

FARMAKOLOGI & TERAPEUTIK 3

PEMAKAIAN OBAT SECARA RASIONAL (POSR)

Selamat Datang

I, Nasution
3 Sept.04

PERJALANAN → POSR

Memerlukan pengertian dalam pelaksanaan

SUN TZU

"Mengerti itu sulit

Tetapi sekali orang mengerti

Melaksanakan itu mudah"

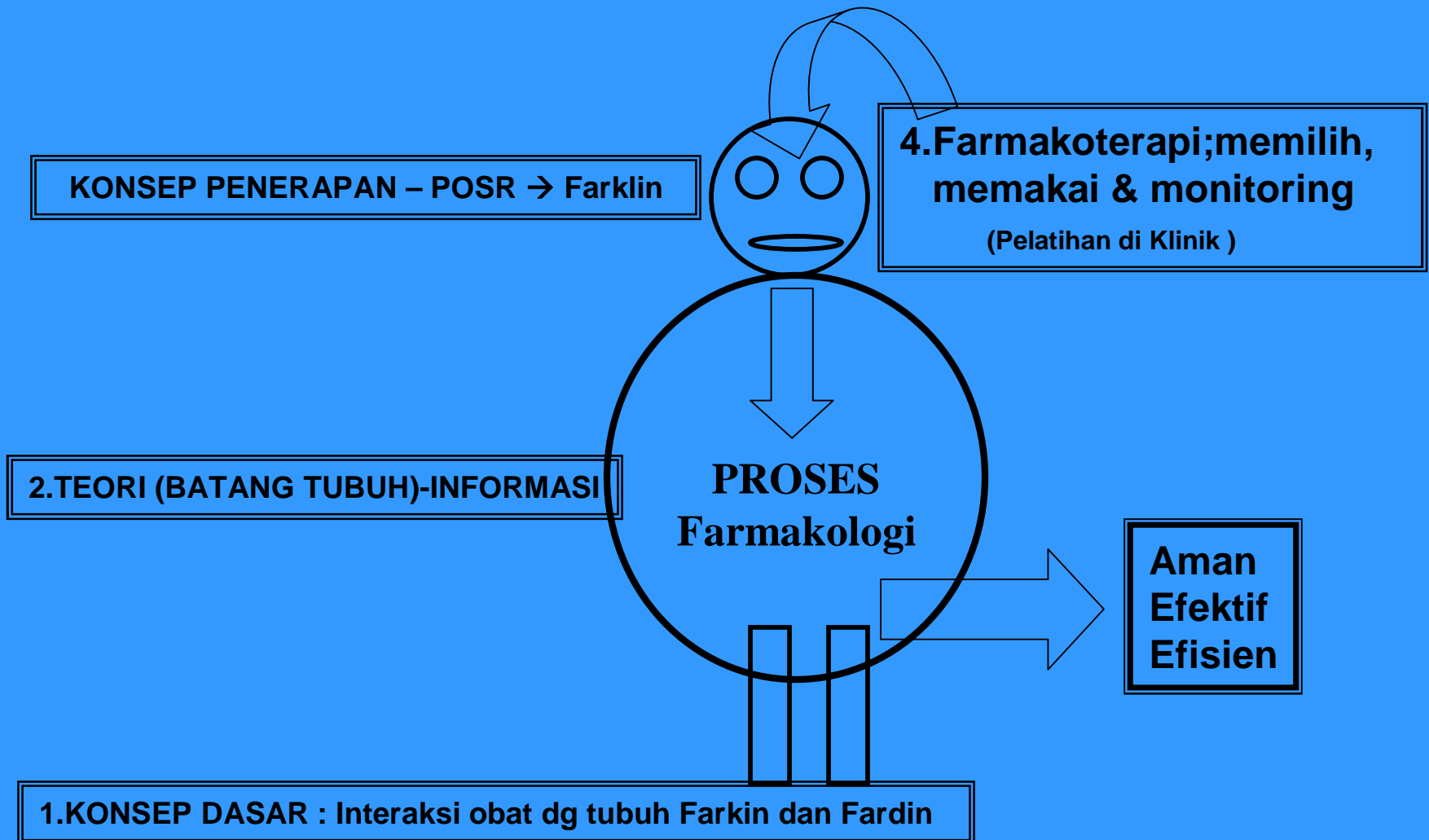
**Suatu Perjalanan: Dimana Kita Berada & Kemana Tujuan Kita ?
Kita akan tahu apa yg harus kita kerjakan (Lincoln)**

TAHAP PEMBELAJARAN

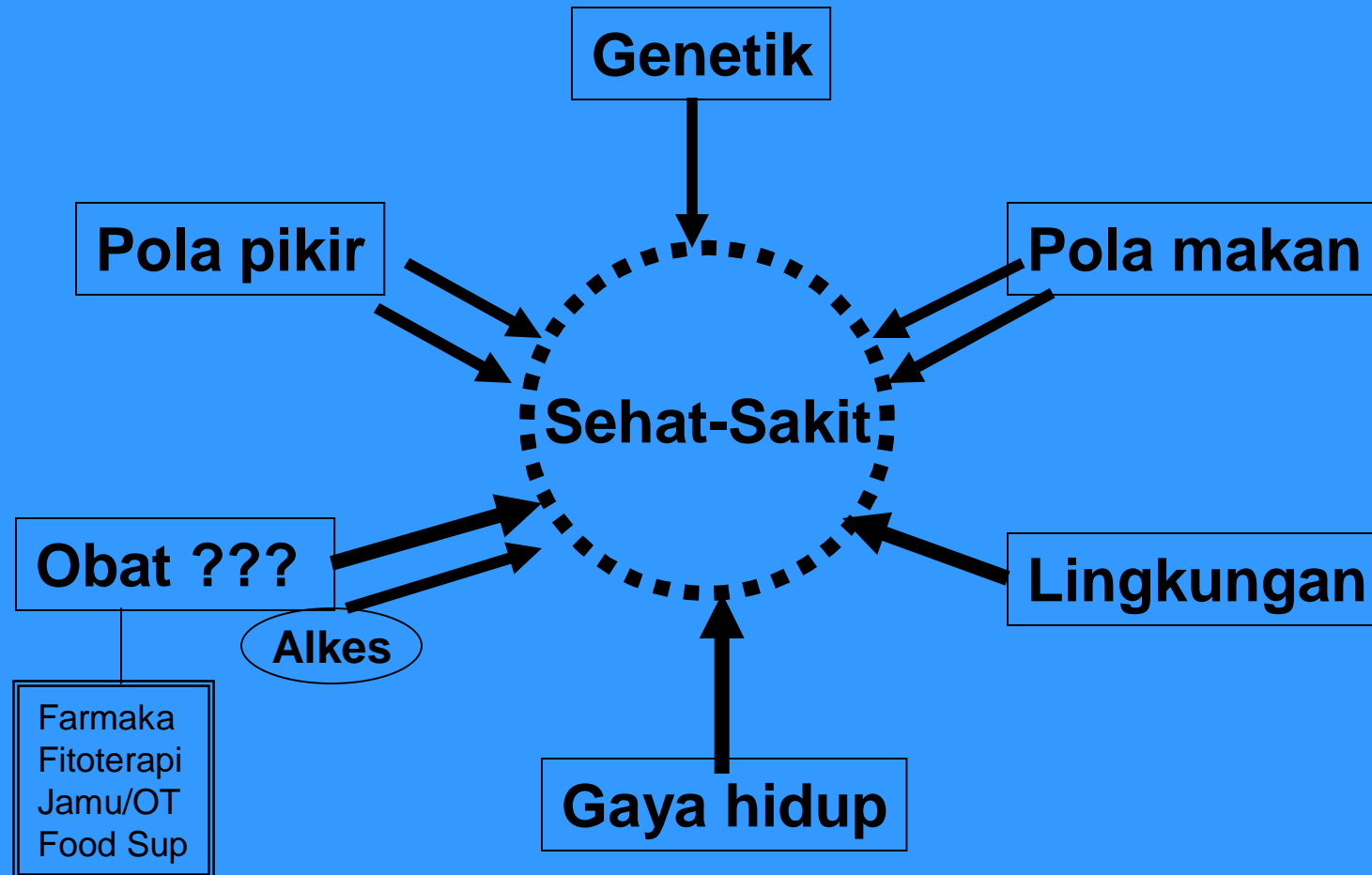
1. **KONSEP DASAR** : Interaksi obat dg tubuh (Sistem biologi)
(Farmakokinetik & Farmakodinamik)
2. **BATANG TUBUH** : Sistematika/Kelas terapi/informasi obat.
3. **TEORI PENERAPAN** : Pemakaian obat secara rasional (POSR)
4. **KETERAMPILAN** : Pelatihan pemilihan, pemakaian & monitoring efek obat di Klinik (Farmakoterapi)



TAHAP PEMBELAJARAN



PARADIGMA SEHAT-SAKIT



PEMAKAIAN OBAT SECARA RASIOAL

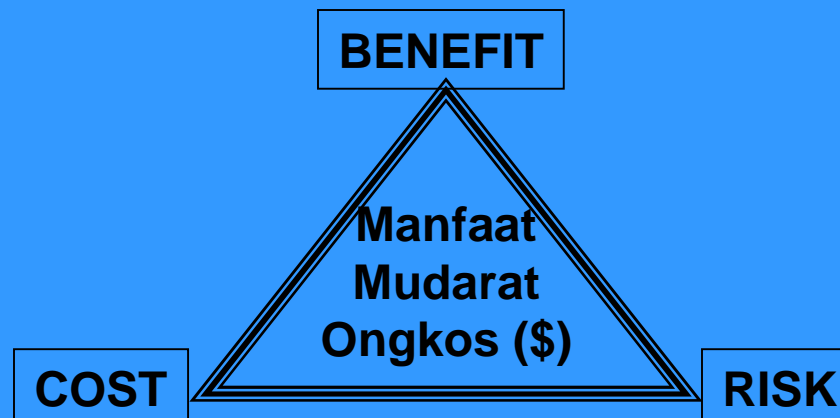
POSR :

Binatang apa itu ?

Mengapa  Untuk apa ?

Dari mana  Mau kemana ? (Lincoln)

Bagaimana  Oleh siapa ?



KONSEP RASIONAL

Konsep rasional = Pola pikir ilmiah

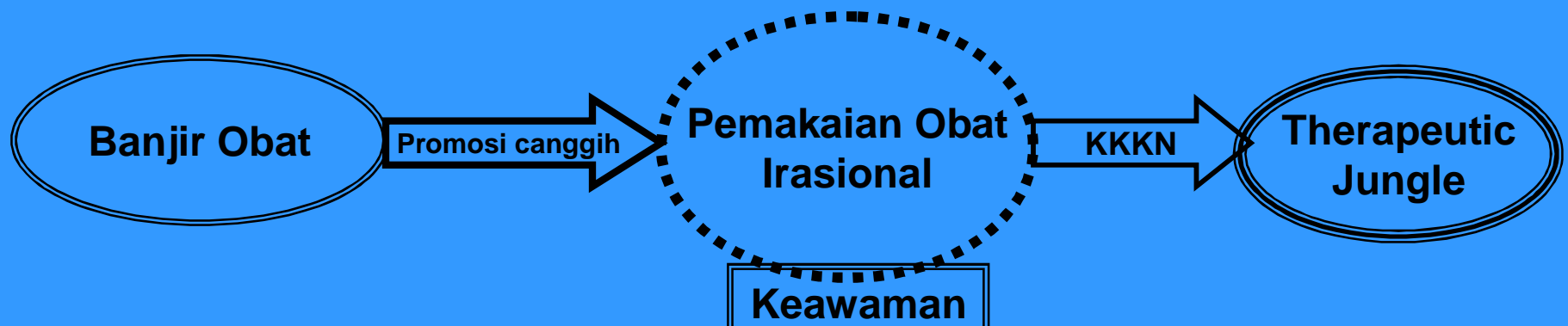
Keberadaan suatu konstruk /bagan dimana bagian-bagian dan kaitannya berhubungan satu sama lain secara logis.

Pola pikir :

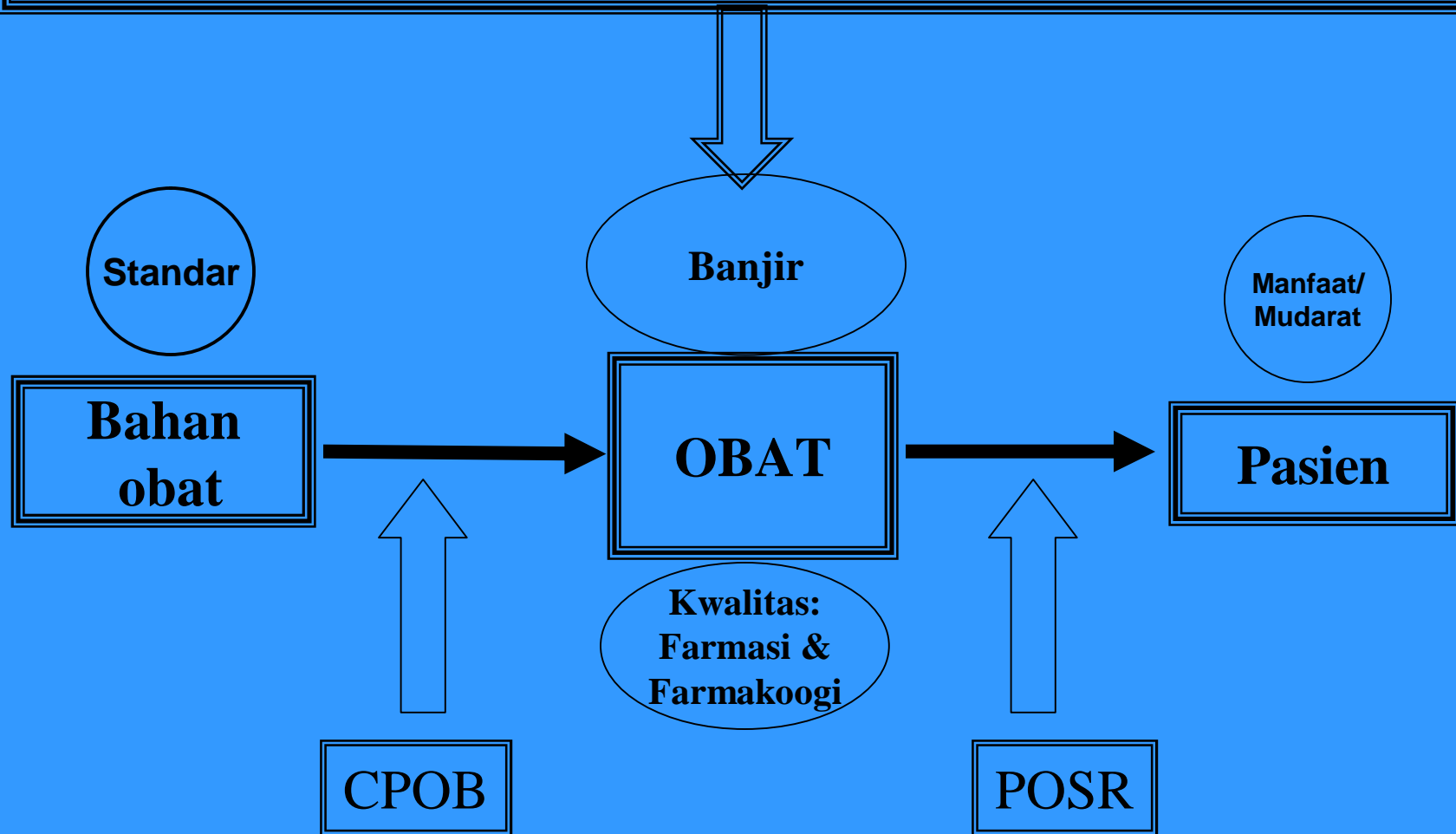
1. Rasional : logis, kritis, analisis & sintesis → dinamis
2. Tradisional : turun temurun → statis
3. Testimonial : kesaksian ,iklan → labil
4. Personal : innate,pembawaan → ngotot (“pengalaman”)

