WHITECOATHUNTER FREE E-BOOK

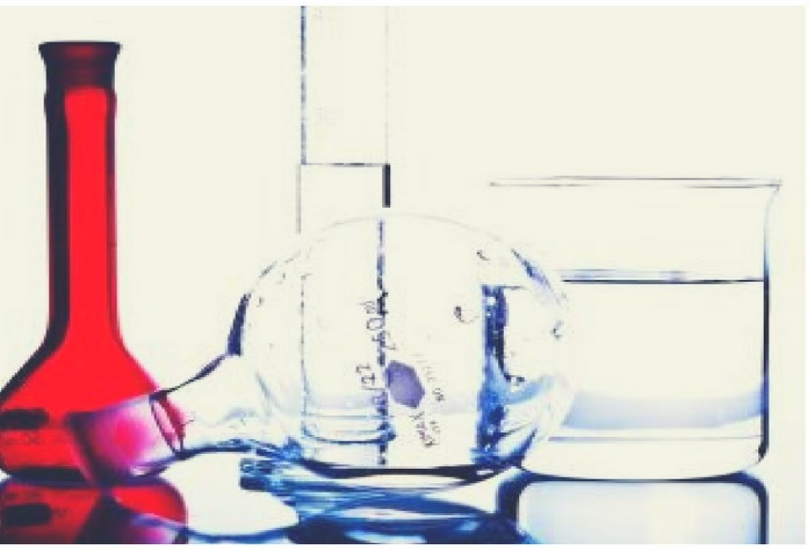




PANDUAN SINGKAT

FARMAKOLOGI KLINIS

BAGI MAHASISWA KEDOKTERAN





RIFAN EKA PUTRA NASUTION

WhiteCoatHunter
Cum Scientia Caritas

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI 1
PENDAHULUAN 3
NOMENKLATUR OBAT 4
FASE-FASE UJI KLINIS OBAT 4
RUTE PEMBERIAN OBAT 5
FARMAKOKINETIK 6
KALKULASI FARMAKOKINETIK 13
FARMAKODINAMIK 17
MONITORING OBAT TERAPEUTIK 21
REAKSI EFEK SAMPING OBAT 22
VARIABILITAS RESPONS OBAT 23
INTERAKSI OBAT 24
FAMAKOLOGI AUTONOMIK 25
AKHIRAN OBAT YANG UMUM DIGUNAKAN 28
REFERENSI 28

PENDAHULUAN

Farmakologi merupakan salah satu topik yang dianggap cukup sulit oleh mahasiswa kedokteran. Hal ini dikarenakan anggapan bahwa untuk menguasai farmakologi klinis dengan baik maka harus menghapal ribuan nama, dosis, sediaan, pemberian, indikasi, kontraindikasi, dan efek samping bahkan interaksi obat.

E-book ini kami susun untuk memberikan gambaran terkait dengan farmakologi klinis. Di dalam E-book ini Anda akan menemukan pembahasan terkait dengan:

- Nomenklatur obat
- Fase-fase uji klinis obat
- Rute pemberian obat
- Farmakokinetik
- Kalkulasi Farmakokinetik
- Farmakodinamik
- Monitoring obat terapeutik
- Reaksi efek samping obat
- Variabilits respons obat
- Interaksi obat
- Famakologi autonomik, dan
- Akhiran obat yang umum digunakan

Semoga E-book ini dapat bermanfaat dan menambah pemahaman Anda terkait dengan farmakologi klinis.

NOMENKLATUR OBAT

- Disebut juga sebagai penamaan obat.
- Dapat dibagi menjadi beberapa penamaan antara lain:
  - Nama kimia: contohnya N-(4-hydroxyphenyl) acetamide untuk **Parasetamol**. Nama ini akan konsisten digunakan di seluruh dunia tanpa perubahan.
  - Nama Generik: contohnya parasetamol
  - Nama Paten: nama merek atau nama obat terdaftar, contohnya: Tylenol®

FASE-FASE UJI KLINIS OBAT

- Terdapat beberapa fase dalam uji klinis obat antara lain:
  - Pre-klinis: penelitian suatu obat pada lingkungan terkontrol (laboratorium) pada hewan coba atau sel manusia sebelum di uji coba pada manusia untuk menentukan farmakokinetik dan profil toksikologi.
  - Fase I: pemberian obat pertama kepada subjek penelitian manusia, setelah diuji coba pada hewan coba, untuk menentukan farmakokinetik dan farmakodinamik suatu obat.
  - Fase II: pemberian obat pertama pada pasien, jumlah sampel kecil, untuk menentukan keamanan dan efektivitas obat awal, rentang dosis, farmakokinetik dan farmakodinamik obat.
  - Fase III: jumlah sampel besar, biasanya berupa uji klinis acak tersamar ganda; perbandingan (obat baru vs placebo atau obat standar) untuk memastikan keamanan dan efektivitas obat.
  - Fase IV: surveilans pasca penjualan, distribusi luas, untuk menentukan efek penggunaan jangka panjang, efek samping obat yang jarang, dosis ideal, dan efek pada praktik klinis kedokteran yang sesungguhnya.

RUTE PEMBERIAN OBAT

- Pemilihan rute pemberian obat sangat bergantung pada:
  - Sifat obat
  - Efek lokal atau sistemik
  - Onset dan durasi kerja obat yang diinginkan, dan
  - Karakteristik pasien
- Daftar rute pemberian obat disertai keuntungan dan kekurangannya dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel Rute Pemberian Obat

Rute	Keuntungan	Kerugian
Oral (PO)	Mudah untuk diberikan, Area absorbsi obat yang luas, Lebih murah dibandingkan dengan rute parenteral	Absorbsi tidak lengkap, efek metabolisme hepatik tahap satu, berpotensi mengiritasi saluran cerna.
Sublingual (SL)	Onset kerja obat cepat, tidak ada efek metabolisme hepatik tahap satu.	Harus larut lemak, tidak mengiritasi, durasi kerja obat singkat
Rektal (PR)	Hampir tidak memiliki efek metabolisme hepatik tahap satu, dapat diberikan ketika tidak dapat memberikan PO, saat muntah, dan saat pasien tidak sadar	Tidak nyaman, iritasi lokasi pemberian, absorpsi kurang baik
Intravena (IV)	Tidak memilki efek metabolisme hepatik tahap satu, dapat diberikan lambat atau onset kerja obat cepat, mudah untuk mentitrasi dosis obat	Sulit untuk dibuang ketika sudah diberikan, risiko infeksi, perdarahan, cedera ektravasasi vaskular, dan mahal
Intramuskular (IM)	Obat lepas lambat = jika pencampur obat berbahan dasar minyak. Obat onset cepat = bila pencampurnya berbahan dasar air	Nyeri/hematom di lokasi injeksi
Subkutaneus (SC)	Obat tidak mengiritasi, volume kecil, Konstan, Alternatif dari IV	Nyeri pada lokasi injeksi, volume lebih sedikit dari IM, dapat merusak jaringan bila injeksi dilakkan berulang.
Inhalasi	Kerja segera pada paru dan saluran napas. Diantarkan dengan cepat ke darah, tidak ada efek metabolisme hepatik tahap satu	Harus berupa gas, vapor, atau aerosol
Topikal	Mudah untuk diberikan Efek lokal	Efek hanya terbatas pada lokasi obat diberikan

FARMAKOKINETIK

- Ilmu yang mempelajari tentang "apa yang dilakukan oleh tubuh terhadap obat"
- Definisi: hubungan antara pemberian obat, waktu/tingkat absorbsi dan distribusi, perubahan konsentrasi pada kompertemen tubuh, dan pengeluaran obat dari tubuh.

