

Depresyon Tedavisinde Yardımcı Olarak Oreksin Reseptör Antagonistleri: Mini Meta-Analiz

Orexin Receptor Antagonists as Adjunct Drugs for the Treatment of Depression: A Mini Meta-Analysis

Mustafa UĞURLU^{ID}

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: İnsomniyanın tedavisinde yeni psikofarmakolojik ajanlardan biri olan oreksin reseptör antagonistlerinin (ORA) depresyon gibi diğer psikiyatrik bozukluklardaki etkinliğine dair ilgi giderek artmaktadır.

Yöntem: Bu meta-analiz, PRISMA gerekliliklerine uygun olarak yürütülmüştür. Literatür taraması PubMed, Scopus ve EBSCO (Medline) veri tabanları üzerinden gerçekleştirilmiştir. Arama kelimeleri (depression OR mood disorder OR affective disorder) AND (orexin OR orx OR hypocretin OR orx1 OR orx2 OR orexin receptor antagonist OR almorexant OR suvorexant OR lemborexant OR daridorexant OR seltorexant OR vornorexant OR filorexant) olarak seçilmiştir. Herhangi bir tarih sınırlaması kullanılmamıştır. I^2 değeri %50'nin üzerinde olan analizlerde rastgele etkiler modeli, %50'nin altında olan analizlerde ise sabit etkiler modeli kullanılmıştır.

Bulgular: Akut dönemde ORA'ların depresyonun çekirdek, uykuya göre düzeltilmiş ve toplam belirtileri üzerinde anlamlı etkiye sahip olmadıkları (sırasıyla; rastgele etkiler için standardize edilmiş ortalama fark (SOF) -0,422, %95 güven aralığı (GA) [-0,90; 0,06], $p=0,089$, $I^2=62,4$;

rastgele etkiler için SOF -0,375, %95 GA [-1,24; 0,49], $p=0,400$; $I^2=66,6$ ve rastgele etkiler için SOF -0,477, %95 GA [-0,97; 0,01], $p=0,059$; $I^2=83,1$) gözlenmiştir. Ancak erken dönemde depresyonun çekirdek ve toplam belirtileri üzerinde anlamlı etkiye sahip oldukları saptanmıştır (sırasıyla; sabit etkiler için SOF=-0,228, %95 GA [-0,44; -0,01], $p=0,036$, $I^2=9,1$ ve sabit etkiler için SOF=-0,186, %95 GA [-0,37; -0,001], $p=0,048$, $I^2=0,0$).

Sonuç: Bu meta-analiz sonuçları ORA'ların mevcut antidepresan tedaviye eklendiklerinde doğrudan antidepresan etkinlik sağlayabildikleri, bunun yanında uyku semptomlarında düzelme üzerinden dolayı antidepresan etkilerinin de olabileceğine işaret etmektedir. ORA'ların, oreksinin davranışlar üzerindeki fizyolojik etkileri düşünüldüğünde, insomniya dışında pek çok psikiyatrik hastalığın tedavisinde umut verici yeni tedavi modaliteleri oldukları söylenebilir. Ancak bu sonuçlar ön sonuçlardır ve farklı ORA'larla farklı dozlarda ve farklı örneklerle yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Depresyon, filoreksant, oreksin reseptör antagonistleri, seltoreksant, suvoreksant

ABSTRACT

Introduction: There is growing interest in the efficacy of orexin receptor antagonists (ORA), one of the new psychopharmacological agents used in the treatment of insomnia, in other psychiatric disorders such as depression.

Methods: This meta-analysis was conducted in accordance with PRISMA requirements. Literature searches were conducted using PubMed, Scopus and EBSCO (Medline) databases. Search words were (depression OR mood disorder OR affective disorder) AND (orexin OR orx OR hypocretin OR orx1 OR orx2 OR orexin receptor antagonist OR almorexant OR suvorexant OR lemborexant OR daridorexant OR seltorexant OR vornorexant OR filorexant). No date restrictions were used. The random effects model was used for analyses with I^2 values above 50% and fixed effects model was used for analyses with I^2 values below 50%.

Results: In the acute phase, ORAs had no significant effect on core, sleep-adjusted and total symptoms of depression respectively; Standardized Mean Difference (SMD) for random effect -0.422, 95% CI [-0.90; 0.06],

$p=0.089$, $I^2=62.4\%$; SMD for random effect -0.375, 95% CI [-1.24; 0.49], $p=0.400$; $I^2=66.6\%$ and SMD for random effect -0.477, 95% CI [-0.97; 0.01], $p=0.059$; $I^2=83.1\%$). However, they had a significant effect on core and total symptoms of depression in the early period respectively; SMD for fixed effect=-0.228, 95% CI [-0.44; -0.01], $p=0.036$, $I^2=9.1\%$; and SMD for fixed effect=-0.186, 95% CI [-0.37; -0.001], $p=0.048$, $I^2=0.0\%$, respectively).

Conclusion: The results of this meta-analysis suggest that ORAs may provide direct antidepressant efficacy when added to existing antidepressant treatment and may also have indirect antidepressant effects through improvement in sleep symptoms. Considering the physiological effects of orexin on behaviors, ORAs may be promising new treatment modalities in the treatment of many psychiatric disorders other than insomnia. However, these results are preliminary and further studies with different ORAs at different doses and with different samples are needed.

Keywords: Depression, filorexant, orexin receptor antagonist, seltorexant, suvorexant

Cite this article as: Uğurlu M. Depresyon Tedavisinde Yardımcı Olarak Oreksin Reseptör Antagonistleri: Mini Meta-Analiz. Arch Neuropsychiatry 2024;61:77–84.

Öne Çıkan Noktalar

- Oreksin reseptör antagonistleri (ORA) antidepresan tedaviye eklendiklerinde depresif belirtilerde azalma sağlayabilir.
- ORA'ların antidepresan etkisinin uykuda düzelmeye ikincil olup olmadığı açık değildir.
- Farklı ORA'ların farklı dozları ile ek çalışmalar gereklidir.

GİRİŞ

Oreksin, lateral hipotalamustan beyne geniş projeksiyonlar gönderen bir sistemin aracı olarak birçok davranışsal sürecin işleyişinde rol almaktadır. Bunlar arasında uyanıklık döngüsü, duygusal davranışlar, beslenme ve yiyecek arama davranışı, lokomasyon, metabolizma, ödül ve bağımlılık sistemleri, cinsel davranışlar, uyanıklık ve tetikte olma sayılabilir (1-4).

Oreksinin bu davranışsal ve otonomik işlevleri ile majör depresif bozukluk (MDB) semptomları arasında gözlemlenebilir benzerlikler vardır. Hayvan çalışmalarında oreksinin, pallidumdaki gama aminobutirik asit (GABA) aktivitesini uyararak psikolojik dayanıklılığı artırdığı, oreksin nakavt farelerde ayak şokuna tepkiyi azalttığı, açık alanlarda korkuyu artırdığı ve hoş olmayan kokulara karşı korku tepkisini artırdığı gösterilmiştir (5,6). Akut stres oreksinerjik aktiviteyi artırırken, kronik stresin ise baskıladığı düşünülmektedir (7,8).

Antidepresanların ana etkisinin hipokampal beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) mRNA'sını artırmak olduğu (9) bunun da hipokampusta uzun süreli güçlenme (LTP) ve sinaptik bağlantılarda artışa yol açtığı öne sürülmektedir. Çalışmalar oreksinin de hipokampusta LTP'yi artırdığına işaret etmektedir. Bu durum her ne kadar oreksin A ile de gösterilmiş olsa da, özellikle oreksin B'nin LTP'yi artırdığı öne sürülmüştür (10). Oreksin, aynı zamanda dopaminerjik yol üzerindeki etkileri yoluyla da antidepresan etkilere sahip olabilir. Lateral hipotalamustan ventral tegmental alana (VTA) giden projeksiyonların %20'si oreksinerjiktir ve oreksin VTA→nükleus akkumbens (NAc) ve VTA→medial prefrontal korteks (mPFC) yollarını uyarır (11). Locus coeruleus ve dorsal raphe de oreksin bakımından zengin lifler alır. Oreksin A ve B, dorsal raphe'den 5-hidroksitriptamin (5-HT) uyarımı sağlar. Dorsal raphe narkolepsi hastalarında da önemlidir ve bu hastalarda depresyon yaygındır. Aynı zamanda hem depresyon hem de narkolepsi hastalarında hızlı göz hareketi (REM) latansı kısalmış ve REM yoğunluğu artmıştır. Yine ligin farelerinde tedavi ile depresyonun düzelmesi bu ilişkiyi desteklemektedir (12,13).

Beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve serum oreksin seviyeleri ile depresyon arasında negatif bir korelasyon vardır ve depresif hastaların VTA, mPFC ve hipotalamuslarında oreksin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (14). Klinik çalışmalar Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD) skorları ile oreksin A seviyeleri arasında da negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (15). BOS oreksin A düzeyleri de depresyon hastalarında uyum bozukluğu ve distimi hastalarına göre daha düşük bulunmuş, bunun yanında BOS oreksin düzeyleri ile intihar eğilimi arasında da bazı ilişkiler gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda depresyon hastalarında BOS oreksin A seviyeleri 74-195 pg/ml aralığında bulunmuştur (16). Bununla birlikte, çelişkili sonuçlara sahip çalışmalar da vardır. Bir çalışmada mani, depresyon ve kontrollerde oreksin A seviyeleri açısından fark bulunmamıştır (17).

Preklinik ve klinik çalışmalar oreksin sisteminin depresyon üzerindeki etkilerine ilişkin tartışmalı sonuçlar ortaya koymuştur. Örneğin, bazı

çalışmalar oreksin nöronlarının inhibisyonunun sosyal etkileşimi artırdığını ve duyarlı bireylerde depresif davranışı azalttığını bildirmektedir (18). Depresyonun hayvan modellerinde, oreksin nöronlarının sayı ve hacim olarak azaldığı bulunmuştur (14). Bununla birlikte, tam tersi sonuçlara sahip yayınlar da vardır. Bu çalışmalarda depresif hastalarda oreksin sisteminde hiperaktivite gösterilmiştir. Klomipramin ile tedavi edilen deneysel depresyon modelleri olan farelerde, hipotalamusta oreksin A ve B seviyelerinde artış gözlenirken, çok sayıda farklı beyin bölgesinde ise azalma gözlenmiştir (19). Zorlu yüzme testi ve kuyruk süspansiyonu testinde, oreksin 1 nakavt farelerde hareketsizlik azalırken, oreksin 2 nakavt farelerde hareketsizlik artmıştır. Bu durum, oreksin 2'nin anti-depresif, oreksin 1'in ise pro-depresif etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir (20).

Uykusuzluk için geliştirilen ikili oreksin reseptör antagonistleri (DORA) oreksin 1 ve oreksin 2 reseptörlerini antagonize eder. Bu ilaçların uyku başlangıç zamanını ve uyku süresini artırdığı gösterilmiştir (21). Ayrıca stres hormonları kortizol ve noradrenalin seviyelerini ve depresyon hastalarında anksiyete ve depresyonu azaltırlar. DORA'ların bağımlılık ve hipnotik yanıtların tedavisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (22). Buna ek olarak, oreksin antagonistlerinin sosyal etkileşim süresini artırdığı, hipertansif sıçanlarda kan basıncını düşürdüğü ve yüksek CO₂ seviyelerinin panik benzeri bir duruma neden olduğu sıçanlarda kas gevşemesi olmadan koşullu korku uyarılarına irkilme tepkisini azalttığı gösterilmiştir (23-25). Almorexant'ın hayvanlarda hafif stres modelleri kullanılarak geliştirilen anksiyete ve depresyonda fluoksetin tedavisine benzer sonuçlar ürettiği gösterilmiştir (26). Ancak bu sonuçlar oreksin 1 antagonistleri için geçerli olabilirken, oreksin 2 antagonistleri için geçerli olmayabilir. Uykusuzluk, depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu olan ve antidepresanlarla başarılı bir şekilde tedavi edilen bir diyaliz hastasında, suvorexant tedavisinin semptomları kötüleştirdiği bildirilmiştir (27). Depresyon hastalarında yapılan bir filoreksan çalışmasında, depresyon skorlarında yararlı bir değişiklik gözlenmemiş ve intihar düşüncesindeki artış nedeniyle çalışma sonlandırılmıştır (28). Bir almorexant çalışması da benzer sonuçlar nedeniyle durdurulmuştur (29).

Oreksin antagonistleri ile yapılan çalışmalar, uykudaki iyileşmeye paralel olarak depresyonun bilişsel semptomlarında da iyileşme olduğunu göstermiştir. Ancak, bu çalışmalarda kullanılan dozlar uyku için kullanılan dozlardan on kat daha yüksektir (30). Uyku dozlarında antipatik ve anksiyolitik etkiler de gösterilmiştir (23). Bununla birlikte, oreksin reseptör antagonistlerinin anksiyete ve depresyonda kullanımına ilişkin kanıtlar hâlâ sınırlıdır ve depresyon tedavisinde oreksin reseptör antagonistlerinin rolüne ilişkin çelişkili sonuçlar vardır. Ancak henüz açık bir biçimde ortaya konmuş olmasa da, yine de oreksin sisteminin duyu ve davranışların düzenlenmesinde rol oynadığı söylenebilir. Oreksin agonistleri ve antagonistlerinin klinik etkileri her zaman öngörülebilir değildir ve oreksin 1 ve 2 reseptör sistemlerinin farklı davranışsal ve emosyonel etkilere sahip olması tabloyu daha da karmaşık hale getirmektedir. Çalışmalar tutarlı olarak oreksin antagonistlerinin uyku üzerindeki etkilerini göstermiş olsa da, depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların tedavisindeki etkinlik ve güvenlik çalışmaları yetersizdir.

Depresyon tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, halen tedaviye dirençli vakalar veya tedaviye rağmen kalıntı semptomları devam eden hastalar bulunmaktadır. Bu nedenle, davranışsal ve duygusal düzenlemede önemli fizyolojik rolleri olan ve depresyon tedavisinde geleneksel psikofarmakodinamik yaklaşımı destekleyen ORA'lar gibi farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların klinik önemi konusunda araştırmalara büyük ihtiyaç vardır. Oreksin antagonistlerinin depresyon tedavisindeki etkinliğine ilişkin bu meta-analiz, oreksin reseptör antagonistlerinin depresyon semptomlarını iyileştirmeye yardımcı olup olamayacağına ilişkin kanıtları bir araya getirmeyi ve bu konuda daha güvenilir kanıtlar sağlamayı amaçlamaktadır.

YÖNTEM

Protokol

Bu meta-analizi, Sistematik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Ögelerine (PRISMA) göre gerçekleştirdik (31).

Dâhil Etme ve Hariç Bırakma Kriterleri

Metaanalize oreksin reseptör antagonistleri ile augmentasyon tedavisi yapılan, hali hazırda antidepresan tedavi almakta olan depresyon hastaları alınmıştır. Bunun yanında tekrarlı ölçüm tasarımı olan, İngilizce yazılmış, randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) veya kontrolsüz çalışmalar dâhil edilmiştir.

Sonuç değişkenleri eksik olan çalışmalar, randomize kontrollü veya kontrolsüz tekrarlı ölçüm tasarımı dışındaki yöntemlere sahip çalışmalar, mükerrer çalışmalar, vaka raporları ve derlemeler, İngilizce dışında farklı bir dille yazılmış çalışmalar ve psikotik semptomları olan depresyon hastalarını içeren çalışmalar hariç tutulmuştur.

