



ASPEK FARMAKOLOGI NIMETAZEPAM UNTUK INSOMNIA

ABRAHAM SIMATUPANG

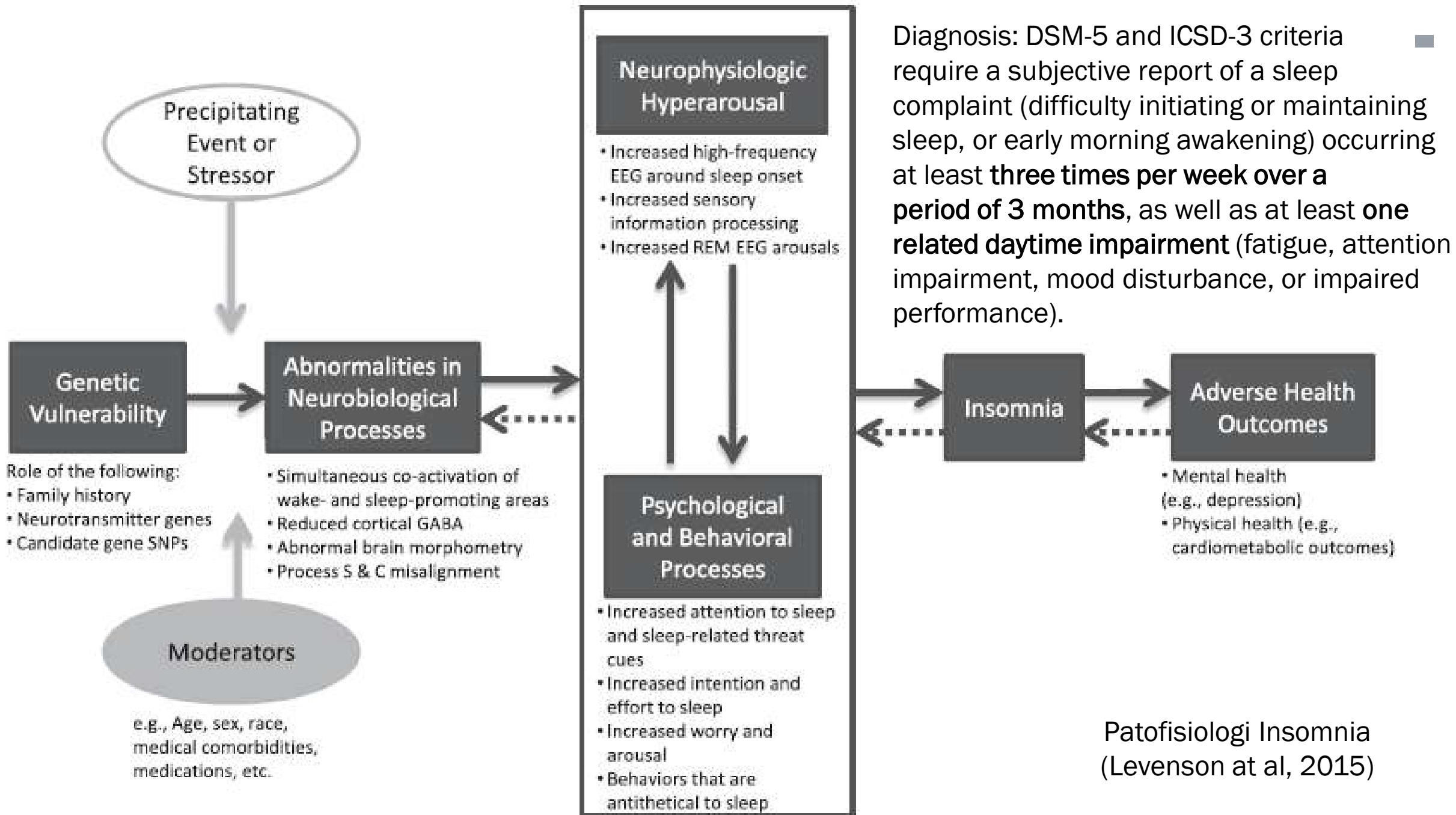
DEPARTEMEN FARMAKOLOGI &
TERAPI

FK UKI

abraham.simatupang@uki.ac.id

PATOFISIOLOGI INSOMNIA

- Insomnia disorder is characterized by chronic dissatisfaction with sleep quantity or quality that is associated with **(1) difficulty falling asleep, (2) frequent nighttime awakenings with difficulty returning to sleep, (3) and/or awakening earlier in the morning than desired.**
- The disorder is also characterized by significant distress or impairment in functioning, and daytime symptoms including **fatigue, daytime sleepiness, impairment in cognitive performance, and mood disturbances.**
- Insomnia is often considered to be a disorder of **hyperarousal, or increased somatic, cognitive, and cortical activation**
- Clinical criteria of efficacy in alleviating a particular sleeping problem are more useful. The drug selected should be one that provides sleep of **fairly rapid onset (decreased sleep latency) and sufficient duration, with minimal “hangover” effects such as drowsiness, dysphoria, and mental or motor depression the following day.**
- Socioeconomic data are available for the U.S.A., where the **annual burden of ID has been estimated at approximately 100 billion US\$, and Canada, with estimated annual costs of around 5,010 CA\$ per person.**