OBAT = FULUS

- ❑ Alat intervensi utama dlm Yankes / Pengobatan; potensi & efikasi terbatas
- ❑ Kesehatan adalah supremasi kehidupan;
Tanpa kesehatan segalanya tidak akan bermakna
- ❑ Kebutuhan & harapan pd obat terus meningkat
- ❑ Obat → komoditas bernilai ekonomi tinggi



KONTEK PERMASALAHAN OBAT

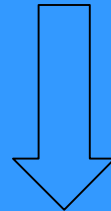


Regulasi, Edukasi & Manejemen (REM)

→ Konsep Akademik FARMAKOLOGI KLINIK & FARMAKOEKONOMI

BANJIR OBAT → “OBAT”

INDUSTRI FARMASI

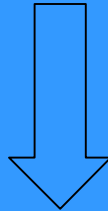


Orang Sehat

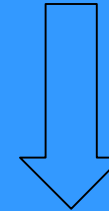
OBAT
“obat,obat”

Orang Sakit

Marketing canggih



Komunitas

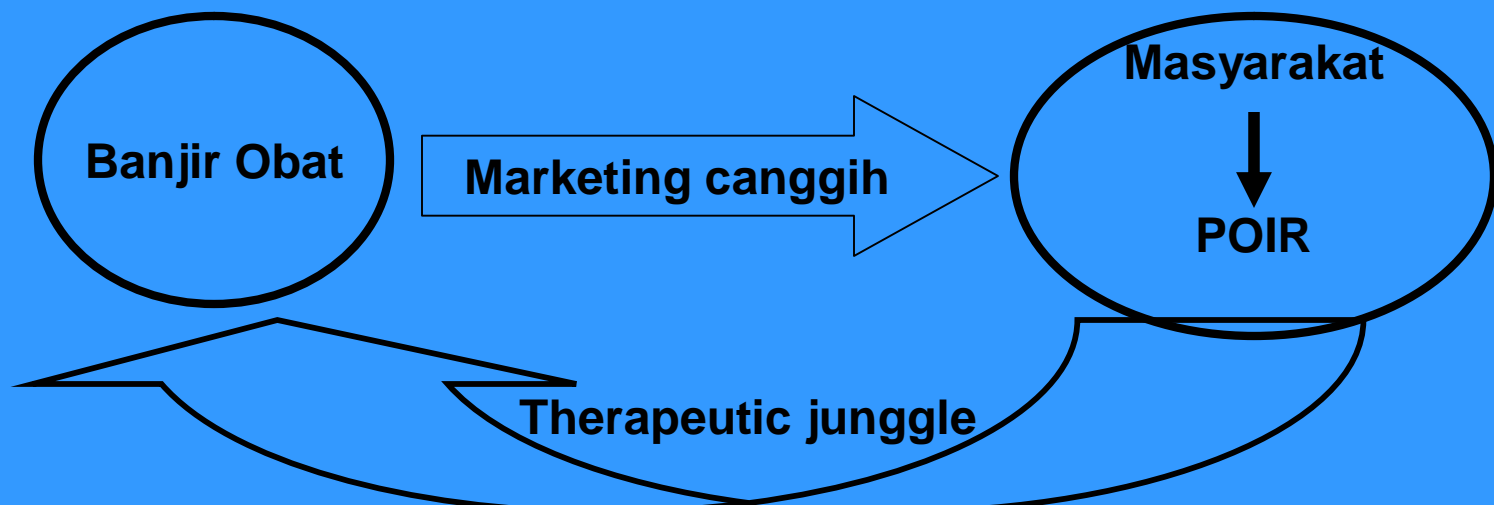


Rumah Sakit

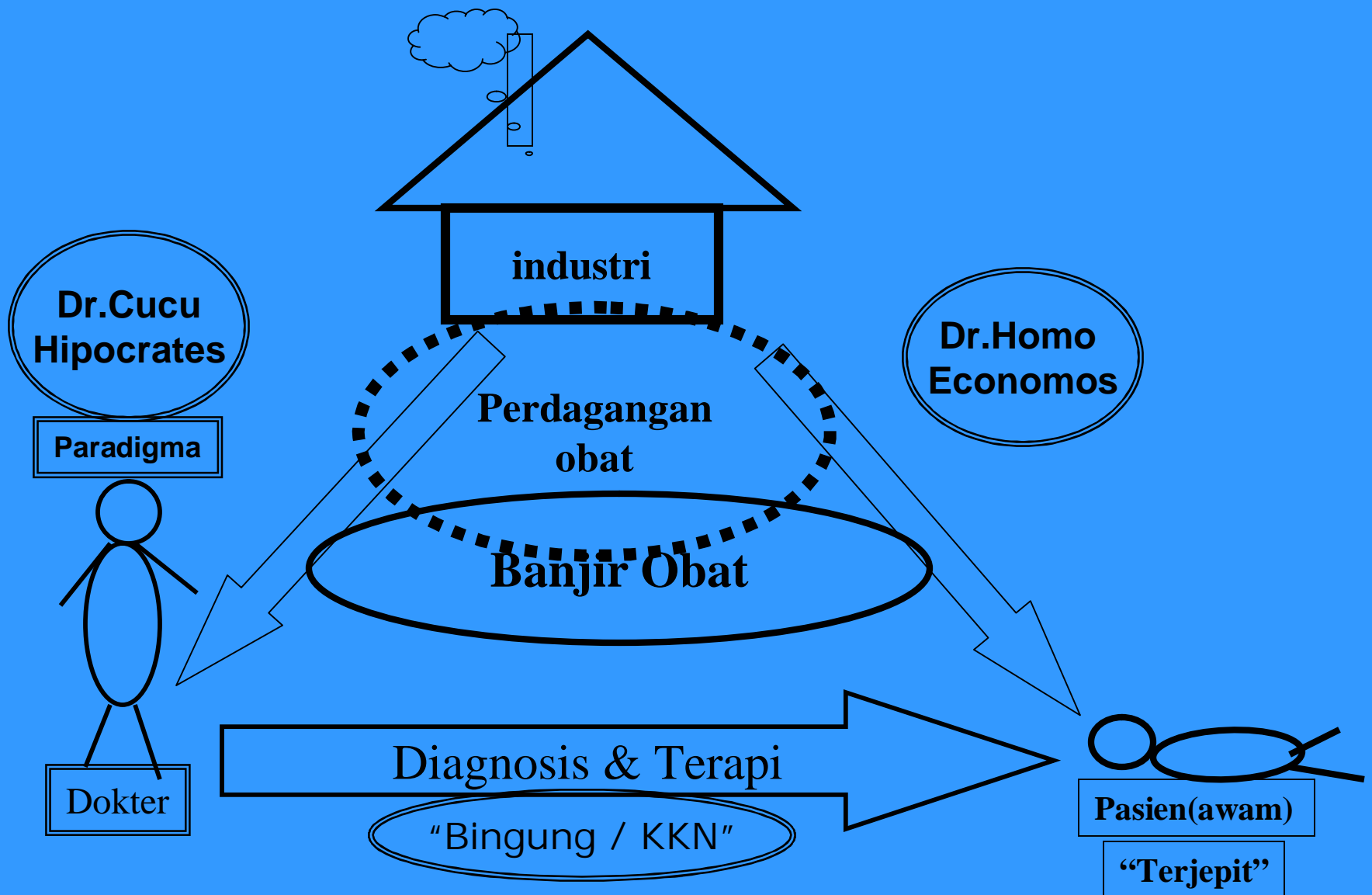
POIR
THERAPEUTIC JUNGLE

THERAPEUTIC JUNGLE

- ❑ Dominasi Industri Farmasi / MNC (indoktrinasi)
- ❑ Paradigma obat dlm kesehatan (Sehat – Sakit)
- ❑ Tuntutan & harapan masyarakat → >>>>>
- ❑ Keawaman konsumen
- ❑ Kesenjangan Regulasi, Edukasi & Manejemen (REM)



POSISI & PERAN DOKTER DLM PEMAKAIAN OBAT



PEMAKAIAN OBAT IRASIONAL

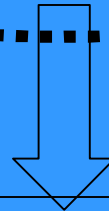
- ketersediaan obat ?
- indikasi tidak jelas
- cara memakai tidak pas
- polifarmasi beresiko +++
- harga mahal >< murah
- suntikan & infusa yg tak perlu

ESO → +++++
Biaya pengobatan → +++++
Kwalitas Yankes → <<<

DAMPAK POIR

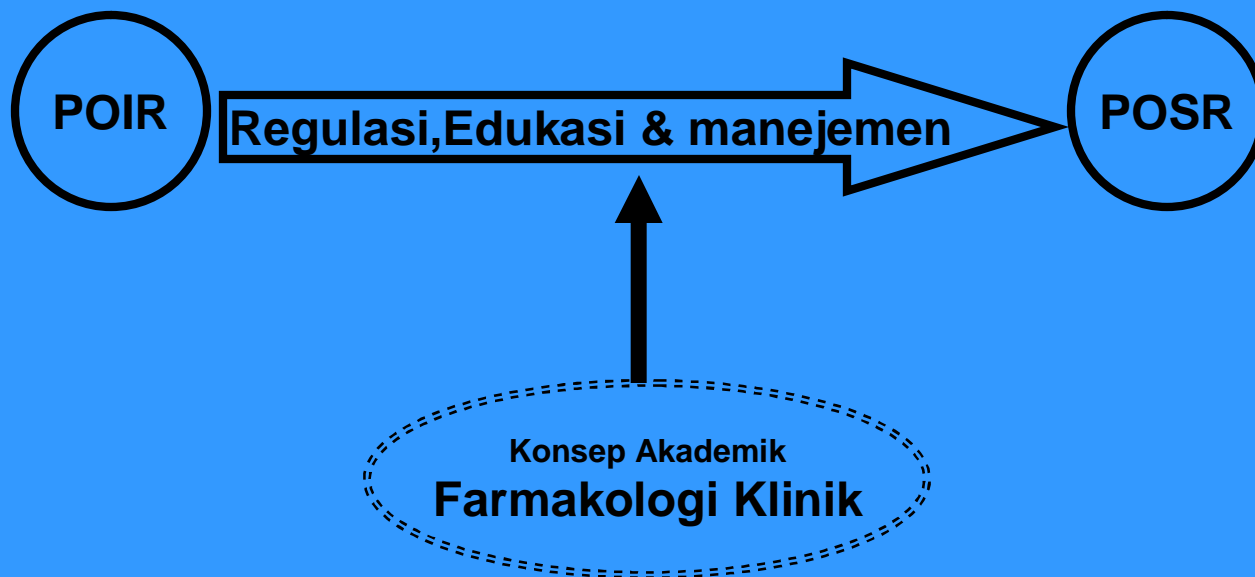
POIR

- Tidak ada indikasi
- Polifarmasi yg tidak diperlukan
- Dosis;suntikan;infusa → berlebihan
- Pemakaian obat mahal ada yg murah
- Dst.



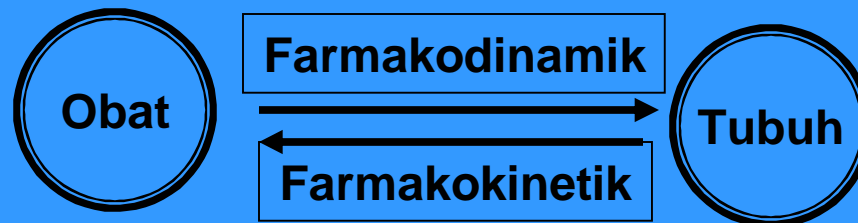
- ESO : meningkat (talidomid → cacat bayi; kliokinol → kebutaan dan kelumpuhan ; sirup sulfa → "kematian ratusan anak")
- Biaya : obat & perawatan → lebih panjang; beban tambahan bagi keluarga, masyarakat dan negara (USA= \$ 4 milyar/th)
- Kualitas Yankes → turun
- Orang mati bukan karena penyakitnya → tapi obatnya (Voltaire)

FARMAKOLOGI KLINIK



Pemakaian Obat secara Ilmiah utk Terapi yg Rasional : aman, efektif dan efisien

Kosep dasar :



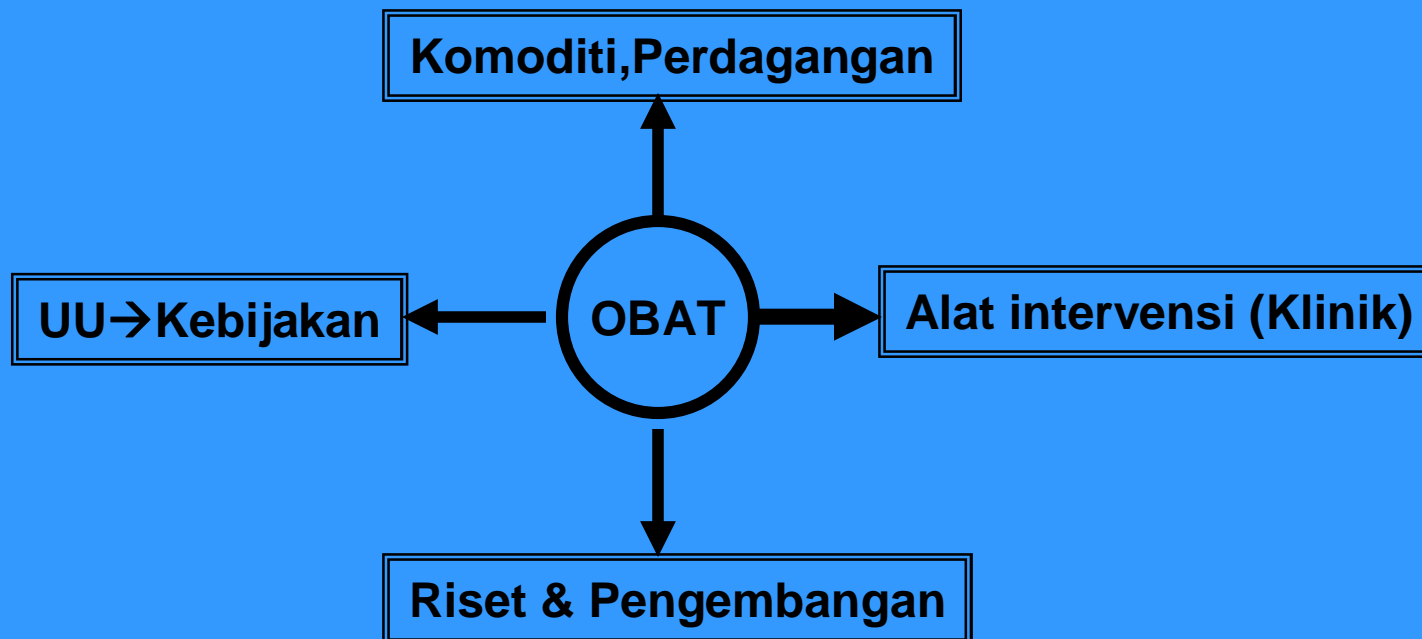
FARMAKOLOGI ADALAH DISIPLIN ILMU

- **ILMU** : - menjelaskan → kejadian
- meramalkan → keadaan
- mengontrol → perubahan (manajemen)

Objektif-Kritis & Analitis

- **OBAT** : Pembuatan dan Pemakaian

Berkwalitas, Aman dan efektif



PERAN & FUNGSI FARKLIN

1. **Pendidikan** : Provider kesehatan (pre & post servis)
2. **Penelitian** : Obat baru dan obat lama
uji klinik obat & Farmakoepidemiologi
1. **Pelayanan** :
 - langsung (Farmakoterapi)
 - Penunjang (Laboratorium → TDM
& Kualitas obat)
 - Informasi / konsultasi
 - **Kebijakan obat** → **Regulasi & Manejemen**
(Institusional → Nasional)

