

DUAL OREXIN RECEPTOR ANTAGONIST (DORA) SEBAGAI TERAPI INSOMNIA: SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

Dual Orexin Receptor Antagonist (Dora) As A Therapy For Insomnia: A Review Of The Literature

**Dianda Faradiba Wardani¹, Oktafany², Anisa Nuraisa Jausal³, Oktadoni
Saputra⁴**

^{1,2,3,4}Universitas Lampung

Email : dianda.faradiba@gmail.com

Abstract

Insomnia affects more than 852 million adults worldwide and 43.7% of individuals aged ≥ 19 years in Indonesia, highlighting the need for effective and safe therapy. Benzodiazepines and Z-drugs are commonly used but are associated with risks of tolerance and dependence. Dual orexin receptor antagonists (DORAs) have emerged as a more selective therapeutic alternative. A systematic literature review was conducted using PubMed and Google Scholar, focusing on meta-analyses of suvorexant, lemborexant, and daridorexant. Suvorexant improved subjective total sleep time (MD -19.10), subjective time to sleep onset (MD -8.23), and subjective wake after sleep onset (MD -6.45). Lemborexant at doses of 5–10 mg was effective in improving wake after sleep onset (MD -19.90; -22.24) and sleep onset latency (MD -9.23; -12.56). Daridorexant at doses of 25–50 mg reduced wake after sleep onset (MD -0.30; -0.53) and latent persistent sleep (MD -0.30; -0.53). Adverse effects of DORAs include somnolence, daytime sleepiness, fatigue, abnormal dreams, and nasopharyngitis. Overall, DORAs demonstrated significant effectiveness on subjective sleep parameters compared with control groups, with variations in effect size and safety profiles. DORAs may be considered effective and safe treatments for insomnia, with drug and dose selection tailored to clinical needs.

Keywords: Daridorexant, Insomnia, Lemborexant, Orexin, Suvorexant

Abstrak

Insomnia memengaruhi lebih dari 852 juta orang dewasa di dunia dan 43,7% individu usia ≥ 19 tahun di Indonesia, sehingga diperlukan terapi yang efektif dan aman. Terapi dengan benzodiazepin dan Z-drug memiliki risiko toleransi dan ketergantungan. Dual orexin receptor antagonist (DORA) merupakan alternatif terapi yang lebih selektif. Tinjauan pustaka sistematis dilakukan melalui PubMed dan Google Scholar mencakup meta analisis dari suvorexant, lemborexant, dan daridorexant. Suvorexant dapat memperbaiki subjective total sleep time (MD -19,10), subjective time to sleep onset (MD -8,23) dan subjective wake after sleep onset (MD -6,45). Lemborexant dosis 5-10 mg efektif memperbaiki wake after sleep onset (MD -19,90; -22,24) dan sleep onset latency (-9,23; -12,56). Daridorexant 25–50 mg dapat menurunkan durasi wake after sleep onset (MD -0,30; -0,53) dan latent persistent sleep (MD -0,30; -0,53). Efek samping dari penggunaan DORA, meliputi kantuk dan kantuk pada siang hari, kelelahan, mimpi abnormal hingga nasofaringitis. Ketiga DORA menunjukkan efektivitas signifikan terhadap parameter tidur subjektif dibanding kelompok kontrol, dengan variasi efek dan profil efek samping. DORA dapat dipertimbangkan sebagai

terapi insomnia yang efektif dan aman, dengan pemilihan obat dan dosis disesuaikan kebutuhan klinis.

Kata Kunci: *Daridorexant, Insomnia, Lemborexant, Orexin, Suvorexant*

PENDAHULUAN

Tidur merupakan kebutuhan dasar yang penting bagi kesehatan dan kesejahteraan untuk mengatur peran dalam fungsi kognitif, regulasi emosi, kesehatan mental, kesehatan kardiovaskular, serebrovaskular, dan metabolik (Ramar *et al.*, 2021). Secara global, diperkirakan lebih dari 852 juta orang dewasa mengalami insomnia dan sekitar 7,9% di antaranya mengalami insomnia berat, dengan angka kejadian yang lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki (Benjafield *et al.*, 2025). Di Indonesia, data *Indonesia Family Life Survey Wave 5* (IFLS5) menunjukkan bahwa prevalensi insomnia pada individu berusia ≥ 19 tahun mencapai 43,7 (Edison & Nainggolan, 2021).

Insomnia adalah kondisi klinis yang berkaitan dengan kesulitan untuk memulai tidur, mempertahankan tidur, bangun terlalu cepat atau ketidakmampuan untuk kembali tidur setelah terbangun (Reus & Lindqvist, 2019). Insomnia dapat meningkatkan resiko berbagai gangguan neuropsikiatri seperti, depresi, kecemasan, demensia dan psikotik (Hertenstein *et al.*, 2018). Insomnia bersifat sistemik dan dapat berdampak pada berbagai aspek tubuh (Yun & Jo, 2021). Insomnia berkaitan dengan peningkatan kadar sitokin inflamasi dan aktivasi sistem saraf simpatis yang dapat memicu gangguan metabolik dan endokrin (Irwin *et al.*, 2017). Kurang tidur atau kualitas tidur yang buruk berhubungan dengan perubahan kadar leptin dan ghrelin yang dapat menyebabkan obesitas dan penurunan toleransi glukosa (Egmond *et al.*, 2023). Peningkatan resiko yang signifikan terhadap penyakit kardiovaskular ditemukan pada individu dengan insomnia seperti, infark miokard (48%), mortalitas akibat penyakit kardiovaskular (53%) dan insidensi penyakit kardiovaskular secara keseluruhan (14%) (Id *et al.*, 2023).