PATOFILOGI

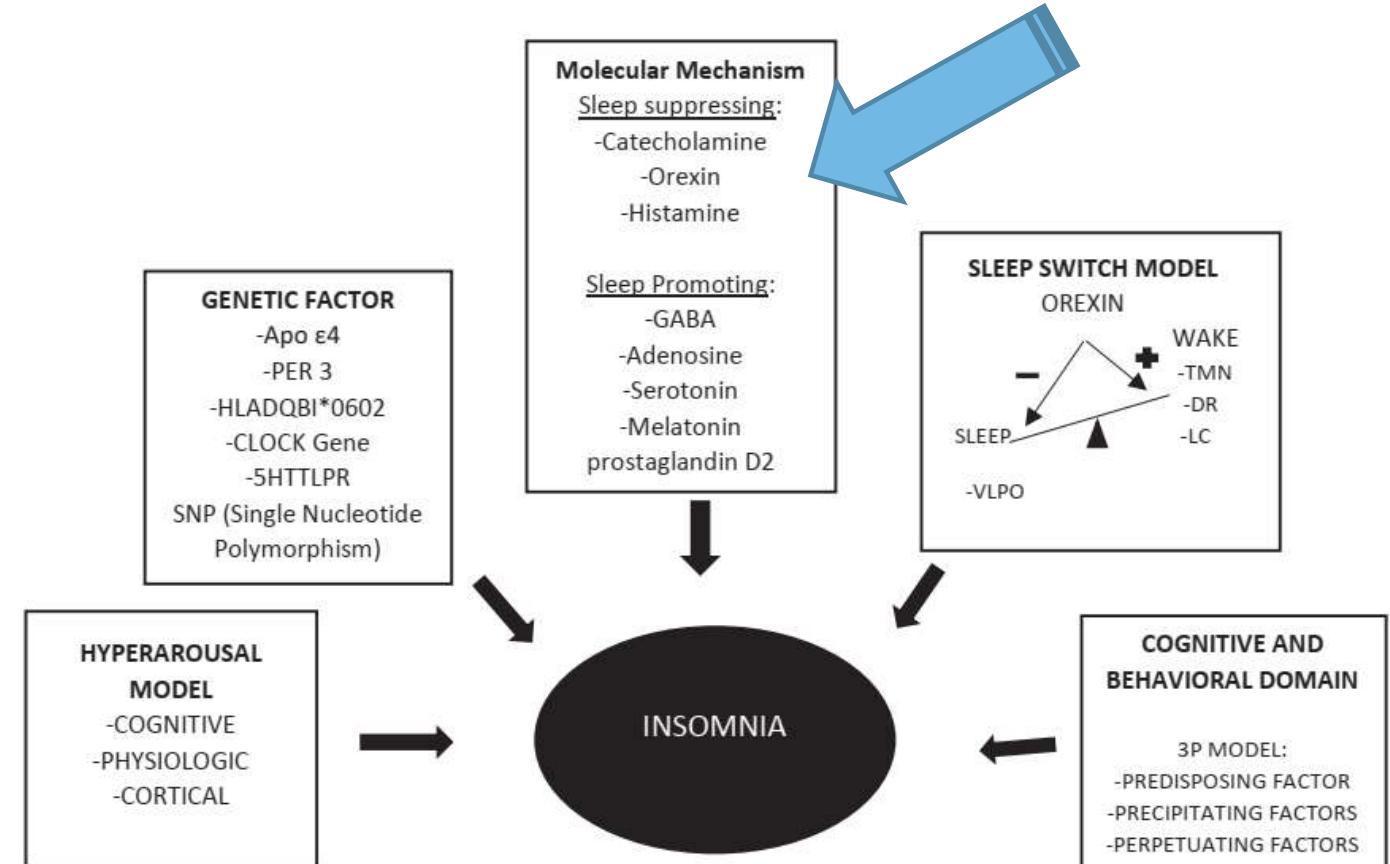
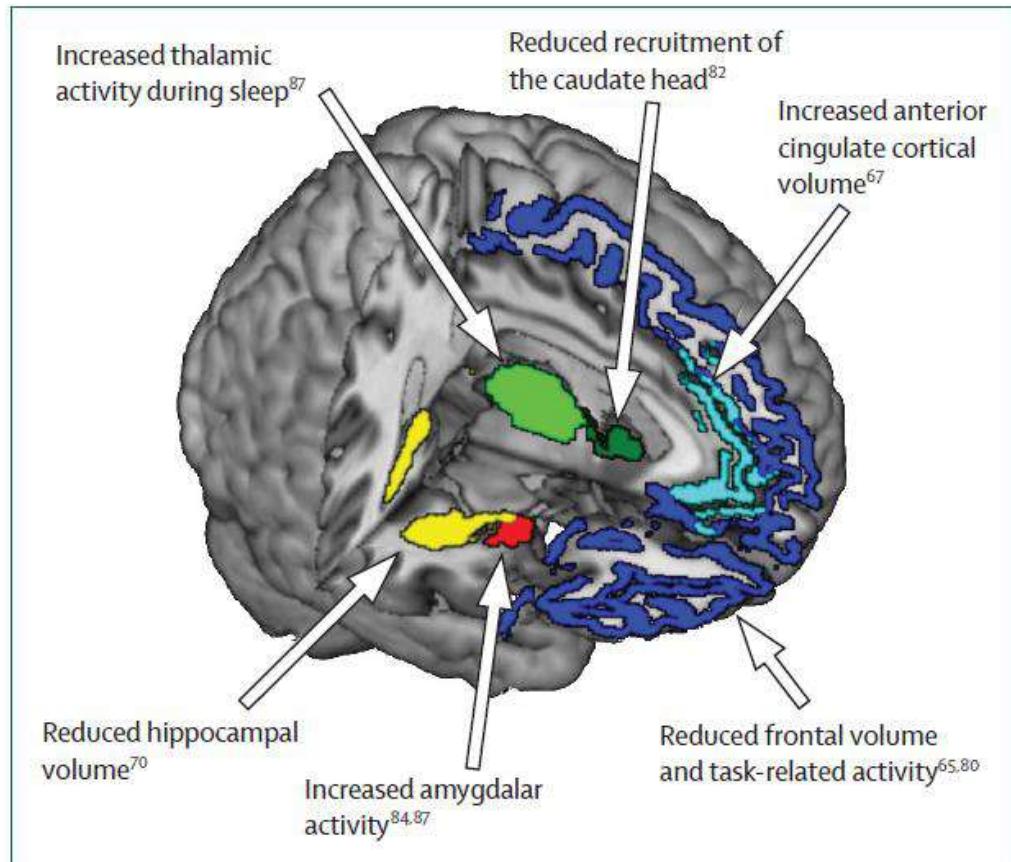


Figure 1. Pathophysiology of insomnia (VLPO: ventrolateral preoptic nucleus; TMN: Tuberomammillary nucleus; DR: dorsal raphe; LC: Locus coeruleus; GABA: gamma-aminobutyric acid)

Key neuroimaging findings in insomnia research
Riemann et al. Lancet Neurol 2015; 14: 547-58.

SENYAWA (NEURO- TRANSMITTER & HORMON YG TERKAIT INSOMNIA (LEVENSON AT AL, 2016)

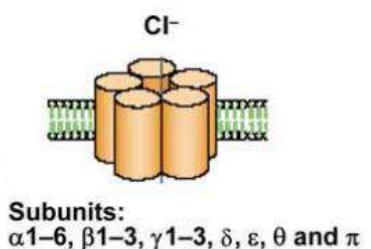
Molecule	Method	Insomnia vs Control Subjects	Reference
Benzodiazepin	Blood serum levels	↑	41
	Average brain spectroscopy	↓	44
	Occipital cortex spectroscopy	↑	45
	Anterior cingulate and occipital cortex spectroscopy	↓	46
Melatonin	Evening wake/early sleep blood serum levels	↓	47
	Urinary excretion	Shifted	48
Noradrenaline	Urinary excretion	↓	49
Corticotropin-releasing hormone	Blood serum levels	↑	50
Adrenocorticotropic hormone	Blood serum levels	↓	50
	24-h blood plasma levels	↑	51
	Evening and morning salivary levels	↑ (Evening), ns (morning)	49
Cortisol	Blood serum levels	ns	47
	Salivary levels	ns	52
	Evening and morning salivary levels	ns (Evening), ↓ (morning)	53
	Evening and morning salivary levels	ns	54
	Evening wake/early sleep blood plasma levels	↑	55
	Evening/early sleep blood plasma levels	↑	51
	Blood serum levels	↑	50

↓ = insomnia less than control subjects; ↑ = insomnia greater than control subjects; ns = no significant difference.