PELOGISTIKAN OBAT

Di Pasar ada 16.000 item obat

- Daftar Obat Kamus (DOK)
- Daftar Obat Esensial (DOE)
- Daftar Obat Instansi (DOI→FRS)
- Daftar Obat Pribadi (DOP)
- Daftar Plafon Harga Obat (DPHO)

Referensi : Prevalensi & Insidensi Penyakit dan harga

HUBUNGAN OBAT DG PENYAKIT

Satu Obat



**Banyak Penyakit/
→ efek terapi**

- Penyekat Beta: - hipertensi
- Angina pectoris
- Palpitasi
- Decompensatio cordis ?
- migren
- NSAID : reumatik, panas, pati-rasa

Banyak Obat



**Satu Penyakit
→ banyak sasaran**

- Hipertensi
- Asmabronkiale
- Angina pectoris

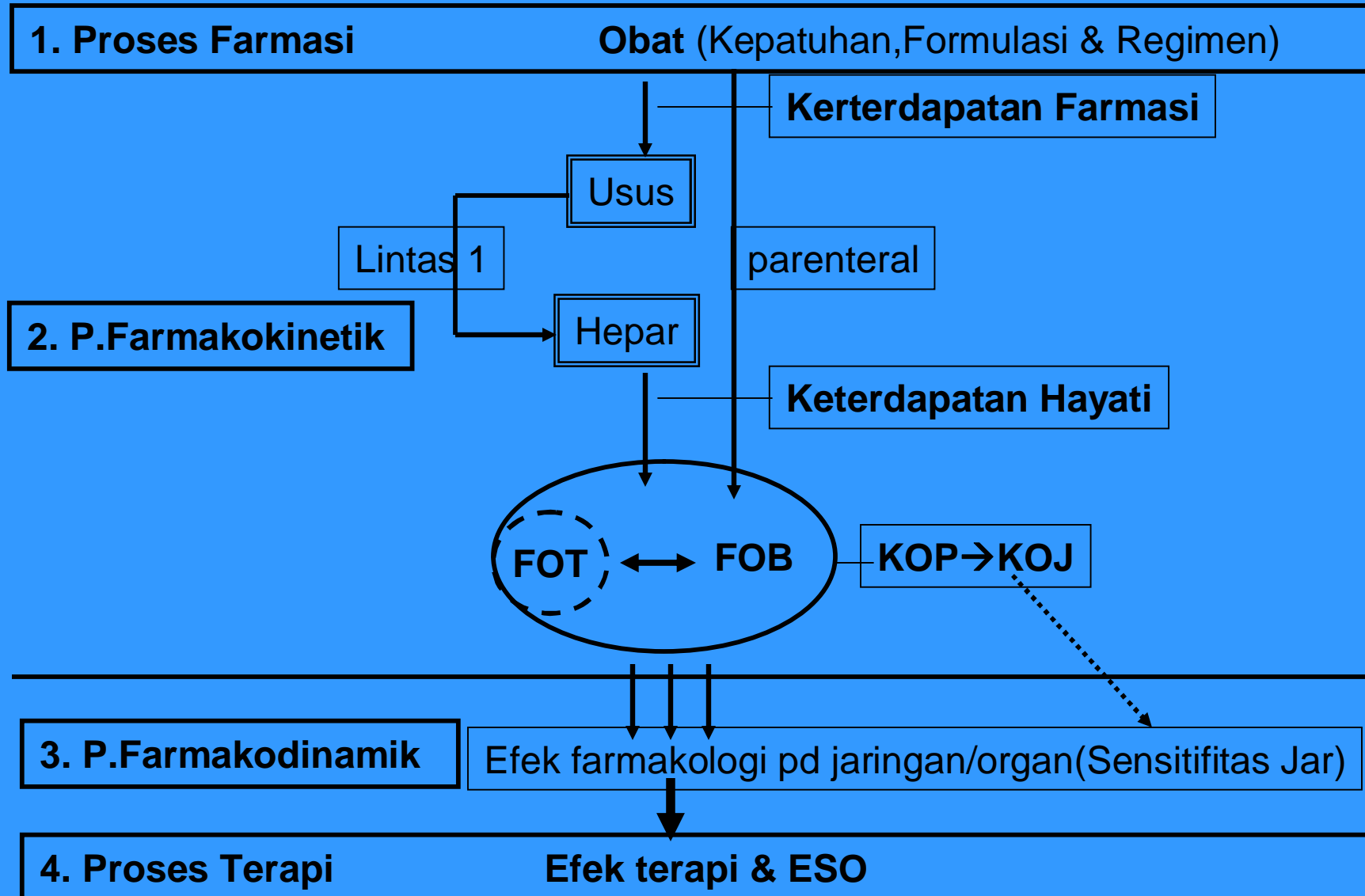
KEPATUHAN MINUM OBAT

- Bentuk Obat
- Pesepsi dan Harapan
- Regimen dan cara pemakaian
- Makna Obat bagi penderita (efek)
- Toleransi pada ESO
- Harga

EMPAT PROSES DALAM FARMAKOTERAPI

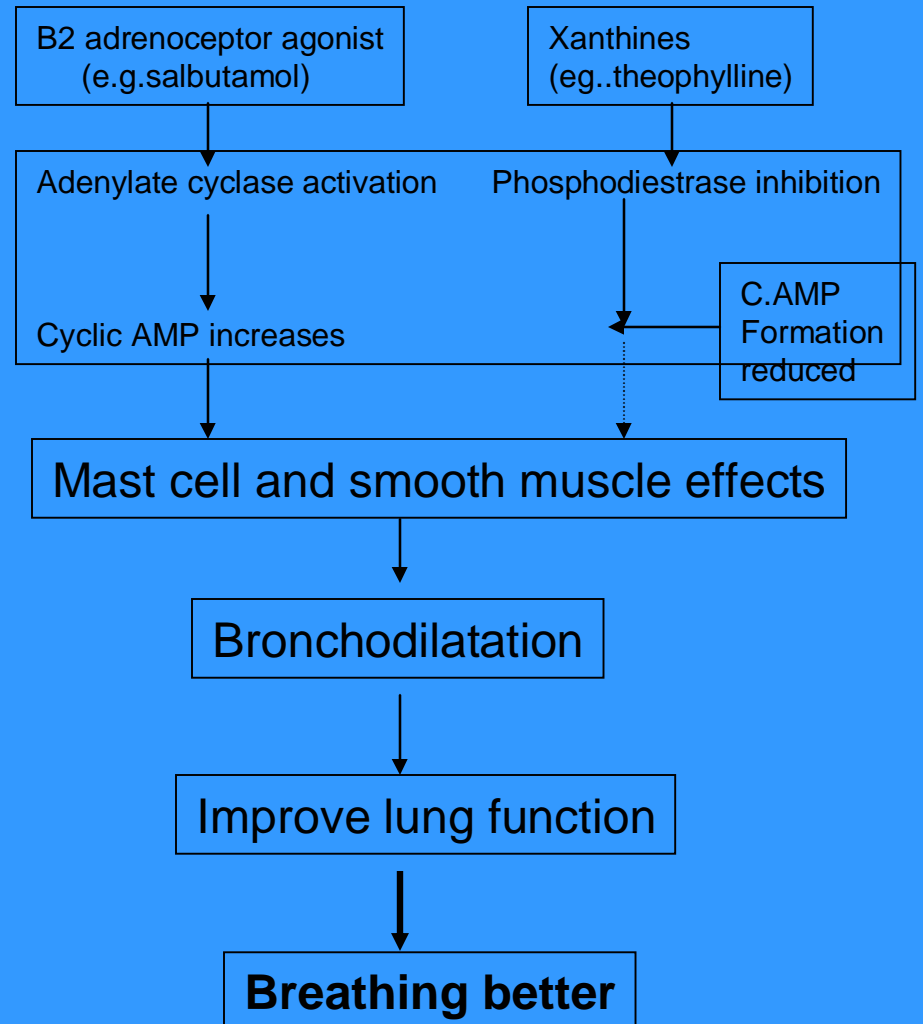
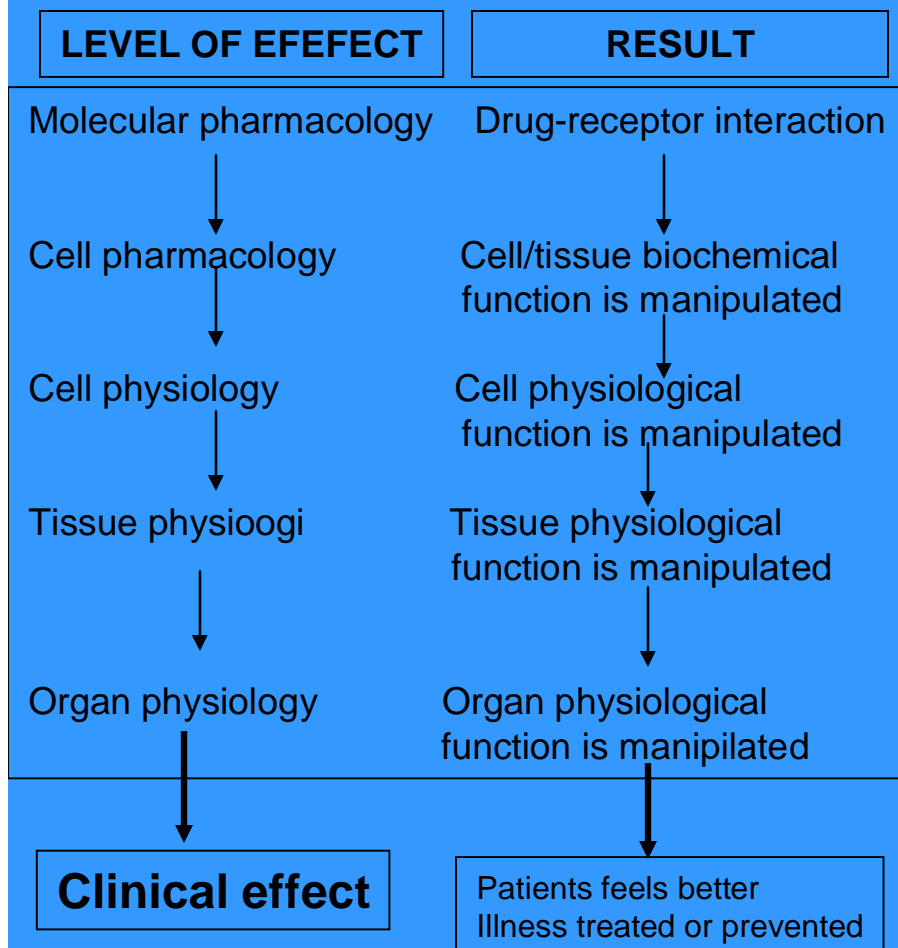
- 1. Proses Farmasi:** Kepatuhan, Formulasi, Regimen
Ketersediaan farmasi & hayati
Apakah obat dapat masuk ke dalam tubuh ?
- 2. Proses Farmakokinetik:** Absorpsi, Distribusi,
Metabolisme & ekskresi
Apakah obat masuk ke tempat/mencapai sasaran ?
- 3. Proses farmakodinamik**
Apakah obat menghasilkan efek farmakologi ?
- 4. Proses Terapeutik** (efek farmako → efek yg diperlukan)
Apakah efek farmakologi menghasilkan efek terapi ?