ABSORBSI

- Definisi: pergerakan obat dari lokasi pemberian menuju plasma

Mekanisme Absorbsi Obat

- Kebanyakan obat diabsorbsi menuju sirkulasi sistemik dengan difusi pasif
- Mekanisme lainnya termasuk transpor aktif, difusi terfasilitasi, dan pinositosis/fagositosis.

Faktor yang Mempengaruhi Tingkat dan Pemanjangan Absorbsi Obat

- **Po/w**: koefisien partisi obat
  - rasio kelarutan obat pada minyak/lemak (contohnya membran sel) dibandingkan dengan kelarutan pada air (contohnya cairan ekstrasel)
  - semakin besar nilai Po/w maka semakin mudah obat terlarut dalam lemak dan dapat melewati membran sel dengan mudah
  - Obat-obat anestesi merupakan contoh obat dengan Po/w tinggi
- **Aliran darah lokal** di lokasi pemberian obat (contoh: pembuluh darah sublingual
  pH dan Ionisasi Obat
- memfasilitasi absorbsi cepat (mis. obat-obat sublingual)
- **Ukuran molekul** (obat dengan molekul kecil akan semakin cepat diabsorbsi)
  - obat pada umunya merupakan asam lemah (contoh: aspirin) atau basa lemah (contoh: ketokonazol) dan tersedia dalam bentuk terionisasi dan non-ionisasi
  - bentuk non-ionisasi melewati sel membran lebih cepat dibandingkan dengan bentuk terionisasi
  - rasio antara bentu terionisasi dan non-ionisasi ditentukan oleh pH kompartemen tubuh dan pKa obat (rumus Henderson Hasselbalch)

- **Total area permukaan untuk absorbsi**
  - Villi usus harus merupakan lokasi absorbsi primer pada sebagian besar obat

Bioaviabilitas (F)

- Definisi: proporsi obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk tidak berubah
- Nilai bioaviabilitas akan menurun karena keterbatas absorbsi obat atau efek metabolisme hepatik pertama
- Dosis IV memiliki bioaviabilitas 100% (F =1)

Efek Metabolisme Pertama

- Definisi: metabolisme obat oleh hepar atau lambung sebelum mencapai sirkulasi sistemik yang mengakibatkan penurunan F
- Terjadi pada rute pemberian obat PO: saluran gastrointestinal (absorbsi) → vena porta ke hepar (metabolisme tahap pertama) → sirkulasi sistemik
- Terjadi lebih sedikit pada rute pemberian PR karena absorbsi obat di kolon tidak melewati sistem vena porta.

Pompa Efflux

- **P-glycoprotein** (Pgp) adalah suatu protein yang ditemukan pada berbagai bagian tubuh yang berperan sebagai pompa efflux berbagai obat dan terlibat dalam transpor obat keluar dari sel
- Sebagai contoh, berlawanan dangan absorbsi intestinal (mis. Dabigatran) dan juga meningkatkan eleminasi ginjal beberapa obat (mis. Digoksin,etoposide, paclitaxel, tacrolimus, siklosporin)
- Beberapa obat (cont. Antibiotik makrolid) menghambat fungsi Pgp, menyebabkan peningkatan kadar serum obat yang dibawa oleh Pgp
- Beberapa tumor mengeluarkan Pgp secara berlebihan sehingga resisten terhadap agen kemoterapi.

DISTRIBUSI

- Definisi: pergerakan obat melalui berbagai kompartemen tubuh dan lokasi kerja obat
- Kompartemen cairan tubuh mayor termasuk plasma, cairan interstitial, cairan transselular (cont. CSF, cairan peritoneal, cairan pleura)
- Kompartemen jaringan termasuk lemak dan otak

Faktor yang Mempengaruhi Tingkat dan Extent Distribusi Obat

- Sifat fisiokimia obat (cont. Po/w dan pKa)
- pH cairan
- protein plasma pengikat
- pengikat pada kompartemen
- aliran darah regional

Volume Distribusi

- Vd: banyaknya volume cairan yang mendistribusikan obat.
- Vd aktual maksimal (volume cairan anatomis yang dapat diakses obat) = Total cairan tubuh (TWB). TBW~40 L untuk rata-rata orang dewasa.
  - Nilai kalkulasi (Vd) = jumlah obat pada tubuh : konsentrasi obat pada plasma
  - Vd kecil mewakili bahwa konsentrasi obat pada plasma dan/atau ikatan pada protein plasma berada pada derajat tinggi
  - Vd besar mewakili obat yang didistribusikan menuju jaringan (lemak, otot, dll); kebanyakan tidak pada darah
  - Vd dari obat yang terikat dengan protein plasma dapat terganggu karena gangguan hepar atau ginjal

Protein Plasma Pengikat

- Molekul obat yang ada pada darah berada pada kesetimbangan dalam 2 bentuk:
  - Terikat pada protein plasma
    - Obat asam terikat pada albumin

- Obat dasar terikat pada α1-acid glycoprotein

➢ Bebas atau tidak terikat

- Dapat meninggalkan sirkulasi untuk didistribusikan menuju jaringan dan menimbulkan efek, subjek untuk metabolisme dan eliminasi

➢ Fraksi yang terikat ditentukan oleh konsentrasi obat, afinitas ikatan, dan konsentrasi protein plasma (jumlah lokasi pengikat)

➢ Penurunan jumlah lokasi pengikat (mis. Hipoalbuminemia) atau saturasi pada lokasi pengikat dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi obat bebas, yang sering dimetabolisme tanpa efek berbahaya, meskipun berpotensi toksik.

Depot

❖ Kompartemen tubuh dimana molekul obat disimpan dan dilepaskan secara perlahan selama periode yang panjang

❖ Lemak adalah depot untuk obat terlarut lemak (mis. Diazepam)

❖ Beberapa obat berbahan minyak yang diinjeksikan secara IM untuk pelepasan perlahan (cont. Depot medroksiprogesteron asetat dan depot risperidon).

Penghalang (relatif)

❖ Struktur tubuh yang terbatas atau mencegah difusi molekul obat, seperti plasenta atau sawar darah otak.

