

Efikasi dan Efek Sempang Ramelteon untuk Pengobatan Insomnia Kronik

Abraham Simatupang

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Insomnia dengan tanda utama kesulitan untuk mulai tidur dan mempertahankan tidur sering ditemui dalam praktek sehari-hari. Psikoterapi, latihan dan farmakoterapi merupakan pendekatan umum untuk insomnia. Hipnotika dan sedativa yang masuk dalam benzodiazepin dan fenobarbital digunakan untuk mengurangi kondisi ini. Namun, benzodiazepin dan fenobarbital memiliki kekurangan, antara lain kekambuhan insomnia, efek lepas obat dan penyalahgunaan senyawa tersebut yang membuat dokter dan pasien berhati-hati menggunakan kedua obat tersebut terutama untuk jangka panjang. Melatonin disintesis dan dilepaskan dari kelenjar pineal dan berperan penting pada irama sirkadian mamalia dan fungsi reproduksi. *Melatonin MT₁-receptor mRNA* dan *MT₂-receptor mRNA* terdapat di nukleus suprakiasma (NSK) yang berhubungan dengan efek pergeseran-fase melatonin pada irama sirkadian. Karena itu senyawa aktif yang berinteraksi tinggi dengan kedua reseptor ini telah diteliti, dan ramelteon, suatu agonis reseptor melatonin tampaknya menjadi jawaban. Ramelteon memiliki selektifitas dan afinitas yang kuat terhadap reseptor MT₁ dan MT₂ manusia. Dari beberapa uji klinik ditemukan bahwa ramelteon menurunkan periode laten menuju tidur dan memperbaiki waktu tidur total dengan efek samping yang minimal.

Kata kunci: insomnia, ramelteon, melatonin, farmakokinetik, uji klinik

The Efficacy and Adverse events of Ramelteon for Chronic Insomnia

Abstract

Insomnia which characterises mainly with difficulty getting into sleep and maintains the sleep is commonly found in daily practice. Psychotherapy, exercise and pharmacotherapy are the main approaches against insomnia. Hypnotic and sedatives belong to benzodiazepines and phenobarbitals have been used to alleviate the condition. However, benzodiazepines and phenobarbitals have so many drawbacks, such as rebound insomnia, withdrawal effects and abuse ability of the substance, that made prescribers and patients as well reluctant to use both substances especially for chronic use. Melatonin is synthesised and released by the pineal gland and play an important role on the mammalian circadian rhythms and reproductive function. *Melatonin MT₁-receptor mRNA* and *MT₂-receptor mRNA* have been found in suprachiasmatic nucleus (SCN), which is associated with the phase-shifting effects of melatonin on circadian rhythms. Therefore, a pharmacologically active substance which highly interacts with these receptors has been sought, and ramelteon, a melatonin receptor agonist, seems possibly the answer. Furthermore, the ramelteon has high selectivity and greater affinity for human MT₁ and MT₂ receptors. Finally, in some clinical trials the ramelteon reduced latency to persistent sleep and improved the total sleep time with minimal adverse events compared to the benzodiazepines.

Key words: insomnia, ramelteon, melatonin, pharmacokinetics, clinical trial

Alamat koresponden: farmakologiuki@yahoo.com

Pendahuluan

Secara fisiologis, irama sirkadian pada mammalia diatur secara kompleks melalui interaksi neuron-neuron terutama di nukleus suprakiasma (NSK), nukleus paraventricular hipotalamus (NPH) dan neurotransmiter a.l. GABA, dan endokrin melatonin. Interaksi neuroendokrin di dalam tubuh dan rangsangan eksternal sinar matahari yang turut mengatur irama sirkadian yang ditandai terutama “pengenalan” kita akan siang waktu kita terjaga dan malam waktu kita untuk tidur.¹⁻³

Insomnia merupakan salah satu keluhan yang sering disampaikan pasien dalam praktek. Keluhan utama yang

dikeluhkan tentu adalah “susah tidur”, “tidur tidak lelap”, “sering terjaga ketika tidur”, yang mengakibatkan rasa capek dan lelah di pagi hari dan sepanjang hari yang baru.⁴ Prevalensi insomnia kronik, yang berlangsung selama berbulan-bulan sampai tahunan, di Amerika Serikat diperkirakan terjadi 10% pada populasi umum dan 19% pada populasi klinik.⁵⁻⁸ Insomnia sering juga ditemui pada usia lanjut dan insidens pada wanita lebih tinggi daripada pria.⁴ Selain itu beberapa obat yang digunakan dalam jangka lama ditengarai menyebabkan insomnia (Lihat Tabel. 1).