Farmakoterapi merupakan salah satu dari pendekatan utama dalam penatalaksanaan insomnia (Sateia *et al.*, 2017). Obat yang paling umum digunakan untuk terapi insomnia adalah benzodiazepin (Karna *et al.*, 2023). Benzodiazepin bekerja pada reseptor *gamma-aminobutyric acid type A receptor* (GABA-A), sehingga efek penghambatan GABA, sebagai neurotransmitter inhibitorik yang menurunkan transmisi neural di seluruh sistem saraf pusat, diperkuat dan menghasilkan efek sedatif, hipnotik, antikonvulsan, dan relaksan otot (Madari *et al.*, 2021; Pallanti, 2024). Namun, obat ini memiliki berbagai efek samping meliputi gangguan kognitif dan psikomotor, seperti rasa mengantuk, kelelahan, perlambatan proses berpikir, ataksia, amnesia anterograd, dan somnambulisme atau *sleep walking*. Penggunaan benzodiazepin dalam jangka panjang juga dikaitkan dengan risiko toleransi dan ketergantungan (Naha *et al.*, 2024; Pallanti, 2024). Penggunaan benzodiazepin juga berkaitan dengan *rebound insomnia* dan gejala putus obat, seperti kecemasan dan kejang apabila dihentikan tiba-tiba setelah penggunaan jangka panjang (Naha *et al.*, 2024).

Alternatif farmakoterapi lainnya untuk insomnia adalah golongan non-benzodiazepin atau yang dikenal dengan *z-drug*. Obat ini memiliki farmakodinamik

yang mirip dengan benzodiazepin, bedanya obat ini berikatan secara spesifik dengan subunit alfa-1 yang memediasi efek sedatif dari GABA (Naha *et al.*, 2024). Dibandingkan dengan benzodiazepin, *z-drug* cenderung memiliki onset yang lebih cepat dan durasi kerja yang lebih singkat, tapi efek samping yang dihasilkan hampir sama. Benzodiazepin dan *z-drug* dapat menyebabkan reaksi paradoks yang tidak dapat diprediksi. Hal ini ditandai dengan kegembiraan akut, hiperaktif, mimpi yang jelas, disinhibisi seksual, kecemasan dan agresi. Pemakaian *z-drug* jangka panjang dapat meningkatkan resiko ketergantungan dan menurunkan efek hipnotik (Mpharm, 2018; Taylor *et al.*, 2021).

Dalam beberapa tahun terakhir, peran *dual orexin receptor antagonists* (DORA) mulai mendapat perhatian dalam terapi insomnia (Healy & College, 2024). DORA menargetkan secara spesifik pada jalur orexin, yang berperan dalam mempertahankan keadaan terjaga. DORA bekerja sebagai antagonis kedua reseptor orexin (OxR1 dan OxR2), sehingga menginduksi dan mempertahankan tidur melalui mekanisme yang lebih terlokalisasi (Rocha *et al.*, 2023). DORA menunjukkan adanya perbaikan bermakna pada berbagai parameter tidur dan memiliki profil keamanan serta tolerabilitas yang baik (Kim *et al.*, 2024).

METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan pustaka sistematis mengenai obat DORA (*Dual Orexin Receptor Antagonist*). Artikel ilmiah dicari melalui basis data PubMed dan Google Scholar hingga Desember 2025, menggunakan kata kunci seperti “*Dual Orexin Receptor Antagonist*”, “DORA”, “*lemborexant*”, “*suvorexant*”, “*insomnia*”, dan “*meta-analysis*”. Meta analisis yang ditemukan disaring berdasarkan judul, abstrak, dan full-text. Data yang dicatat meliputi nama obat, dosis, efek pada parameter tidur, dan efek samping beserta keamanan obat. Hasil disajikan secara naratif dan tabel ringkas, dengan fokus pada sintesis temuan dari meta analisis untuk memberikan gambaran mengenai efektivitas dan profil keamanan DORA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tidur merupakan suatu kondisi fisiologis yang dikendalikan oleh berbagai komponen sistem saraf yang mengatur tidur dan kewaspadaan. Sistem monoaminergik (seperti dopamin, noradrenalin, dan histamin) dan kolinergik pada batang otak dan daerah otak depan basal berfungsi untuk mendorong keadaan terjaga, sedangkan sistem *gamma-aminobutyric acid* (GABA) pada nukleus preoptik dan batang otak berperan dalam proses terjadinya tidur (Schwartz & Kilduff, 2016).