EMPAT PROSES FARMAKOTERAPI

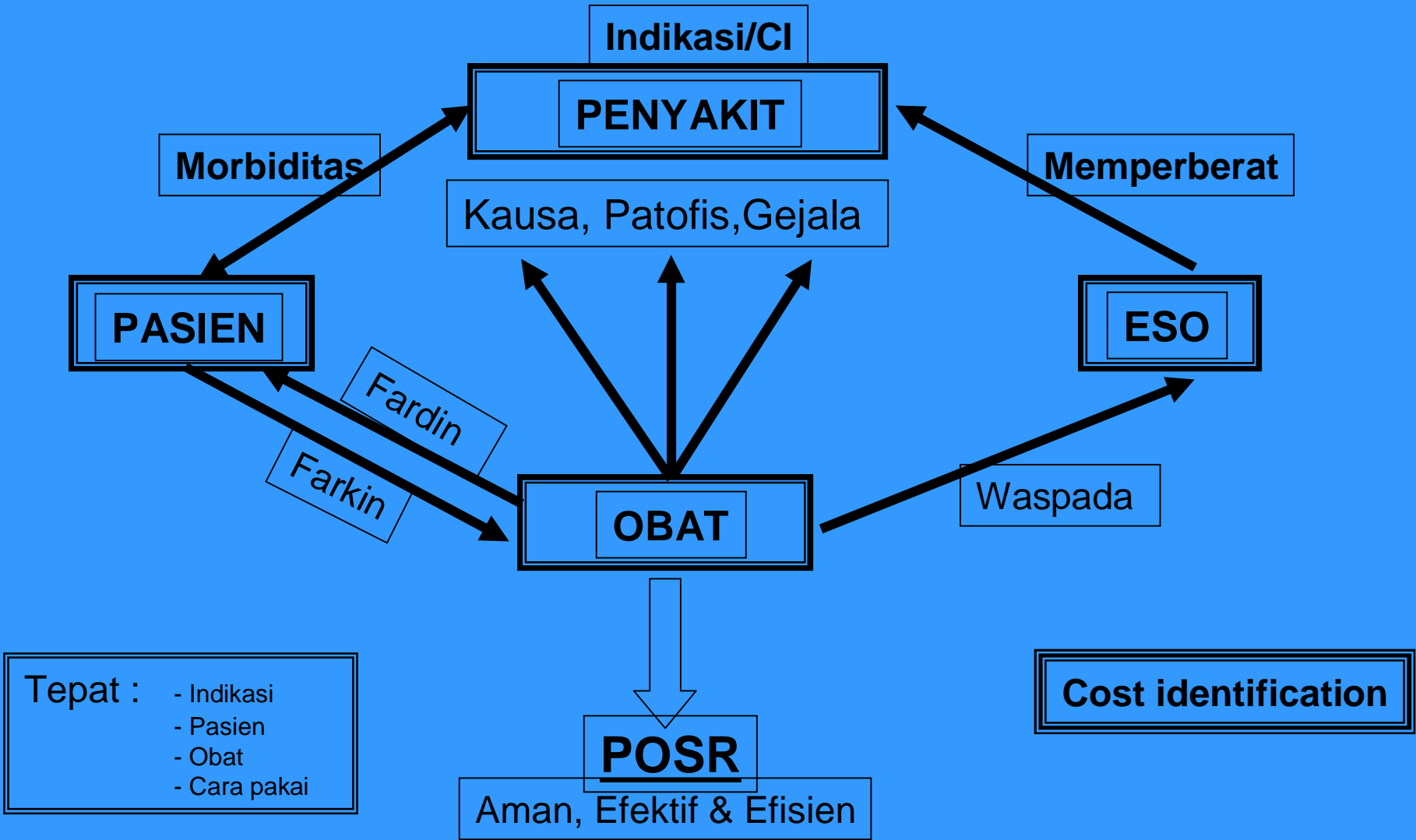


EFEK FARMAKOLOGI → EFEK TERAPI

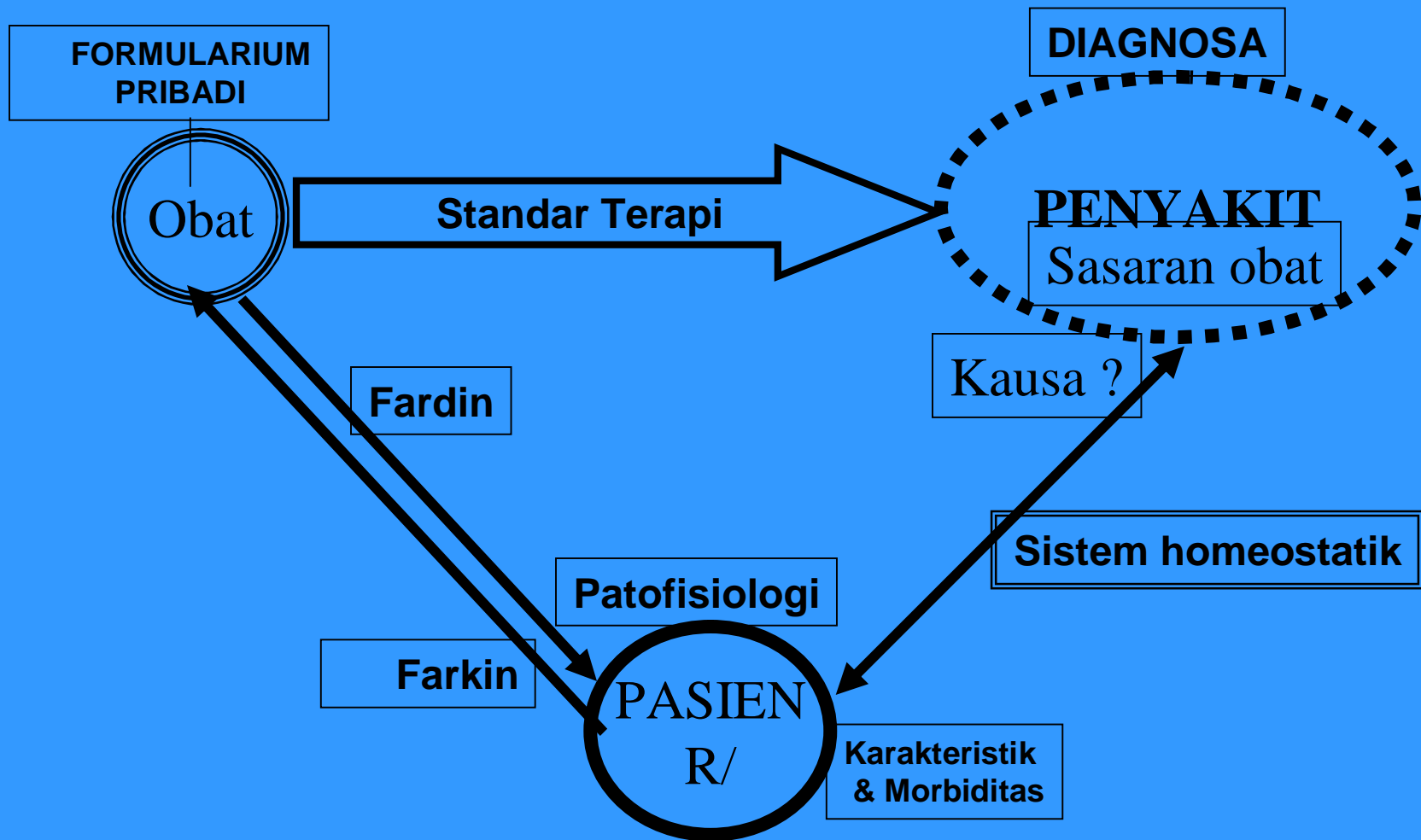
EXAMPLE



KERANGKA KONSEP FARMAKOTERAPI

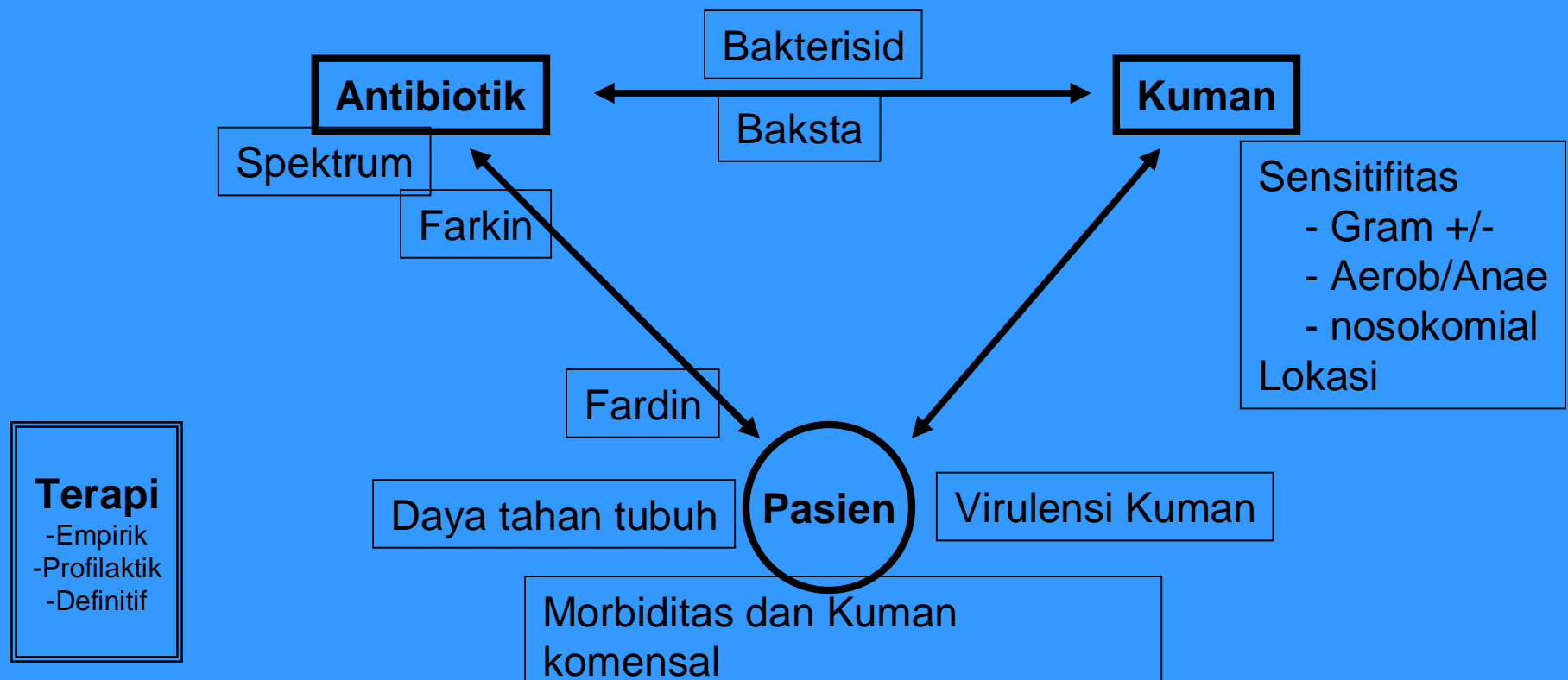


PETA PEMBUATAN RESEP

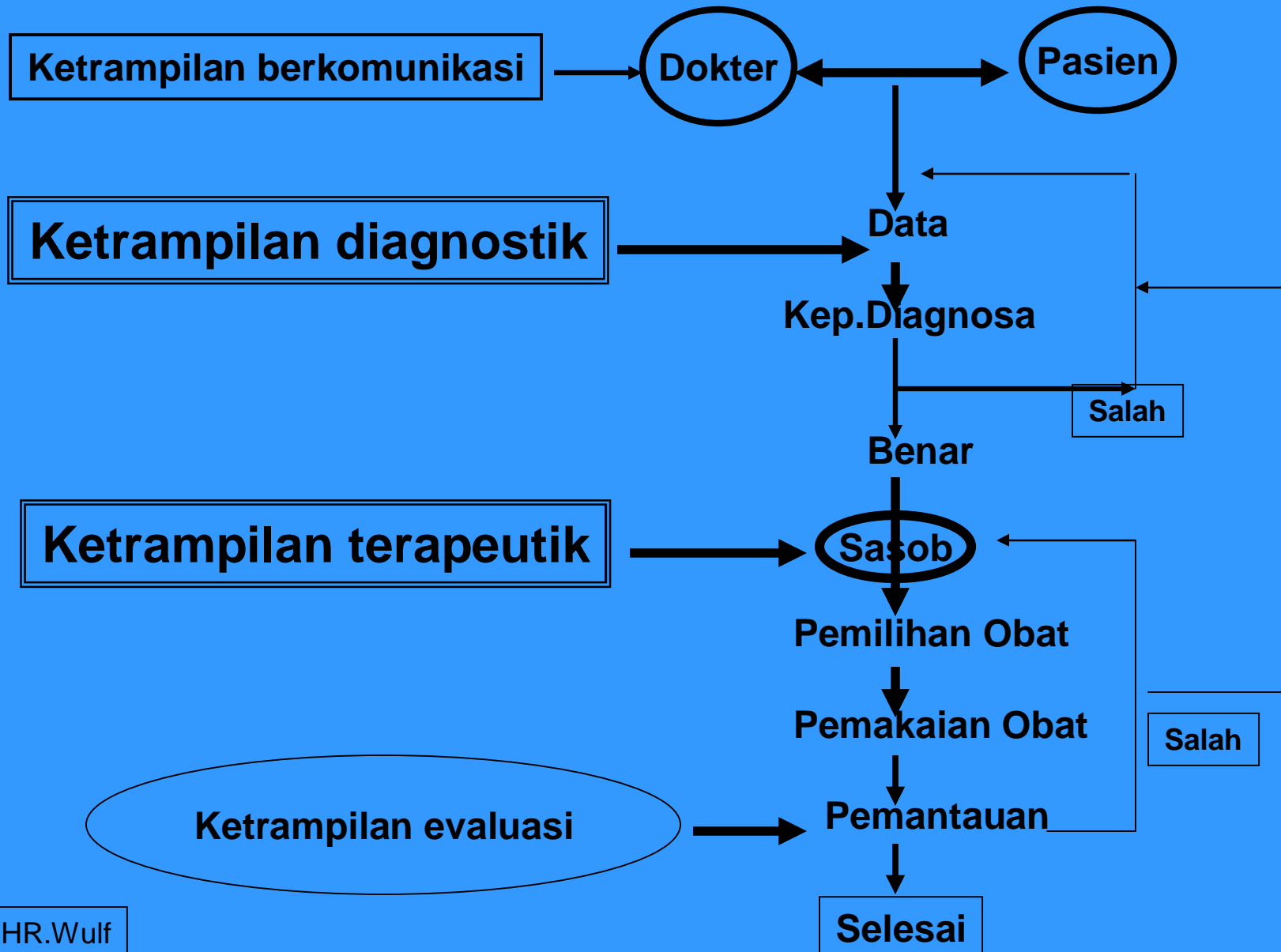


PERESEPAN ANTIBIOTIK

LIFE DESTROYS LIFE
(Pasteur & Joubart)



RASIONALITAS DIAGNOSTIK & TERAPEUTIK



MENUJU TERAPI RASIONAL

Prasarat penerapan terapi obat yg rasional

- 1. Logistik obat yang adekuat**
- 2. Ketrampilan diagnostik → analisis patofisiologi**
- 3. Ketrampilan memilih sasaran obat (Fardin)**
- 4. Ketrampilan memakai obat (Farkin)**
- 5. Kemampuan memberi informasi sugestif/edukatif**
- 6. Kemampuan evaluasi**

PROSES DALAM TERAPI FARMAKA

SASARAN OBAT
(Kausa, Patofis, Gejala, keluhan)

1. Obat tunggal atau ganda → Regimen terapi
2. Dosis & Cara pemberian :
 - Oral, parenteral, inhalasi
 - Sekaligus atau sikwensial
 - Frekwensi / interval pemberian
 - Lama pemakaian
4. Pemeberian informasi
5. Pemantauan efek terapi/ESO (TDM)
6. Kepatuhan minum obat (Compliences)
7. Pengaturan dosis (+/-)
8. Cara menghentikan/Penggantian obat

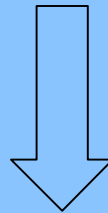
→ Data utk Farmakoekonomi

OBAT = SUBSTANSI KEMIS

Yang membuat sesuatu itu menjadi obat adalah :

- **Selektivitas aksi/kerja (lokasi, fungsi organ)**
- **Reversibilitas aksi/kerja**
- **Kemampuan utk menimbulkan suatu efek yg bermanfaat**

Substansi kimia yg dapat **merubah proses biologis** dlm keadaan sehat atau sakit shg dapat digunakan sebagai instrumen dlm upaya penyembuhan, pencegahan , promosi dan rehabilitasi kesehatan.