Tabel 1. Obat-obat yang diberikan dalam jangka lama yang dapat menyebabkan insomnia⁹

Sistem pernafasan	Kardiovaskuler	Antidepresi	Lain-lain
Pseudoefedrin	Penghambat reseptor beta adrenergik	Bupropion	Simetidin
Agonis beta-2	Metildopa	Desipramin*	Fenitoin
Dekongestan	Hidroklorotiazida	Fluoxetine	Tiroid
Teofilin	Furosemid	Imipramin*	Alkohol
Kortikosteroida	Kinidin	Nortriptilin*	Kafein
		Paraxetine	Nikotin
		Sertraline	
		Vanlafaxine	

* Tergantung dosis antidepresan yang diberikan dapat menimbulkan somnolen atau insomnia

Pengobatan insomnia cukup luas mulai dari psikoterapi sampai dengan farmakoterapi. Secara farmakologis, saat ini, obat yang digunakan dalam terapi insomnia terbagi atas 2 golongan yaitu golongan benzodiazepin dengan prototipe triazolam (waktu paruh singkat), temazepam (waktu paruh sedang) dan flurazepam (waktu paruh panjang) dan golongan bukan-diazepin, di sini termasuk antara lain: fenobarbital, zolpidem, zaleplon, dan agonis melatonin yaitu Ramelteon.

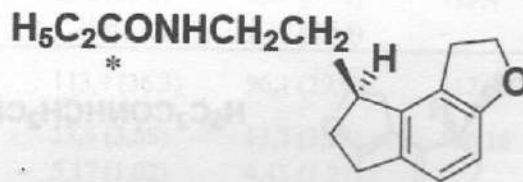
Quazepam, temazepam dan triazolam termasuk golongan benzodiazepine yang masih merupakan obat pilihan dalam penanganan insomnia.⁹ Namun, seperti diketahui, efek simpang seperti sindroma putus obat (*withdrawal syndrome*), adiksi yang menjurus penyalahgunaan obat (*drug abuse*) serta munculnya insomnia ulangan (*rebound insomnia*) menyebabkan perlunya obat alternatif yang sedikit atau tidak memiliki efek-efek simpang seperti benzodiazepine.¹⁰⁻¹¹

Melatonin

Melatonin merupakan adalah hormone kelenjar pineal. Melatonin disintesis dari 5-hidroksitrip-tamin dibawah pengaruh nucleus suprachiasma hipotalamus. Hipotalamus adalah bagian otak yang mengatur "jam" sirkadian manusia. Melatonin berinteraksi dengan dua reseptor (MT₁ dan MT₂) di berbagai tempat di otak dan aksi melatonin di nukelus suprachiasma dikaitkan dengan inisiasi dan perawatan tidur.¹³ Melatonin memiliki sifat hipnotik dan sudah digunakan juga untuk menyembuhkan "jet lag" dan insomnia ringan. Beberapa agonis reseptor melatonin sintetik telah dikembangkan (ramelteon, PD-6735, VEC-162) untuk indikasi insomnia.¹⁴

Farmakologi Ramelteon

Ramelteon (TAK-375), dengan rumus kimia (S)-N-{2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno-[5,4-b]furan-8-yl) ethyl} propionamide, merupakan agonis selektif reseptor melatonin tipe 1 (MT₁) dan tipe 2 (MT₂). Reseptor ini berperan dalam siklus dan regulasi tidur.¹¹ Secara in vitro, affinitas TAK-375 lebih besar dibandingkan melatonin terhadap reseptor MT₁ dan MT₂, namun affinitasnya rendah terhadap MT₃. Obat ini dikembangkan untuk indikasi insomnia kronik maupun sementara. Ramelteon memiliki affinitas kecil terhadap reseptor lainnya termasuk neuropeptida, sitokin, aktivator dan inhibitor kanal ion, dopamin, GABA dan opiat.