Literatür Tarama ve Veri Toplama

Literatür taraması PubMed, Scopus ve EBSCO (Medline) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm çalışmalar herhangi bir tarih sınırlaması olmaksızın veri tabanlarında taranmıştır. Anahtar kelimeler şu şekilde seçilmiştir; (depression OR mood disorder OR affective disorder) AND (orexin OR orx OR hypocretin OR orx1 OR orx2 OR orexin receptor antagonist OR almorexant OR suvorexant OR lemborexant OR daridorexant OR seltorexant OR vornorexant OR filorexant). Ayrıca bu konuyla ilgili sistematik incelemelerin referansları da araştırılmıştır. Son olarak, literatür bağımsız olarak gözden geçirilmiştir. Literatür seçildikten sonra, yazar uygun çalışmalardan verileri toplamıştır. Çıkarılan veriler yazarın adını, yayın yılını, örneklem büyüklüğünü, yaşı, müdahale yöntemini, kontrol grubunu, değerlendirme zaman noktasını ve sonuç değişkenlerini içermektedir. Veriler akut (2–3 hafta) ve erken (4–6 hafta) dönem sonuçlar*çekirdek semptomlar, toplam semptomlar ve uykuya göre düzeltilmiş depresif semptomlar (2*3 tasarım) olarak kaydedilmiştir.

Sonuç Değişkenler

Bu meta-analizde sonuç ölçütü depresyondur. Çalışmalar analiz edildiğinde, oreksin antagonistlerinin etkileri ölçüm yöntemine bağlı olarak üç şekilde değerlendirilmiştir. ORA'ların depresyon üzerindeki etkilerini uyku üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak değerlendirmek için, sonuç değişkenleri depresyonun çekirdek belirtileri, uykuya göre düzeltilmiş depresyon belirtileri ve toplam depresyon belirtileri olarak ayrı ayrı analiz edilmiştir. İkinci aşamada, oreksin antagonistlerinin akut (11 gün ile üç hafta arası) ve erken (28 gün ile altı hafta arası) sonuçları ayrı ayrı analiz edilmiştir. Depresyon, HAMD ve Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) kullanılarak değerlendirilmiştir.

MADRS-6, altı madde ile değerlendirilen depresyonun temel semptomlarına odaklanan bir alt ölçektir. Odak semptomlar; açık bir üzüntü, bildirilen üzüntü, içsel gerginlik, halsizlik, hissedememe ve kötümser düşüncelerdir. Uykuya göre düzeltilmiş MADRS (adj-MADRS) uyku maddelerini içermeyen maddelerden oluşmaktadır. Uykuya göre düzeltme HDRS17 ölçeğinde de yapılmış olup üç uykusuzluk sorusu toplam puandan çıkarılmıştır. HAMD6'daki altı temel depresyon belirtisi ise; depresif ruh hali, suçluluk, iş ve ilgi alanları, psikomotor retardasyon, psişik anksiyete ve genel somatik belirtilerdir

Kanıtlara Dair Yanıllık Riski ve Kalite Değerlendirmesi

Dâhil edilen literatürün metodolojik kalitesi ve yanıllık riski "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions" kullanılarak değerlendirilmiştir (32). Tüm değerlendirme maddeleri için, her çalışmanın kalitesi "düşük yanıllık riski (yeşil)", "yüksek yanıllık riski (kırmızı)" veya "bazı endişeler (sarı)" olarak derecelendirilmiştir. Değerlendirme maddeleri arasında randomizasyon süreci (3 soru), amaçlanan müdahalelerden

sapma (7 soru), eksik sonuç verileri (4 soru), sonucun ölçüm kalitesi (5 soru), rapor edilen sonucun seçimi (3 soru) ve genel yanıllık yer almıştır. Tüm değerlendirmeler randomize kontrollü çalışmalar için yanıllık riski aracı (ROB2) kullanılarak puanlanmıştır (33).

Data Sentez ve Analizi

Sürekli değişkenler için ortalama farkı (OF) %95 güven aralığı (GA) ile hesaplandı. Birincil ve ikincil sonuçların tümü sürekli değişkenlerdi ve bunları sunmak için OF ve %95 GA kullanıldı. Heterojenlik tau² ve I² istatistiklerinin büyüklüğü ile değerlendirildi. I² %50'den az ise düşük heterojenlik kabul edildi ve sabit etkiler modeli kullanıldı. I² %50'nin üzerindeyse yüksek heterojenlik kabul edildi ve rastgele etkiler modeli kullanıldı (34). Alt grup analizlerinde, oreksin antagonistlerinin etkisi değerlendirme zamanına göre (akut ve erken sonuçlar) iki dönemde ayrı ayrı analiz edilmiştir. Veri analizi R yazılımındaki "meta" paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (35,36).

BULGULAR

Literatür Taraması ve Akış Şeması

Tarama sonucunda 247 çalışmaya ulaşılmıştır. Mükerrer çalışmalar, vaka raporları, vaka serileri, derlemeler, hayvan çalışmaları ve farmasötik çalışmalar hariç tutulduktan sonra altı çalışmaya ulaşılmıştır. Bunlardan biri yetersiz veri nedeniyle (sadece ortalama fark ve güven aralığı bildirilmiş, ortalama ve standart sapma dâhil edilmemiş ve depresyon Hızlı Depresif Belirti Envanteri-Öz bildirim Formu (HDBE-ÖF) ile değerlendirilmiştir) (37), diğeri ise örnekleme farklı tanımlara sahip hastaların bulunması nedeniyle (biri hafif bilişsel bozukluk, yedisi alkol kullanımına bağlı psikoz, yedisi şizofreni/şizoaffektif bozukluk, yedisi duygudurum bozukluğu ve biri nevroitik/stresle ilişkili bozukluk) meta-analize dâhil edilmemiştir (22). Sonuç olarak, dört çalışma analiz edilmiştir (28,38–40) (Şekil 1).

Dâhil Edilen Çalışmaların Özellikleri

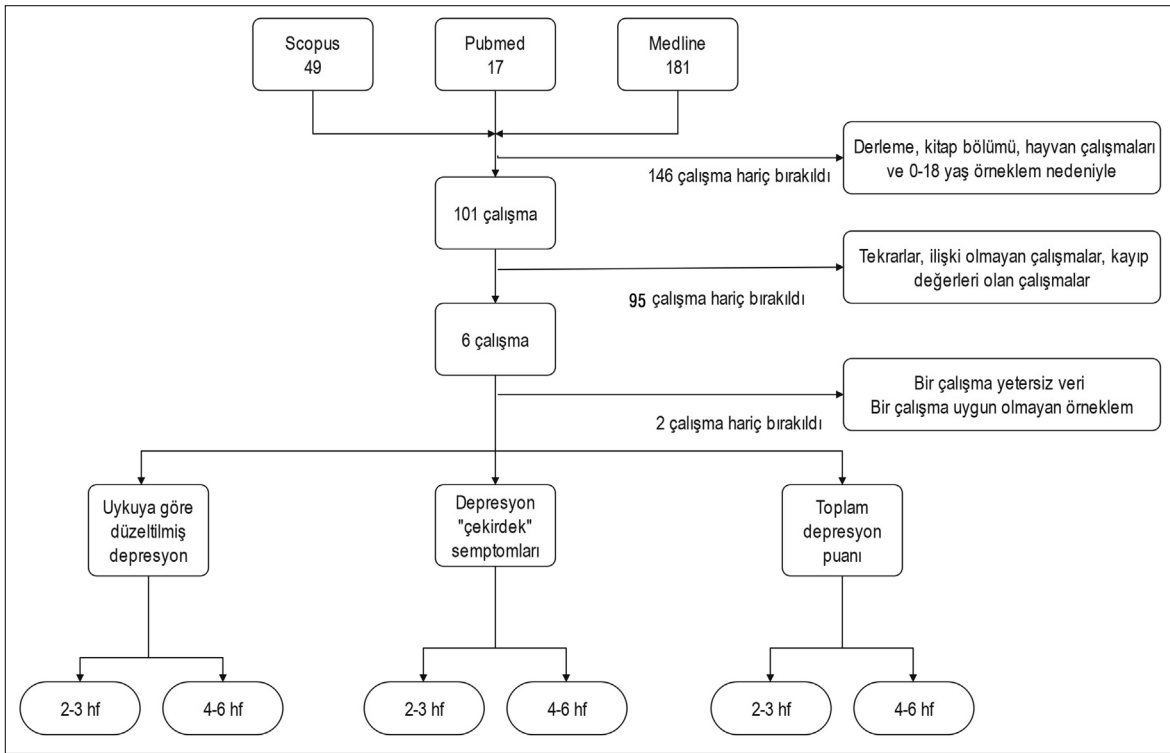
Bu meta-analize altı çalışma dâhil edilmiştir. Bunlardan üçü randomize kontrollü çalışmalarıdır. Oreksin reseptör antagonisti alan toplam hasta sayısı 241'dir. Bunların 120'si (%49,8) kadın ve 121'i (%50,2) erkekti. Bu gruptaki katılımcıların yaş ortalaması 48,53 (13,1) yıldır. Kontrol grubunda 70'i (%77,8) erkek ve 20'si (%22,2) kadın olmak üzere 90 katılımcı vardı. Toplam kontrol örneklem sayısı 213'tü. Bunların 110'u (%51,6) kadın ve 103'ü (%48,4) erkekti. Kontrol grubunun yaş ortalaması 47,43 (11,55) yıldır.