RESEPTOR GABA

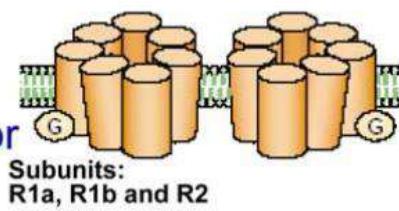
GABA_A

- Ligand-gated ion channel



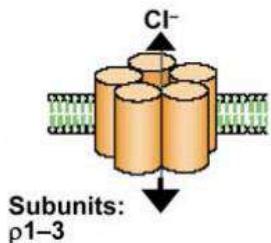
GABA_B

- G protein-coupled receptor



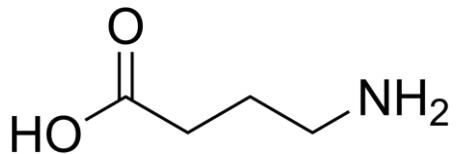
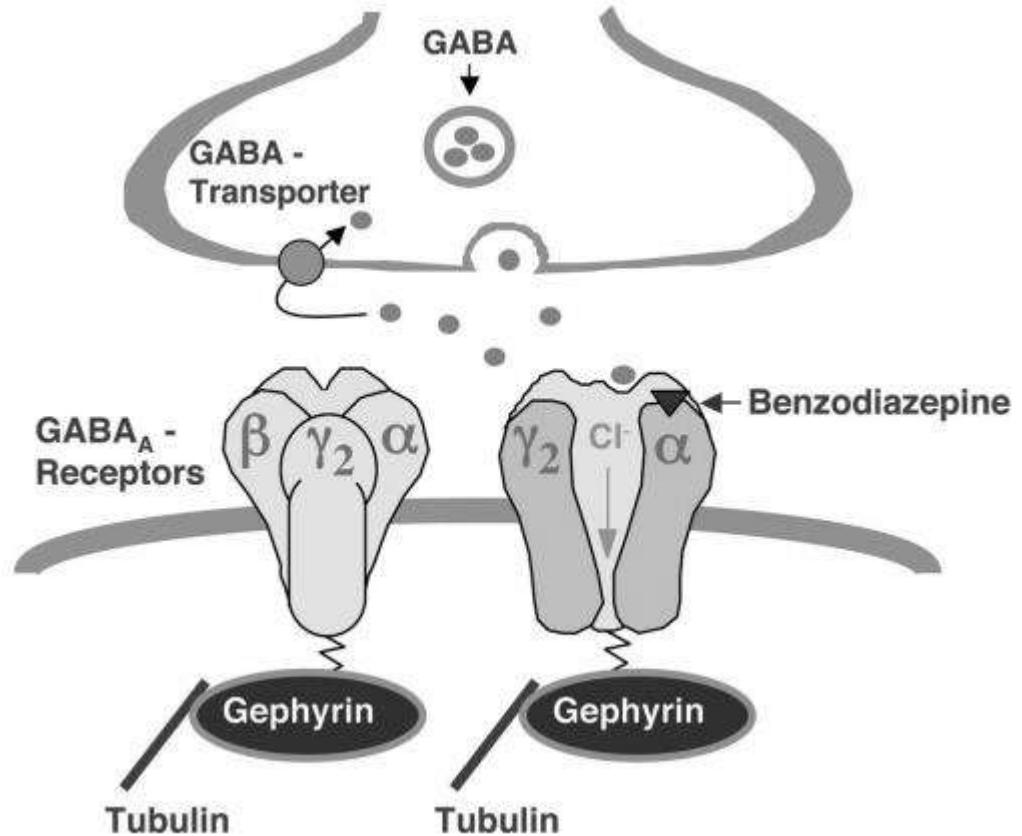
GABA_C

- Ligand-gated ion channel



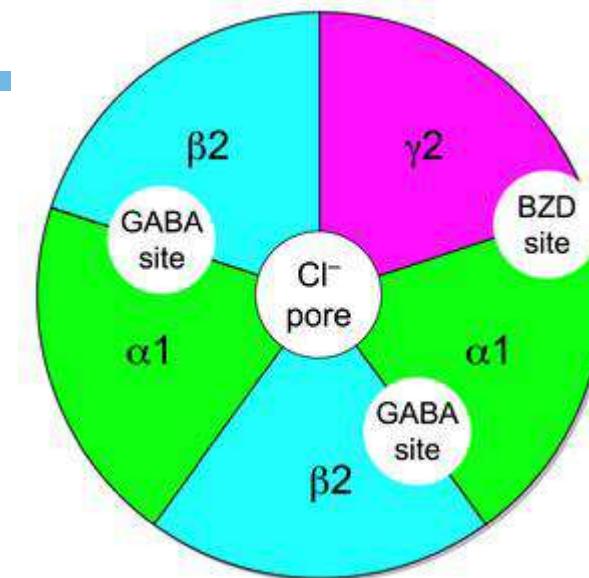
- Reseptor GABA_A dan GABA_C memiliki kesamaan, dibandingkan GABA_B (G protein-coupled receptor)
- Reseptor GABA_A diaktifasi oleh GABA → hiperpolarisasi, penurunan potensial-aksi dan penurunan aktivitas neuron.
- Reseptor GABA_A heterogeny, terdapat sekitar 16 GABA_A subunit gen diklasifikasi menjadi 7 isoform (a, b, g, d, 3, q, p). Isoform yg paling banyak adalah α, β, γ.
- BZD binding-site terletak di interface subunit α dan subunit γ2.
- Terikatnya BZD pada reseptor2 ini membuat aktivitas GABA_A meningkat → sedative, hipnotik, ansiolitik dan anti-kejang.

GAMMA AMINO BUTYRIC ACID (GABA)



Subunit repertoire:

- α 1-6
- β 1-3
- γ 1-3
- δ 1
- ε 1
- θ 1
- ρ 1-3



- Diagram skematik protein reseptor GABA_A ((α1)₂(β2)₂(γ2)) yang menggambarkan lima subunit gabungan yang membentuk protein, pori saluran ion klorida (Cl⁻), dua situs pengikatan aktif GABA di antarmuka α1 dan β₂, dan situs pengikatan allosteric benzodiazepine (BZD) di antarmuka α1 dan γ₂.