➢ Struktur sawar otak ini tersusun atas celah yang sempit diantara sel endotel kapiler dan astrosit

❖ Struktur sawar ini berperan sebagai mekanisme defensif natural terhadap obat dan zat asing lainnya

❖ Pertimbangan terhadap dosis diperlukan bila menginginkan pemberian obat melewati sawar ini.

METABOLISME (BIOTRANSFORMASI)

- Definisi: transformasi kimia dari obat in vivo untuk memungkinkan eliminasi
- Lokasi biotransformasi antara lain:
  - Hepar (utama)
  - Saluran gastrointestinal
  - Paru
  - Plasma
  - Ginjal
- Hasil dari proses biotransformasi berupa:
  - Pro obat inaktif menjadi aktif (mis. Tamoxifen menjadi endoxifen; kodein menjadi morfin)
  - Obat berubah menjadi metabolit aktif lainnya (mis. Diazepam menjadi oxazepam)
  - Obat berubah menjadi metabolit toksik (mis. Meperidine menjadi normeperidine)
  - Obat menjadi inaktif (sebagian besar obat)

Jalur Metabolisme Obat

- **Reaksi Fase I (P450)**
  - Perubahan molekuler minor dikenalkan atau dibuka pada kelompok polar terhadap senyawa induk untuk meningkatkan keterlarutan pada air (cont. Oksidasi-reduksi, hidrolisis, hidroksilasi)
    - Perubahan pada Po/w umumnya minimal dibandingkan fase II, dan sering fase I menempatkan polar pada obat lipofilik untuk menjalani fase II
  - Dimediasi oleh CYP yang ditemukan pada retikulum endoplasmik
  - Produk hasil reaksi dapat dieksresikan atau melalui reaksi fase II lebih lanjut
- **Reaksi Fase II (Konjugasi)**
  - Konjugasi dengan bahan endogen polar (mis. Glukuronidasi, konjugasi glutation, sulfanisasi)
  - Meningkatkan kelarutan air secara dramatis dan eliminasi ginjal

- Dapat menghasilkan metabolit yang secara biologis aktif (mis. Glukuronidasi morfin)
- Dapat berlangsung independen tanpa harus melalui reaksi fase I.

Faktor yang Mempengaruhi Biotransformasi Obat

- Polimorfisme genetik dari enzim metabolisme
  - Genotip individu dapat menentukan tingkat metabolisme obat
    - Buruk
    - Intermediat
    - Ekstensif
    - Metabolisme ultra-cepat
  - Dapat menimbulkan toksisitas atau ketidakefektifan obat pada dosis normal
- Inhibisi enzim yang terjadi karena konsumsi obat lainnya
  - Inhibisi CYP menyebabkan peningkatan konsentrasi dan bioaviabilitas substrat obat (contohnya eritromisin (inhibitor CYP3A4) dapat menyebabkan toksisitas simvastatin (metabolisme dengan CYP3A4) pada pasien)
- Induksi enzim
  - Beberapa obat mengalami perubahan transkripsi gen yang menyebabkan peningkatan aktivitas enzim metabolisme
  - Suatu obat dapat menginduksi metabolisme obat itu sendiri (mis. Karbamazepin) atau obat lainnya (mis. Fenobarbital dapat menginduksi metabolisme OCP) dengan menginduksi sistem CYP
- Disfungsi hepar dapat menyebabkan penurunan metabolisme obat tapi tidak signifikan secara klinis
- Penyakit ginjal sering menghasilkan penurunan pengeluaran obat
- Usia ekstrim (neonatus/lansia) memiliki penurunan kapasitas biotransformasi dan dosis obat harus disesuaikan

- Nutrisi: insufisiensi asupan protein dan asam lemak menurunkan biotransformasi CYP dan defisiensi vitamin serta mineral juga berdampak pada enzim metabolisme lainnya
- Alkohol: ketika konsumsi alkohol akut menginhibisi CYP2E1, konsumsi alkohol kronik dapat menginduksi CYP2E1 dan meningkatkan risiko kerusakan hepatoselular dari parasetamol dengan meningkatkan produksi metabolit toksik dari parasetamol
- Merokok dapat menginduksi CYP1A2, yang dapat meningkatkan metabolisme beberapa obat seperti teofilin dan antipsikotik.

ELIMINASI

- Definisi: pengeluaran obat dari dalam tubuh.

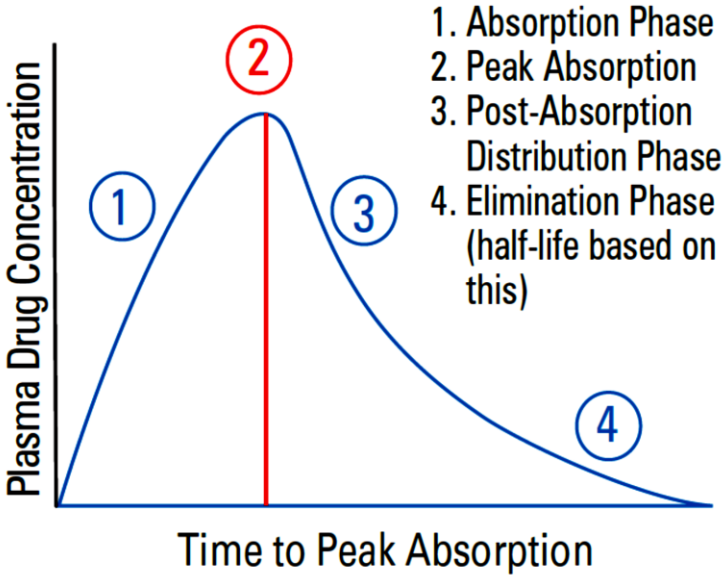
Rute Eliminasi Obat

- **Ginjal** (organ eliminasi utama) dengan 2 mekanisme:
  - Filtrasi glomerular
    - Proses pasif, sehingga hanya fraksi obat bebas yang tereliminasi
    - Tingkat filtrasi obat bergantung pada laju filtrasi glomerulus, derajat ikatan protein terhadap obat, dan besar molekul obat.
  - Sekresi tubular
    - Proses aktif yang memngukinkan baik ikatan protein tersaturasi dan fraksi obat bebas untuk diekskresikan
    - Mekanisme transpor terbaik untuk asam lemah dan basa lemah
    - Obat-obat dapat secara kompetitif menghambat sekresi obat lainnya bila keduanya menggunakan sistem sekresi yang sama.
- Reabsorbsi tubular: obat secara pasief dapat diserap kembali ke sistem sirkulasi dan berlawanan dengan mekanisme eliminasi
- Fungsi ginjal menurun seiring dengan peningkatan usia atau dipengaruhi oleh penyakit tertentu

- Feses: beberapa obat dan metabolit yang diekskresikan secara aktif pada cairan empedu atau langsung melalui saluran gastrointestinal
  - Reabsorbsi entero hepatik mewalawan eliminasi feses dan dapat memperpanjang durasi obat pada tubuh
  - Beberapa konjugat asam glukoronik yang diekskresikan pada cairan empedu dapat dihidrolisis pada intestinal oleh bakteri kembali ke bentuk asal mereka dan secara sistemik dapat direasorbsi.
- Paru: eliminasi gas anestesi dan vapor dengan ekshalasi
- Saliva: konsentrasi saliva pada beberapa obat paralel dengan kadar plasmanya (mis. Rifampisin)

KALKULASI FARMAKOKINETIK

- Definisi: deskripsi kuantitatif dari tingkat berbagai langkah disposisi obat (mis. Bagaimana obat berpindah pada tubuh)
- Prinsip farmakokinetik ADME dapat direpresentasikan secara grafik dengan grafik konsentrasi berdasarkan waktu.