Çalışmaya MDB hastaları dâhil edilmiştir. Bunlar, mevcut antidepresan monoterapilere yeterli yanıt vermeyen orta ila şiddetli depresyonu olan hastalardır. Psikotik semptomları veya aktif intihar düşüncesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Oreksin reseptör antagonistleri filoreksan için 10 mg, seltoreksan için 10, 20 ve 40 mg ve suvoreksan için 15–20 mg/g dozlarında kullanılmıştır. Üç çalışmada plasebo kontrol grubu bulunurken, bir çalışmada kontrol grubu eszopiklon alan hastalardan oluşmuştur. Oreksin reseptör antagonistleri ile tedavi süresi 11 gün ile altı hafta arasında değişmiştir. Depresyon MADRS, HAMD ve Beck Depresyon Envanteri-II (BDI-II) kullanılarak değerlendirilmiştir. Depresyon, bu ölçeklerin toplam puanlarının yanı sıra depresyonun temel semptomlarını kapsayan maddelerle uykuya göre düzeltilmiş ve modifiye edilmiş formları kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalar aynı zamanda oreksin reseptör antagonistlerinin güvenliğini de değerlendirmiştir. En yaygın yan etkiler baş ağrısı, uyuklama ve mide bulantısı olmuştur. Oreksin reseptör antagonistlerinin kullanımı ile herhangi bir ölüm, intihar davranışı veya planı gözlenmemiştir. Ancak bir çalışmada intihar düşüncelerinde artış bildirilmiştir (Tablo 1).

Metodolojik Kalitenin Değerlendirilmesi

Yayınların kalitesi ROB2 kullanılarak değerlendirilmiştir. Buna göre, veri kalitesi "düşük risk" ile "bazı riskler" arasında değişmektedir. Sadece bir



Şekil 1. Meta-analiz akış şeması.

Tablo 1. Meta-analize dâhil edilen çalışmaların özeti

	Conner 2017	Recount 2019	Savitz 2021	Shigetsura 2022
Çalışma tasarımı	Altı haftalık, çift kör, plasebo kontrollü, randomize, paralel grup çalışması	Açıklayıcı, çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışma	Randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü, altı haftalık adaptif doz bulmalı, çok merkezli faz 2b çalışması	Tüm araştırmacılar çalışma dönemi boyunca tedavi dağılımına kör kalmış ve randomizasyondan sonra körlükleri kaldırılmıştır.
Örneklem	Altmış bir filoreksan, 62 plasebo. Yeterli tedaviye rağmen (uygun doz ve süre) kalıcı orta-ciddi psikotik olmayan depresif belirtiler	24 Seltoreksan, 12 plasebo. MDB, psikotik semptomlar olmadan. Antidepresan tedavi almayan ya da maksimum dozda kullanılmış en az iki monoaminerjik antidepresan kullanan hastalar	146 Seltoreksan, 137 plasebo. Birden fazla ama üçten az antidepresana yetersiz yanıt. En az dört hafta-12 haftadır antidepresan tedavi altında olan hastalar	Dokuz suvoreksan, dokuz eszopiklon. MDB, İntihar öyküsü yok veya yüksek riskli olmayan hastalar
Antidepresan	SSRI, SNRI veya Bupropion	Dokuz hasta SSRI, bir hasta Duloksetin	SSRI veya SNRI monoterapisi	SSRI, SNRI ve Trazodon
Yan etkiler	Yirmi yedi (%42) filoreksan, 17 (%27) plasebo. Somnolans ve intihar düşüncesi; filoreksan [7, (%10,9)] > plasebo [3, (%4,7)]. Ölüm yok, intihar davranışı ya da planı yok.	On altı (%72) Seltoreksan, 7 (%58) plasebo. Baş ağrısı [2 (%8,4)] - [2 (%16,6)] Somnolans [4 (%18,1)] - [0 (%0)] Bulantı [1 (%4,1)] - [0 (%0)] İntihar düşünceleri ya azalmıştı ya da çalışma sonuna kadar değişmeden kalmıştı	Elli beş (%37,7) Seltoreksan, 56 (40,9) Plasebo. Baş ağrısı [9 (%6,2)] - [9 (%6,6)] Somnolans [9 (%6,2)] - [7 (%5,1)] Bulantı [8 (%5,5)] - [4 (%2,9)] İntihar düşünce ya da davranışı yok	Baş ağrısı [5 (%55,6)] - [4 (%44,4)] Somnolans [4 (%44,4)] - [6 (%66,7)] Yorgunluk [8 (%88,9)] - [5 (%55,6)] İntihar düşüncesi gelişen hasta yok
Oreksin reseptör antagonisti	Filoreksan 10 mg	Seltoreksan 20 mg	Seltoreksan 10 mg, 20 mg, 40 mg	Suvoreksan 15/20 mg
İntihar değerlendirme	MADRS veya Kolombiya İntihar Şiddetini Değerlendirme Ölçeği	Kolombiya İntiharı Şiddetini Değerlendirme Ölçeği	Kolombiya İntiharı Şiddetini Değerlendirme Ölçeği	Yüz yüze görüşme
Sonuç değişken	MADRS (Toplam, uykuya göre düzeltilmiş) HAMD 17 (Toplam, Bech-maddeleri 1, 2, 7, 8, 10, 13)	HAMD 17, HAM-D6 (depresif ruh hali, suçluluk duygusu, iş ve ilgi alanları, psikomotor reterdasyon, psikik anksiyete ve genel somatik şikâyetler)	MADRS (toplam) ve MADRS-6 (açık üzüntü, bildirilen hüznün, içsel gerginlik, bitkinlik, hissizlik, kötümser düşünceler)	BDI II toplam puanı
Ölçüm zamanı	Başlangıç, üç hafta ve altı hafta	Başlangıç, 1-2. gün, 11. gün ve 28. gün	Başlangıç, bir, üç ve altı hafta	Başlangıç, iki hafta ve dört hafta

BDI-II: Beck Depresyon Envanteri-II; HAMD: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği; MADRS: Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği; MDB: Majör depresif bozukluk; SNRI: Serotonin-Norepinefrin Geri alım İnhibitörleri; SSRI: Seçici Serotonin Geri alım İnhibitörleri.

çalışmada randomizasyon için plasebo yerine eszopiklon kullanılmış ve bu çalışmada başlangıç depresyon skorlarındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür. Diğer alanlarda önemli bir sorun gözlenmemiştir. Bu nedenle, bu meta-analizin sonuçlarının tutarlı olduğu söylenebilir (Şekil 2).