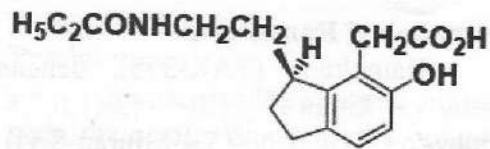


Gambar 1. Struktur kimia ramelteon (TAK-375)

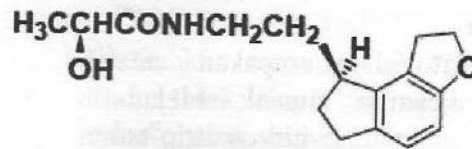
Tabel 2. Parameter farmakokinetik ramelteon pada subyek dewasa sehat

	Ramelteon		M-I		M-II		M-III		M-IV	
	16 mg	64 mg	16 mg	64 mg	16 mg	64 mg	16 mg	64 mg	16 mg	64 mg
Tmax (jam)	0,88	0,75	1,25	1,00	1,50	1,00	1,00	1,00	2,00	1,50
Cmax (ng/mL)	0,86	5,85	4,0	22,85	69,55	363,5	0,75	4,05	10,35	45,95
AUC (ng/mL.jam)	1,74	10,90	8,65	37,41	272,74	1132,08	Blq	10,10	77,44	388,90
T½ (jam)	1,26	1,19	1,04	1,04	2,15	2,40	Blq	1,33	4,20	4,18

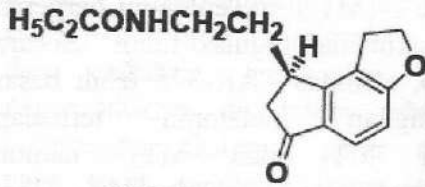
Blq = below level of quantification (tidak terdeteksi)



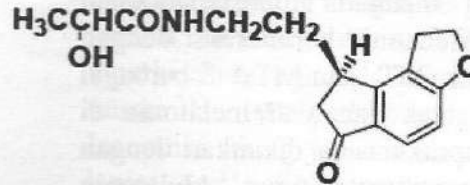
M-I



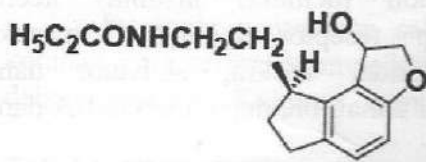
M-II (2S, 8S)



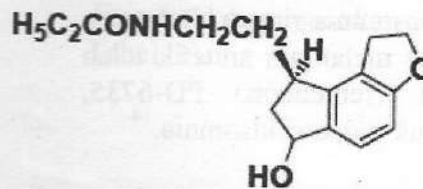
M-III



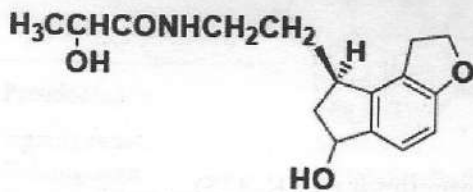
M-IV



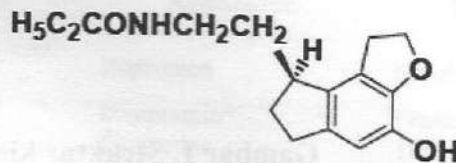
M-V



M-VII



M-VIII



M-IX

Gambar 2. Gambar struktur metabolit ramelteon

Metabolisme Ramelteon terutama melalui jalur sitokrom P450 dengan isozim CYP1A2, CYP2C dan CYP3A4. Karena itu penggunaan obat ini tidak

dianjurkan bersamaan dengan alkohol, fluoamine, rifampin, ketokonazol dan flukonazol.