PROFIL BENZODIAZEPIN SECARA UMUM

- Saat ini ada lebih 50 senyawa yang dikembangkan dari golongan ini, diantaranya yang dikenal diazepam, Nitrazepam, Alprazolam, Clonazepam, Estazolam, Lorazepam, Flurazepam, Midazolam, Triazolam, Nimetazepam.
- Secara umum efek farmakologis golongan BZD mirip yaitu sedasi, hypnosis, anti-cemas, relaksasi otot, anterograde amnesia dan anti-kejang.
- Efek depresi neuronal BZD tdk sama seperti barbiturate dan anestetik lainnya, karena itu sering digunakan sebagai premedikasi anestesi.

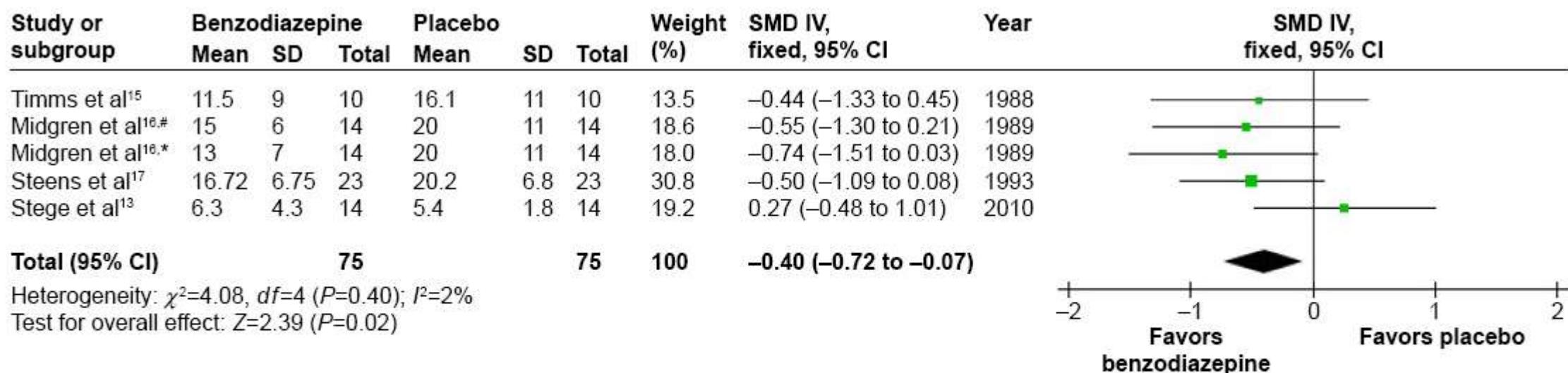
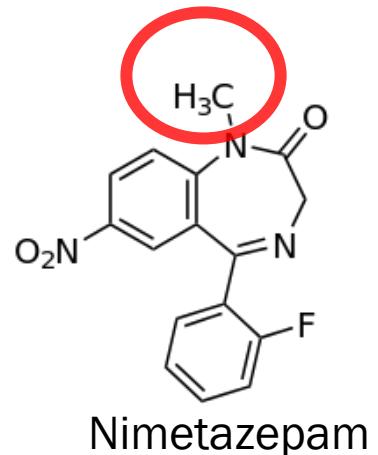
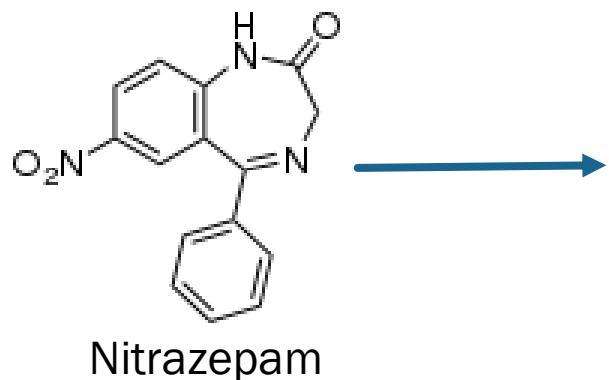


Figure 7 Effect of BZD on arousal number during sleep in COPD patients with insomnia.

Notes: [#]Flunitrazepam; ^{*}nitrazepam.

Abbreviations: BZD, benzodiazepine; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference; IV, independent variable; CI, confidence interval.

NIMETAZEPAM



Farmakokinetik:

- Pemberian secara oral, bioavailabilitas mendekati 100%. Termasuk BZD yang diabsorpsi dan memberikan efek dengan cepat.
- Konsentrasi darah pada 1 jam setelah pemberian adalah 10.4 ng/ml, dan (13.4 ng/ml) pada 2-4 jam ketika puncak dicapai (Cmax).
- Efek sudah dapat dirasakan 15-30 menit setelah pemberian oral.
- Penurunan kadar obat utama memiliki moda bifasik.
 $t \frac{1}{2}$ pendek: 0,5-0,7 jam, dan waktu paruh terminal 8 to 26.5 jam (rerata 17.25 jam).
- Nimetazepam merupakan nitrazepam (Mogadon, Alodorm), dengan penambahan analog N-methyl yang dimetabolisme Sebagian. Karena memiliki waktu paruh terminal yang relative Panjang, ada kecenderungan kumulatif.

UJI KLINIK NIMETAZEPAM

	1	2	3
Kualitas tidur	Langsung tertidur	Butuh waktu utk tertidur	Susah utk tertidur
Kedalaman tidur	Tertidur sangat lelap	Tertidur biasa	Tdk bisa tidur
Frekuensi terbangun dr tidur	Tidak ada	1-2 kali	Banyak kali
Mimpi	Tdk ada	Kadang2	Berkali-kali
Perasaan keesokan harinya	Merasa sangat segar	Sama saja setelah bangun	Merasa tdk nyaman