Meta-Analiz Sonuçları

Sonuçlar ölçüm zamanına göre iki aşamada ele alınmıştır. İlk olarak, oreksin antagonistlerinin etkilerinin değerlendirildiği zaman noktalarına göre, yani tedaviden yaklaşık 2-3 hafta sonra yapılan ölçümler (akut oreksin antagonisti sonuçları) ve tedaviden en az 4-6 hafta sonra yapılan değerlendirmeler (erken oreksin antagonisti sonuçları). İkinci olarak, sonuç değişkenlerine göre (çekirdek, toplam ve uykuya göre düzeltilmiş depresyon skorları).

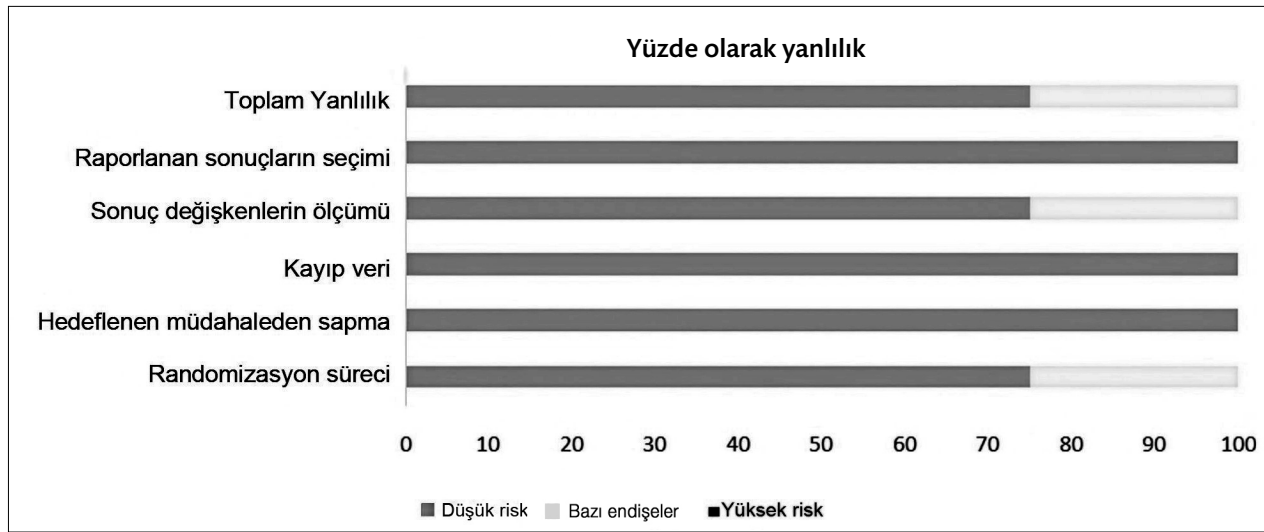
Oreksin Reseptör Antagonistlerinin Akut Dönem Sonuçları

Oreksin antagonistlerinin depresyonun çekirdek semptomları üzerindeki akut sonuçlarını incelemek için iki çalışma (168 hasta) meta-analize dâhil edilmiştir. Analizler, akut dönemde, oreksin antagonistlerinin depresyonun çekirdek belirtileri üzerinde sabit etkiler modelinde anlamlı

bir etkiye sahip olduğunu, ancak rastgele etkiler modelinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir (Sabit etkiler modeline göre standardize edilmiş ortalama fark (SOF) = -0,369, %95 GA [-0,62; -0,10], p=0,005; rastgele etkiler modeline göre SOF=-0,422, %95 GA [-0,90; 0,06], p=0,089; I²=%62,4) (Şekil 3).

Oreksin antagonistlerinin uykuya göre düzeltilmiş depresif semptomlar üzerindeki akut etkilerini incelemek için iki çalışma (86 hasta) meta-analize dâhil edilmiştir. Analizler, akut dönemde, oreksin antagonistlerinin hem sabit hem de rastgele modellerde uykuya göre düzeltilmiş depresif semptomlar üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir (Sabit etkiler için SOF=-0,137, %95 GA [-0,46; -0,19], p=0,416; rastgele etkiler için SOF=-0,375, %95 GA [-1,24; 0,49], p=0,400; I²=%66,6) (Şekil 4).

Oreksin antagonistlerinin toplam depresyon semptomları üzerindeki akut etkilerini incelemek için dört çalışma (241 hasta) meta-analize dâhil edilmiştir. Analizler, akut dönemde, oreksin antagonistlerinin sabit modelde toplam depresyon skoru üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğunu, ancak rastgele modelde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir (Sabit



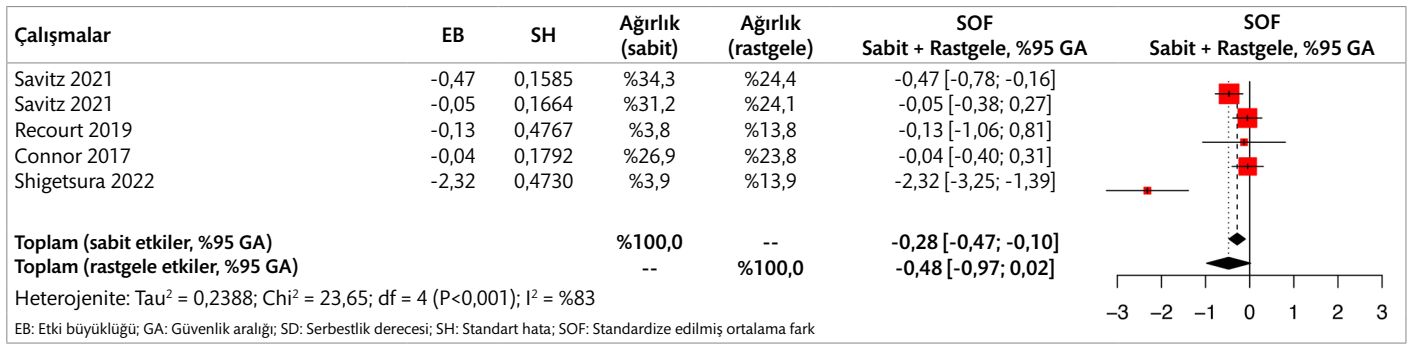
Şekil 2. Meta-analize dâhil edilen çalışmaların yanlılık riski grafiği.

Çalışmalar	EB	SH	Ağırlık (sabit)	Ağırlık (rastgele)	SOF	
					Sabit + Rastgele, %95 GA	SOF Sabit + Rastgele, %95 GA
Savitz 2021	0,09	0,4572	%8,4	%17,6	0,09 [-0,81; 0,99]	
Savitz 2021	-0,60	0,2064	%41,4	%33,7	-0,60 [-1,01; -0,20]	
Savitz 2021	-0,09	0,2006	%43,9	%34,1	-0,09 [-0,48; 0,30]	
Recourt 2019	-1,40	0,5301	%6,3	%14,6	-1,40 [-2,44; -0,36]	
Toplam (sabit etkiler, %95 GA)			%100,0	--	-0,37 [-0,63; -0,11]	
Toplam (rastgele etkiler, %95 GA)			--	%100,0	-0,42 [-0,91; 0,06]	
Heterojenite: Tau ² = 0,1403; Chi ² = 7,97; df = 3 (P = 0,05); I ² = %62						
EB: Etki büyüklüğü; GA: Güvenlik aralığı; SD: Serbestlik derecesi; SH: Standart hata; SOF: Standardize edilmiş ortalama fark						

