соответственно [32].



Частота головной боли составила 8,9% в группе лемборексанта 5 мг, 6,7% в группе 10 мг и 6,6% в группе плацебо. Сходная частота в группах лемборексанта и плацебо не указывает на очевидную зависимость от дозы препарата [32]. Инфекции верхних дыхательных путей, также отмечавшиеся в клинических исследованиях, по-видимому, не связаны с фармакологическим действием препарата и отражают фоновую заболеваемость в популяции. Сходный профиль безопасности наблюдался в 30-дневном исследовании SUNRISE 1. Частота сонливости составила 4,1% при использовании лемборексанта в дозе 5 мг, 7,1% в дозе 10 мг, 1,9% на фоне применения плацебо и 1,5% – золпидема с пролонгированным высвобождением. Головная боль зарегистрирована у 6,4, 4,9, 6,2 и 5,3% случаев соответственно [33].

С учетом роли орексиновой системы в регуляции переходов между сном и бодрствованием при использовании лемборексанта особое внимание уделяется явлениям, потенциально связанным с блокадой орексиновой сигнализации. Исходя из общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП), на фоне его применения могут возникать сонный паралич, гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации. Сонный паралич представляет собой кратковременную неспособность двигаться или говорить во время перехода от сна к бодрствованию или от бодрствования ко сну, а гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации могут включать яркие, иногда тревожные ощущения и образы. Пациентов следует информировать о возможности возникновения таких явлений [27].

Кроме того, согласно действующей ОХЛП, при терапии лемборексантом следует учитывать возможность возникновения сложных форм поведения во время сна. Препарат противопоказан пациентам с нарколепсией. Пациентам с депрессией рекомендуется проведение мониторинга психического состояния в процессе лечения [27].

Потенциальные НЯ, связанные с катаплексией, специально отслеживались в исследованиях SUNRISE 1 и SUNRISE 2. В SUNRISE 2 ни одно из отобранных НЯ не было квалифицировано независимым экспертным комитетом как катаплексия, а зарегистрированные падения не были признаны связанными с ней. В SUNRISE 1 случаев катаплексии также зарегистрировано не было [32, 33]. Влияние на когнитивные функции и психомоторную деятельность – критически важный аспект безопасности снотворных препаратов, особенно в контексте риска падений у пожилых пациентов и способности управлять автомобилем. Исследования с использованием батареи нейропсихологических тестов продемонстрировали, что лемборексант в дозе 10 мг не вызывает клинически значимых нарушений внимания и памяти при оценке через восемь часов после приема препарата [39]. В тестах на вождение автомобиля лемборексант не увеличивал латеральное отклонение траектории движения в отличие от зопиклона, который ассоциировался с нарушением способности к безопасному вождению даже на следующее утро после приема [40].

Постуральную стабильность специально изучали у здоровых добровольцев в возрасте 55 лет и старше

с использованием теста на колебания тела (body sway test). Примерно через четыре часа после приема лемборексанта в дозе 5 мг не оказывал клинически значимого влияния на постуральную стабильность. При использовании препарата в дозе 10 мг увеличение колебаний тела лишь незначительно превышало порог клинической значимости. При этом нарушение постуральной стабильности на фоне применения обеих доз лемборексанта было статистически значимо менее выраженным, чем при использовании золпидема с пролонгированным высвобождением в дозе 6,25 мг ($p < 0,0001$). Примерно через восемь часов после приема показатели постуральной стабильности при применении лемборексанта в обеих дозах статистически значимо не отличались от таковых при использовании плацебо [39]. Это отличает препарат от бензодиазепинов и Z-препаратов, применение которых у пожилых ассоциируется с повышенным риском падений и переломов.

Развитие зависимости и синдром отмены

Потенциал формирования зависимости – один из наиболее значимых недостатков традиционных снотворных средств, ограничивающий возможности их длительного применения. Для антагонистов орексиновых рецепторов этот вопрос изучался особенно тщательно ввиду новизны механизма действия.

Доклинические исследования на животных не выявили признаков формирования физической зависимости при длительном введении лемборексанта. В экспериментах по оценке аддиктивного потенциала (самовведение у приматов, тест на дискриминацию препарата) лемборексант не продемонстрировал поведенческих эффектов, характерных для веществ, вызывающих зависимость: в отличие от бензодиазепинов он не оказывал положительного подкрепляющего действия, то есть не стимулировал стремление к повторному приему [41].