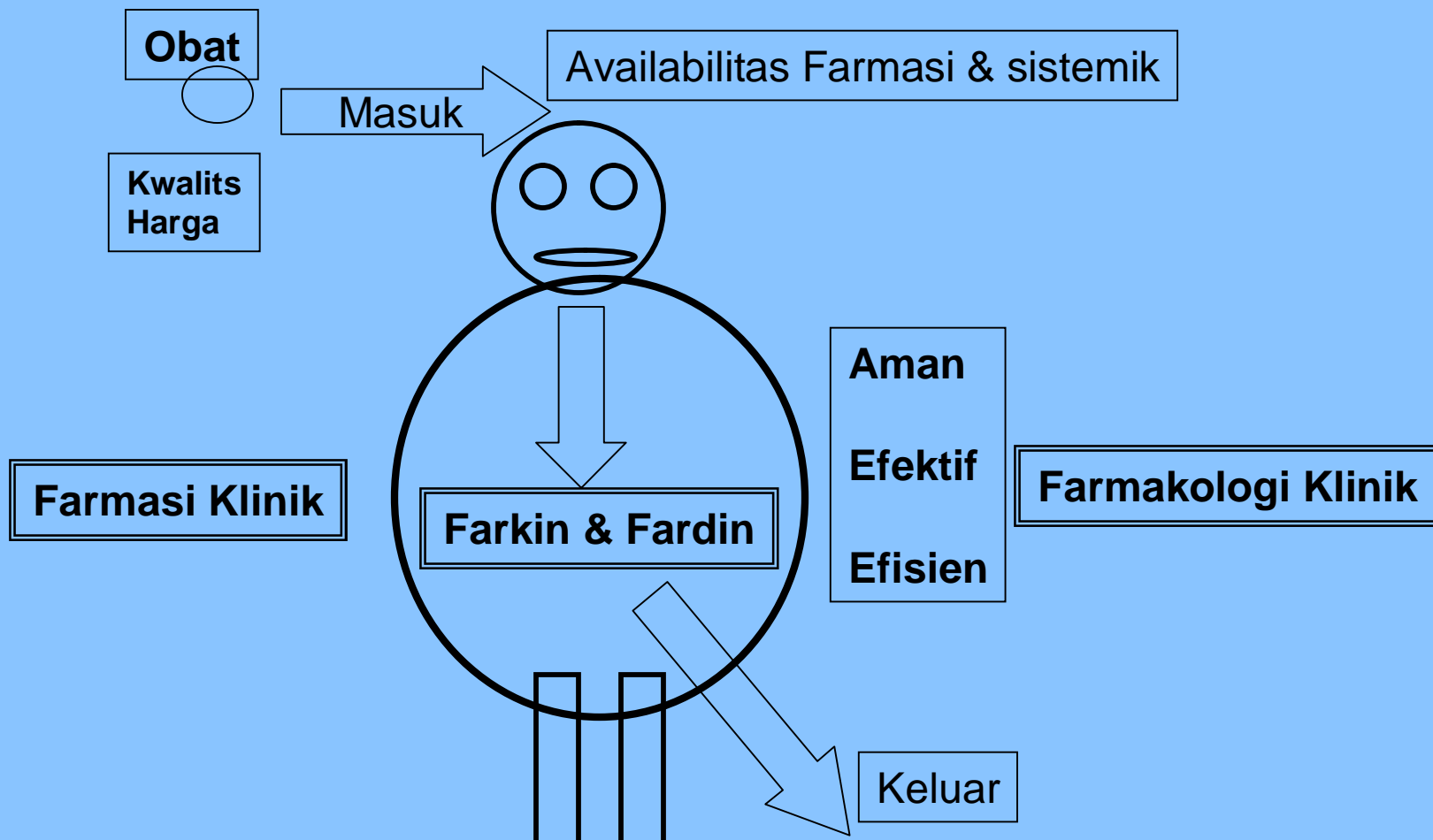
Kwalitas Farmasi & Farmakologi

FORMULASI OBAT

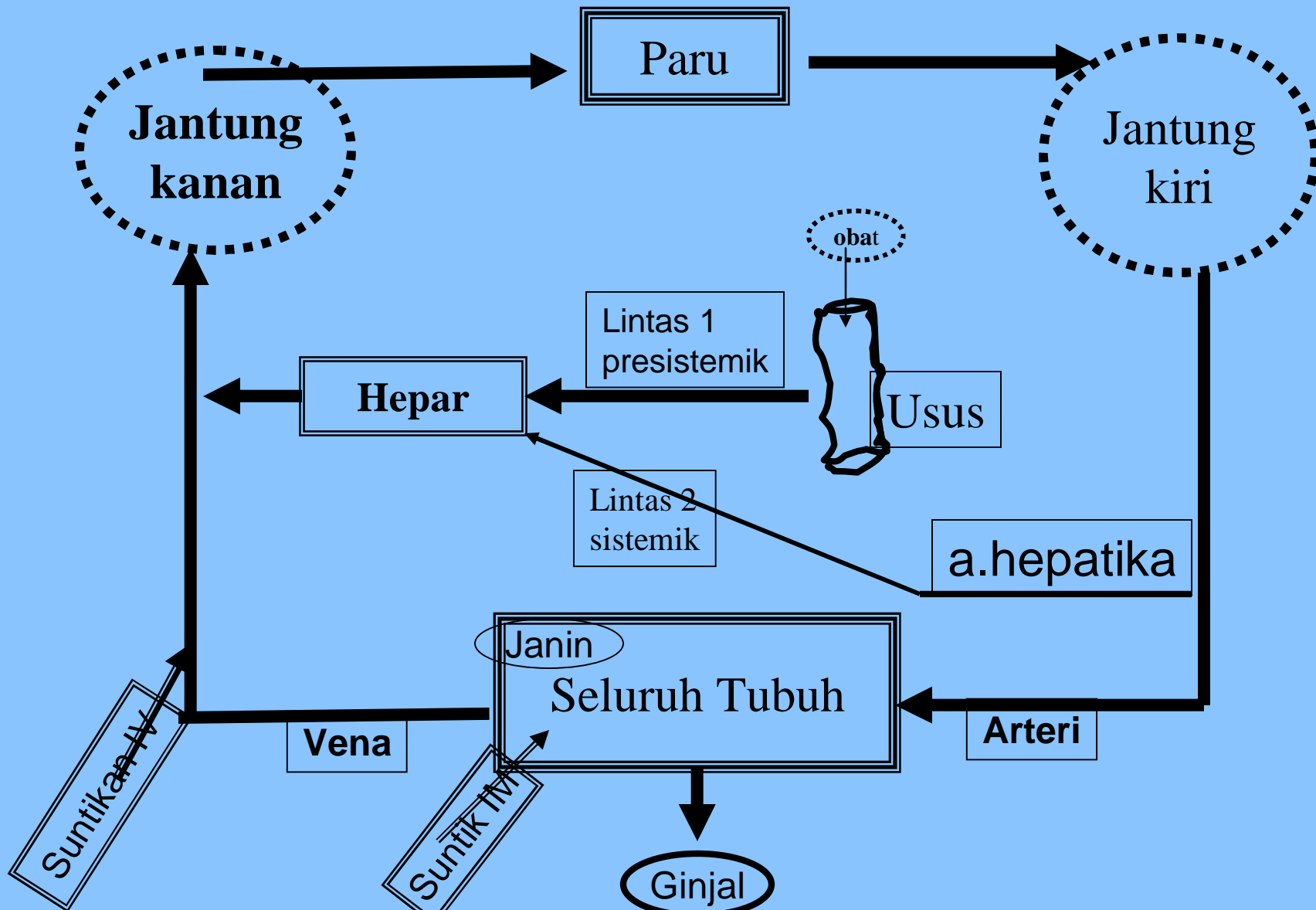
- ❑ **BENTUK** : - Stabilitas
 - Dosis
 - Availabilitas Farmasi & Sistemik

- ❑ **HARGA** : Kelaikan & keterjangkauan
 - Obat generik
 - Obat generik berlogo
 - Obat merek dagang (me too drug)
 - Obat merek paten (asli)

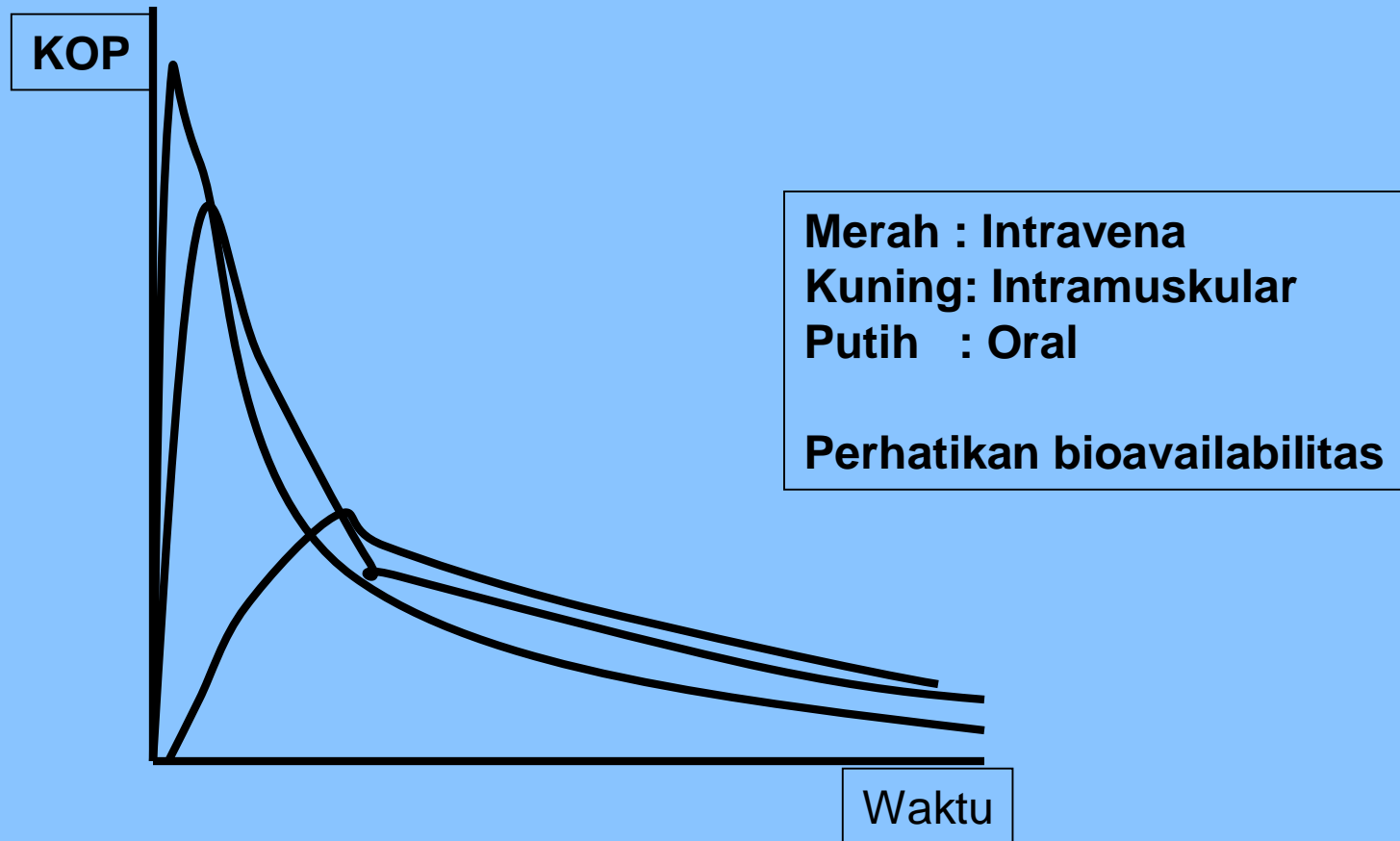
PERSPEKTIF OBAT



SIRKULASI & DISTRIBUSI OBAT DLM TUBUH



KOP : CARA PEMBERIAN



F A R M A K O K I N E T I K

Proses yang dialami obat didalam tubuh

(pengaruh tubuh terhadap obat = nasib obat di dalam tubuh)

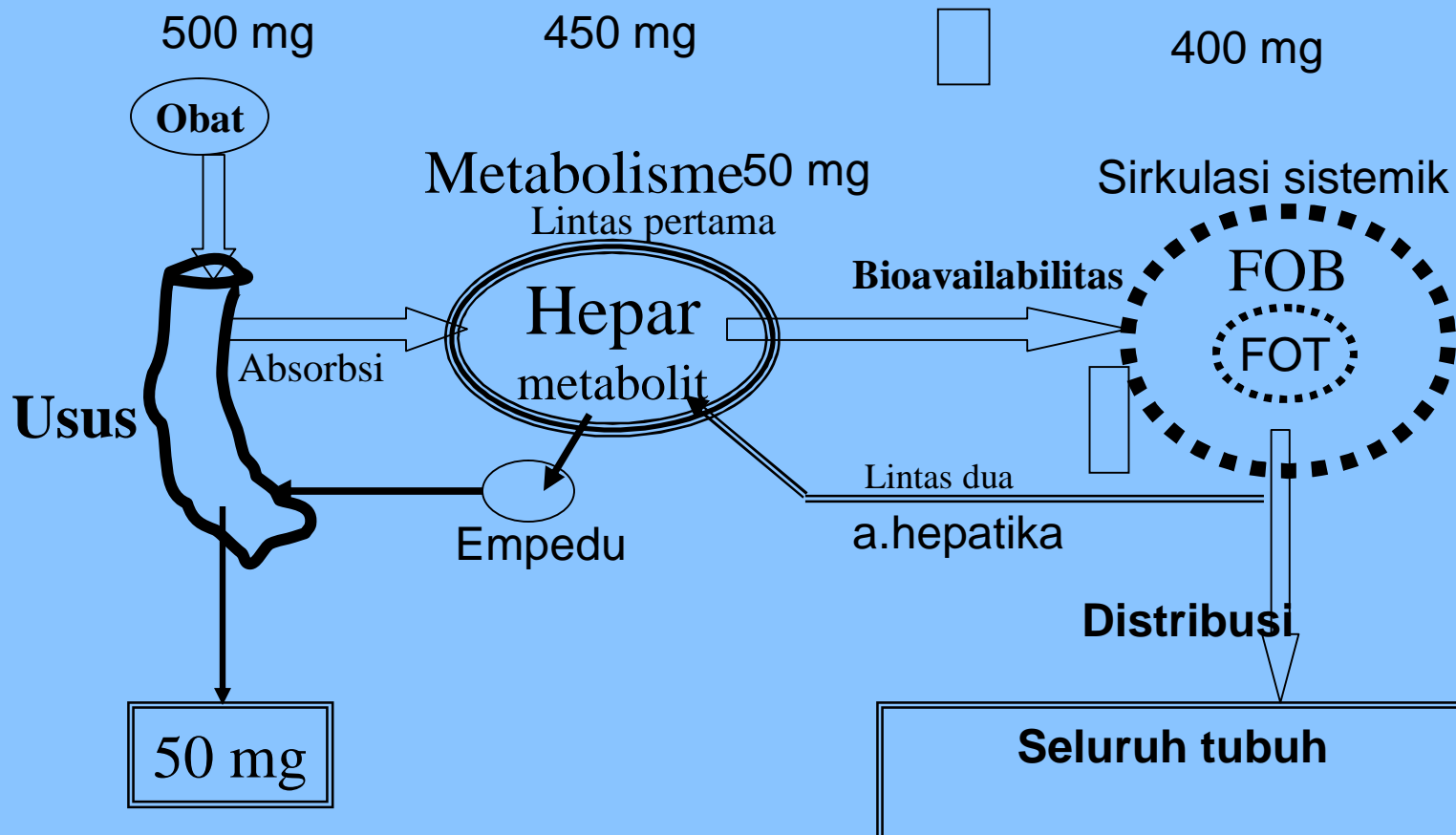
1. **Absorpsi : Penyerapan obat kedalam darah**
 1. **Sifat obat:** - daya kelarutan lemak
- derajat ionisasi ,BM.
 2. **Formulasi (IF)**
2. **Distribusi :** - peredaran obat keseluruhan tubuh
- volume distribusi (VD)= JO/KOP
3. **Metabolisme :** Ox, Red, Hyd, dan atau Conj
dengan katasilator EMH
4. **Ekskresi :** Filtrasi, sekresi, “reabsorpsi”

FUNGSI FARMAKOKINETIK

- Penilaian kualitas obat (bioavailabilitas relatif)
- Cara pemakaian/pemberian obat (bioav. & T_{1/2})
- Dosis dan frekwensi pemebrian
- Monitoring & mengontrol dosis obat (KOP)
- Uji Klnik Obat (informasi) → Keamanan & Efektifitas
- Toksikologi klinik (analisis)
- Alat prediksi “Dosis-Efek” dlm berbagai kondisi

ABSORPSI USUS & BIOAVAILABILITAS

- Bioavailabilitas = proporsi obat aktif yg masuk sirkulasi sistemik (0 → 100 %)
- Bioavailabilitas = obat yg diberikan dikurangi dg yg tidak diabsorpsi dan yg mengalami metabolisme $500 - 50 - 50 = 400 \text{ mg} \rightarrow 80 \%$