Insomnia merupakan diagnosis klinis yang didefinisikan sebagai kesulitan untuk memulai dan mempertahankan tidur, atau bangun terlalu cepat meskipun terdapat kesempatan untuk tidur yang cukup dan disertai dengan kesulitan dan penurunan produktivitas pada siang hari, seperti kelelahan, kantuk di siang hari, penurunan atensi, konsentrasi atau memori, gangguan suasana hati, perubahan tingkah laku, penurunan fungsi sosial, interpersonal, okupasional atau akademik (Reus & Lindqvist, 2019; Ferri, 2024). Berdasarkan kriteria *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), gangguan tidur setidaknya terjadi

selama tiga malam dalam satu minggu selama minimal 3 bulan dan terjadi meskipun terdapat kesempatan yang cukup untuk tidur (Ferri, 2024).

Patofisiologi dari insomnia bersifat kompleks dan multifactorial (Khara *et al.*, 2024). Insomnia terutama berhubungan dengan konsep *hyperarousal*, yaitu adanya peningkatan aktivitas fisiologis, kognitif, dan emosional. *Hyperarousal* dapat terjadi di sistem saraf pusat (korteks) dan sistem saraf perifer (sistem saraf otonom). Kondisi ini dapat dideteksi dengan peningkatan hormon kortisol dan adrenokortikotropik (ACTH), variabilitas denyut jantung, pola EEG atau laporan subjektif pasien (Levenson *et al.*, 2015).

Pada penderita insomnia, kondisi ini terlihat paling tinggi di pagi hari dan menurun secara bertahap sepanjang hari. Faktor yang dapat memengaruhi *hyperarousal* meliputi kualitas tidur, tingkat *hyperarousal* pada hari sebelumnya, tingkat stres dan perasaan gelisah serta irama sirkadian (Lakbila-kamal *et al.*, 2024). Namun, *hyperarousal* sulit untuk diidentifikasi karena karena tidak ada ambang batas baku untuk kategorisasi kondisi ini. Insomnia juga dapat dipengaruhi oleh terganggunya keseimbangan antara molekul kewaspadaan dan molekul yang mengatur tidur di otak (Levenson *et al.*, 2015). Sistem orexin berfungsi untuk kewaspadaan dan merespon terhadap emosi dan stres. Disregulasi dalam sistem ini, terutama apabila terjadi aktivitas berlebihan yang persisten dari sinyal orexin, semakin diakui sebagai faktor yang berkontribusi pada insomnia kronis (Muehlan *et al.*, 2023).

Terdapat dua jenis orexin, yaitu orexin A dan orexin B, yang merupakan neuropeptida hasil dari prekursor peptida (*pre-pro orexin*) yang diproduksi oleh hipotalamus (Muehlan *et al.*, 2023). Orexin berikatan dengan reseptor protein-G pasca sinaps, yaitu reseptor orexin tipe 1 (OxR1) dan reseptor orexin tipe 2 (OxR2). Orexin A cenderung untuk berikatan dengan OxR1, tapi OxR2 memiliki afinitas yang tinggi untuk orexin A dan orexin B. Aktivasi dari OxR1 dan OxR2 akan menghambat fase tidur REM, sedangkan aktivasi dari OxR2 akan menghambat fase tidur non-REM (Barson & Leibowitz, 2017; Sarathi Chakraborty *et al.*, 2023). Sistem orexin berperan penting dalam mempertahankan stabilitas terjaga dan mengatur kewaspadaan dalam berbagai proses fisiologis. Sistem ini menyesuaikan tingkat kewaspadaan dengan mengintegrasikan informasi dari lingkungan internal dan eksternal, meliputi keadaan emosional, siklus terang-gelap, tekanan tidur, dan keseimbangan energi (Muehlan *et al.*, 2023).

Dual orexin receptor antagonist (DORA) bekerja secara selektif menghambat ikatan neuropeptida oreksin-A dan oreksin-B pada reseptor masing-masing. Mekanisme ini selanjutnya berfungsi untuk menekan keadaan terjaga (Rhyne & Anderson, 2015). Suvorexant, lemborexant, dan daridorexant adalah obat golongan DORA yang telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dan diresepkan untuk pengobatan insomnia (Vasudeva *et al.*, 2025).