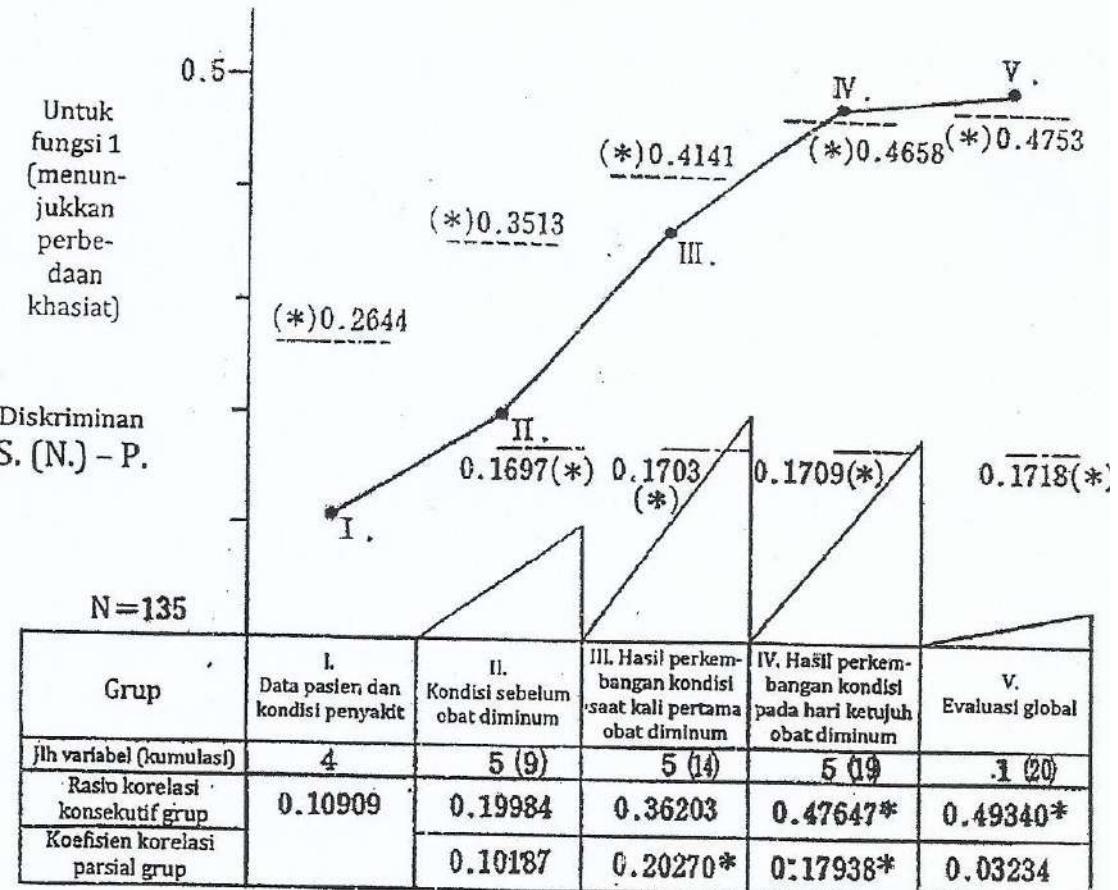
- Studi Ito et al (1973), double-blind, controlled, parallel trial, pada 156 pasien insomnia. Diberikan Nitrazepam (N), Nimetazepam (S-1530) dan Plasebo (P). Pemberian obat 7 hari berturut-turut 1 tab/hari. Penilaian 3 level: berkhasiat, lumayan berkhasiat dan tidak berkhasiat.
- didapatkan jumlah pasien yang dirasakan bermanfaat Nitrazepam, Nimetazepam dan Plasebo (33 vs 36 vs 23 pasien). Profil keamanan nimetazepam sebanding dengan nitrazepam.

	Sampel yg digunakan	Sampel yg dikeluarkan	Sampel analisis
Nimetazepam	50	4	46
Nitrazepam	54	7	47
P	52	10	42
Total	156	21	135

	Nimetazepam	Nitrazepam	Plasebo
Tdk dimasukkan ke RS (alas an tdk jelas)	2	6	4
Pindah RS	1		4
Catatan tdk memadai	1		
Belum diminum		1	1
Penyimpangan dari ketentuan (minum banyak obat sekaligus)			
Total=	4	7	10

	Berkhasiat	Lumayan berkhasiat	Tidak berkhasiat	Total
S Group 1530	15	18	13	46
Nitrazepam	19	17	11	47
Plasebo	11	12	19	42
Total	45	47	43	135

Kruskal-Wallis: $X^2 = 4,4583 < 5.9915 = X^2(0,05)$



* P < 0.05

Untuk fungsi 2 (menunjukkan perbedaan konsumsi obat)

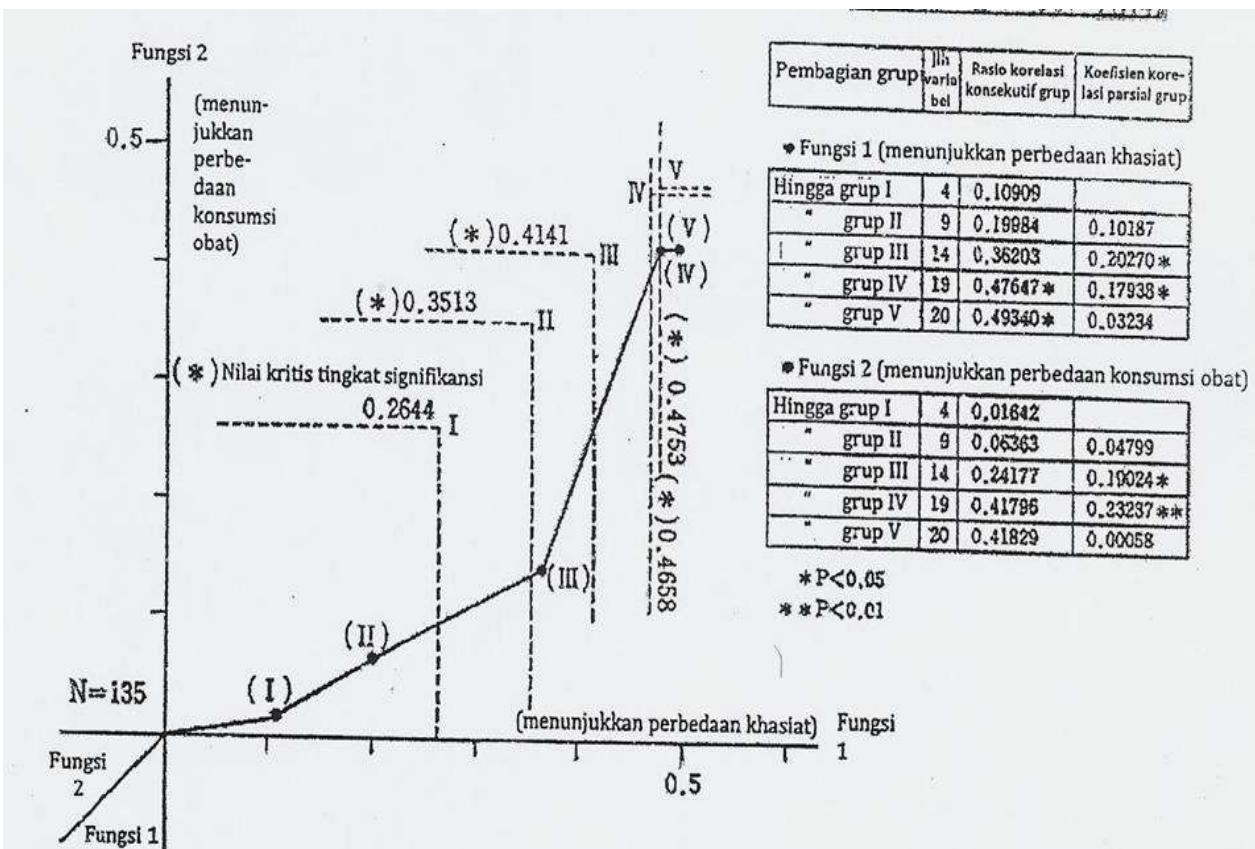
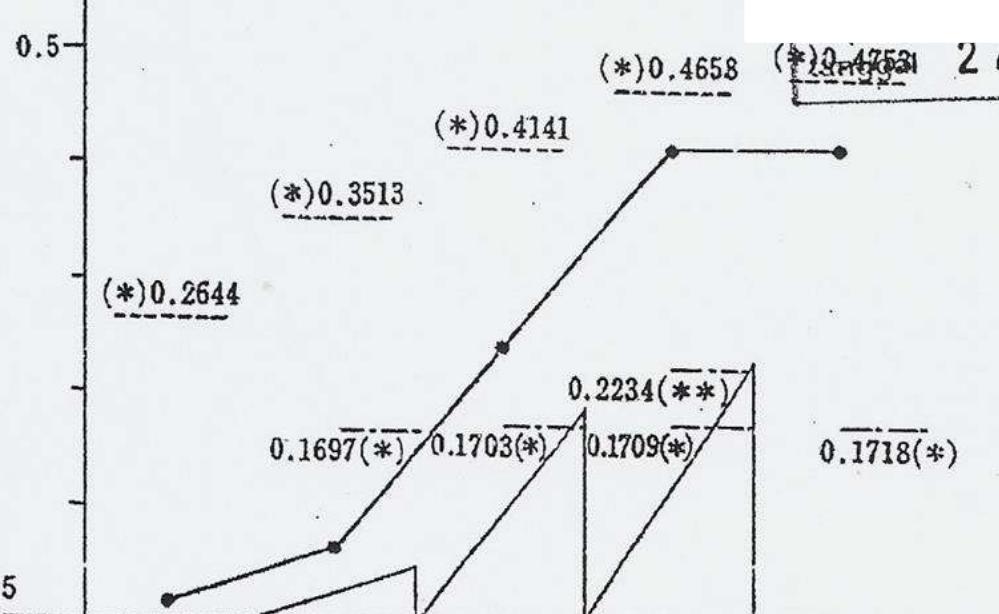
Diskriminan N. - (P.) S.