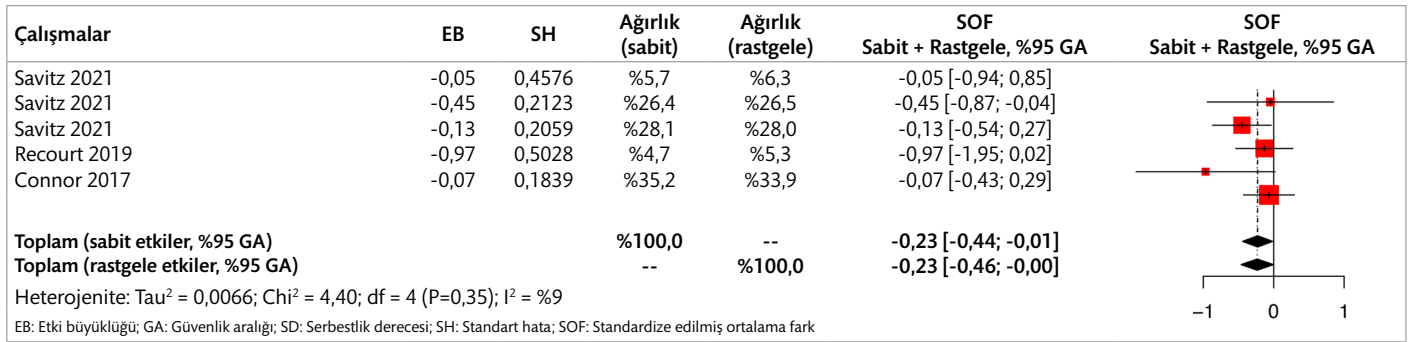
Şekil 3. Akut dönemde çekirdek depresyon belirtileri için orman grafiği.

Çalışmalar	EB	SH	Ağırlık (sabit)	Ağırlık (rastgele)	SOF	
					Sabit + Rastgele, %95 GA	SOF Sabit + Rastgele, %95 GA
Recourt 2019	-0,96	0,5021	%11,3	%37,1	-0,96 [-1,94; 0,03]	
Connor 2017	-0,03	0,1792	%88,7	%62,9	-0,03 [-0,38; 0,32]	
Toplam (sabit etkiler, %95 GA)			%100,0	--	-0,14 [-0,47; 0,19]	
Toplam (rastgele etkiler, %95 GA)			--	%100,0	-0,38 [-1,25; 0,50]	
Heterojenite: Tau ² = 0,2840; Chi ² = 3,00; df = 1 (P = 0,08); I ² = %67						
EB: Etki büyüklüğü; GA: Güvenlik aralığı; SD: Serbestlik derecesi; SH: Standart hata; SOF: Standardize edilmiş ortalama fark						

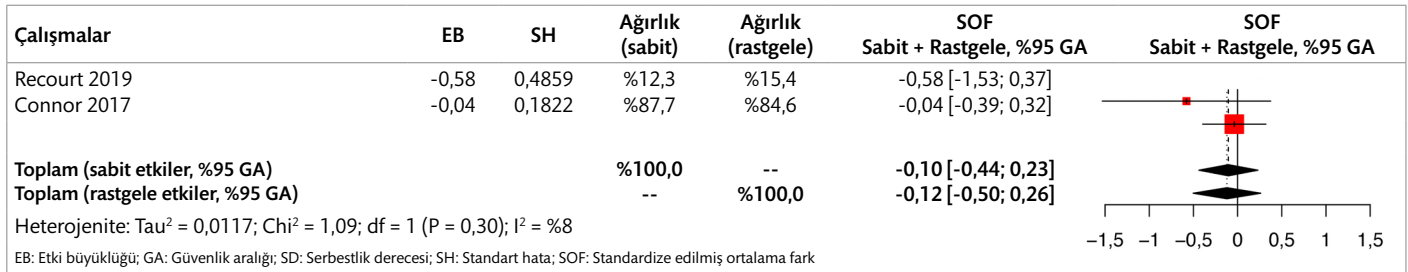
Şekil 4. Akut dönemde uykuya göre düzeltilmiş depresyon belirtileri için orman grafiği.



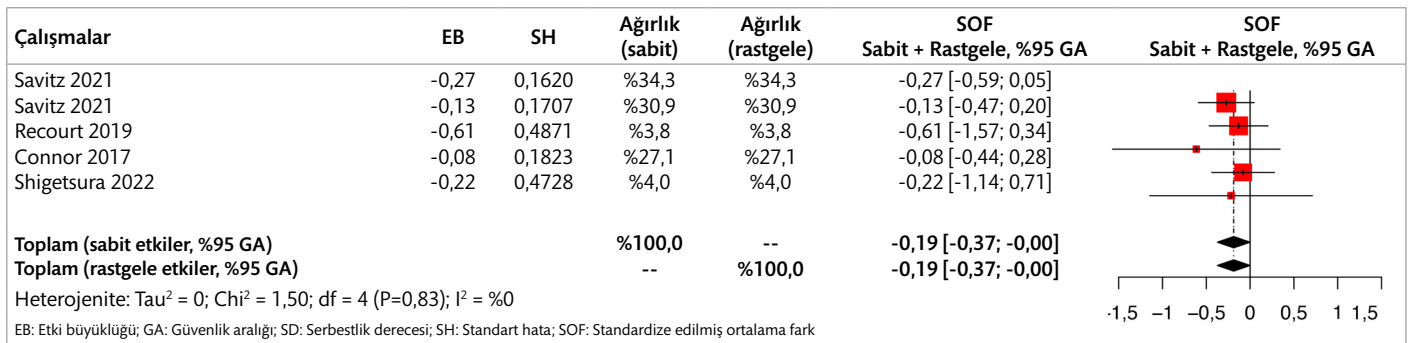
Şekil 5. Akut dönemde toplam depresyon belirtileri için orman grafiği.



Şekil 6. Erken dönemde çekirdek depresyon belirtileri için orman grafiği.



Şekil 7. Erken dönemde uykuya göre düzeltilmiş depresyon belirtileri için orman grafiği.



Şekil 8. Erken dönemde toplam depresyon belirtileri için orman grafiği.

etkiler için SOF=-0,283, %95 GA [-0,46; -0,10], p=0,023; rastgele etkiler için SOF=-0,477, %95 GA [-0,97; 0,01], p=0,059; I²=%83,1) (Şekil 5).

Oreksin Reseptör Antagonistlerinin Erken Dönem Sonuçları

Oreksin antagonistlerinin depresyonun çekirdek semptomları üzerindeki erken dönem sonuçlarını incelemek için üç çalışma (232 hasta) meta-analize dâhil edilmiştir. Analizler, erken dönemde, oreksin antagonistlerinin hem sabit hem de rastgele etkiler modellerinde

depresyonun çekirdek semptomları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (sabit etkiler modeli için SOF=-0,228, %95 GA [-0,44; -0,01], p=0,036; rastgele etkiler modeli için SOF=-0,234, %95 GA [-0,46; -0,004], p=0,045; I²=%9,1) (Şekil 6).

Oreksin antagonistlerinin uykuya göre düzeltilmiş depresif semptomlar üzerindeki erken dönem sonuçlarını incelemek için iki çalışma (86 hasta) meta-analize dâhil edilmiştir. Analizler, erken dönemde, oreksin

antagonistlerinin hem sabit hem de rastgele modellerde uykuya göre düzeltilmiş depresif belirtiler üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir (sabit etkiler modeli için $SOF=-0,104$, %95 GA [-0,43; -0,23], $p=0,540$; rastgele etkiler modeli için $SOF=-0,120$, %95 GA [-0,50; 0,26], $p=0,536$; $I^2=\%8,0$) (Şekil 7).

Oreksin antagonistlerinin toplam depresyon semptomları üzerindeki erken dönem sonuçlarını incelemek için dört çalışma (241 hasta) meta-analize dâhil edilmiştir. Analizler, erken dönemde, oreksin antagonistlerinin hem sabit hem de rastgele etki modellerinde toplam depresyon skoru üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (sabit etkiler modeli için $SOF=-0,186$, %95 GA [-0,37; -0,001], $p=0,048$; rastgele etkiler modeli için $SOF=-0,186$, %95 GA [-0,37; -0,001], $p=0,048$; $I^2=\%0,0$) (Şekil 8).