Tabel 1. Hasil Meta Analisis pada Obat Suvorexant

Efek	MD	95% CI	p-value
sTST	-19,10	14,63 sampai 23,56	<0.00001

sTSO	-8,23	-10,92 sampai -5,55	<0.00001
sWASO	-6,45	-9,20 sampai -3,70	<0.00001
sQUAL	0,02	-0,12 sampai 0,17	0,7400
sNAW	0,00	-0,06 sampai 0,06	1,0000
sFRESH	0,14	0,08 sampai 0,21	<0.0001

Berdasarkan meta analisis oleh Khazaie *et al.* (2022), didapatkan 5 artikel uji klinis teracak, tersamar ganda, dan terkontrol plasebo yang mengevaluasi efek suvorexant dalam 3 bulan. Studi ini dilakukan dengan beberapa parameter tidur subjektif, yaitu parameter yang dinilai berdasarkan persepsi pasien sendiri, meliputi *subjective total sleep time* (sTST) sebagai perkiraan total durasi tidur yang dirasakan pasien, *subjective time to sleep onset* (sTSO) sebagai lama waktu sejak berbaring hingga tertidur, *subjective wake after sleep onset* (sWASO) sebagai total durasi terjaga yang dirasakan setelah mulai tertidur, *subjective sleep quality* (sQUAL) sebagai penilaian terhadap kualitas dan kenyamanan tidur, *subjective number of awakenings* (sNAW) sebagai jumlah episode terbangun selama tidur malam, dan *subjective feeling refreshed* (sFRESH) sebagai penilaian terhadap rasa segar dan pemulihan setelah bangun tidur. Efek terapi dinilai berdasarkan nilai *mean difference* (MD) sebagai selisih rerata antara kelompok intervensi dan control dalam satuan menit, *confidence interval* 95% (95% CI) sebagai rentang estimasi nilai sebenarnya, dan *p-value* untuk menentukan signifikansi statistik hasil penelitian. Didapatkan bahwa suvorexant tidak memiliki efek signifikan pada sQUAL dan sNAW. Terdapat efek yang signifikan untuk sTST (MD = 19,10; 95% CI 14,63 sampai 23,56), sTSO (MD = -8,2; 95% CI -10,92 sampai -5,55), sWASO (MD = -6,45; 95% CI -9,20 sampai -3,70). Sedangkan, untuk sFRESH didapatkan adanya peningkatan kecil tapi bermakna.

Tabel 2. Hasil Meta Analisis dari Efek Samping Obat Suvorexant

Efek samping	RR	95% CI	<i>p-value</i>
Efek samping obat ≥ 1	1,62	1,40 sampai 1,89	<0,00001
Kantuk	3,26	2,29 sampai 4,63	<0,00001
Kantuk berlebih pada siang hari	3,48	1,13 sampai 10,67	0,03
Kelelahan	2,09	1,28 sampai 3,43	0,003
Mimpi abnormal	2,91	1,12 sampai 7,60	0,03
Sakit punggung	0,51	0,27 sampai 0,97	0,04
Mulut kering	2,15	1,23 sampai	0,008

Efek samping dinilai berdasarkan *relative risk* (RR), yaitu rasio risiko kejadian suatu kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Efek samping yang dilaporkan paling banyak adalah efek samping obat ≥ 1 (RR = 1,62), kantuk (RR = 3,26), kantuk siang hari yang berlebihan (RR = 3,48), kelelahan (RR = 2,09), mimpi abnormal (RR = 2,91), sakit punggung (RR = 0,51), dan mulut kering (RR = 2,15) (Khazaie *et al.*, 2022).

Suvorexant diberikan secara oral dan mencapai konsentrasi puncak (*Tmax*) dalam waktu sekitar 2 jam (bervariasi mulai dari 30 menit sampai 6 jam) pada kondisi puasa. Asupan makanan dapat menunda *Tmax*, khususnya setelah konsumsi makanan tinggi lemak (Rhyne & Anderson, 2015). Dosis 10 mg memiliki bioavailabilitas absolut sekitar 82% (Han *et al.*, 2022). Paparan sistemik lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan area di bawah kurva (AUC) meningkat 17% dan konsentrasi puncak (*Cmax*) meningkat 9% (Cada *et al.*, 2015). Suvorexant memiliki volume distribusi sekitar 49 liter dan terikat kuat (>99%) pada protein plasma (Dubey *et al.*, 2015). Proses metabolisme dilakukan di hati terutama oleh CYP3A dan sebagian kecil oleh CYP2C19. Eliminasi terutama melalui feses, dengan waktu paruh eliminasi sekitar 12 jam (Han *et al.*, 2022).

Tabel 3. Hasil Meta Analisis pada Obat Lemborexant

Dosis (mg)	Efek	MD	95% CI	p-value
5	SOL	-9,23	-16,86 sampai -1,6	0,02
	WASO	-19,90	-27,58 sampai -12,22	<0,0001
	SE	6,08	4,01 sampai 8,15	<0,0001
10	SOL	-12,56	-21,21 sampai -3,91	0,004
	WASO	-22,24	-32,76 sampai -11,71	<0,0001
	SE	7,46	4,38 sampai 10,55	<0,0001