N=135

Grup	I. Data pasien dan kondisi penyakit	II. Kondisi sebelum obat diminum	III. Hasil perkembangan kondisi saat kali pertama obat diminum	IV. Hasil perkembangan kondisi pada hari ketujuh obat diminum	V. Evaluasi global
Jlh variabel (kumulasi)	4	5(9)	5(14)	5(19)	1(20)
Rasio korelasi konsekuatif grup	0.01642	0.06363	0.24177	0.41795	0.41829
Koefisien korelasi parsial grup			0.04799	0.19024*	0.23237**

* P<0.05

** P<0.01



Gambar 10. Grafik rasio korelasi konsekuatif grup

Tabel 19. Mengenai koefisien korelasi variabel

	5. Kualitas tidur (sebelum pengobatan)	0.00494
II	6. Kedalaman tidur (sebelum pengobatan)**	0.00003
	7. Frekuensi terbangun dari tidur (sebelum pengobatan)*	0.01001
	8. Mimpi (sebelum pengobatan)**	0.00347
	9. Perasaan keesokan harinya (sebelumnya)**	-0.06544
	10. Kualitas tidur (awal pengobatan)**	-0.05404
III	11. Kedalaman tidur (awal pengobatan)**	0.03476
	12. Frekuensi terbangun dari tidur (awal pengobatan)**	0.00391
	13. Mimpi (awal pengobatan)**	-0.02340
	14. Perasaan keesokan harinya (awal pengobatan)**	-0.15093
	15. Kualitas tidur (7 hari pengobatan)**	0.32161
IV*	16. Kedalaman tidur (7 hari pengobatan)**	-0.08285
	17. Frekuensi terbangun dari tidur (7 hari pengobatan)**	-0.26017
	18. Mimpi (7 hari pengobatan)**	0.08668
	19. Perasaan keesokan harinya (7 hari pengobatan)**	-0.33753
V*	20. Evaluasi global**	1
	(Rata-rata) nilai diskriminan	0.16315

Kode pada koefisien korelasi grup mengikuti nilai standar (x'_{jk}) yang diberikan pada kategori dalam tiap variabel.

(merujuk pada tabel analisis variabel)

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

(Nilai standar)

Grup	Jumlah sampel	Fungsi 1		Fungsi 2	
		Rata-rata	Standar deviasi	Rata-rata	Standar deviasi
Grup S	46	46.80	41.80	-41.51	45.53
		Koefisien korelasi	-0.7128		
Grup N	47	8.22	38.28	63.45	56.12
			0.0693		
Grup P	42	-60.46	52.36	-25.54	63.25
			0.0841		
(Total)	135	0	62.17	0	72.39
			0		

Tabel 18. Pengelompokan subjek berdasarkan yang berhenti dan minum obat selama 7 hari

	Sampel analisis	Obat diminum dalam 1-2 hari	Obat diminum selama 7 hari
Grup S	46	5	41
Grup N	47	4	43
Grup P	42	4	38
(Total)	135	13	122

Fisher's exact test

$P_0=0.9360 > 0.05$

Overall assessment

Item	Comparison			Test Procedure
	S:N	S:P	N:P	
Intrapatient comparison				
Evaluation by the doctor				
concomitant other therapy (psychotropics)	all cases including drop-outs	*	*	2
degree of distur- bance	all cases but drop- outs	*		2
respective courses of therapy	c drop-outs			2
2nd wk	s drop-outs	*		2
1st wk	c drop-outs			2
given	s drop-outs			2
nil	**			2
slight				2
moderate	*			2
marked				2
Compar. Evaluation by the patient between A and B	Intrapatient comparison			*
	inter-drug group compar- (s drop-outs)			**
	assessment by the doctor			1
	assessment by the patient			2
Side reactions	hangover effects			3
	other side-effects			4

Test procedures: 1. Wilcoxon signed rank test.

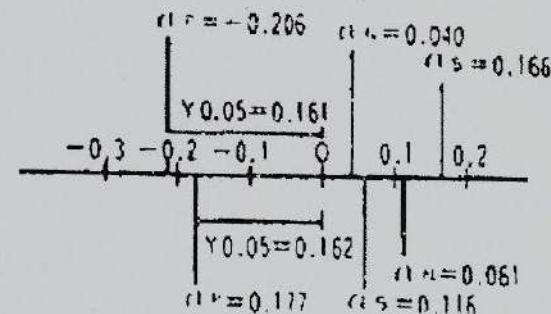
2. Wilcoxon rank sum test

3. Scheffe's analysis

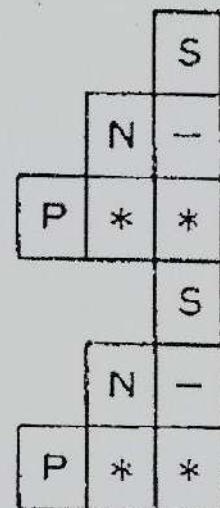
4. 2x2 chi-squared test

Scheffe's analysis

Doctor



Patient



* A : Response to the first course of therapy.