Gambar. Kerja Obat berdasarkan Durasi

Onset Kerja Obat

- Banyak parameter kinektik diukur menggunakan dosis IV, seperti absorbsi segera dan distribusi sebagian besar obat cepat
  - Eliminasi merupakan proses utama yang diukur
- Aksis konsentrasi di konversikan dengan konsentrasi log10 untuk memungkinkan kalkulasi matematis yang lebih mudah
- Obat seperti warparin dapat mengeksebisi histeresis (untuk konsentrasi obat tunggal, kemungkinan terdapat 2 tingkat respons berbeda)

Waktu Paruh

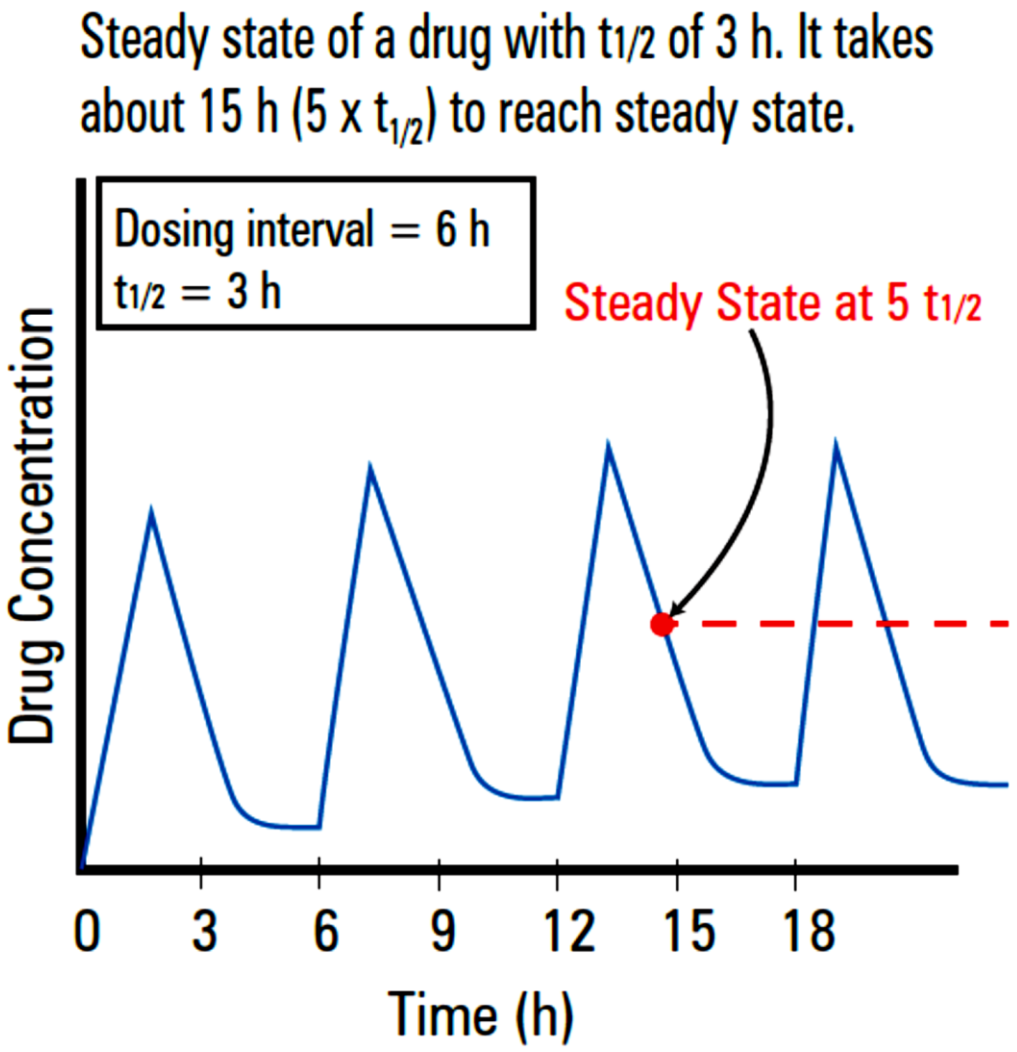
- Definisi: waktu yang dibutuhkan kadar obat serum turun hingga 50% selama eliminasi
- Obat dengan urutan kinetik pertama membutuhkan lima waktu paruh untuk mencapai kondisi kesetimbangan dengan mengulangi dosis atau untuk mencapai eliminasi obat lengkap ketika dosis dihentikan.

# Waktu Paruh	1	2	3	4	5
% konsentrasi kondisi kesetimbangan	50	75	87,5	90	96,9

Kondisi Kesetimbangan

- Konsentrasi obat tetap konstan ketika sejumlah obat masuk ke dalam sistem dieliminasi dari sistem
- Kadar obat pada monitoring terapeutik obat memberikan utilitas terbesar ketikan kondisi kesetimbangan tercapai
- Situasi khusus

- Penggunaan dosis loading untuk obat dengan waktu paruh panjang dan ketika secara klinis membutuhkan pencapaian kadar terapeutik secara cepat (mis. Amiodaron, digoksin, fenitoin)
- Penggunaan infus kontinu untuk obat dengan waktu paruh sangat singkat dan ketika dibutuhkan efek jangka panjang dan pengulangan dosis multipel atau sering sangat tidak nyaman (mis. Insulin, norepinefrin, dopamin, dobutamin)