Studi meta analisis oleh Alsaied *et al.* (2025) dari empat uji klinis terkontrol acak, *double-blind*, dan *placebo-controlled* mengevaluasi efektivitas dan keamanan lemborexant pada insomnia. Efek lemborexant dilihat pada *sleep onset latency* (SOL) sebagai waktu yang dibutuhkan seseorang untuk tertidur, *wake after sleep onset* (WASO) sebagai durasi bangun di malam hari setelah mulai tidur, dan *sleep efficiency* (SE) untuk mengukur seberapa banyak waktu yang benar-benar digunakan untuk tidur dalam jangka waktu lima belas hari hingga enam bulan. Hasilnya menunjukkan bahwa pada dosis 5 mg, lemborexant secara signifikan mempercepat SOL (MD -9,23; 95% CI -16,86 sampai -1,6), memperbaiki SE (MD 6,08; 95% CI 4,01 sampai 8,15), serta menurunkan kejadian WASO (MD -19,9; 95% CI -27,58 sampai -12,22). Efek yang lebih besar terlihat pada dosis 10 mg, dimana efeknya adalah memperpendek waktu SOL (MD -12,56; 95% CI -21,21 sampai -3,91),

menurunkan kejadian WASO (MD -22,24; 95% CI -32,76 sampai -11,71), dan meningkatkan SE (MD 7,46; 95% CI 4,38 sampai 10,55).

Tabel 4. Hasil Meta Analisis dari Efek Samping Obat Lemborexant

Dosis (mg)	Efek	RR	95% CI	p-value
5	Kantuk	3,84	1,93 sampai 7,62	<0,001
	<i>Treatment-related TEAE</i>	1,73	1,33 sampai 2,27	<0,001
10	Kantuk	6,26	3,40 sampai 12,07	<0,001
	<i>Treatment-related TEAE</i>	2,15	1,66 sampai 2,78	<0,001

Dari sisi keamanan, lemborexant dapat meningkatkan beberapa risiko efek samping yang signifikan. Pada dosis 5 mg, risiko kantuk meningkat dengan RR sebesar 3,84, sementara *treatment-related TEAE* atau efek samping yang dianggap berhubungan langsung dengan obat atau terapi yang diberikan dapat meningkat dengan RR sebesar 1,73. Pada dosis 10 mg, risiko efek samping yang dapat muncul sama, tapi risikonya lebih besar, yaitu kantuk (RR 6,26) dan *treatment-related TEAE* (RR 2,15) (Alsaied *et al.*, 2025).

Lemborexant mencapai konsentrasi maksimum (*Tmax*) sekitar 1 hingga 3 jam pada dosis lemborexant 5-10 mg, dan dosis tidak boleh melebihi 10 mg. Waktu paruh ($t_{1/2}$) rata-rata adalah 17 jam untuk dosis 5 mg dan 19 jam untuk dosis 10 mg. (Landry *et al.*, 2021). Bioavailabilitasnya sekitar 87% dan obat ini tidak dideteksi di urine melainkan di feses dengan persentase sebesar 13%. Jalur metabolisme lemborexant dimediasi oleh enzim CYP3A di hati (Lalovic *et al.*, 2020).

Tabel 5. Hasil Meta Analisis Data dari Obat Daridorexant

Dosis (mg)	Efek	MD	95% CI	p-value
25	WASO	-0,30	-0,42 sampai -0,16	<0,001
	LPS	-0,30	-0,42 sampai -0,16	<0,001
	sTST	0,26	0,09 sampai 0,43	0,003
50	WASO	-0,53	-0,70 sampai -0,36	<0,001
	LPS	-0,53	-0,70 sampai -0,36	<0,001
	sTST	0,35	0,19 sampai 0,51	<0,001

Jiang *et al.* (2023) melakukan studi meta analisis dan tinjauan sistematis tentang daridorexant pada empat uji klinis terkontrol acak dengan efek jangka panjang pada tiga bulan. Efek daridorexant dilihat berdasarkan pada *wake after sleep*

onset (WASO) untuk melihat durasi bangun setelah mulai tidur, *latent persistent sleep* (LPS) untuk mengevaluasi durasi tidur nyenyak, dan *subjective total sleep time* (sTST) atau total durasi tidur menurut persepsi pasien. Dosis 25 mg memberikan efek signifikan pada WASO (MD = -0,30; 95% CI -0,42 sampai -0,16), LPS (MD = -0,30; 95% CI -0,42 sampai -0,16), dan sTST (MD = 0,26; 95% CI 0,09 sampai 0,43). Pada dosis 50 mg didapatkan perbaikan tidur pada WASO (MD = -0,53; 95% CI -0,70 sampai -0,36), LPS (MD = -0,53; 95% CI -0,70 sampai -0,36), dan sTST (MD = 0,35; 95% CI 0,19 sampai 0,51). Dibandingkan kelompok kontrol, dosis 25 mg dapat menimbulkan efek samping dengan RR sebesar 1.17 (95% CI 1,01 sampai 1,34; $p = 0,03$) dan dosis 50 mg dapat menyebabkan efek samping dengan RR = 1,15 (95% CI 0,95; 1,39; $p = 0,14$). Efek samping yang paling umum dilaporkan meliputi nasofaringitis, kelelahan dan pusing.