B : Response to the second course of therapy

SAFETY

Variabel	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	Jumlah kasus	Ukuran sampel	Total uji klinis
Nimetazepam	8	6	6	4	2	2	2	2	1	1					34	18	46
Nitrazepam	6	7	2	2	1				1		1				20	13	47
Plasebo	5	4	4	3	4		1					1	1	1	24	12	42
Total	19	17	12	9	7	2	3	2	2	1	1	1	1	1	78	43	135

a: pusing, b:kelelahan, c: kaki-tangan lemas, d: kepala pening, e: sakit kepala, f: kepala berat, g: merasa haus, h: berkeringat saat tidur, i: telinga berdenging, j: sakit pinggang, k: terlalu banyak tidur; l: badan panas, m: lambung terasa berat, n: perut kembung

SIMPULAN

- Khasiat Nimetazepam vs Nitrazepam vs Plasebo pada 156 pasien insomnia dengan minum selama 7 hari. Keluar 21 sampel, dan dianalisis 135.
- Evaluasi global menggunakan metode *discrimination analysis*.
- Antara Nimetazepam, Nitrazepam vs placebo ditemukan perbedaan khasiat pada 5 variable di hari ke-7 yaitu kualitas tidur, kedalaman tidur, frekuensi terbangun dari tidur, mimpi dan perasaan keesokan harinya.
- Terdapat perbedaan khasiat antara Nimetazepam 5 mg vs Nitrazepam 5 mg
- Dari segi safety/ESO tidak ditemukan perbedaan antara ketiganya.

EFFICACY OF NIMETAZEPAM AGAINST INSOMNIA (NUKATA ET AL)

diseases		Meniere's disease				1 st medication (week 1)				2 nd medication (week 2)				Wilcoxon rank sum test	
Group	Other cardio- urinary hepatitis, tuberculosis, irritable colon	Drugs		Total	Drugs	Completely effective to effective		Quite effective	Not effective	Total					
		Effectiveness	Number			Effectiveness	Number								
N	S	1 sample for each	0	10	N	3	13	6	4	13				n.s	
P	S	Yes	4	6	S	3	9	3	5	9				(t = 0.2566)	
P	S	No	4	0	P	1	10	1	8	10				S > P	
P-S	P	P	1	4	P	7	12	4	5	12				(t = 3.5446 < t _{0.05})	
Past medicati on**	Yes														
	No														
n.s : no difference															

EFFECTIVENESS COMPARISON

		S→P	7	1	0	1	9	**
Binomial test		P→S	1	1	1	6	9	S>P
睡眠の質	S→N	2	4	1	5	12		n.s
	N→S	4	0	2	2	8		
诱导効果の強度	S→P	4	1	3	0	7	**	
	P→S	0	3	0	6	9	S>P	
诱导効果の強度	S→N	2	1	1	3	8		n.s
	N→S	3	2	1	1	7		
説明効果の強度	S→P	4	1	0	1	6	*	
	P→S	1	1	0	6	8	S>P	

- Kesimpulan:
- Nimetazepam 3 mg vs Plasebo lbh efektif hasil penilaian dokter yang menterapi pasien
- Nimetazepam 3 mg dalam hal induksi tidur, kedalaman tidur, frekuensi terjaga dalam tidur dirasakan lebih baik oleh pasien dibandingkan placebo
- Tidak ditemukan perbedaan antara Nimetazepam vs Nitrazepam

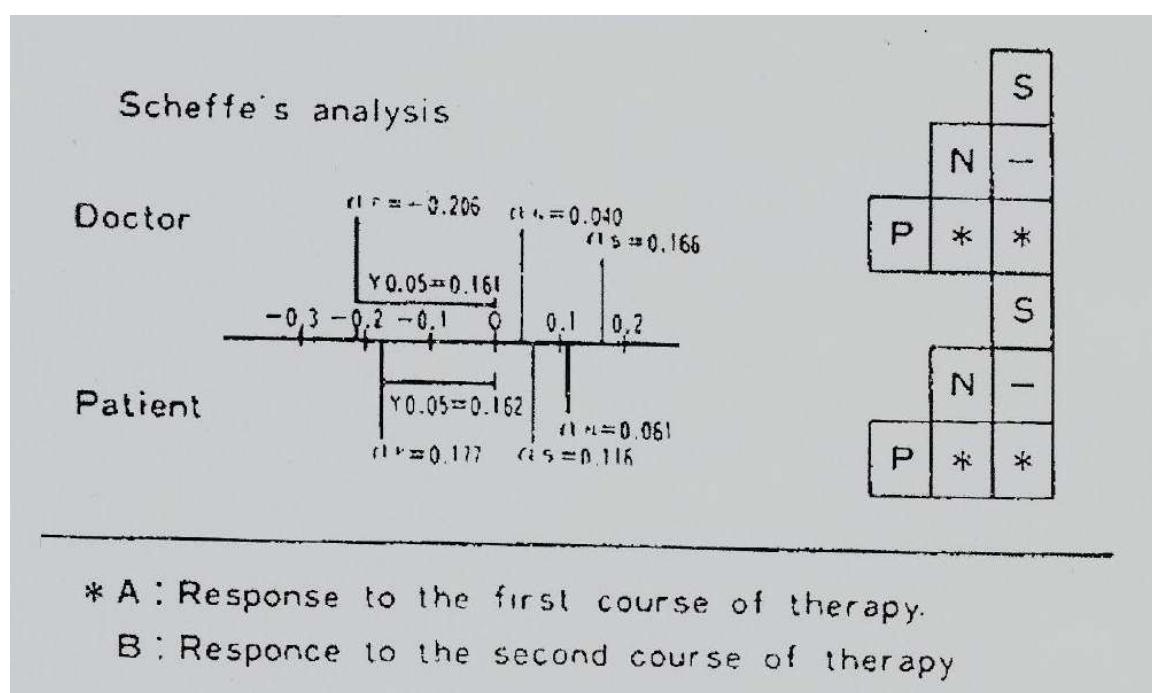
EFFECTIVENESS OF NIMETAZEPAM (KUDO ET AL, 1975)