Gambar. Kondisi kesetimbangan obat setelah kinetik orde pertama

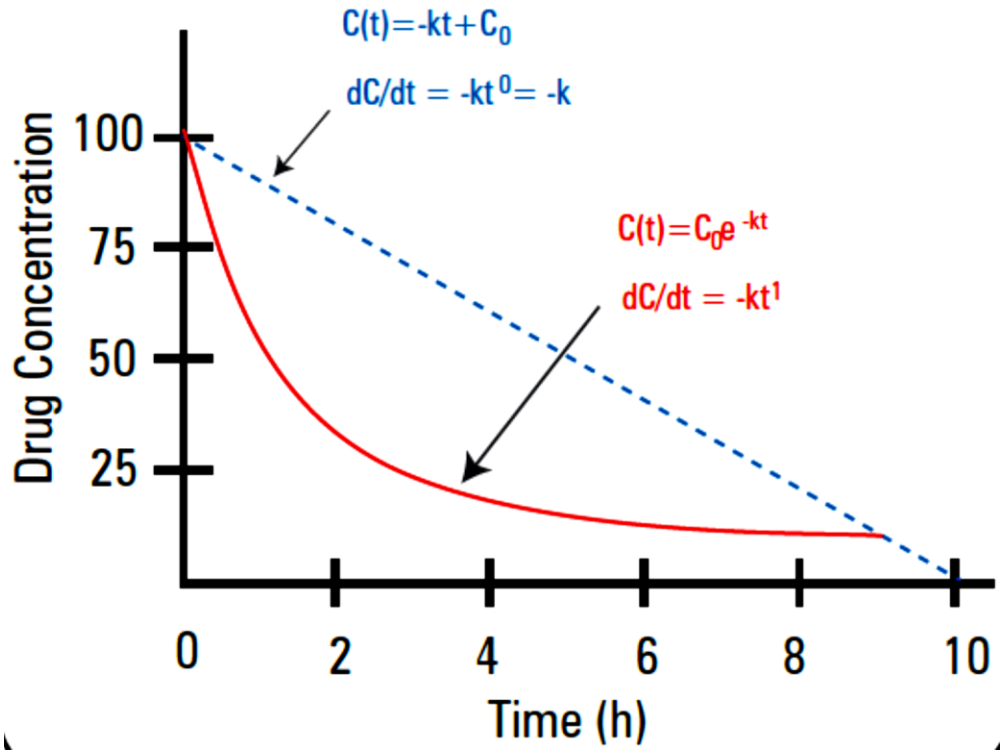
Klirens (Cl)

- Pengukuran kuantitatif volume cairan tubuh dari substasi yang dikeluarkan per satuan waktu

- **Cl** = tingkat eliminasi obat : konsentrasi obat plasma
- Harus dipertimbangkan CL dari bagian tubuh spesifik dan Cl tubuh total.

Kinetik Eliminasi

- **Kinetik orde pertama** (jenis paling umum)
  - Fraksi konstan dari eliminasi obat per satuan waktu
  - Beberapa obat dapat mengikuti kinetik urutan pertama hingga eliminasi tersaturasi (biasanya pada dosis besar) pada titik dimana Cl menurun
  - Menjadi hubungan linier ketika di plotkan pada grafik log (konsentrasi) vs waktu
- **Kinetik orde nol** (jarang, berhubungan dengan overdosis, cont. Alkohol)
  - Obat tereliminasi pada tingkat konstan tanpa mempertimbangkan konsentrasi
    - Konsep waktu paruh tidak dapat diaplikasikan
  - Aksis konsentrasi dikonversikan menjadi log (konsentrasi) untuk memungkinkan kalkulasi matematis yang lebih mudah



Gambar. Kinetik Orde Pertama dan Nol

FARMAKODINAMIK

Ilmu yang mempelajari tentang apa yang dilakukan obat terhadap tubuh

HUBUNGAN DOSIS-RESPON OBAT

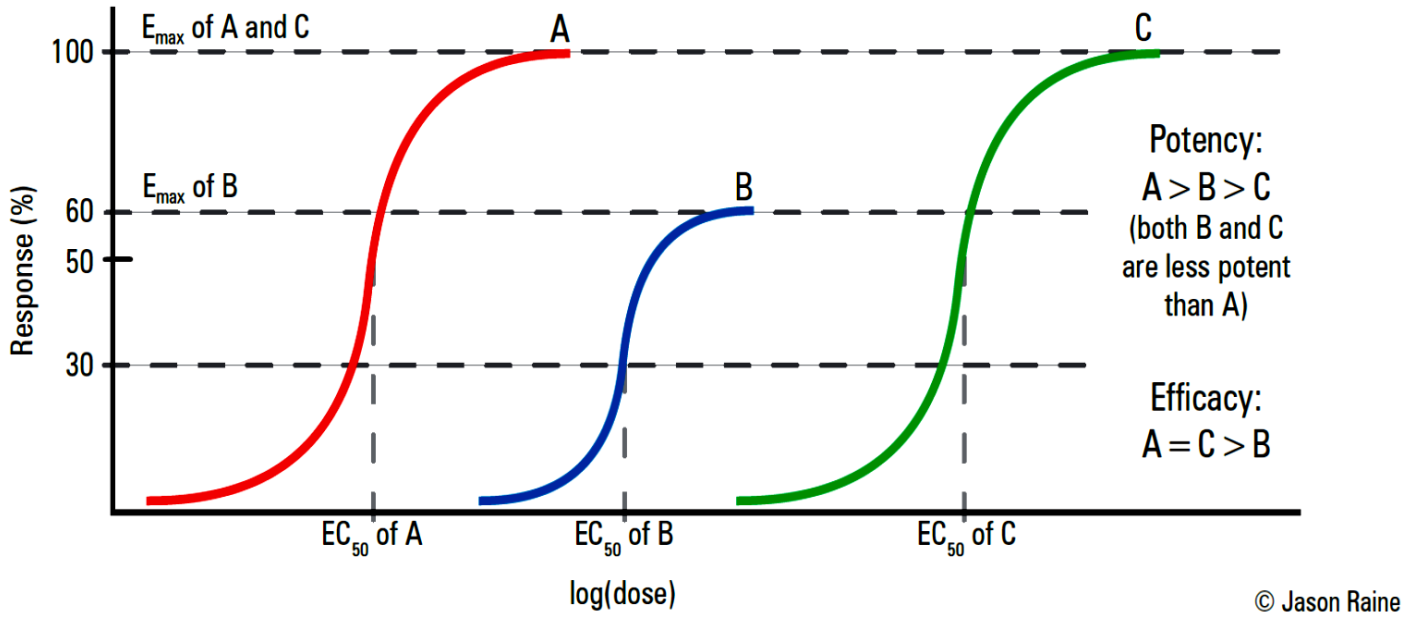
- Tingkat hubungan dosis-respon obat: hubungan dosis teradap intensitas efek obat

Efikasi

- Respon biologis maksimal yang dihasilkan oleh obat
- Diukur dengan **Emax** (respon maksimal yang dapat dimunculkan obat pada uji klinis acak dalam berbagai kondisi optimal

Potensi

- Diukur dengan **EC50** (konsentrasi yang dibutuhkan obat untuk memproduksi **Emax** sebesar 50%)
- Suatu obat yang mencapai **EC50** pada dosis yang lebih rendah menjadi lebih potent