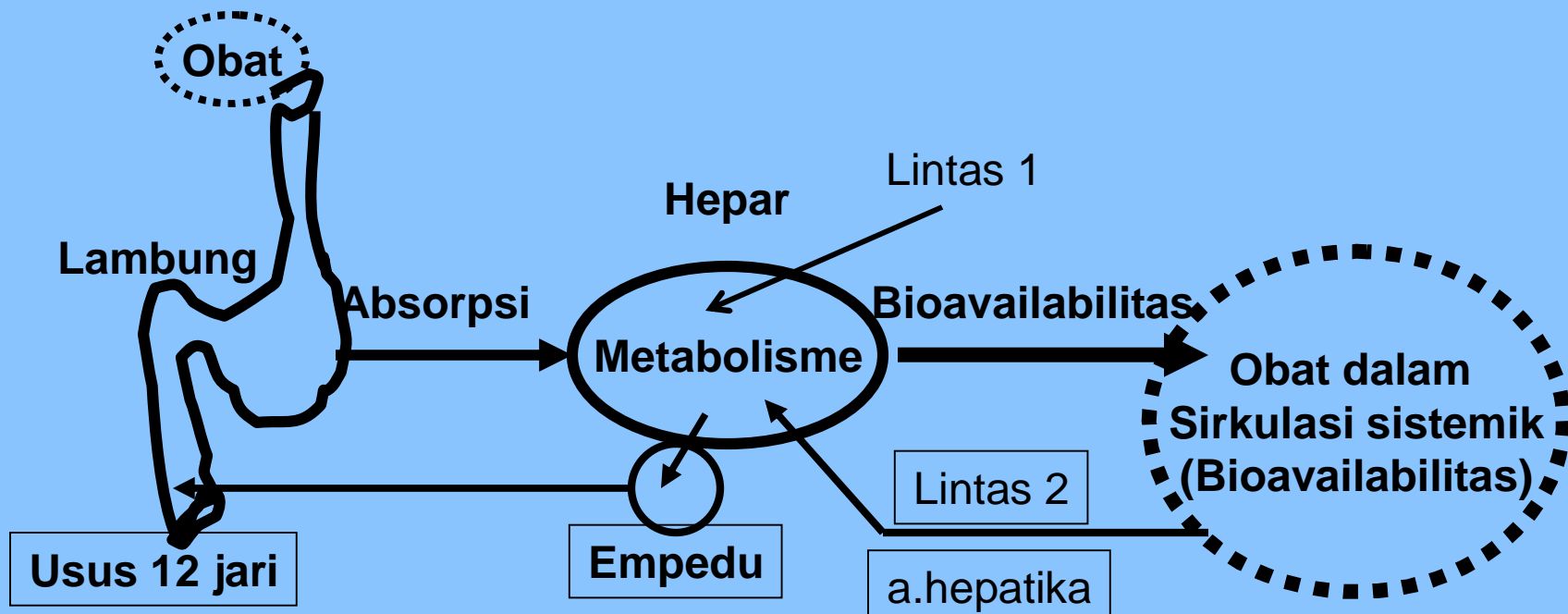
BIOAVAILABILITAS = KETERDAPATAN HAYATI

Proporsi ketersediaan obat aktif dalam sirkulasi sistemik

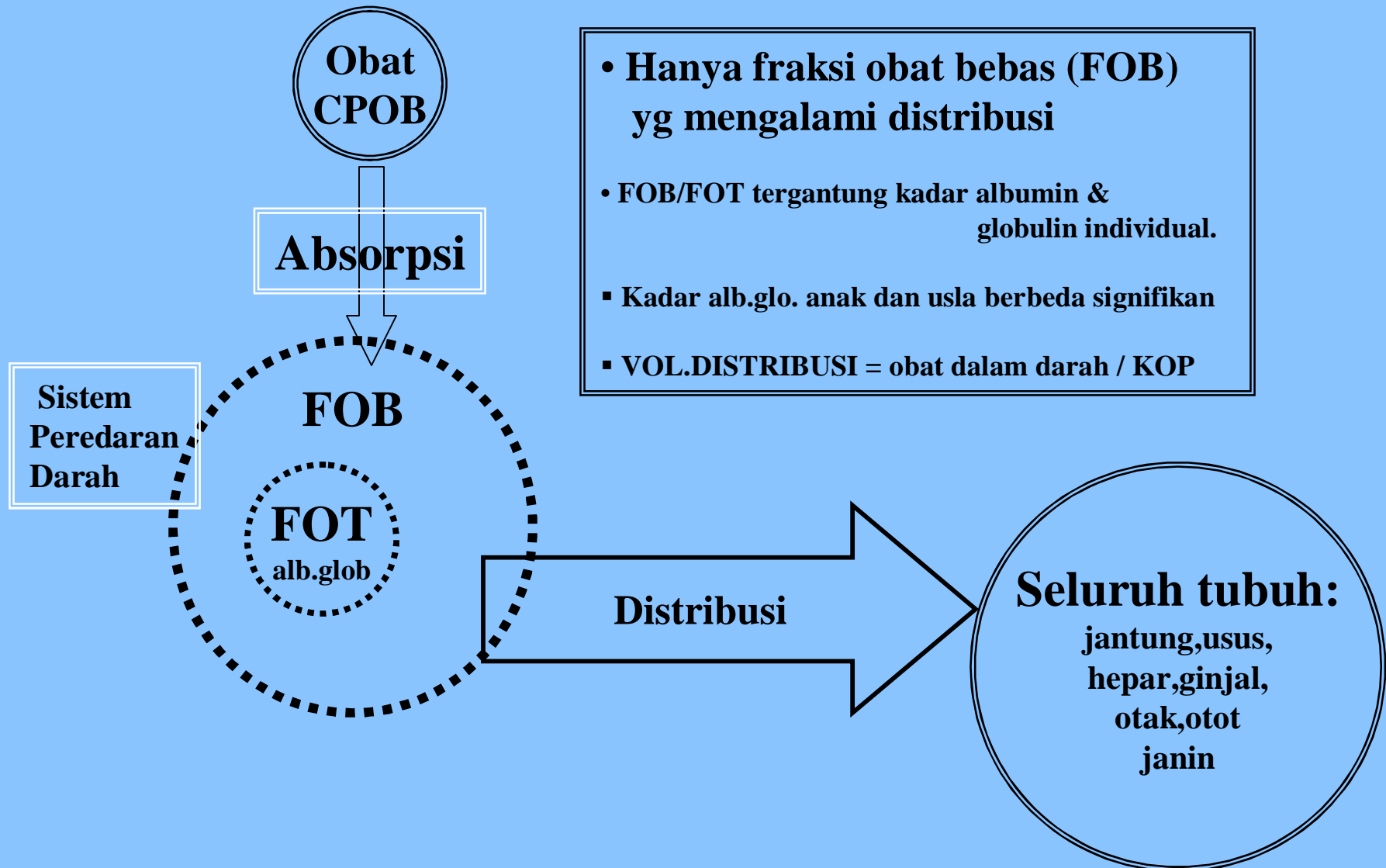
Faktor yg menentukan : Absorpsi & metabol.lintas 1

- 1 Sifat obat :stabilitas kimia obat , mis. Penisilin G tidak tahan asam,insulin
2. Formulasi obat : desintegrasi → dissolusi → Absorpsi (CPOB)

Faktor yg berpengaruh : isi perut ,obat dan penyakit



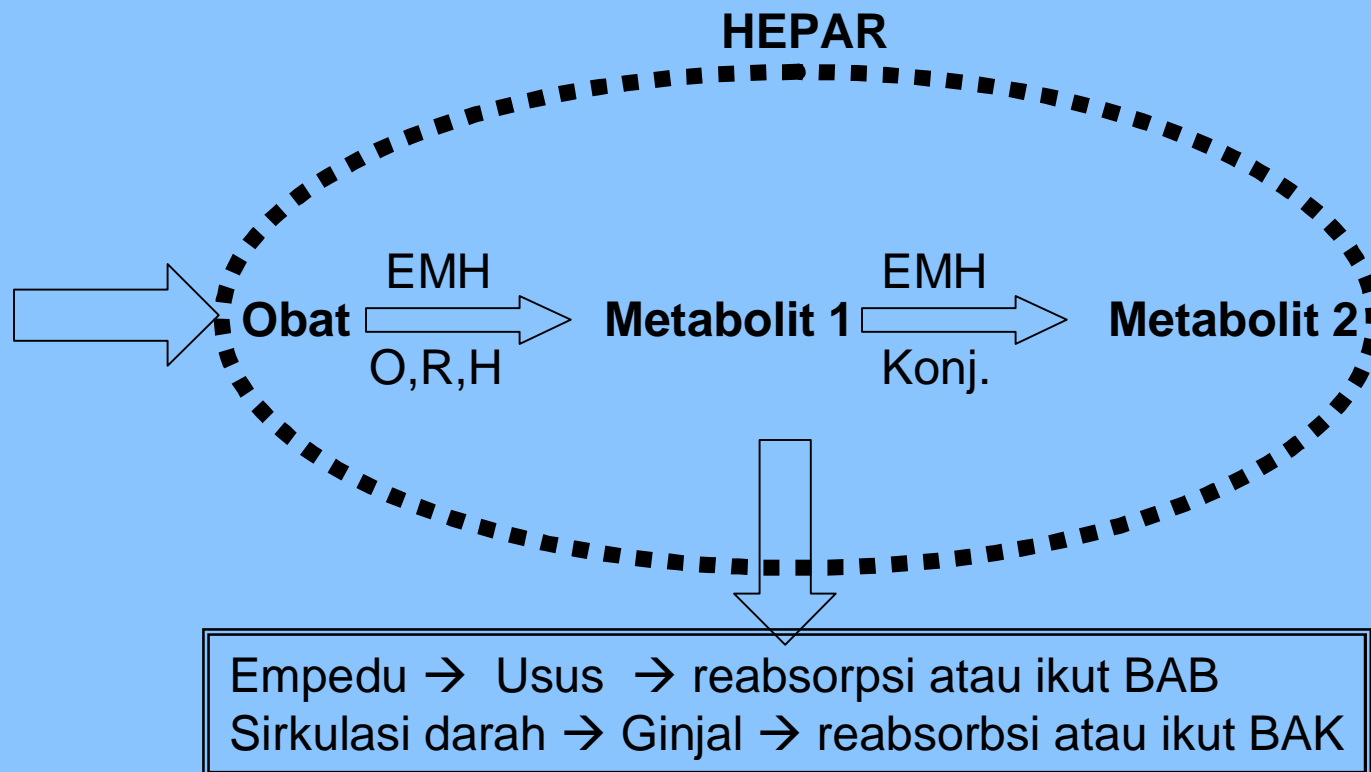
DISTRIBUSI : SIRKULASI DARAH



METABOLISME : HEPAR

Fase 1 = oksidasi, reduksi dan hidrolisis (O,R,H) → Metabolit 1 (M1)

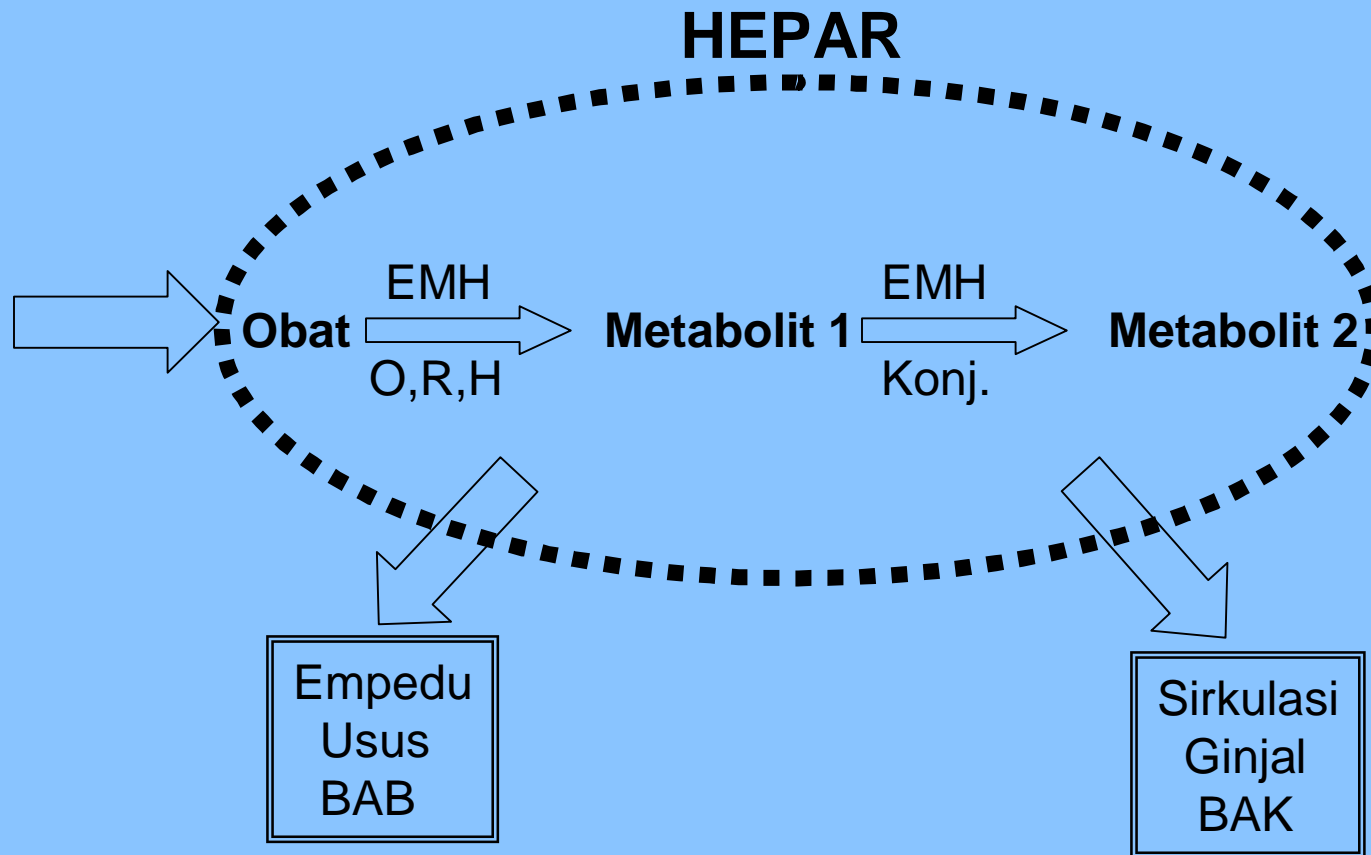
Fase 2 = konjugasi (glukuronat, sulfat, asetat atau asam-asam amino) → M2



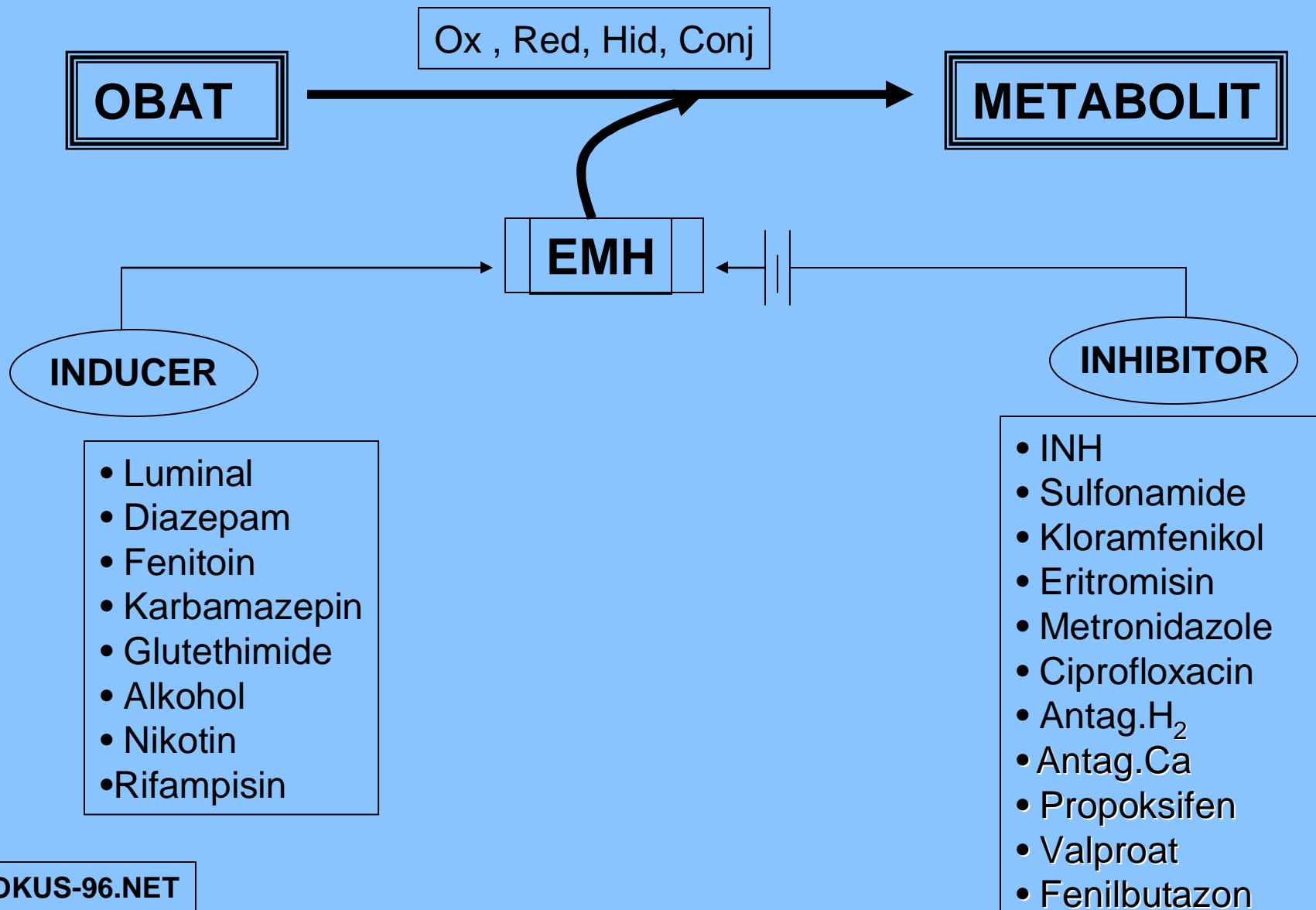
METABOLISME : HEPAR

Fase 1 = oksidasi, reduksi dan hidrolisis (O,R,H) → Metabolit 1 (M1)