- Studi double-blind membandingkan Nimetazepam 5 mg (S), Nitrazepam 5 mg (N) dan Plasebo (P).
- 7 kriteria penilaian (3-4 point scale): duration of sleep, induction of sleep, depth of sleep, awakening before rising, dreaming, a time of awakening in the morning and state of awakening in the morning.
- Subyek 108 orang

	First week	Second week
Group I	S	N
Group II	N	S
Group III	S	P
Group IV	P	S
Group V	N	P
Group VI	P	N

PREFERENCE FOR DRUG GROUP

Assessment made by	Group	Rating score	+1	0	-1	Total	
			> A B		< A B		
			A	B	A		
Doctor	I	S N	5	5 (3 · 2)	4	14	
	II	N S	3	5 (4 · 1)	5	13	
	III	S P	10	4 (2 · 2)	3	17	
	IV	P S	2	5 (3 · 2)	7	14	
	V	N P	7	2 (1 · 1)	7	16	
	VI	P N	0	8 (5 · 3)	7	15	
Patient	I	S N	5	4 (2 · 2)	5	14	
	II	N S	2	7 (5 · 2)	4	13	
	III	S P	8	5 (1 · 4)	4	17	
	IV	P S	2	5 (2 · 3)	6	13	
	V	N P	8	3 (1 · 2)	5	16	
	VI	P N	1	8 (6 · 2)	6	15	



Overall assessment

Item	Comparison			Test Procedure
	S:N	S:P	N:P	
Intrapatient comparison		**	*	Note) 1
all cases including drop-outs		*	*	2
all cases but drop-outs	*			2
c drop-outs				2
s drop-outs		*		2
c drop-outs				2
s drop-outs				2
given				2
nil	**			2
degree of disturbance	slight			2
	moderate	*		2
	marked			2
Intrapatient comparison		*	**	1
inter-drug group comparison (s drop-outs)		*		2
assessment by the doctor	*	*		3
assessment by the patient	*	*		3
hangover effects				4
other side-effects				4

- Test procedures:
1. Wilcoxon signed rank test
 2. Wilcoxon rank sum test
 3. Scheffe's analysis
 4. 2x2 chi-squared test

KESIMPULAN

- Nimetazepam merupakan derivat Nitrazepam golongan hipnotik-sedative diindikasikan untuk insomnia bersamaan dengan psikoterapi
- Dari uji pre klinik memiliki profil yang mirip dengan obat golongan benzodiazepine lainnya terutama Nitrazepam dan Diazepam. Pada kera, drug-seeking behaviour Nimetazepam lebih rendah daripada Nitrazepam.
- Kontraindikasi: a. Pasien dengan glaukoma sudut sempit (terdapat perhatian pada peningkatan tekanan intraokular, yang akan menyebabkan gejala semakin bertambah), b. Pasien dengan myasthenia gravis (terdapat perhatian pada gejala yang bertambah)
- Dalam hal efek samping Nimetazepam sebanding dengan Nitrazepam

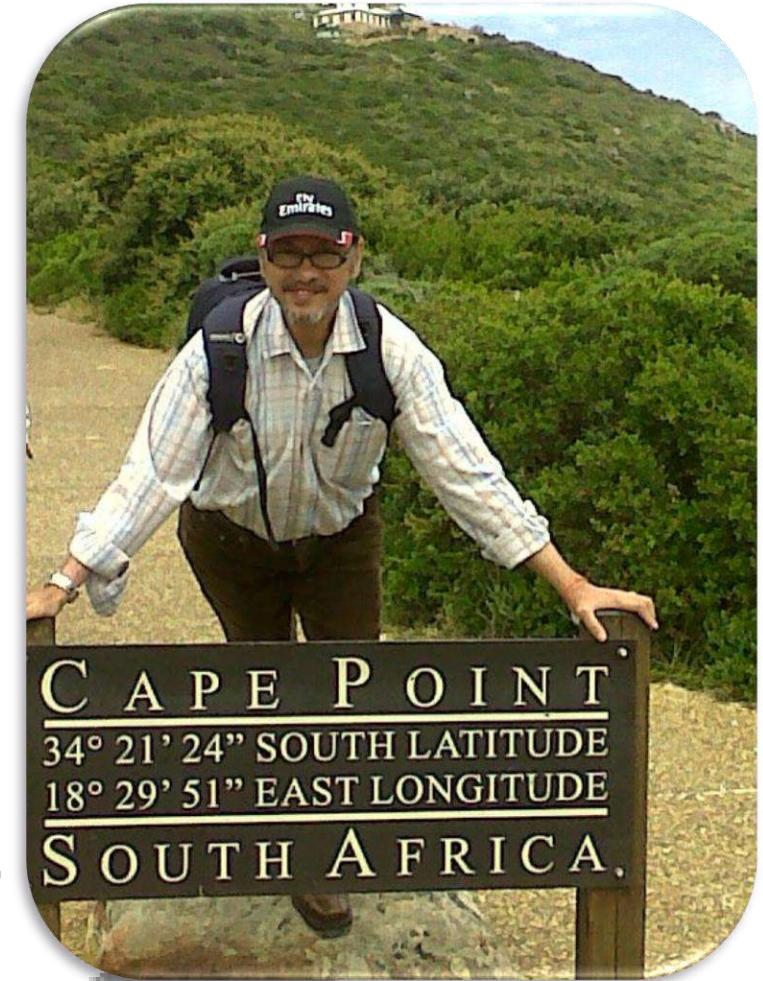
Profil Singkat

Abraham Simatupang – Anggota Jemaat GKI Rawamangun

Clinical Pharmacologist

- Dr.med. – University of Bonn, Germany (1996)
- MKes. – FK UGM (1993)
- dr – FK UKI (1986)

- Kepala Dept. Farmakologi & Terapi FK UKI (2004-2016; 2020-now)
- Komite Ahli Frambusia, Lepra -Kemenkes (2014-2016)
- Anggota Penilai Obat Jadi – FK UI dan BPOM - RI
- Editorial Board of Medical Journal of Indonesia (2011-2015)
- Direktur – Akademi Fisioterapi UKI (2009-2012)
- Pimpinan Umum Majalah FKUKI (2010-now)
- Honorary editor: Cermin Dunia Kedokteran (CDK)
- Director of Task Force for HIV & AIDS (2007-2009)
- Direktur Lembaga Penelitian UKI (1998-2004)
- Training a.l.: Rational Pharmacotherapy – WHO-Univ. Groningen, the Netherlands, 1998. HIV-AIDS Stellenbosch, South Africa 2008, Goethe Univ. Frankfurt aM, Jerman, 2007. Unistaff-ISOS-Univ. Kassel, Jerman, 1999.
- Member of DAAD Scholarship Selection Committee – Jerman



“Melayani bukan dilayani”

Email:

abraham.simatupang2020@outlook.com
abraham.simatupang@uki.ac.id