Gambar. Kurva log (dosis)-respon mengilustrasikan efikasi dan potensi

EFEK OBAT TERHADAP RESEPTOR

Agonis

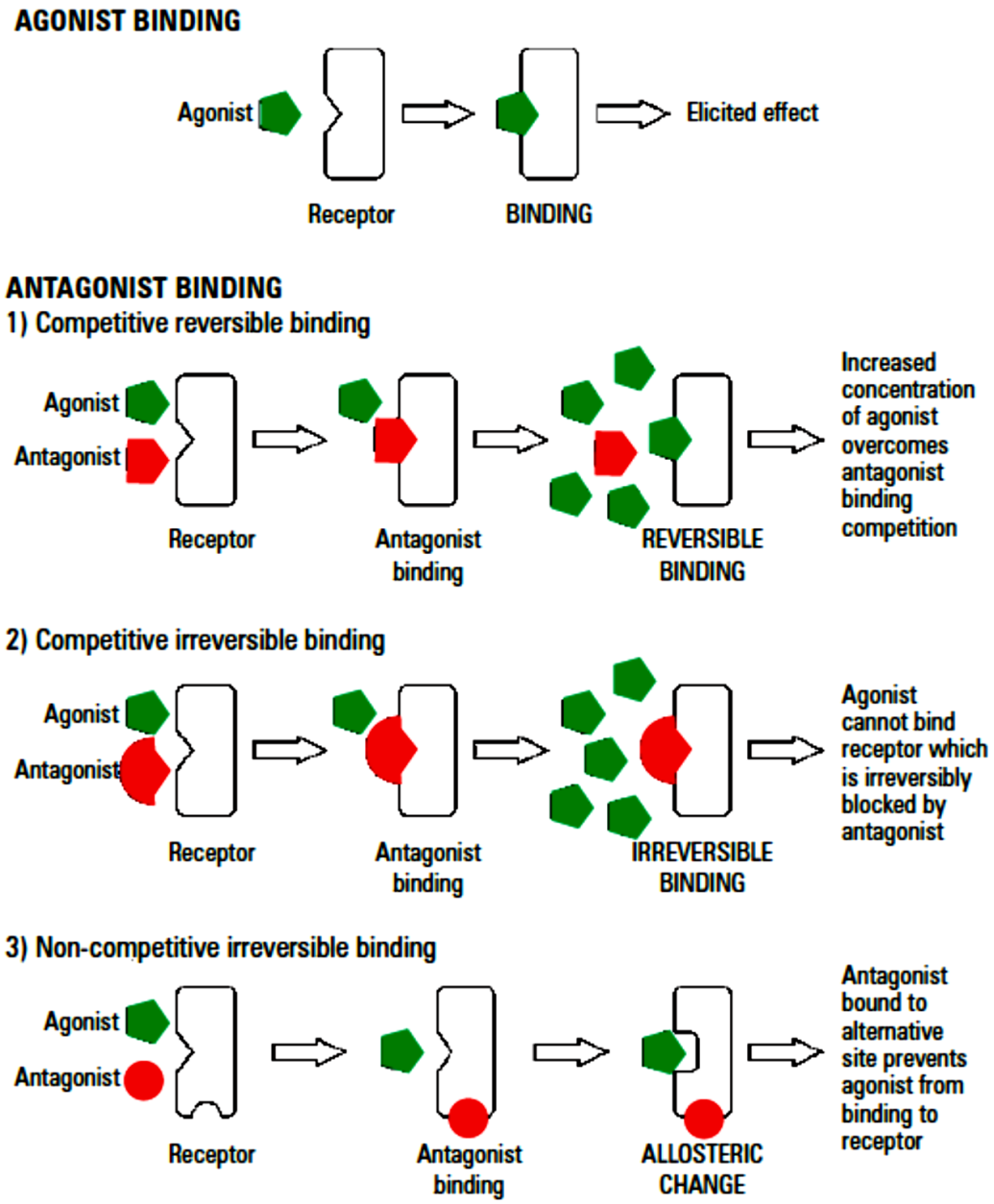
- Obat yang meniru efek ligan endogen dan mengeluarkan respon ketika berikatan dengan reseptor
  - Afinitas: kemampuan agonis untuk berikatan dengan reseptor (cont. Salbutamol β2-agonist memiliki afinitas yang lebih besar pada reseptor β2 dari pada reseptor β1)
  - Efikasi: kemampuan rekapitulasi respons endogen melalui interaksi reseptor (cont. Ikatan salbutamol dengan reseptor β2 akan menghasilkan relaksasi otot polos)
- Agonis penuh: dapat memperoleh efek maksimal pada reseptor
- Agonis parsial: hanya memperoleh efek parsial, berapapun konsentrasinya pada reseptor.

Antagonis

- Obat yang dapat menghampat aksi agonis atau ligan endogen
- **Antagomisme kimia**: interaksi kimia langsung antara agonis dan antagonis untuk mencegah ikatan agonis-reseptor (cont. Agen kelasi untuk membuang logam berat)
- **Anatagonisme fungsional**: dua agonis yang bertindak independen pada reseptor yang berbeda dan memiliki efek fisiologis yang berlawanan (cont. Asetilkolin pada reseptor muskarinik dibandingkan dengan epinefrin pada reseptor adrenergik)
- **Antagonisme kompetitif reversibel dan irreversibel**
  - Obat yang digunakan tidak memiliki efek ketika berikatan pada reseptornya
  - Antagonis kompetitif reversibel secara reversibel berikatan dengan reseptor yang sama dengan agonis, menyebabkan pergeseran agonis (cont. Naloxone adalah antagonis untuk morfin atau heroin)
  - Bentuk antagonis irreversibel merupakan suatu iktan kovalen dengan reseptor , yang menghambat substrat untuk berikatan seraca irreversibel (cont.

Phenoximenzamin membentuk suatu ikatan kovalen dengan reseptor adrenergik untuk mencegah adrenalin dan norepinefrin berikatan dengan reseptor)

- Antagonisme non kompetitif
  - Ikatan antagoni pada lokasi alternatif dekat lokasi agonis, menghasilkan efek alosterik yang merubah kemampuan agonis untuk berikatan (cont. Organofosfat berikatan dengan asetilkolinesterase secara irreversibel)



Gambar. Mekanisme Agonis dan Antagonis

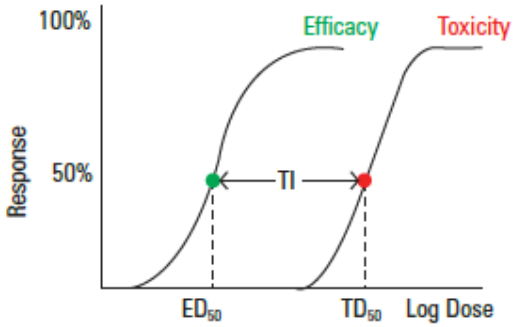
EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN

Efektivitas

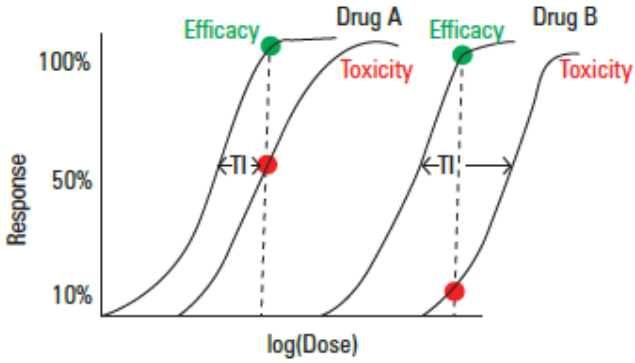
- **ED50 (dosis efektif)**: merupakan dosis obat yang dibutuhkan untuk menghasilkan efek terapeutik pada 50% populasi subjek penelitian

Keamanan

- **LD50 (dosis letal)**: merupakan dosis obat yang dibutuhkan untuk menyebabkan kematian pada 50% populasi subjek penelitian
- **TD50 (dosis toksik)**: merupakan dosis obat yang dibutuhkan untuk menimbulkan efek berbahaya pada 50% populasi subjek penelitian



The therapeutic index (TD_{50}/ED_{50}) is a measure of the margin of safety of a given drug



Drug A has a much narrower therapeutic index than Drug B. The dose of Drug A required to achieve a 100% therapeutic response will be toxic in 50% of patients. For Drug B, this is only 10%

INDEKS TERAPEUTIK

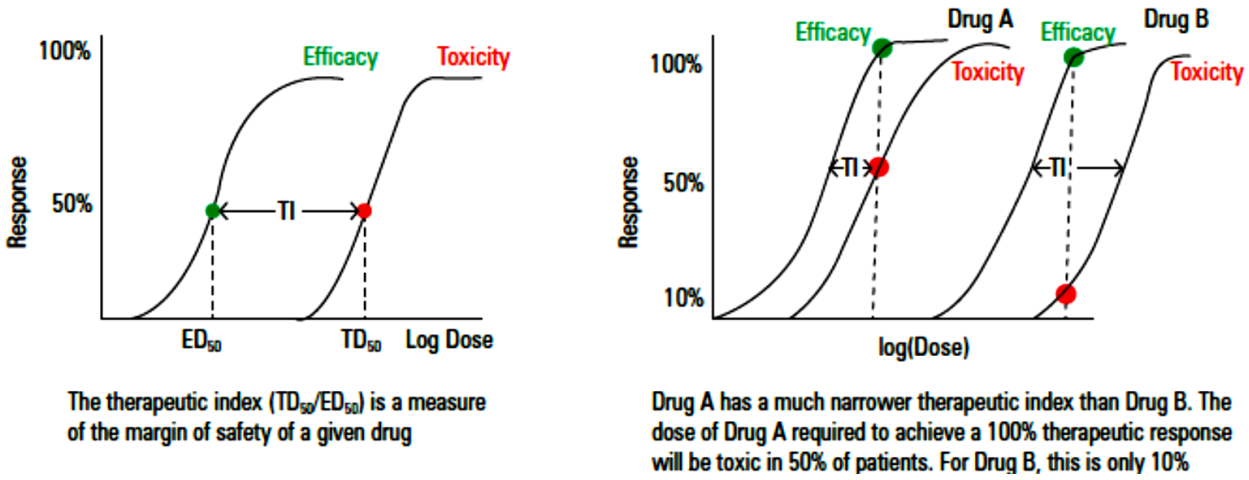
Indeks Terapeutik (TI): TD50/ED50

- Merefleksikan batas aman untuk obat – kemungkinan dosis terapeutik menyebabkan toksisitas serius atau kematian
- TI yang semakin besar, semakin aman obat (cont. Warfarin memiliki TI yang sempit dan membutuhkan monitoring obat)
- Faktor yang mempengaruhi dan dapat merubah TI antara lain:
  - Kehadiran obat yang saling berinteraksi

- Perubahan pada ADME obat

Berbagai Faktor Keamanan: TD1/ED99

- > 1 yang ditranslasikan untuk dosis efektif pada lebih 99% populasi dan toksik pada kurang 1% populasi



Gambar. ED50, TD50 dan indeks terapeutik

MONITORING OBAT TERAPEUTIK

- Definisi: penggunaan data serum konsentrasi obat untuk optimalisasi terapi obat (cont. Penyesuaian dosis atau monitor kepatuhan)
  - Sampel serum obat biasanya diambil ketika obat telah mencapai keadaan setimbang (rata-rata 5 kali waktu paruh)
- Monitoring obat terapeutik biasa digunakan pada obat dengan:
  - TI sempit
  - Hubungan dosis-respon yang tidak dapat diprediksi
  - Konsekuensi signifikan terkait dengan kegagalan terapeutik, dan pasien dengan variabilitas PK yang lebar.

REAKSI EFEK SAMPING OBAT

Reaksi efek samping obat dapat dibagi menjadi 5 karakteristik. Karakteristik tersebut adalah:

Klasifikasi	Definisi	Karakteristik
A (Augmented)	Bergantung dosis	Penambahan Efek farmakologi obat yang terprediksi (Cont. β-blockers menyebabkan bradikardia) >80% dari reaksi efek samping obat
B (Bizarre)	Tidak bergantung dosis	Reaksi tidak berhubungan dengan aksi farmakologis obat yang telah diketahui. Cont: sindrom hipersensitivitas obat, reaksi imunologis, dan reaksi idiosinkratik (hipertermia maligna)
C (Chronic)	Bergantung dosis dan waktu	Terkait dengan dosis kumulatif Efek telah diketahui dengan baik dan dapat diantisipasi (cont. Fraktur femur atipikal karena bifosfonat)
D (Delayed)	Bergantung waktu	Terjadi pada waktu tertentu setelah konsumsi obat (cont. Karsinogen) Dapat pula bergantung pada dosis
E (End of Use)	Withdrawal	Terjadi setelah penghentian konsumsi (cont. Withdrawal opiat)

PENDEKATAN UNTUK SANGKAAN REAKSI EFEK SAMPING OBAT

- Anamnesis dan pemeriksaan fisik
  - Tanda dan gejala reaksi
    - Ruam
    - Demam
    - Hepatitis
    - Anafilaksis
  - Waktu
  - Faktor risiko
  - Riwayat konsumsi obat yang detail

- Membedakan antara terapi obat vs patofisiologi penyakit
- Tatalaksana: hentikan obat, terapi suportif, dan mengurangi gejala

VARIABILITAS RESPONS OBAT

- Rekomendasi dosis pasien berdasarkan penelitian klinis dan kehadiran nilai rata-rata dari populasi terpilih, akan tetapi setiap orang memiliki kebutuhan dosis yang unik
- Penyebab variabilitas individual yang mungkin dalam respons obat termasuk masalah dengan:
  - Asupan pasien
  - PK
    - Absorbsi: muntah, diare; efek meatabolisme pertama meningkat karena induksi atau penurunan fungsi karena penyakit hepar
    - Interaksi obat (cont. Kompleks kalsium karbonat dengan besi, tiroksin, dan florokuinolon)
    - Distribusi: persentase lemak tubuh yang sangat tinggi atau rendah; pasien lansia atau neonatus, atau mengalami disfungsi hepar
    - Biotransformasi dan eliminasi: beberapa polimorfisme genetik atau defisiensi enzim terkat dengan metabolisme obat (cont. Defisiensi asetilkolinesterase, polimorfisme CYP); atau gangguan ginjal dan hepar
  - PD: variabilitas genetik untuk respons obat (cont. Reaksi dimediasi sistem imun); penyakit yang mempengaruhi PD obat; toleransi obat atau toleransi silang.