Tabel 3. Parameter perbedaan farmakokinetik ramelteon pada dewasa sehat dan lanjut usia¹²

Senyawa	Parameter (unit)	Usila¶ Rerata (SD) ^a	Bukan usila Rerata (SD) ^a	Didasarkan pada perbandingan berpasangan	
				Ratio ^b (%)	Nilai P ^c
Ramelteon	AUC _{0-inf} (ng.jam/mL)	18,7 (19,4)	10,5 (12,8)	197,4	0,011
	Cmax (ng/mL)	11,6 (13,8)	6,90 (7,62)	185,63	0,024
	T _½ (jam)	2,60 (1,14)	1,57 (0,77)	-	0,004 ^{de}
M-I	AUC _{0-inf} (ng.jam/mL)	15,9 (5,18)	10,9 (2,30)	142,9	<0,001
	Cmax (ng/mL)	8,69 (2,70)	6,77 (2,17)	128,32	0,008
	T _½ (jam)	1,04 (0,28)	0,79 (0,15)	-	<0,001 ^e
M-II	AUC _{0-inf} (ng.jam/mL)	482,6 (143,5)	375,9 (132,9)	129,9	0,009
	Cmax (ng/mL)	124,9 (32,0)	110,2 (29,7)	113,48	0,091
	T _½ (jam)	3,21 (0,67)	2,42 (0,57)	-	<0,001 ^e
M-III	AUC _{0-inf} (ng.jam/mL)	7,08 (2,88)	6,43 (4,06)	121,1	0,31
	Cmax (ng/mL)	2,72 (1,08)	2,28 (0,93)	119,4	0,12
	T _½ (jam)	1,25 (0,35)	1,37 (0,63)	-	0,80*
M-IV	AUC _{0-inf} (ng.jam/mL)	113,9 (36,3)	96,1 (29,0)	117,9	0,056
	Cmax (ng/mL)	13,9 (3,58)	13,7 (3,28)	106,16	0,326 ^d
	T _½ (jam)	5,17 (1,02)	4,45 (1,21)	-	0,012 ^e

a: rerata aritmatik (standar deviasi)

b: Rasio berdasarkan logⁿ dari parameter yang sudah ditransformasi termasuk rerata yang sudah disesuaikan (*adjusted*) dalam model termasuk USIA+GENDER

c: berdasarkan ANOVA di dalam model termasuk USIA+GENDER

d: berdasarkan ANOVA di dalam model termasuk BERAT BADAN+USIA+GENDER

e: Nilai P tercantum dalam Tabel 3 didapat dari analisis statistik λz. Namun merefleksikan perubahan yang terjadi pada T_½: usia lanjut

Kinetika ramelteon pada usia lanjut cenderung meningkat (Tabel 3), sehingga perlu hati-hati, demikian pula penggunaannya pada penderita insomnia

dengan gangguan hati berat tidak dianjurkan karena terdapat peningkatan nilai farmakokinetik yang nyata (ITabel 4).

Tabel 4. Farmakokinetika Ramelteon pada Orang Dewasa Sehat, dan Orang dengan Gangguan Hepar Ringan – Sedang

<i>Least square means</i>						
Perbandingan	Parameter	Sehat (a) (R)	Gangguan hati (b) (T)	Rasio rerata (%) (100.T/R)	90% CI dari rerata (%)	Nilai P
Ringan terhadap Sehat	Cmax (ng/mL)	4,43	21,1	476,14	(186,83; 1213,44)	0,0090
	AUC (0-tlqc)(ng.jam/mL)	5,02	28,6	569,58	(212,79; 1524,60)	0,0061
	AUC (0-inf)(ng.jam/mL)	6,99	24,2	346,34	(138,07; 868,78)	0,0306
Sedang terhadap sehat	Cmax (ng/mL)	10,7	60,9	570,38	(237,99; 1367,02)	0,0024
	AUC (0-tlqc)(ng.jam/mL)	13,2	130	987,61	(357,89; 2725,32)	0,0008
	AUC (0-inf)(ng.jam/mL)	13,6	109	797,40	(295,02; 2155,30)	0,0017