Дополнительная оценка потенциального злоупотребления была проведена в исследовании у лиц с опытом рекреационного использования седативных препаратов. Субъективная привлекательность лемборексанта 10–30 мг была выше, чем плацебо, и сопоставима с золпидемом 30 мг и суворексантом 40 мг [42]. Это характеризует потенциал злоупотребления в специально отобранной популяции и требует соблюдения осторожности у пациентов с соответствующим анамнезом.

Клинические данные согласуются с результатами экспериментальных исследований. В 12-месячном исследовании SUNRISE 2 не наблюдалось признаков формирования толерантности: снотворный эффект лемборексанта сохранялся на протяжении всего периода лечения без необходимости повышения дозы [32]. Пациенты не сообщали о поведенческих маркерах развития психологической зависимости – субъективном желании увеличить дозу или принять препарат раньше, чем обычно.

Синдром отмены изучали путем анализа событий после прекращения терапии в клинических исследованиях. При резкой отмене лемборексанта не наблюдалось выраженной рикошетной инсомнии – феномена, хорошо известного при отмене бензодиазепинов и характеризующегося временным ухудшением сна ниже исходного



уровня. В первые недели после прекращения приема лемборексанта показатели сна в целом сохранялись на уровне, достигнутом к концу лечения, без признаков рикошета, что свидетельствует об отсутствии признаков синдрома отмены и рикошетной инсомнии [43].

В ходе программы клинических исследований осуществлялся мониторинг симптомов отмены с использованием валидированных шкал (Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire). Частота и выраженность симптомов отмены после прекращения терапии лемборексантом не свидетельствовала о наличии синдрома отмены, что подтверждает благоприятный профиль препарата в отношении риска формирования зависимости [43].

Особенности применения у пожилых пациентов

Пожилые пациенты представляют особую популяцию с точки зрения фармакотерапии инсомнии. Возрастные изменения фармакокинетики, полипрагмазия, коморбидность и повышенная чувствительность к седативным препаратам требуют тщательного выбора снотворного средства.

Лемборексант специально изучался у пациентов старшей возрастной группы. Фармакокинетический анализ показал, что у лиц 65 лет и старше клиренс препарата снижается примерно на 26% по сравнению с более молодыми пациентами, что приводит к небольшому увеличению экспозиции препарата [44]. Однако это изменение не считается клинически значимым и не требует коррекции дозы в зависимости от возраста, поэтому рекомендуемая начальная доза 5 мг одинакова для всех взрослых пациентов.

Эффективность лемборексанта у пожилых лиц подтверждена в исследовании SUNRISE 2. Субанализ в возрастной группе 65+ показал сопоставимую эффективность препарата [44]. Это особенно важно, поскольку инсомния у пожилых людей часто рефрактерна к традиционным снотворным средствам ввиду изменения архитектуры сна с возрастом.

Безопасность препарата у пожилых пациентов заслуживает отдельного рассмотрения. Как отмечалось выше, лемборексант не оказывает выраженного влияния на постуральную стабильность и когнитивные функции, что минимизирует риск падений – одной из главных проблем при применении бензодиазепинов у пожилых людей. В клинических исследованиях у пациентов этой группы, принимавших лемборексант, падений не зарегистрировано [45].

Когнитивная безопасность особенно актуальна для гериатрической популяции ввиду высокой распространенности когнитивных нарушений и деменции. Бензодиазепины ассоциируются с повышенным риском развития деменции, хотя причинно-следственная связь остается предметом дискуссий [46]. Для лемборексанта в клинических исследованиях у пожилых пациентов не выявлено негативного влияния на когнитивные функции [46]. При этом потенциальная роль нормализации сна и модуляции орексиновой системы в профилактике когнитивного снижения и нейродегенеративных процессов является перспективным направлением исследований [47].

Несмотря на благоприятные результаты клинических исследований, выбор терапии у пожилых пациентов должен основываться на индивидуальной оценке риска падений, сопутствующих заболеваний и лекарственных взаимодействий [27, 45].

Применение лемборексанта у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – распространенное коморбидное состояние у пациентов с инсомнией: он выявляется в 30–50% случаев хронических нарушений сна [48, 49]. Применение традиционных снотворных препаратов, особенно бензодиазепинов и Z-препаратов, у данной категории пациентов ограничено из-за риска угнетения дыхательного центра, усугубления обструкции верхних дыхательных путей и увеличения продолжительности апноэ [50, 51].