Daridoreksant membutuhkan waktu sekitar 1–2 jam setelah pemberian untuk mencapai konsentrasi puncak dalam plasma (T_{max}). Ketersediaan hayati obat ini mencapai 62%, dengan volume distribusi sekitar 31 liter dan tingkat ikatan pada protein plasma sebesar 99,7%. Daridoreksant memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 8 jam, dan dimetabolisme secara ekstensif oleh enzim CYP3A4, mencapai 89% (Markham, 2022; Sarathi Chakraborty *et al.*, 2023). Pada pasien dengan gangguan fungsi hati sedang, waktu paruh daridorexant dilaporkan memanjang, sehingga dosis maksimum yang direkomendasikan pada populasi ini adalah 25 mg sekali per malam (Berger *et al.*, 2021). Eliminasi obat terjadi melalui beberapa jalur, sekitar 57% dikeluarkan melalui feses, 28% melalui urine, dan sisanya melalui empedu. Pada dosis 25–50 mg, daridorexant menunjukkan paparan plasma yang proporsional terhadap dosis (Markham, 2022).

Network meta analysis yang dilakukan oleh Kishi *et al.* (2025) mencakup delapan uji klinis terkontrol acak dengan menunjukkan bahwa agen DORA (daridorexant, lemborexant, dan suvorexant) memberikan perbaikan yang signifikan terhadap parameter tidur subjektif dibanding plasebo. Analisis ini mengevaluasi tiga outcome utama, yaitu *subjective time to sleep onset* (sTSO), *subjective total sleep time* (sTST), dan *subjective wake after sleep onset* (sWASO), serta tolerabilitas dan efek samping antar regimen. Hasilnya memperlihatkan variasi kekuatan efek antar obat dan antar dosis, meskipun keseluruhan kelas DORA tetap konsisten menunjukkan superioritas terhadap plasebo.

Suvorexant dosis 15-20 mg menunjukkan perbaikan yang signifikan namun merupakan efek terkecil di antara ketiga DORA. Pada efek sTSO, suvorexant menghasilkan MD sebesar -0,164 (95% CI -0,296 sampai -0,031), yang menunjukkan percepatan waktu jatuh tidur, meskipun besarnya efek masih lebih rendah dibanding dua agen lainnya. Efek suvorexant terhadap peningkatan total sleep time (sTST) dan pengurangan wake after sleep onset (sWASO) juga tercatat, namun tetap berada pada tingkat paling minimal. Dari aspek keamanan, suvorexant memperlihatkan risiko kantuk yang lebih tinggi dibanding daridorexant, dan angka kejadian efek samping ini konsisten muncul pada sebagian besar penelitian (Kishi *et al.*, 2025).

Lemborexant menunjukkan efek yang lebih kuat dan konsisten dibanding suvorexant. Dosis 10 mg merupakan regimen dengan efek terbesar dalam mempercepat waktu tidur. Pada sTSO, lemborexant 10 mg memberikan MD sebesar $-0,430$ (95% CI $-0,568$ sampai $0,292$), yang merupakan salah satu efek terbesar dalam keseluruhan analisis. Sementara itu, lemborexant 5 mg menghasilkan peningkatan bermakna pada durasi total tidur (MD $-0,206$; 95% CI $-0,330$; $-0,082$). Lemborexant juga menunjukkan perbaikan sWASO yang lebih baik dibanding suvorexant. Namun, lemborexant dosis tinggi dikaitkan dengan risiko kantuk yang lebih besar dibanding daridorexant, menjadikannya pilihan dengan efektivitas tinggi dengan tolerabilitas tingkat menengah (Kishi *et al.*, 2025).

Daridorexant muncul sebagai agen dengan efek paling kuat pada peningkatan durasi tidur sekaligus memiliki profil keamanan terbaik. Dosis 50 mg memberikan peningkatan *subjective total sleep time* terbesar di antara semua regimen, dengan MD $-0,475$ (95% CI $-0,593$ hingga $-0,357$). Selain itu, daridorexant 50 mg juga memberikan perbaikan signifikan pada *subjective time to sleep onset*, dengan MD $-0,406$ (95% CI $-0,537$ hingga $-0,276$).

Daridorexant juga efektif dalam mengurangi sWASO dan menunjukkan profil tolerabilitas yang sangat baik, dengan risiko somnolensi lebih rendah dibanding lemborexant 10 mg maupun suvorexant. Tidak ditemukan perbedaan bermakna antara daridorexant dan plasebo dalam angka penghentian pengobatan karena efek samping, menunjukkan tingkat keamanan yang stabil di seluruh dosis. Secara keseluruhan, hasil analisis ini menunjukkan bahwa ketiga DORA memiliki efikasi yang signifikan terhadap berbagai parameter tidur, tetapi besarnya efek bervariasi. Suvorexant memiliki efektivitas yang lebih rendah dan profil kantuk yang lebih tinggi, lemborexant memiliki efek terbesar pada onset tidur, sementara daridorexant memberikan peningkatan *total sleep time* paling besar dengan tolerabilitas yang baik (Kishi *et al.*, 2025).