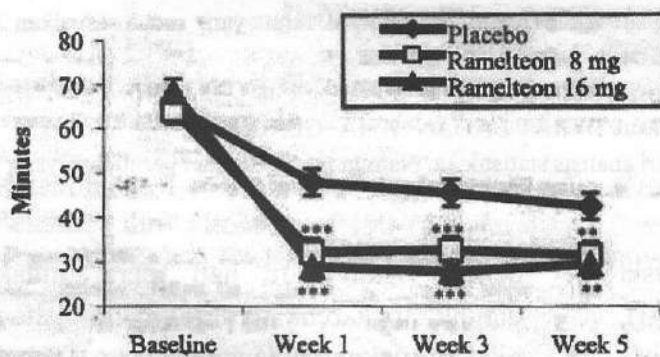
R = nilai referensi, T = uji, CI = confidence interval

- (a) Subyek sehat dipasangkan terhadap subyek dengan gangguan hepar ringan dan sedang
- (b) Subyek dengan gangguan hepar ringan atau sedang

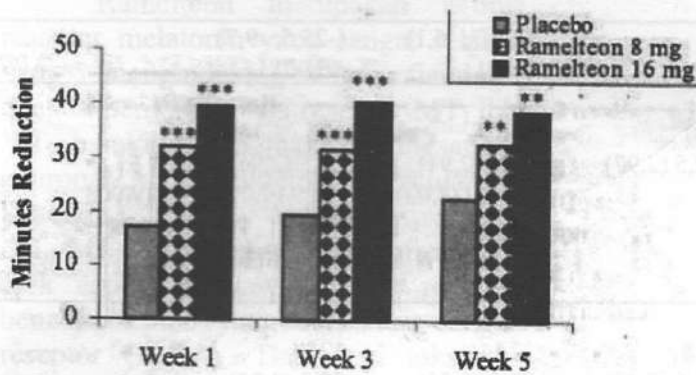
Efikasi

Dari beberapa uji klinik fase 2 dan 3 yang dilakukan, tampak ramelteon sedikit superior dibandingkan plasebo maupun obat pembanding aktif lainnya.¹³ Dosis yang diuji-cobakan mulai dari 4 mg, 8mg dan 16 mg dengan

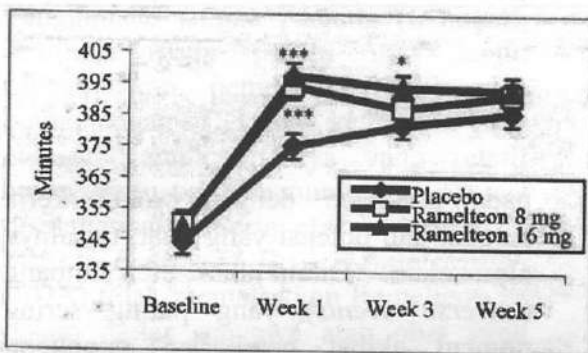
cara pemberian tunggal per oral. Namun dari berbagai studi tersebut, efikasi mulai tampak bermakna pada dosis 8 mg. Efek sudah mulai nampak pada minggu pertama dan dapat dipertahankan sampai minggu ke-5.



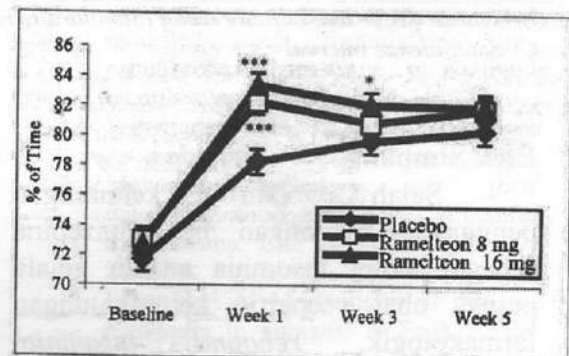
Gambar 3. Perbandingan Perubahan Latency PS¹⁵



Gambar 4. Perubahan waktu dari latensi ke tidur persisten (Perbedaan antara ramelteon dan placebo: *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$)¹⁵



Gambar 5



Gambar 6

Gambar 5 dan 6. Hasil pengukuran waktu tidur total (*total sleep time, TST*) dan efisiensi tidur dengan polisomnografi: Perbandingan antara ramelteon dan placebo di minggu 1, 3 dan 5 pada saat studi tersamar ganda