Лемборексант в отличие от ГАМКергических снотворных не оказывает прямого угнетающего воздействия на дыхательный центр, что теоретически обосновывает возможность его применения у пациентов с СОАС [32, 52]. Данное предположение было проверено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом двух-периодном перекрестном исследовании фазы I у пациентов с легким СОАС, определявшимся как индекс апноэ-типопноэ (ИАГ) 5–14,9 эпизода/ч [53].

В исследовании 39 участников получали лемборексант в дозе 10 мг или плацебо в течение двух последовательных восьмидневных периодов лечения, разделенных периодом отмычки продолжительностью не менее 14 дней. После однократного приема в первый день и повторного применения в течение восьми дней лемборексант не вызывал статистически или клинически значимого ухудшения респираторных показателей по сравнению с плацебо. Между группами не выявлено значимых различий по ИАГ, средней сатурации кислорода (SpO_2) во время сна и доле общего времени сна с $SpO_2 < 90$, 85 или 80%. Полученные данные свидетельствуют о респираторной безопасности лемборексанта 10 мг в исследованной популяции пациентов с легким СОАС, однако их интерпретация ограничена небольшой выборкой и краткой продолжительностью лечения [53].

В опубликованном в 2026 г. post hoc анализе исследования SUNRISE 1 оценивали результаты лечения 410 пациентов с сочетанием инсомнии и легкого СОАС. К 31-му дню снижение общего балла ISI было более выраженным на фоне применения лемборексанта 10 мг по сравнению с использованием плацебо. В то же время для дозы 5 мг различие не достигло статистической достоверности. Значимого ухудшения утренней бодрости и когнитивных показателей, а также новых сигналов безопасности не выявлено [54].

В исследовании J. Cheng и соавт. однократное и повторное применение лемборексанта в дозе 10 мг не сопровождалось статистически значимым ухудшением ИАГ или показателей ночной оксигенации по сравнению с плацебо у пациентов с умеренным и тяжелым СОАС (ИАГ ≥ 15 эпизодов/ч) [55]. Вместе с тем, согласно ОХЛП, при назначении лемборексанта пациентам с нарушением дыхательной функции следует учитывать возможное влияние препарата на дыхание [27].



Таким образом, имеющиеся данные указывают на благоприятный профиль респираторной безопасности лемборексанта у пациентов с коморбидной инсомнией и СОАС, что выгодно отличает его от традиционных ГАМКергических снотворных и расширяет возможности терапии инсомнии у данной сложной категории пациентов.

Место в терапевтическом алгоритме

Определение места антагонистов орексиновых рецепторов в алгоритме лечения хронической инсомнии требует учета доказательной базы, профиля безопасности, предпочтений пациента и экономических соображений.

КПТ-И остается методом первой линии лечения хронической инсомнии согласно большинству клинических рекомендаций [5, 56]. КПТ-И лишена НЯ, характерных для медикаментозной терапии, и обеспечивает устойчивый эффект после окончания курсового лечения. Однако доступность квалифицированных специалистов ограничена, а некоторые пациенты не достигают удовлетворительного эффекта или предпочитают медикаментозную терапию.

При выборе медикаментозной терапии антагонисты орексиновых рецепторов конкурируют с рядом альтернатив: ГАМКергическими средствами (бензодиазепины, Z-препараты), седативными антидепрессантами, доксиламином, мелатонином. Прямые сравнительные исследования между этими классами препаратов ограничены.

Антагонисты орексиновых рецепторов имеют ряд преимуществ перед Z-препаратами: отсутствие значимого потенциала формирования зависимости, сохранение нормальной архитектуры сна, отсутствие рикошетной инсомнии при отмене [57]. Эти особенности делают их привлекательным выбором для длительной терапии хронической инсомнии, тогда как ГАМКергические средства рекомендуется использовать лишь кратковременно. В то же время Z-препараты имеют более длительную историю применения, более низкую стоимость (доступны дженерики) и большой клинический опыт. Некоторые пациенты предпочитают эффект Z-препаратов, описывая засыпание как более «определенное» или «выключающее». Седативные антидепрессанты (тразодон, мirtазапин, амитриптилин) широко используются off-label для лечения инсомнии, несмотря на ограниченную доказательную базу [58]. Их назначение особенно распространено при коморбидной депрессии или тревоге. Антагонисты орексиновых рецепторов характеризуются лучшей доказательной базой именно в лечении инсомнии, однако седативные антидепрессанты могут быть предпочтительны при выраженной коморбидной депрессии. Мелатонин и его агонисты имеют один из наиболее благоприятных профилей безопасности, но умеренную эффективность, преимущественно в отношении латентности сна [5]. Они могут быть предпочтительны у пожилых пациентов с высоким риском падений или когнитивных нарушений, а также при нарушениях циркадианного ритма.