KESIMPULAN

Insomnia merupakan gangguan tidur multifactorial yang melibatkan perubahan neurobiologis, terutama keadaan hyperarousal dan disregulasi sistem oreksin. Terapi farmakologis dengan benzodiazepin, *z-drug*, antihistamin, antidepresan, antikonvulsan, dan antipsikotik dapat membantu regulasi tidur, tetapi sering diikuti oleh risiko toleransi, ketergantungan, atau efek samping sistemik. *Dual Orexin Receptor Antagonist* (DORA) menawarkan pendekatan terapeutik yang lebih spesifik dan fisiologis dengan menghambat reseptor oreksin OX1R dan OX2R untuk menurunkan kewaspadaan tanpa menekan sistem saraf pusat secara luas. Bukti klinis dari suvorexant, lemborexant, dan daridorexant menunjukkan peningkatan bermakna pada parameter tidur dengan profil keamanan yang baik. Dengan demikian, DORA dapat dipertimbangkan sebagai lini terapi modern yang efektif dan aman untuk insomnia.

DAFTAR PUSTAKA

Alsaied, M.A., Elettrey, A.M., Serag, I., Rajput, J., Zabady, N.A., Li, H., *et al.*

- (2025). *Efficacy and safety of lemborexant vs placebo in treating adults with insomnia disorder: a systematic review and meta-analysis of 1976 patients. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology.* 398(10):12911–12926. DOI: 10.1007/s00210-025-04072-4
- Barson, J.R. & Leibowitz, S.F. (2017). *Orexin/Hypocretin System: Role in Food and Drug Overconsumption. International review of neurobiology.* 136:199–237. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.06.006
- Benjafield, A. V, Sert, F.H., Malhotra, A., Martin, J.L., Morin, C.M., Maurer, L.F., et al. (2025). *Estimation of the global prevalence and burden of insomnia : a systematic literature review-based analysis.* 82(June). DOI: 10.1016/j.smr.2025.102121
- Berger, B., Dingemanse, J., Sabattini, G., Delahaye, S., Duthaler, U., Muehlan, C., et al. (2021). *Effect of Liver Cirrhosis on the Pharmacokinetics, Metabolism, and Tolerability of Daridorexant, A Novel Dual Orexin Receptor Antagonist. Clinical pharmacokinetics.* 60(10):1349–1360. DOI: 10.1007/s40262-021-01028-8
- Cada, D.J., Levien, T.L., & Baker, D.E. (2015). *Suvorexant. Hospital pharmacy.* 50(1):59–71. DOI: 10.1310/hpj5001-59
- Dubey, A.K., Handu, S.S., & Mediratta, P.K. (2015). *Suvorexant: The first orexin receptor antagonist to treat insomnia. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics.* 6(2):118–121. DOI: 10.4103/0976-500X.155496
- Edison, H. & Nainggolan, O. (2021). *Hubungan Insomnia dengan Hipertensi. Buletin Penelitian Sistem Kesehatan.* 24:46–56. DOI: 10.22435/hsr.v24i1.3579
- Egmond, L.T. Van, Meth, E.M.S., Ilemosoglou, M., Annica, J., Benedict, C., & Engström, J. (2023). *Effects of Acute Sleep Loss on Leptin , Ghrelin, and Adiponectin in Adults with Healthy Weight and Obesity : A Laboratory Study. The Obesity Society.* (July 2022):635–641. DOI: 10.1002/oby.23616
- Ferri, F.F. Ed. (2024). *Ferri's Clinical Advisor 2024.* Philadelphia: Elsevier
- Han, A.H., Burroughs, C.R., Falgoust, E.P., Hasoon, J., Hunt, G., Kakazu, J., et al. (2022). *Suvorexant, a Novel Dual Orexin Receptor Antagonist, for the Management of Insomnia. Health psychology research.* 10(5):67898. DOI: 10.52965/001c.67898
- Healy, W.J. & College, M. (2024). *Insomnia : Advancements and Limitations of Current Management Strategies.* 107–108
- Hertenstein, E., Feige, B., Gmeiner, T., Kienzler, C., Spiegelhalder, K., Johann, A., et al. (2018). *Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews.* DOI: 10.1016/j.smr.2018.10.006
- Id, E.A., Shaikh, A., Yasmin, F., Sughra, F., Sheikh, A., Owais, R., et al. (2023). *Incidence of adverse cardiovascular events in patients with insomnia : A systematic review and meta-analysis of real-world data. (Dm):*1–15. DOI: 10.1371/journal.pone.0291859
- Irwin, M.R., Olmstead, R., & Carroll, J.E. (2017). *Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. Biol Psychiatry.* 80(1):40–52. DOI:

- 10.1016/j.biopsych.2015.05.014.Sleep
- Jiang, F., Li, H., Chen, Y., Lu, H., Ni, J., & Chen, G. (2023). *Daridorexant for the treatment of insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine.* 102(7). Available: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/02170/daridorexant_for_the_treatment_of_insomnia.27.aspx
- Karna, B., Sankari, A., & Tatikonda, G. (2023). *Sleep Disorder.* Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560720/> [2025, December 02]
- Khara, N., Apte, A., Vyas, Y., Prajapati, D., Kshatriya, R., & Patel, S. (2024). *The Intricacies of Insomnia: A Comprehensive Exploration. Korean Sleep Research Society.* 21(2):65–72
- Khazaie, H., Sadeghi, M., Khazaie, S., Hirshkowitz, M., & Sharafkhaneh, A. (2022). *Dual orexin receptor antagonists for treatment of insomnia: A systematic review and meta-analysis on randomized, double-blind, placebo-controlled trials of suvorexant and lemborexant. Frontiers in psychiatry.* 13:1070522. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.1070522
- Kim, W., Kim, H., Kim, H., Kim, W., & Kim, H. (2024). *Emerging and upcoming therapies in insomnia.* 32(1):1–17
- Kishi, T., Ikuta, T., Citrome, L., Sakuma, K., Hatano, M., Hamanaka, S., et al. (2025). *Comparative efficacy and safety of daridorexant, lemborexant, and suvorexant for insomnia: a systematic review and network meta-analysis. Translational psychiatry.* 15(1):211. DOI: 10.1038/s41398-025-03439-8
- Lakbila-kamal, O., Foster-dingley, J.C., Albers, A., Jw, E., & Someren, V. (2024). *Hyperarousal dynamics reveal an overnight increase boosted by insomnia ☆. Journal of Psychiatric Research.* 179(September):279–285. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2024.09.032
- Lalovic, B., Majid, O., Aluri, J., Landry, I., Moline, M., & Hussein, Z. (2020). *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. Journal of clinical pharmacology.* 60(12):1642–1654. DOI: 10.1002/jcph.1683
- Landry, I., Nakai, K., Ferry, J., Aluri, J., Hall, N., Lalovic, B., et al. (2021). *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. Clinical pharmacology in drug development.* 10(2):153–165. DOI: 10.1002/cpdd.817
- Levenson, J.C., Kay, D.B., & Buysse, D.J. (2015). *The Pathophysiology of Insomnia. Chest.* 147(4):1179–1192. DOI: 10.1378/chest.14-1617
- Madari, S., Golebiowski, R., Mansukhani, M.P., & Kolla, B.P. (2021). *Pharmacological Management of Insomnia. The American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 44–52
- Markham, A. (2022). *Daridorexant: First Approval. Drugs.* 82(5):601–607. DOI: 10.1007/s40265-022-01699-y

- Mpharm, A.A. (2018). 'Z' -hypnotics versus benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 22(2)
- Muehlan, C., Roch, C., & Dingemanse, J. (2023). *The orexin story and orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia*. (February):1–16. DOI: 10.1111/jsr.13902
- Naha, S., Ivaraman, M., & Sahota, P. (2024). *Insomnia : A Current Review*. Missouri Medicine. (February)
- Pallanti, S. (2024). *The role of benzodiazepines in common conditions : a narrative review focusing on lormetazepam*. Wolters Kluwer Health. 139–147. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000529
- Ramar, K., Malhotra, R.K., Carden, K.A., Martin, J.L., Abbasi-feinberg, F., & Aurora, R.N. (2021). *Sleep is essential to health : an American Academy of Sleep Medicine position statement*
- Reus, V.I. & Lindqvist, D. Eds. (2019). *Psychopharmacology of Neurologic Disease*. Amsterdam: Elsevier
- Rhyne, D.N. & Anderson, S.L. (2015). *Suvorexant in insomnia: efficacy, safety and place in therapy*. *Therapeutic advances in drug safety*. 6(5):189–195. DOI: 10.1177/2042098615595359
- Rocha, R.B., Bomtempo, F.F., Cenci, G.I., Paulo, J., & Telles, M. (2023). *Dual orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia : systematic review and network meta-analysis Antagonistas duais do receptor de orexina para o tratamento da insônia : revisão sistemática e metanálise em rede*. 109(2)
- Sarathi Chakraborty, D., Choudhury, S., & Lahiry, S. (2023). *Daridorexant, a Recently Approved Dual Orexin Receptor Antagonists (DORA) in Treatment of Insomnia*. *Sleep science (Sao Paulo, Brazil)*. 16(2):256–264. DOI: 10.1055/s-0043-1770805
- Sateia, M.J., Buysse, D.J., Krystal, A.D., Neubauer, D.N., & Heald, J.L. (2017). *Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults : An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline*. 13(2):307–349. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>
- Schwartz, M.D. & Kilduff, T.S. (2016). *The Neurobiology of Sleep and Wakefulness*. *HHS Public Accesd*. 38(4):615–644. DOI: 10.1016/j.psc.2015.07.002.THE
- Taylor, D.M., Barnes, T.R.E., & Young, A.H. (2021). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 14th ed. Chichester,: John Wiley & Son
- Vasudeva, S., Wong, S., Le, G.H., Dri, C.E., Teopiz, K.M., Ho, R., et al. (2025). *Efficacy and safety profiles of FDA-approved dual orexin receptor antagonists in depression: A systematic review of pre-clinical and clinical studies*. *Journal of Psychiatric Research*. 191:752–769. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2025.10.001>
- Yun, S. & Jo, S. (2021). *Understanding insomnia as systemic disease*. *Yeungnam University College of Medicine*. 38(4):267–274