Yayın Yanıllığı Riski

Bu sonuçların her biri için dâhil edilen çalışma sayısı 10'dan az olduğundan, dâhil edilen çalışmaların yayın yanıllığının etkisini değerlendirmek için ters huni grafiği oluşturamadık.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, oreksin reseptör antagonistlerinin akut dönemdeki depresyon hastalarının tedavisindeki etkinliğinin tartışılabilir olduğunu göstermektedir. Oreksin reseptör antagonistlerinin akut dönemdeki antidepresan etkinliğinin yorumlanması, seçilecek meta-analitik yöntem (sabit etkiler veya rastgele model) göre değişebilir gibi görünmektedir. Ancak her iki modelde de anlamlılık eşikleri farklı olsa da SOF değerlerinin oreksin reseptör antagonistleri lehine birbirine yakın olması, bu ilaçların akut dönemde antidepresan etkinliğe sahip olabileceğini düşündürmektedir. Elbette bu konuda henüz yeterli çalışma bulunmamakta ve sonuçlar hakkında yorum yapabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Öte yandan, oreksin reseptör antagonistlerinin uyku üzerindeki akut etkileri iyi bilinmesine rağmen, antidepresan etkilerinin akut dönemden ziyade erken dönemde (4-6 hafta) ortaya çıkması, oreksin reseptör antagonistlerinin antidepresan etkilerinin uyku üzerindeki etkilerine bağlı olmayıp doğrudan olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak oreksin reseptör antagonistleri ile uyku sağlığında sağlanan akut iyileşmenin depresyon üzerindeki olumlu etkilerinin gecikmeli olabileceği ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu noktanın açıklığa kavuşturulması için daha uzun süreli takip gerektiren randomize kontrollü ve çapraz geçişli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Oreksin reseptör antagonistlerinin erken dönemdeki (4-6 hafta) etkinliği, depresyonun çekirdek ve global semptomları göz önüne alındığında önemli görünmektedir. Oreksin reseptör antagonistlerinin daha önce antidepresan etkileri olduğu gösterilmiş olsa da, çalışmalar bu ajanların intihar düşüncesi gibi depresif semptomları artırabileceğine de işaret etmektedir (23-28). Bu meta-analiz, oreksin reseptör antagonistlerinin depresyonun çekirdek semptomlarını ve toplam semptomlarını azaltmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. İkinci olarak, oreksin reseptör antagonistlerinin depresyon semptomları üzerindeki faydalı etkilerinin doğrudan 'antidepresan' özelliklerinden mi kaynaklandığı yoksa dolaylı olarak uyku üzerindeki faydalı etkilerine 'ikincil' mi olduğu belirsizdir. Ancak bu çalışma, oreksin reseptör antagonistlerinin uyku üzerindeki faydalı etkilerinden bağımsız olarak depresyonun temel semptomları üzerinde faydalı etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak, meta-analize dâhil edilmiş dört çalışmanın hiçbirinde katılımcılar arasında intihar davranışı veya planlaması gibi riskli klinik durumlara rastlanmamıştır. Daha fazla araştırma ve analize ihtiyaç duyulmasına rağmen, bu ön bilgiler en azından bu meta-analize dâhil edilen oreksin reseptör antagonistlerinin güvenli olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın avantajlarından biri, meta-analize dâhil edilen çalışmaların benzer örneklemelere sahip randomize kontrollü çalışmalar olmasıdır. Bu durum çalışmalarda yanıllık riskini azaltmaktadır. Ancak bazı sınırlılıklar da

söz konusudur. Bunlardan biri, meta-analize dâhil edilen çalışma sayısının az olmasıdır. Oreksin reseptör antagonistleri psikofarmakolojideki yeni moleküllerden biridir. Şu anda uykusuzluk tedavisinde kullanımları ön planda ancak ileride yapılacak klinik gözlemler ve denemelerle daha fazla çalışma yapılacağı söylenebilir. Bir diğer sınırlılık ise meta-analize dâhil edilen çalışmaların depresyonu değerlendirmek için farklı yöntemler kullanmış olmasıdır. Bunlar arasında HAMD17, MADRS ve BDI-II yer almaktadır. Bu ölççekler farklı olmakla birlikte, depresyonu olan kişilerde yüksek geçerlilik ve güvenilirliğe sahiptir ve araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Oreksin 1 ve 2'nin farklı fizyolojik süreçlerde rol aldığı bilinmektedir. Genel olarak, oreksin 1 aktivitesi anksiyojenik iken, oreksin 2 aktivitesinin anksiyolitik olduğu düşünülmektedir (41,42). Oreksin-2 reseptör sinyalleri uykudan uyanmaya aracılık etmede rol oynar ve Oreksin-2 reseptör antagonistleri antidepresan benzeri aktiviteye sahip olabilir (43). Bu meta-analiz üç farklı oreksin reseptör antagonistinin depresyon tedavisindeki etkinliğini bir araya getirmiştir ve sonuçlar oreksin reseptör antagonistlerinin etkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu sonuçlar başlangıç niteliğindedir ve oreksin bir reseptör antagonistleri, oreksin 2 reseptör antagonistleri ve DORA'ların etkinliğine ilişkin çalışmalara ve meta-analizlere ihtiyaç vardır.

Ayrıca, oreksin reseptör antagonistlerinin farklı dozlarının etkinliği, antidepresan tedaviye yeterli yanıt vermeyen orta ve şiddetli depresyon dışındaki depresyon örneklemi üzerindeki yanıtlar ve daha uzun süreli takip sonuçları gibi sorular cevapsız kalmaktadır.

Bu çalışma, depresif hastalarda oreksin reseptör antagonistlerinin depresyon tedavisinde antidepresan veya augmente edici özelliklerinin birleştirilmiş bir sonucunu sunmaktadır. Oreksin antagonistlerinin depresif hastalarda etkinliğine dair güçlü kanıtlar sunmasa da, depresyon tedavisindeki önemlerinin daha fazla araştırılması için bir gereklilik sağlayabilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir finans kurumu tarafından desteklenmemiştir.

KAYNAKLAR

- Giardino WJ, de Lecea L. Hypocretin (orexin) neuromodulation of stress and reward pathways. *Curr Opin Neurobiol.* 2014;29:103-108. [Crossref]
- James MH, Mahler SV, Moorman DE, Aston-Jones G. A decade of orexin/hypocretin and addiction: where are we now? *Curr Top Behav Neurosci.* 2016;247-281. [Crossref]
- Mahler SV, Moorman DE, Smith RJ, James MH, Aston-Jones G. Motivational activation: a unifying hypothesis of orexin/hypocretin function. *Nat Neurosci.* 2014;17(10):1298-1303. [Crossref]
- Sakurai T. The role of orexin in motivated behaviours. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(11):719-731. [Crossref]
- Nojar C, Zhang J, Feng P, Panksepp J. The social defeat animal model of depression shows diminished levels of orexin in mesocortical regions of the dopamine system, and of dynorphin and orexin in the hypothalamus. *Neurosci.* 2012;218:138-153. [Crossref]
- Ji M-J, Zhang X-Y, Chen Z, Wang J-J, Zhu J-N. Orexin prevents depressive-like behavior by promoting stress resilience. *Mol Psychiatry.* 2019;24(2):282-293. [Crossref]
- Furlong TM, Vianna DM, Liu L, Carrive P. Hypocretin/orexin contributes to the expression of some but not all forms of stress and arousal. *Eur J Neurosci.* 2009;30(8):1603-1614. [Crossref]
- Lutter M, Krishnan V, Russo SJ, Jung S, McClung CA, Nestler EJ. Orexin signaling mediates the antidepressant-like effect of calorie restriction. *J Neurosci.* 2008;28(12):3071-3075. [Crossref]
- Yamada N, Katsuura G, Tatsuno I, Kawahara S, Ebihara K, Saito Y, et al. Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. *Neurosci Lett.* 2009;450(2):132-135. [Crossref]