Накапливающаяся информация о безопасности применения антагонистов орексиновых рецепторов у пожилых пациентов и при коморбидном СОАС делает терапевтический профиль лемборексанта уникальным и перспективным.

Практический алгоритм выбора может основываться на следующих соображениях:

- ✓ КПТ-И – метод первой линии для всех пациентов с хронической инсомнией при доступности квалифицированной помощи;
- ✓ антагонисты орексиновых рецепторов – предпочтительный выбор для длительной медикаментозной терапии инсомнии, особенно при необходимости улучшения как инициации, так и поддержания сна, необходимости быстрого эффекта, а также у пациентов с коморбидным СОАС и пожилых пациентов;
- ✓ Z-препараты – при недостаточной эффективности/непереносимости антагонистов орексиновых рецепторов;
- ✓ седативные антидепрессанты – при коморбидной депрессии или тревоге;
- ✓ мелатонин и его агонисты – при нарушениях циркадианного ритма, у пожилых пациентов с высоким риском НЯ.

Практические аспекты применения лемборексанта

Появление антагонистов орексиновых рецепторов (DORA) рассматривается как важный этап эволюции фармакотерапии инсомнии и отражает переход от традиционной концепции индукции сна посредством усиления ГАМКергической нейротрансмиссии к более таргетному воздействию на систему поддержания бодрствования. Такой подход позволяет рассматривать DORA как основу новой патогенетически ориентированной парадигмы лечения инсомнии, направленной на модуляцию механизмов бодрствования при сохранении более физиологичной архитектуры сна [59].

При рассмотрении лемборексанта в качестве варианта фармакотерапии необходимо подтвердить диагноз вида инсомнии, оценить выраженность ночных и дневных симптомов, возможность проведения КПТ-И, сопутствующие заболевания и принимаемые лекарственные препараты. Особое внимание следует уделить следующим факторам: нарушениям дыхания во сне, риску падений, депрессивным симптомам, а также противопоказаниям и потенциальным лекарственным взаимодействиям.

Рекомендуемая начальная доза лемборексанта составляет 5 мг один раз за ночь непосредственно перед отходом ко сну при условии, что период до планируемого пробуждения составляет не менее семи часов. При недостаточной эффективности и хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг с учетом ограничений, предусмотренных ОХЛП. Эффективность терапии следует оценивать не только по сокращению времени засыпания, но и по поддержанию сна, дневному функционированию и общей переносимости лечения.

В процессе длительной терапии необходимо периодически оценивать сохраняющуюся потребность в препарате. Пациентов необходимо информировать о возможной дневной сонливости, риске ухудшения внимания и психомоторных функций, в том числе при управлении транспортными средствами, а также о недопустимости одновременного употребления алкоголя [27].

Расширение спектра потенциального применения антагонистов орексиновых рецепторов остается активно изучаемым направлением. Помимо хронической инсомнии



препараты этого класса исследовались и продолжают изучаться при ряде состояний: большом депрессивном расстройстве, тревожных расстройствах, нарушениях сна на фоне посттравматического стрессового расстройства и употребления психоактивных веществ, а также при расстройствах сна и циркадианных ритмов у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [60–64].

Комбинированные подходы открывают новые возможности для расширения терапевтического арсенала. Исследования показывают, что сочетание антагонистов орексиновых рецепторов с КПТ-И может быть более эффективным, чем применение каждого метода отдельно [65]. Перспективными также считаются комбинации с другими фармакологическими агентами, например мелатонином и антидепрессантами. Персонализированная медицина и фармакогенетика способны улучшить индивидуальный подбор терапии. Полиморфизмы генов орексиновых рецепторов, ферментов метаболизма и других релевантных белков могут влиять

на эффективность и переносимость антагонистов орексиновых рецепторов [66]. Идентификация предикторов ответа позволит оптимизировать выбор препарата и дозы.