INTERAKSI OBAT

- Peresepan yang kontaminan: satu obat mempengaruhi efek obat yang lain dengan merubah PK dan/atau PD obat tersebut
- Interaksi PK mengembangkan perubahan pada konsentrasi obat
  - Absorbsi: perubahan pH gastrointestinal, pengosongan lambung, motilitas usus, fungsi mukosa saluran cerna
  - Biotransformasi: perubahan enzim metabolisme obat
  - Eksresi: perubahan eliminasi ginjal
- Interaksi PD karena dua obat meningkatkan efek yang sama (additif) atau efek yang berlawanan (subtraktif)
- Interaksi obat juga dapat melibatkan obat herbal (cont. Jintan hitam dan obat hipoglikemik oral) dan makanan (cont. Grapefruit dan simvastatin)

FAMAKOLOGI AUTONOMIK

- Sebagian besar organ diinervasi baik oleh saraf simpatis dan parasimpatis dimana keduanya memiliki efek saling berlawanan
- Asetilkolin dan Norepinefrin merupakan neurotransmiter utama untuk sistem saraf autonom
- Asetilkolin berikatan dengan reseptor kolinergik, yang terbagi atas
  - Reseptor nikotinik
  - Reseptor muskarinik
- Norepinefrin berikatan dengan reseptor adrenergik, yang terbagi atas:
  - β1
  - β2
  - α1, dan
  - α2
- kerja asetilkolin diterminasi oleh metabolisme celah sinaps melalui asetilkolinesterasi dan di plasma oble pseudokolinesterase
- inhibitor asetilkolinesterase (piridostigmin, donepezil, galantamine, rivastigmin) dapat digunakan untuk meningkatkan kadar asetilkolin pada kondisi seperti miastenia gravis atau penyakit Alzheimer.
- Kerja norepinefrin diterminasi oleh pengambilan kembali pada membran presinaps, difusi dari celah sinaps, dan degradasi oleh monoamin oksidase (MAO) dan catechol-O-methyl transferase (COMT)

SISTEM SARAF PARASIMPATIS

- Pembuluh darah, adrenal, kelenjar keringat, limfa, dan medula adrenal merupakan organ yang Tidak memiliki inervasi parasimpatis
- Serabut preganglionik parasimpatis berasal batang otak bagian bawah lebih tepatnya dari Nervus cranialis III, VII, IX, X, dan dari corda spinalis sacralis level S2-S4 serta terkoneksi dengan serabut post gangglionik melalui reseptor nikotinik pada sel ganglionik yang berdekatan atau pada organ target
- Serabut post ganglionik berhubungan dengan jaringan efektor melalui:

- Reseptor muskarinik M1 pada sistem saraf pusat
- Reseptor muskarinik M2 pada otot polos, otot jantung, dan epitel glandular

SISTEM SARAF SIMPATIS

- Serabut pre ganglionik simpatis berasar dari korda spinalis pada level T1-L2/L#
- Serabut preganglionik terhubung dengan serabut post ganglionik melalui reseptor nikotinik yang terletak pada satu atau dua kelompok ganglia:
  - Ganglia paravertebralis (mis. Trunkus simpatikus) yang berada pada rantai dekat kolomna vertebralis
  - Ganglia pre vertebralis (mis. Ganglia celiac dan mesentrika) yang berada di abdomen
- Serabut post ganglionik berhubungan dengan jaringan efektor melalui:
  - Reseptor β1 pada jaringan jantung
  - Reseptor β2 pada otot polos bronkus dan saluran pencernaan
  - Reseptor α1 pada otot polos vaskular
  - Reseptor α2 pada otot polos vaskular
  - Reseptor muskarinik M3 pada kelenjar keringat

Efek Langsung Inervasi Autonom Pada Sistem Kardio-Respirasi

Organ	Sistem Saraf Simpatis		Sistem Saraf Parasimpatis	
	Reseptor	Aksi	Reseptor	Aksi
Jantung				
1. Sinoatrial	β1	Meningkatkan HR	M	Mengurangi konduksi
2. Nodus AV	β1	Meningkatkan konduksi	M	Mengurangi konduksi
3. Atrium	β1	Meningkatkan kontraktilitas	M	Mengurangi konduksi
4. Ventrikel	β1	Meningkatkan kontraktilitas	M	Menurunkan HR
Pembuluh Darah				
1. Kulit, Limfa	α1, β2	Vasokonstriksi	M	Vasodilatasi
2. Otot Skeletal	α	Vasokonstriksi	M	Vasodilatasi
	β2	Vasodilatasi	M	Vasodilatasi
3. Koroner	α1	Vasokonstriksi	M	Vasodilatasi
	β2	Vasodilatasi	M	Vasodilatasi
Paru				
1. Otot polos bronkus	β2	Relaksasi	M	Konstriksi
2. Glandula bronkus	α1, β2	Peningkatan sekresi	M	stimulasi

AKHIRAN OBAT YANG UMUM DIGUNAKAN

Akhiran	Kategori	Contoh
-afil	5-PDE Inhibitor	Sildenafil
-ane	Anestesi umum inhalasi	Halotane
-azepam	Benzodiazepine	Lorazeoam
-azole	Anti jamur	Ketokonazole
-caine	Anestesi lokal	Lidocaine
-olol	B-blocker	Propanolol
-prazole	Proton Pump Inhibitor	Omeprazole
-pril	Ace Inhibitor	Captopril
-sartan	ARB	Candesartan
-statin	HMG-CoA inhibitor	Atorvastatin
-terol	β2 agonist	Albuterol
-tidine	H2 Antagonist	Ranitidine
-tropin	Hormon Pituitari	Somatotropin
-vir	Anti Virus	Acyclovir
-zosin	α1 antagonist	Prazosin

Catatan: beberapa obat tidak mengikuti tabel tersebut mis. Methimazole (anti tiroid)

REFERENSI

1. Atkinson Jr AJ, Huang SM, Lertora JJ, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. Academic Press; 2012 Sep 18.
2. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, Etchells E, Ghali WA, Hébert P, Majumdar SR, O'beirne M. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. Canadian medical association journal. 2004 May 25;170(11):1678-86.
3. Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinically significant drug interactions. American family physician. 2000 Mar;61(6):1745-54.