(*double-blind treatment*). Efisiensi tidur didefinisikan sebagai TST dibagi waktu saat tidur, dikalikan 100. Perbedaan antara ramelteon dan placebo: *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$)¹⁵

Tabel 5. Perubahan parameter tidur (polisomnografi)¹⁵

	Plasebo	Ramelteon 8 mg	Ramelteon 16 mg	Nilai P semua
Dasar				
N	131	138	135	
LS mean (SE)*	65,3 (3,54)	64,3 (3,46)	68,4 (3,54)	
Minggu 1				
N	131	138	135	
LS mean (SE)	47,9 (2,72)	32,2 (2,67)	28,9 (2,71)	
Perbedaan LS mean terhadap plasebo		- 15,7 (3,70)	- 18,9 (3,73)	<0,001
95% CI (dari perbedaan)		(-22,9; -8,4)	(-26,3; -11,6)	
Pairwise p-value		<0,001	<0,001	
Minggu 3				
N	131	138	135	
LS mean (SE)	45,5 (2,93)	32,6 (2,87)	27,9 (2,92)	
Perbedaan LS mean terhadap plasebo		- 12,9 (3,98)	-17,6 (4,02)	<0,001

Tabel 5 : Lanjutan

95% CI (dari perbedaan)		(-20,7; -5,1)	(-25,5; -9,7)	
<i>Pairwise p-value</i>		0,001	<0,001	
Minggu 5				
N	131	138	135	
LS mean (SE)	42,5 (2,97)	31,5 (2,91)	29,5 (2,96)	
Perbedaan LS mean terhadap plasebo		- 11,0 (4,03)	-12,9 (4,07)	0,003
95% CI (dari perbedaan)		(-18,9; -3,1)	(-20,9; -4,9)	
<i>Pairwise p-value</i>		0,007	0,002	
Placebo run-out				
N	118	124	128	
LS mean (SE)	43,6 (3,39)	38,9 (3,35)	39,3 (3,31)	
Perbedaan LS mean terhadap plasebo		- 4,8 (4,63)	-4,3 (4,58)	0,526
95% CI (dari perbedaan)		(-13,9; 4,3)	(-13,3; 4,7)	
<i>Pairwise p-value</i>		0,304	0,347	

*LS mean (SE)= *least square mean (Standard Error)*
 CI= *confidence interval*

Efek Sempang

Salah satu kekurangan penggunaan golongan benzodiazepine sebagai terapi insomnia adalah gejala putus obat seperti ketergantungan farmakologik, *rebound insomnia*, amnesia anterograd, gangguan kognitif dan psikomotor, serta kemungkinan terjadinya penyalahgunaan (*abuse* dan *misuse*).¹⁶⁻¹⁷ Kejadian ketergantungan obat akibat pemberian golongan benzodiazepine paling sering terjadi

pada golongan dengan waktu kerja singkat dan potensi yang kuat, misalnya alprazolam.¹⁸ Dilain pihak, efek sempang (*adverse events*) yang paling sering muncul akibat pemberian ramelteon adalah keluhan sakit kepala kemudian somnolen dan rasa lelah (*fatigue*).¹⁵ Sedangkan kemungkinan timbulnya gejala putus obat atau risiko penyalahgunaan obat ramelteon saat ini belum ada laporan

Tabel 6: Efek Sempang yang Paling Sering Timbul atau Dilaporkan¹⁵

Efek sempang	Plasebo	Ramelteon (8 mg)	Ramelteon (16 mg)
Apa saja	63 (48,1%)	71 (51,1%)	74 (54,8%)
Sakit kepala NOS	24 (18,3%)	27 (19,4%)	24 (17,8%)
Somnolen	2 (1,5%)	11 (7,9%)	10 (7,4%)
Kelelahan (<i>fatigue</i>)	3 (2,3%)	13 (9,4%)	6 (4,4%)
Nausea	3 (2,3%)	6 (4,3%)	6 (4,4%)
Nasofaringitis	4 (3,1%)	4 (2,9%)	4 (3,0%)
Diare NOS	2 (1,5%)	2 (1,4%)	5 (3,7%)
<i>Dizziness</i>	5 (3,8%)	5 (3,6%)	2 (1,5%)
ISPA NOS	4 (3,1%)	6 (4,3%)	1 (0,7%)
Kongesti nasal	1 (0,8%)	2 (1,4%)	4 (3,0%)