Нейропротективный потенциал антагонистов орексиновых рецепторов, связанный с их влиянием на глимфатический клиренс и метаболизм амилоида, представляет особый интерес в контексте профилактики нейродегенеративных заболеваний. Долгосрочные исследования необходимы для проверки гипотезы о том, что улучшение сна с помощью антагонистов орексиновых рецепторов способно замедлять развитие болезни Альцгеймера. ✱

Публикация подготовлена при поддержке ООО «Эйсай».

Конфликт интересов. Первый и второй авторы получили финансовую поддержку от ООО «Эйсай» в связи с участием в подготовке данной публикации. Все авторы принимали участие в разработке и согласовании рукописи и несут ответственность за ее содержание.

Литература

1. Morphy H., Dunn K.M., Lewis M., et al. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep*. 2007; 30 (3): 274–280.
2. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (4–2): 26–34.
3. Fernandez-Mendoza J. Insomnia phenotypes, cardiovascular risk and their link to brain health. *Circ. Res*. 2025; 137 (5): 727–745.
4. Miller C.B., Bradley D., Hall S., et al. Cost savings associated with fully automated digital cognitive behavioral therapy for insomnia disorder (SleepioRx): a matched control study of US patients. *J. Health Econ. Outcomes Res*. 2025; 12 (2): 193–199.
5. Riemann D., Espie C.A., Altena E., et al. The European Insomnia Guideline: an update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J. Sleep Res*. 2023; 32 (6): e14035.
6. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998; 92 (4): 573–585.
7. De Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C., et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95 (1): 322–327.
8. Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N., et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci*. 1998; 18 (23): 9996–10015.
9. Sakurai T., Mieda M., Tsujino N. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Ann. NY Acad. Sci*. 2010; 1200: 149–161.
10. Lin L., Faraco J., Li R., et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*. 1999; 98 (3): 365–376.
11. Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M., et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*. 1999; 98 (4): 437–451.
12. Nishino S., Ripley B., Overeem S., et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*. 2000; 355 (9197): 39–40.
13. Milevskiy B.Y., Kiyashchenko L.I., Siegel J.M. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*. 2005; 46 (5): 787–798.
14. Saper C.B., Scammell T.E., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005; 437 (7063): 1257–1263.
15. Unger C., Kohlmeier K.A. Pharmacological management of insomnia with a focus on GABAA receptor positive allosteric modulators and orexin receptor antagonists. *Sleep Med*. 2026; 139: 108743.
16. Andrews S.P., Aves S.J., Christopher J.A., Nonoo R. Orexin receptor antagonists: historical perspectives and future opportunities. *Curr. Top. Med. Chem*. 2016; 16 (29): 3438–3469.
17. Merck & Co. FDA Approves BELSOMRA (suvorexant) for the treatment of insomnia. URL: <https://www.merck.com/news/fda-approves-belsomra-suvorexant-for-the-treatment-of-insomnia> (дата обращения: 16.09.2026).
18. Sun H., Kennedy W.P., Wilbraham D., et al. The effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on sleep parameters as measured by polysomnography in healthy men. *Sleep*. 2013; 36 (2): 259–267.
19. Scott L.J. Lemborexant: first approval. *Drugs*. 2020; 80 (4): 425–432.
20. Markham A. Daridorexant: first approval. *Drugs*. 2022; 82 (5): 601–607.
21. European Commission. Commission Implementing Decision of 29.4.2022 granting marketing authorisation for QUVIVIQ – daridorexant. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220429155324/dec_155324_en.pdf (дата обращения: 16.09.2026).



22. Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.; Nxera Pharma Japan Co., Ltd. Announcement of manufacturing and marketing approval of insomnia treatment QUVIVIQ in Japan.
23. Eisai Co., Ltd. Discovery research on dual orexin receptor antagonist lemborexant honored with PSJ Award for Drug Research and Development 2024 [Internet]. Tokyo: Eisai Co., Ltd.; 2024.
24. Beuckmann C.T., Suzuki M., Ueno T., et al. In vitro and in silico characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2017; 362 (2): 287–295.
25. Mieda M., Hasegawa E., Kisanuki Y.Y., et al. Differential roles of orexin receptor-1 and -2 in the regulation of non-REM and REM sleep. *J. Neurosci.* 2011; 31 (17): 6518–6526.
26. Mieda M., Tsujino N., Sakurai T. Differential roles of orexin receptors in the regulation of sleep/wakefulness. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013; 4: 57.
27. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Дайвиго (лемборексанта), таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ЛП-№(015586)-(ПГ-RU). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 29.08.2026).
28. Landry I., Nakai K., Ferry J., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the dual orexin receptor antagonist lemborexant: findings from single-dose and multiple-ascending-dose phase 1 studies in healthy adults. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2021; 10 (2): 153–165.
29. Watanabe K., Misaka S., Kanno-Nozaki K., et al. Effect of lemborexant on pharmacokinetics of clozapine: a potential drug-drug interaction mediated by time-dependent inhibition of CYP3A4. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2024; 90 (1): 354–359.
30. Beuckmann C.T., Ueno T., Nakagawa M., et al. Preclinical in vivo characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist for sleep/wake regulation. *Sleep.* 2019; 42 (6): zsz076.
31. Mahoney C.E., Mochizuki T., Scammell T.E. Dual orexin receptor antagonists increase sleep and cataplexy in wild type mice. *Sleep.* 2020; 43 (6): zsz302.
32. 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): zsa123.
33. 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. *JAMA Netw. Open.* 2019; 2 (12): e1918254.
34. Sattari N., Dave A., Niknazar H., et al. Effects of lemborexant and zolpidem on sleep electroencephalography in older adults with insomnia: a randomized trial. *Sleep Adv.* 2026; 7 (2): zpag017.
35. Moline M., Zammit G., Cheng J.Y., 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.
36. Roth T., Rosenberg R., Morin C.M., et al. Impact of lemborexant treatment on insomnia severity: analyses from a 12-month study of adults with insomnia disorder. *Sleep Med.* 2022; 90: 249–257.
37. Drake C.L., Yardley J., Pinner K., Moline M., Malhotra M. Perception of lemborexant effectiveness as assessed by the Patient Global Impression-Insomnia Questionnaire. *Nat. Sci. Sleep.* 2025; 17: 557–570.
38. U.S. Food and Drug Administration. NDA 212028. Multi-disciplinary review and evaluation. Dayvigo (lemborexant). 2019. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212028Orig1s000MultidisciplineR.pdf (дата обращения: 16.09.2026).
39. Murphy P., Kumar D., Zammit G., et al. Safety of lemborexant versus placebo and zolpidem: effects on auditory awakening threshold, postural stability, and cognitive performance in healthy older participants in the middle of the night and upon morning awakening. *J. Clin. Sleep Med.* 2020; 16 (5): 765–773.
40. Vermeeren A., Jongen S., Murphy P., et al. On-the-road driving performance the morning after bedtime administration of lemborexant in healthy adult and elderly volunteers. *Sleep.* 2019; 42 (4): zsy260.
41. Asakura S., Shiotani M., Gauvin D.V., et al. Nonclinical evaluation of abuse liability of the dual orexin receptor antagonist lemborexant. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2021; 127: 105053.
42. 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.
43. 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.
44. Arnold V., Ancoli-Israel S., Dang-Vu T.T., et al. Efficacy of lemborexant in adults ≥ 65 years of age with insomnia disorder. *Neurol. Ther.* 2024; 13 (4): 1081–1098.
45. Gotfried M.H., Auerbach S.H., Dang-Vu T.T., et al. Efficacy and safety of insomnia treatment with lemborexant in older adults: analyses from three clinical trials. *Drugs Aging.* 2024; 41 (9): 741–752.
46. Wu C.C., Liao M.H., Su C.H., et al. Benzodiazepine use and the risk of dementia in the elderly population: an umbrella review of meta-analyses. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (10): 1485.
47. Carpi M., Mercuri N.B., Liguori C. Orexin receptor antagonists for the prevention and treatment of Alzheimer's disease and associated sleep disorders. *Drugs.* 2024; 84 (11): 1365–1378.
48. Sweetman A., Lack L., Bastien C. Co-morbid insomnia and sleep apnea (COMISA): prevalence, consequences, methodological considerations, and recent randomized controlled trials. *Brain Sci.* 2019; 9 (12): E371.
49. Luyster F.S., Buysse D.J., Strollo P.J., Jr. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 6 (2): 196–204.