10. Selbach O, Bohla C, Barbara A, Doreulee N, Eriksson K, Sergeeva O, et al. Orexins/hypocretins control bistability of hippocampal long-term synaptic plasticity through co-activation of multiple kinases. *Acta Physiol.* 2010;198(3):277–285. [\[Crossref\]](#)
11. Baimel C, Borgland SL. Hypocretin modulation of drug-induced synaptic plasticity. *Prog. Brain Res.* 2012;198:123–131. [\[Crossref\]](#)
12. Adidharma W, Leach G, Yan L. Orexinergic signaling mediates light-induced neuronal activation in the dorsal raphe nucleus. *Neurosci.* 2012;220:201–207. [\[Crossref\]](#)
13. Hasegawa E, Maejima T, Yoshida T, Maseck OA, Herlitze S, Yoshioka M, et al. Serotonin neurons in the dorsal raphe mediate the anticonvulsant action of orexin neurons by reducing amygdala activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(17):E3526–E3535. [\[Crossref\]](#)
14. Allard JS, Tizabi Y, Shaffery JP, Truth CO, Manaye K. Stereological analysis of the hypothalamic hypocretin/orexin neurons in an animal model of depression. *Neuropeptides.* 2004;38(5):311–315. [\[Crossref\]](#)
15. Rotter A, Asemann R, Decker A, Kornhuber J, Biermann T. Orexin expression and promoter-methylation in peripheral blood of patients suffering from major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2011;131(1-3):186–192. [\[Crossref\]](#)
16. Schmidt FM, Arendt E, Steinmetzer A, Bruegel M, Kratzsch J, Strauß M, et al. CSF-hypocretin-1 levels in patients with major depressive disorder compared to healthy controls. *Psychiatry Res.* 2011;190(2-3):240–243. [\[Crossref\]](#)
17. Schmidt FM, Brügel M, Kratzsch J, Strauß M, Sander C, Baum P, et al. Cerebrospinal fluid hypocretin-1(orexin A) levels in mania compared to unipolar depression and healthy controls. *Neurosci Lett.* 2010;483(1):20–22. [\[Crossref\]](#)
18. Grafe LA, Eacret D, Dobkin J, Bhatnagar S. Reduced orexin system function contributes to resilience to repeated social stress. *Eneuro.* 2018;5(2). [\[Crossref\]](#)
19. Feng P, Vurbic D, Wu Z, Hu Y, Strohl K. Changes in brain orexin levels in a rat model of depression induced by neonatal administration of clomipramine. *J Psychophar.* 2008;22(7):784–791. [\[Crossref\]](#)
20. Scott MM, Marcus JN, Pettersen A, Birnbaum SG, Mochizuki T, Scammell TE, et al. Hcrtr1 and 2 signaling differentially regulates depression-like behaviors. *Behav Brain Res.* 2011;222(2):289–294. [\[Crossref\]](#)
21. Owen RT. Suvorexant: efficacy and safety profile of a dual orexin receptor antagonist in treating insomnia. *Drugs Today (Barcelona, Spain):* 1998. 2016;52(1):29–40. [\[Crossref\]](#)
22. Nakamura M, Nagamine T. Neuroendocrine, autonomic, and metabolic responses to an orexin antagonist, suvorexant, in psychiatric patients with insomnia. *Innov Clin Neurosci.* 2017;14(3-4):30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28584695/>
23. Johnson PL, Federici LM, Fitz SD, Renger JJ, Shireman B, Winrow CJ, et al. Orexin 1 and 2 receptor involvement in CO₂-induced panic-associated behavior and autonomic responses. *Depress Anxiety.* 2015;32(9):671–683. [\[Crossref\]](#)
24. Li A, Hindmarch CC, Nattie EE, Paton JF. Antagonism of orexin receptors significantly lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Physiol.* 2013;591(17):4237–4248. [\[Crossref\]](#)
25. Steiner MA, Lecourt H, Jenck F. The brain orexin system and almorexant in fear-conditioned startle reactions in the rat. *Psychopharmacology.* 2012;223(4):465–475. [\[Crossref\]](#)
26. Nollet M, Gaillard P, Tanti A, Girault V, Belzung C, Leman S. Neurogenesis-independent antidepressant-like effects on behavior and stress axis response of a dual orexin receptor antagonist in a rodent model of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(10):2210–2221. [\[Crossref\]](#)
27. Petrous J, Furmaga K. Adverse reaction with suvorexant for insomnia: acute worsening of depression with emergence of suicidal thoughts. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:222037. [\[Crossref\]](#)
28. Connor KM, Ceesay P, Hutzelmann J, Snavelly D, Krystal AD, Trivedi MH, et al. Phase II proof-of-concept trial of the orexin receptor antagonist filorexant (MK-6096) in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(8):613–618. [\[Crossref\]](#)
29. Cruz HG, Hay JL, Hoefer P, Alessi F, te Beek ET, van Gerven JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between almorexant, a dual orexin receptor antagonist, and desipramine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(8):1257–1268. [\[Crossref\]](#)
30. Li S-B, Nevárez N, Giardino WJ, de Lecea L. Optical probing of orexin/hypocretin receptor antagonists. *Sleep.* 2018;41(10):141. [\[Crossref\]](#)
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:71. [\[Crossref\]](#)
32. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011].* Cochrane Collaboration, 2011. <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
33. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. [\[Crossref\]](#)
34. Borenstein M, Hedges L, Rothstein H. *Meta-analysis: fixed effect vs. random effects.* Meta-analysis.com, 2007. https://www.meta-analysis.com/downloads/M-a_f_e_v_r_e_sv.pdf
35. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.* Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013. <http://www.R-project.org/>
36. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health.* 2019;22(4):153–160. [\[Crossref\]](#)
37. Brooks S, Jacobs GE, de Boer P, Kent JM, Van Nueten L, van Amerongen G, et al. The selective orexin-2 receptor antagonist seltorexant improves sleep: an exploratory double-blind, placebo controlled, crossover study in antidepressant-treated major depressive disorder patients with persistent insomnia. *J Psychopharmacol.* 2019;33(2):202–209. [\[Crossref\]](#)
38. Savitz A, Wajs E, Zhang Y, Xu H, Etropolski M, Thase ME, 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. [\[Crossref\]](#)
39. Recourt K, de Boer P, Zuiker R, Luthringer R, Kent J, van der Ark P, et al. The selective orexin-2 antagonist seltorexant (JNJ-42847922/MIN-202) shows antidepressant and sleep-promoting effects in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):1–10. [\[Crossref\]](#)
40. Shigetsura Y, Imai S, Endo H, Shimizu Y, Ueda K, Murai T, et al. Assessment of Suvorexant and Eszopiclone as Alternatives to Benzodiazepines for Treating Insomnia in Patients With Major Depressive Disorder. *Clin Neuropharmacol.* 2022;45(3):52–60. [\[Crossref\]](#)
41. Johnson PL, Samuels BC, Fitz SD, Federici LM, Hammes N, Early MC, et al. Orexin 1 receptors are a novel target to modulate panic responses and the panic brain network. *Physiol Behav.* 2012;107(5):733–742. [\[Crossref\]](#)
42. Staton CD, Yaeger JD, Khalid D, Haroun F, Fernandez BS, Fernandez JS, et al. Orexin 2 receptor stimulation enhances resilience, while orexin 2 inhibition promotes susceptibility, to social stress, anxiety and depression. *Neuropharmacology.* 2018;143:79–94. [\[Crossref\]](#)
43. Fitch TE, Benvenha MJ, Jesudason CD, Zink C, Vandergriff AB, Menezes MM, et al. LSN2424100: a novel, potent orexin-2 receptor antagonist with selectivity over orexin-1 receptors and activity in an animal model predictive of antidepressant-like efficacy. *Front Neurosci.* 2014;8:5. [\[Crossref\]](#)