NOS = *not otherwise specified (tidak dijelaskan lebih spesifik)*

Ramelteon merupakan agonis reseptor melatonin yang sangat selektif yang menginduksi tidur fisiologis dengan berikatan pada reseptor MT₁ dan MT₂ berakibat menghambat rangsangan neuronal dari nukleus suprachiasma. Karena selektif terhadap reseptor MT₁/MT₂ ramelteon tidak menimbulkan efek seperti senyawa agonis reseptor benzodiazepine yang berikatan dengan reseptor GABA_A. Dari segi toksisitas akut maupun kronik Ramelteon dinyatakan cukup aman. Obat ini terbukti tidak menimbulkan sindroma putus obat atau *rebound insomnia*. Penggunaan jangka panjang (6 bulan), termasuk pada pasien usia lanjut menunjukkan pemendekan sSL dan pemanjangan sTST serta keamanan yang cukup. Karena sifatnya yang relatif aman, yaitu tidak menunjukkan potensi disalahgunakan serta efek sedatif yang berat,¹⁹ *Food and Drug Administration* (FDA) tidak memasukkan Ramelteon ke dalam daftar senyawa atau obat yang perlu diawasi.

Daftar Pustaka

1. Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD, Kalsbeek A. Circadian and seasonal rhythms. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endocrinol* 2003; 177: 17-26.
2. Abrahamson EE, Leak RK, Moore RY. The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport* 2000; 12: 435-40.
3. Bartness TJ, Song CK, Demas GE. SCN efferents to peripheral tissues: implications for biological rhythms. *J Biological Rhythms*; 2001; 16: 196-204.
4. Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly. *Sleep* 2000; 23: S23-S30.
5. Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of Insomnia in the United States: Results of the 1999 National Sleep Foundation Survey I. *Sleep* 1999; 22: S347-S353.
6. Hublin CGM, Partinen MM. The extent and impact of insomnia as a public health problem. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatr* 2002; 4 [Suppl. 1]: 8-12.
7. Roth T, Roehrs T. Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone* 2003; 5: 5-15.
8. Shochat T., Umphress J, Israel AG, Ancoli-Israel S. Insomnia in primary care patients. *Sleep* 1999; 22: S359-65.
9. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, and Buxton I. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 2008. McGraw Hill. New York. 262-77.
10. Allison C, Pratt JA. Neuroadaptive process in GABAergic glutamatergic systems in benzodiazepine dependence. *Pharmacol Therapeut* 2003; 98: 171-95.
11. Lieberman III JA. Update on safety considerations in the management of insomnia with hypnotics: incorporating modified-release formulations into primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007; 9: 25-31.
12. Witt-Enderby PA, Jarzynka MJ, Bennet J, Firestine S, and Melan MA. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. *Life Sciences* 2003; 72: 2183-98.
13. Brzezinski A. Mechanisms of disease: melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186-95.
14. Becker JR, Thomas S. Future Treatment for depression, anxiety, sleep disorders, psychosis and ADHD. Diunduh dari <http://www.neurotransmitter.net/newdrug.html> 2006. pada tanggal 20 Mei 2008.
15. Zammit G, Eрман M, Wang-Weigand S, Sainati S, Zhang J and Roth T. Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(5): 495-504.
16. Ashton H. Guidelines for the reational use of benzodiazepines: when and what to use. *Drugs* 1994; 48: 25-40.
17. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO. Benzodiazepines side effects: role of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacol* 1995; 51: 205-23.
18. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines--Side Effects, Abuse Risk and Alternatives. *Am Fam Physician* 2000; 61:2121-8.
19. Johnson MW, Suess PE, Griffiths RR. Ramelteon. A novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch Gen Psychiatr* 2006; 63: 1149-57.