50. Eckert D.J., Owens R.L., Kehlmann G.B., et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2011; 120 (12): 505–514.
51. Mason M., Cates C.J., Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 7: CD011090.
52. Muehlan C., Vaillant C., Zenklusen I., et al. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020; 16 (11): 1063–1078.
53. Cheng J.Y., Filippov G., Moline M., et al. Respiratory safety of lemborexant in healthy adult and elderly subjects with mild obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J. Sleep Res.* 2020; 29 (4): e13021.
54. Gottschalk R., Lowe A., Cheng J.Y., et al. Effect of lemborexant on insomnia severity, morning alertness, and cognition in participants with insomnia disorder and mild obstructive sleep apnea. *Sleep Med. X*. 2026; 11: 100188.
55. Cheng J.Y., Lorch D., Lowe A.D., et al. 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; 20 (1): 57–65.
56. Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению острой и хронической инсомнии у взрослых. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (37): 20–34.
57. Keks N.A., Hope J. Lemborexant, an orexin receptor antagonist sedative-hypnotic: is it useful for insomnia in psychiatric disorders? *Australas. Psychiatry*. 2022; 30 (4): 530–532.
58. Bakker M., Hugtenburg J.G., Bet P.M., et al. Effectiveness of low-dose amitriptyline and mirtazapine in patients with insomnia disorder with sleep maintenance problems: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in general practice (DREAMING). *Br. J. Gen. Pract.* 2025; 75 (756): e474–e483.
59. Chaki S., Imadera Y. Dual orexin receptor antagonists in insomnia: toward a new therapeutic paradigm. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2026; 258: 174117.
60. Savitz A., Wajs E., Zhang Y., et al. Efficacy and safety of seltorexant as adjunctive therapy in major depressive disorder: a phase 2b, randomized, placebo-controlled, adaptive dose-finding study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2021; 24 (12): 965–976.
61. ClinicalTrials.gov. The effects of orexin antagonism on fear extinction in PTSD. NCT06788522. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06788522> (дата обращения: 16.09.2026).
62. ClinicalTrials.gov. Orexin receptor antagonists as modulators of threat sensitivity in individuals with alcohol use disorder. NCT05656534. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05656534> (дата обращения: 16.09.2026).
63. Kaufmann P., Ort M., Golor G., et al. First-in-human study with ACT-539313, a novel selective orexin-1 receptor antagonist. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2020; 86 (7): 1377–1386.
64. Moline M., Thein S., Bsharat M., et al. Safety and efficacy of lemborexant in patients with irregular sleep-wake rhythm disorder and Alzheimer's disease dementia: results from a phase 2 randomized clinical trial. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2021; 8 (1): 7–18.
65. ClinicalTrials.gov. Efficacy of CBT-I and lemborexant medication for different subtypes of chronic insomnia. NCT06779149. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06779149> (дата обращения: 16.09.2026).
66. Thompson M.D., Xhaard H., Sakurai T., et al. OX1 and OX2 orexin/hypocretin receptor pharmacogenetics. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 57.

Lemborexant: New Horizons in Insomnia Therapy

M.G. Poluektov, PhD, Assoc. Prof.¹, E.A. Lyashenko, PhD^{2,3}, S.L. Babak, PhD⁴, R.V. Buzunov, PhD⁵, I.V. Kolykhalov, PhD^{2,6}, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.^{1,2}, A.D. Palman, PhD¹, E.V. Tsareva, PhD⁷, O.V. Yakovleva, PhD⁸

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

³ Moscow Federal Network of Multidisciplinary Clinics 'Fomin's Clinic'

⁴ N.A. Semashko Research and Educational Institute of Clinical Medicine, FSBEI HE 'Russian University of Medicine'

⁵ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation

⁶ Mental Health Research Center, Moscow

⁷ Unison Sleep Service, Moscow

⁸ Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin

Contact person: Mikhail G. Poluektov, polouekt@mail.ru

This review article presents of the current status on the orexin receptor antagonist lemborexant, a new generation drug for the treatment of insomnia. The mechanism of action based on modulation of the brain orexin system, results of preclinical and clinical studies of efficacy and safety are reviewed. Particular attention is paid to data from randomized controlled trials demonstrating the effects of lemborexant on subjective and objective sleep parameters in patients with chronic insomnia. The prospects for the use of the drug in patients with comorbid conditions, including obstructive sleep apnea syndrome, are discussed.

Keywords: sleep, insomnia, lemborexant, orexin, orexin receptor antagonists, sleep disorders, sleeplessness