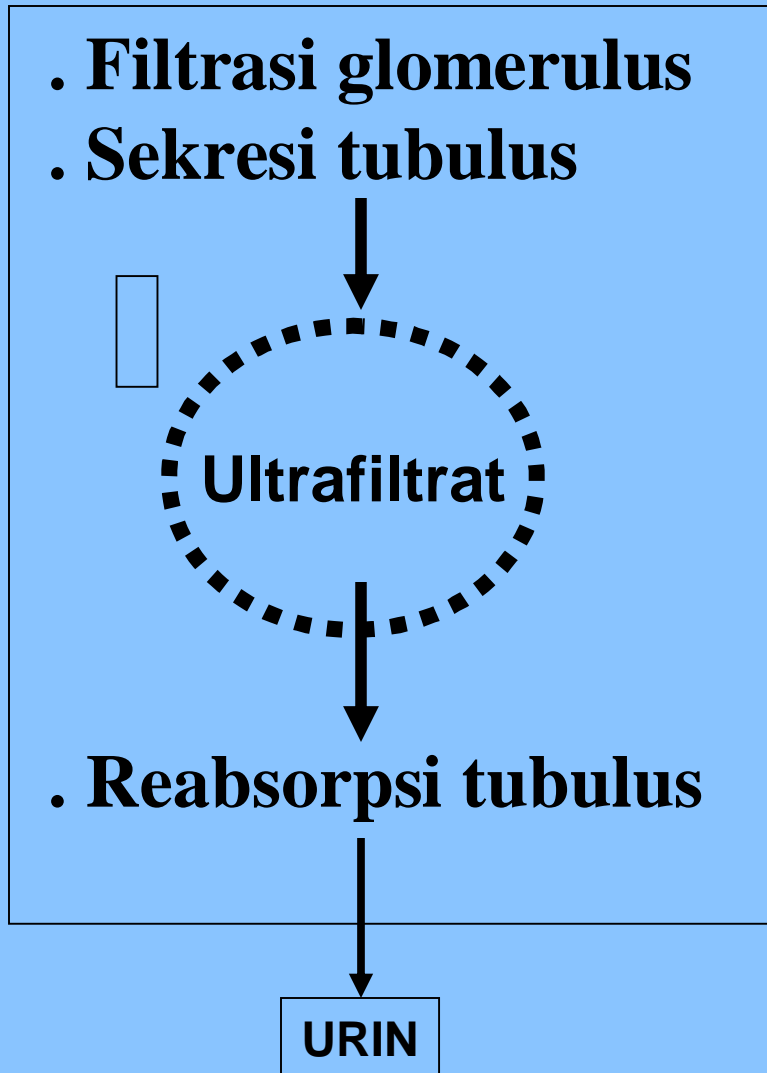
Fase 2 = konjugasi (glukuronat, sulfat, asetat atau asam-asam amino) → M2



EMH DALAM METABOLISME



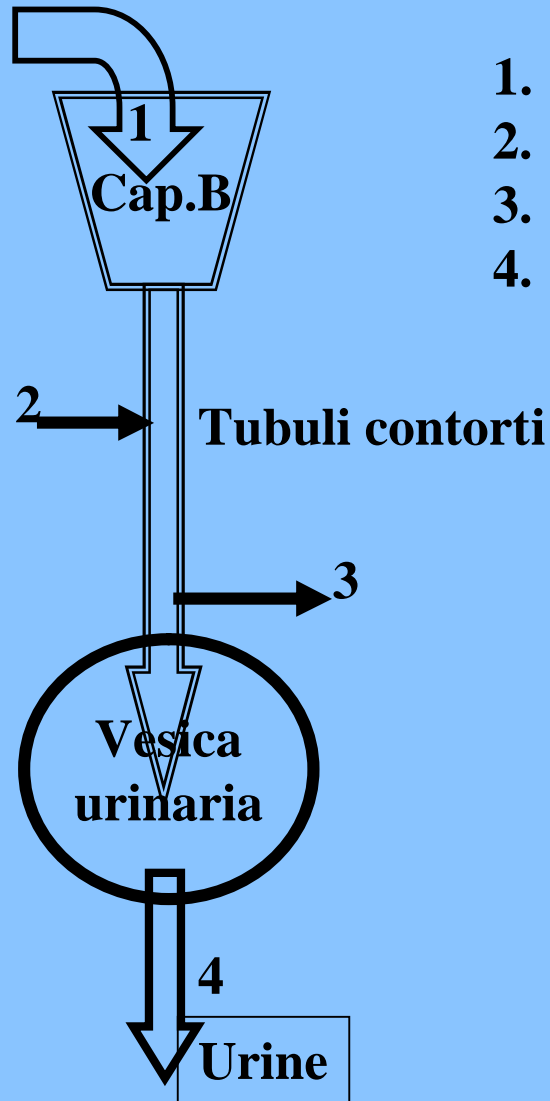
EXKRESI : GINJAL



First order kinetic (FOK)
bagian/waktu (normal)
Zero order kinetic (ZOK)
jumlah/wktu (patos)

Contoh:
FOK : 100-50-25-12,5-dst.
ZOK : 100- 90- 80- 70-dst.

EXKRESI : GINJAL



1. = filtrasi glomeruli
2. = sekresi (tubuli proksimalis)
3. = reabsorpsi (tubuli distalis)
4. = ekskresi

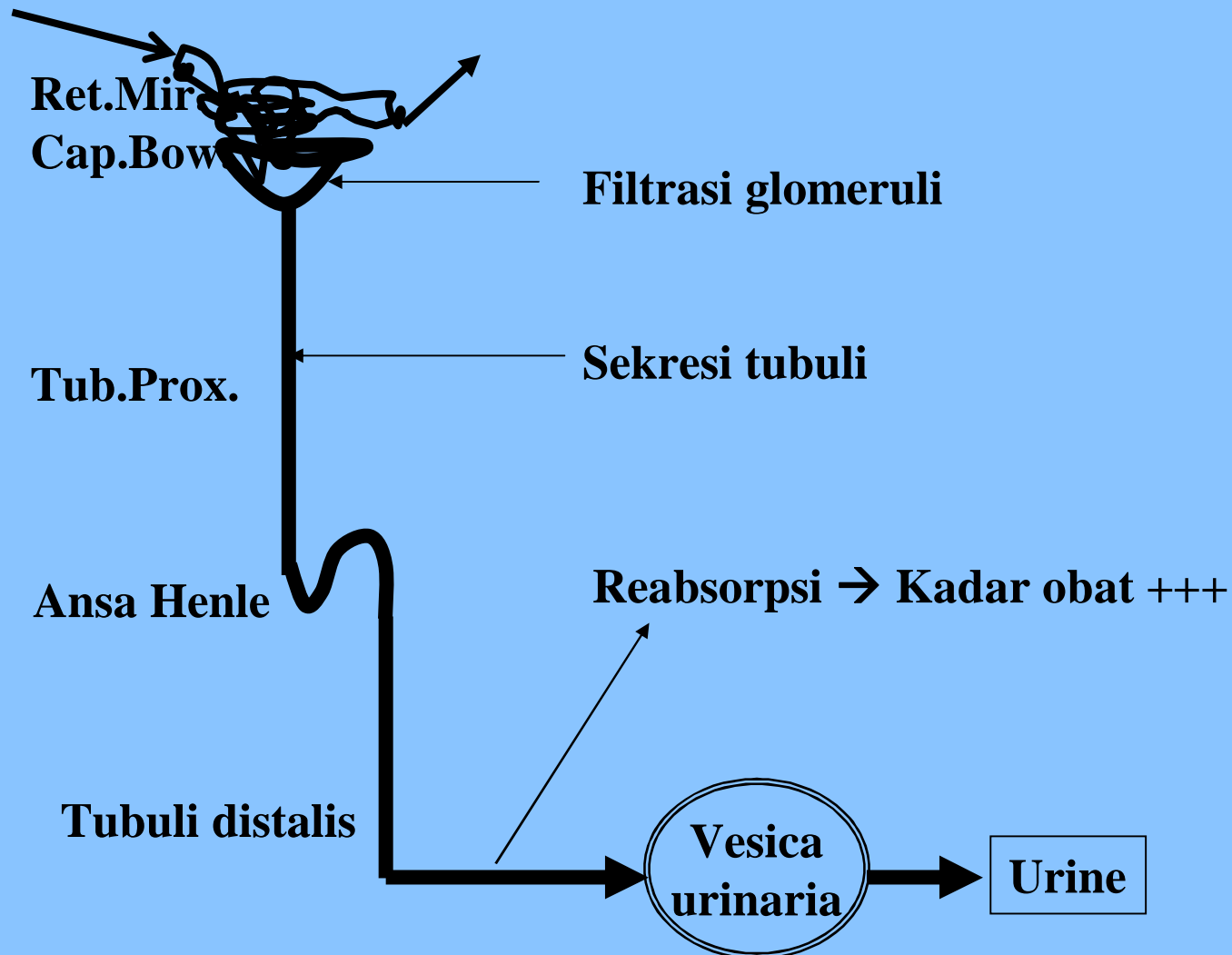
First order kinetic (normal)
bagian tertentu/waktu
Zero order kinetic (path.)
jumlah tertentu/waktu

Contoh:

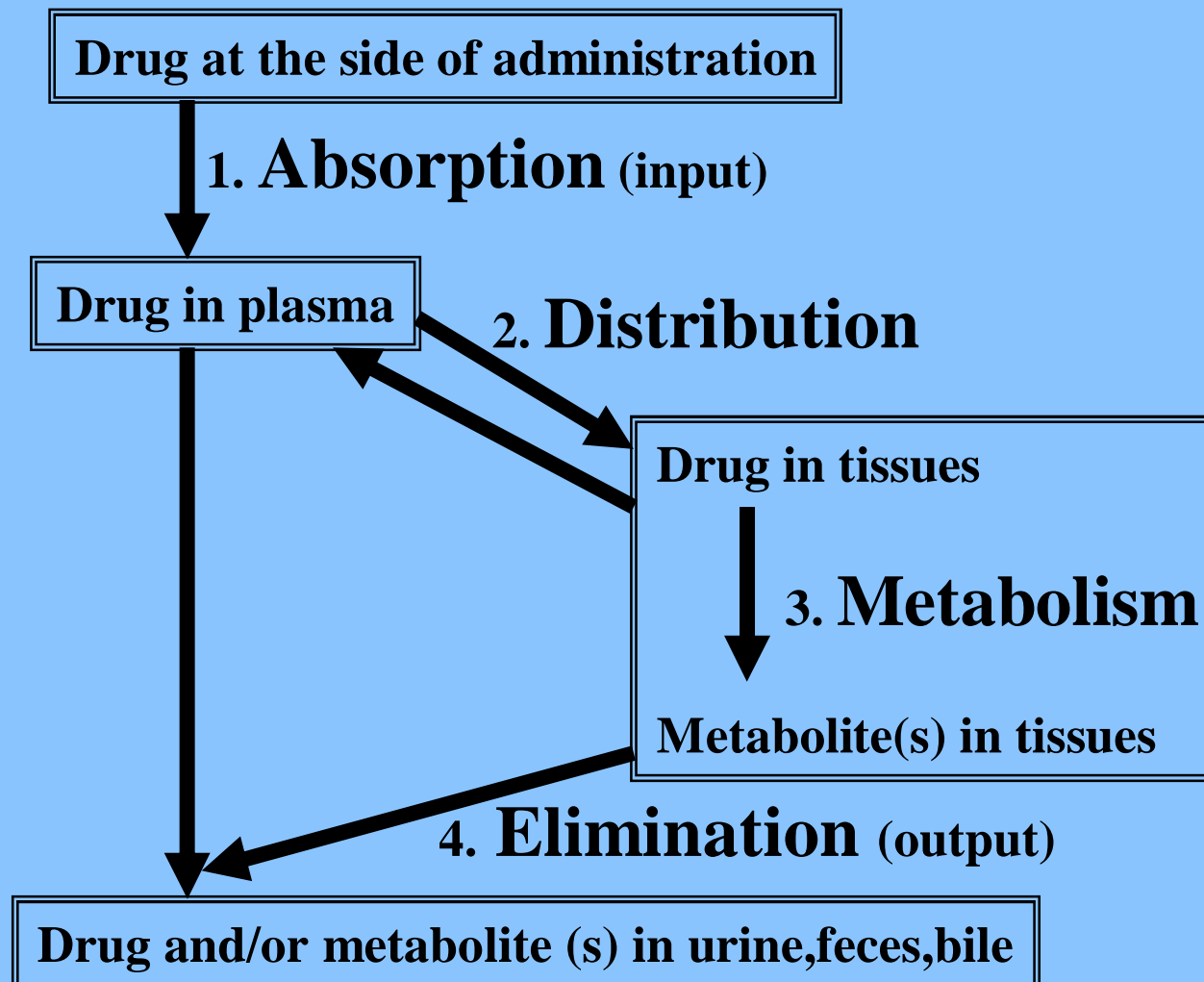
FOK : 100-50-25-12,5-dst.

ZOK : 100- 90- 80- 70-dst.

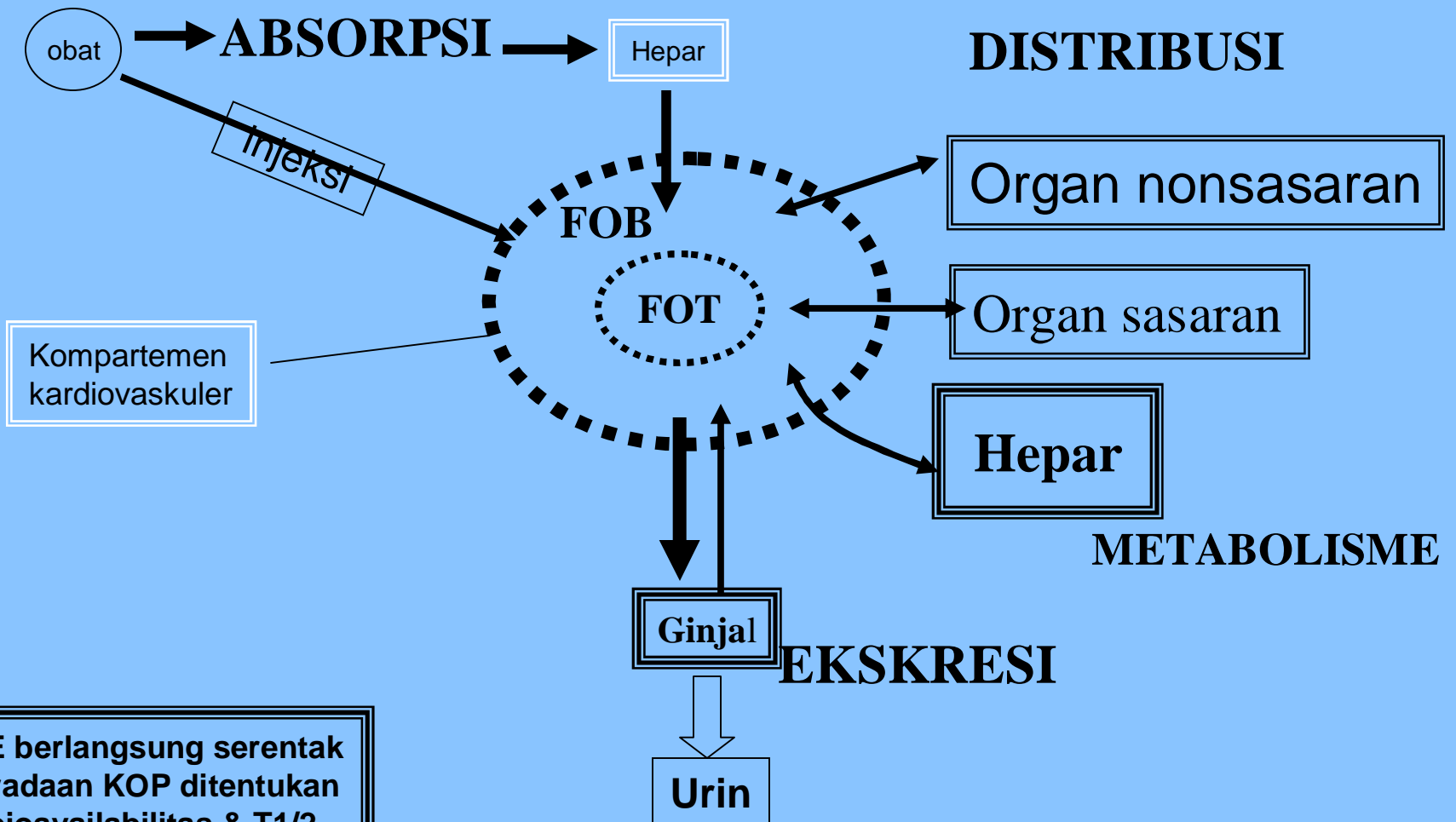
PETA KINETIK GINJAL



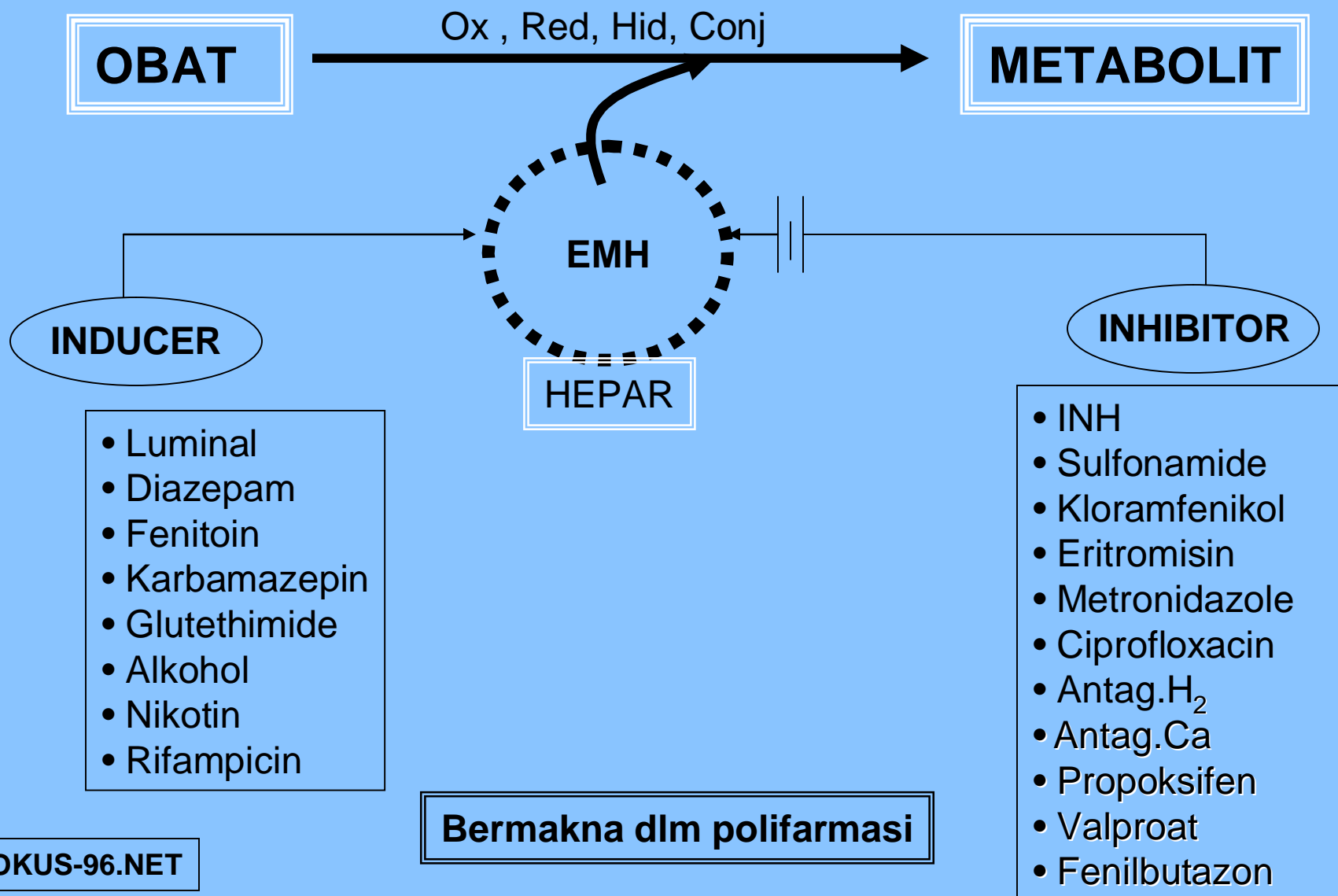
SKEMA FARMAKOKINETIKA



PROSES FARMAKOKINETIK



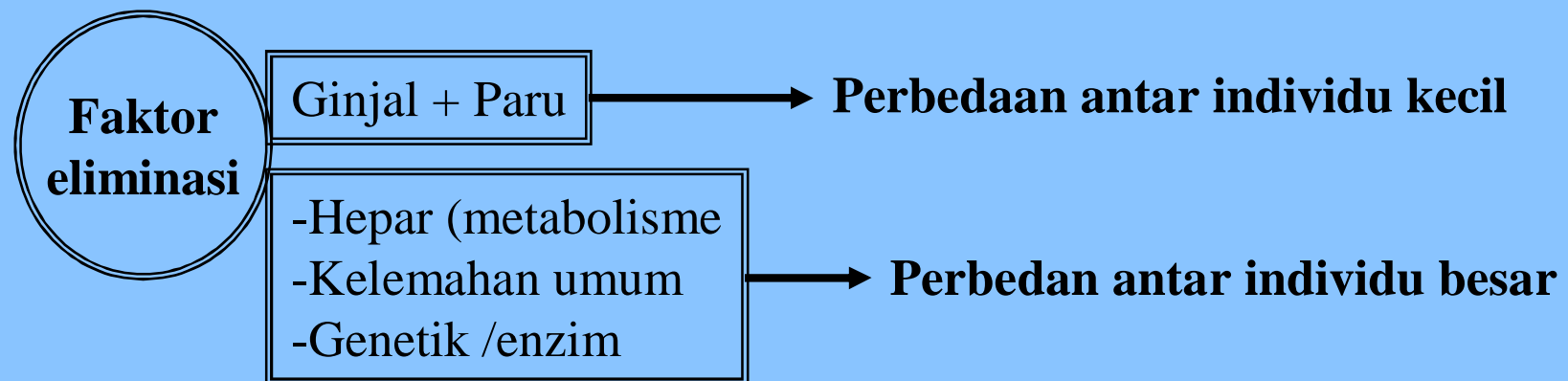
EMH DALAM METABOLISME



MASA BIOLOGI & WAKTU PARO

Masa biologi = durasi keberadaan obat didalam tubuh (sistem biologi)

Waktu paro = waktu yg diperlukan oleh sistem eliminasi sehingga kadar obat didalam darah tinggal separonya



BIOAVAILABILITAS-KOP-T1/2

Bioavailabilitas → tergantung absopsi dan metabolisme lintas 1

KOP → tergantung bioavailabilitas, besar eliminasi & waktu

Hubungan KOP dg efek = farmakodinamik

Penaikan KOP → tergantung dosis/frekwensi dan proses absorpsi

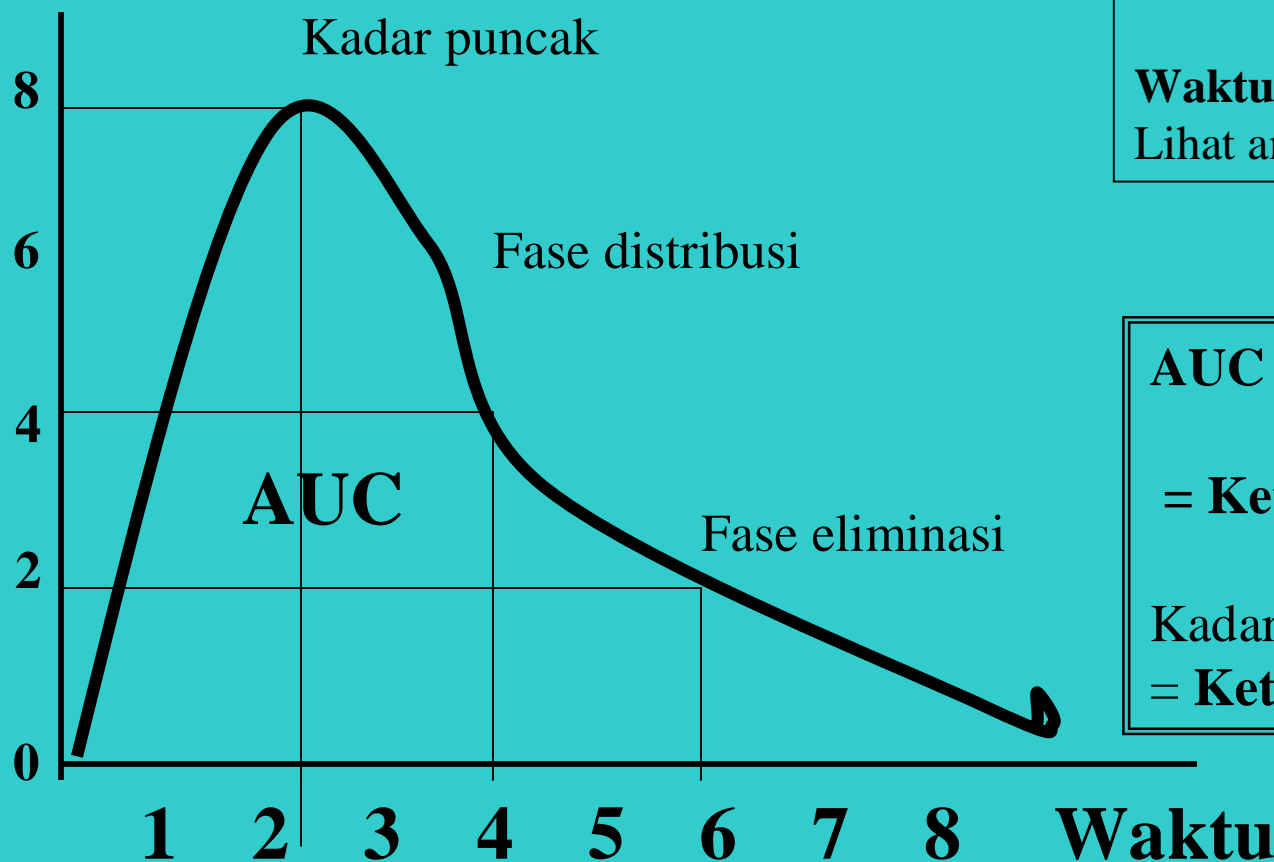
Penurunan KOP → tergantung proses eliminasi atau T1/2

Kadar tunak (SSC) dicapai dalam waktu 4 X T1/2

T1/2 = waktu yg diperlukan oleh proses eliminasi sehingga KOP tinggal menjadi separonya (4mcg → 2 → 1 → 0,5 → 0,125 dst. = 0,693 VD/Cl. Apa bedanya T1/2 pada FOK dg ZOK

PROFIL KINETIK SATU DOSIS

KOP



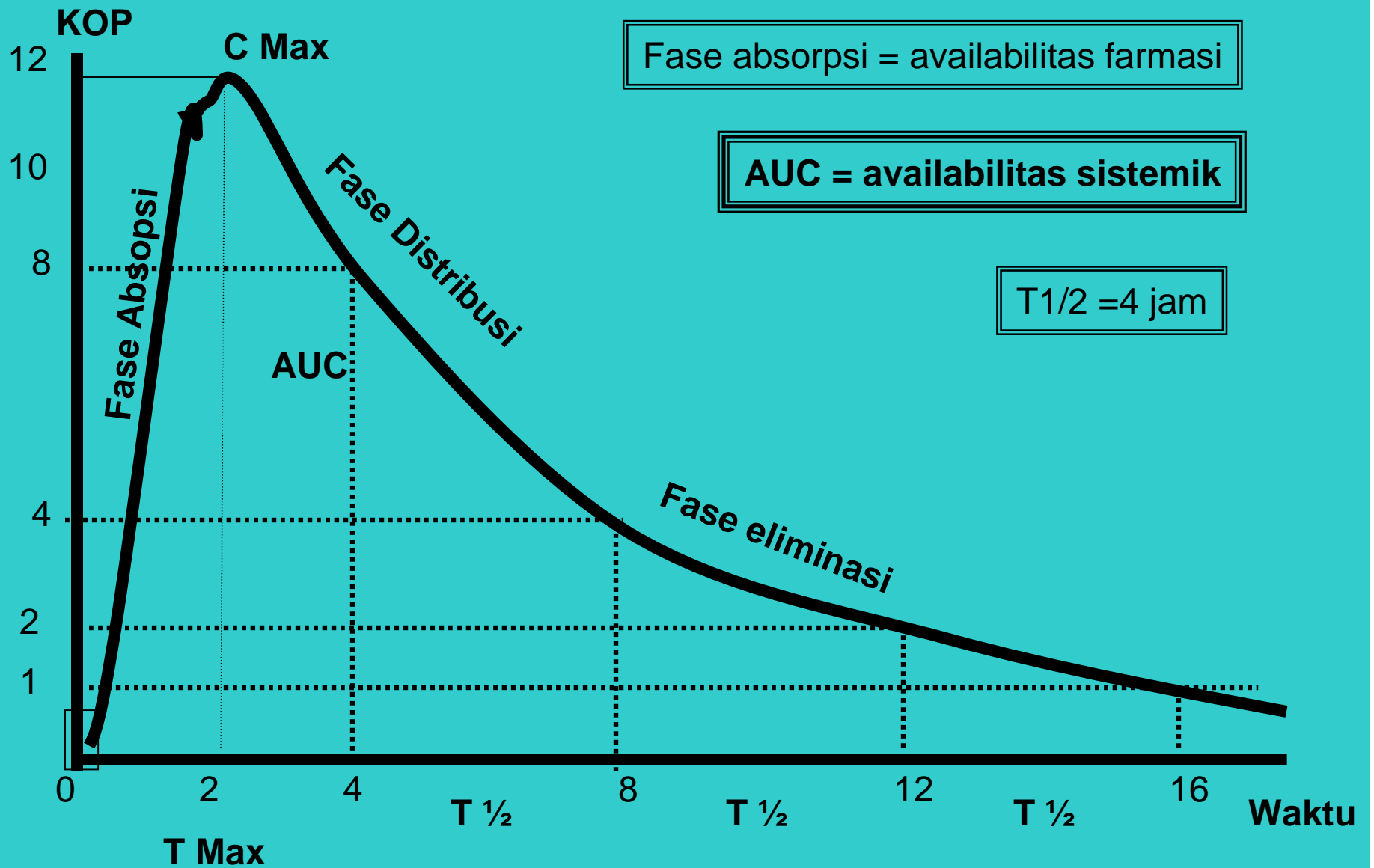
Kadar puncak = 8
Waktu kadar puncak = 2

Waktu paro ($t_{1/2}$) = 2
Lihat angka 8 ke 4 atau 4 ke 2

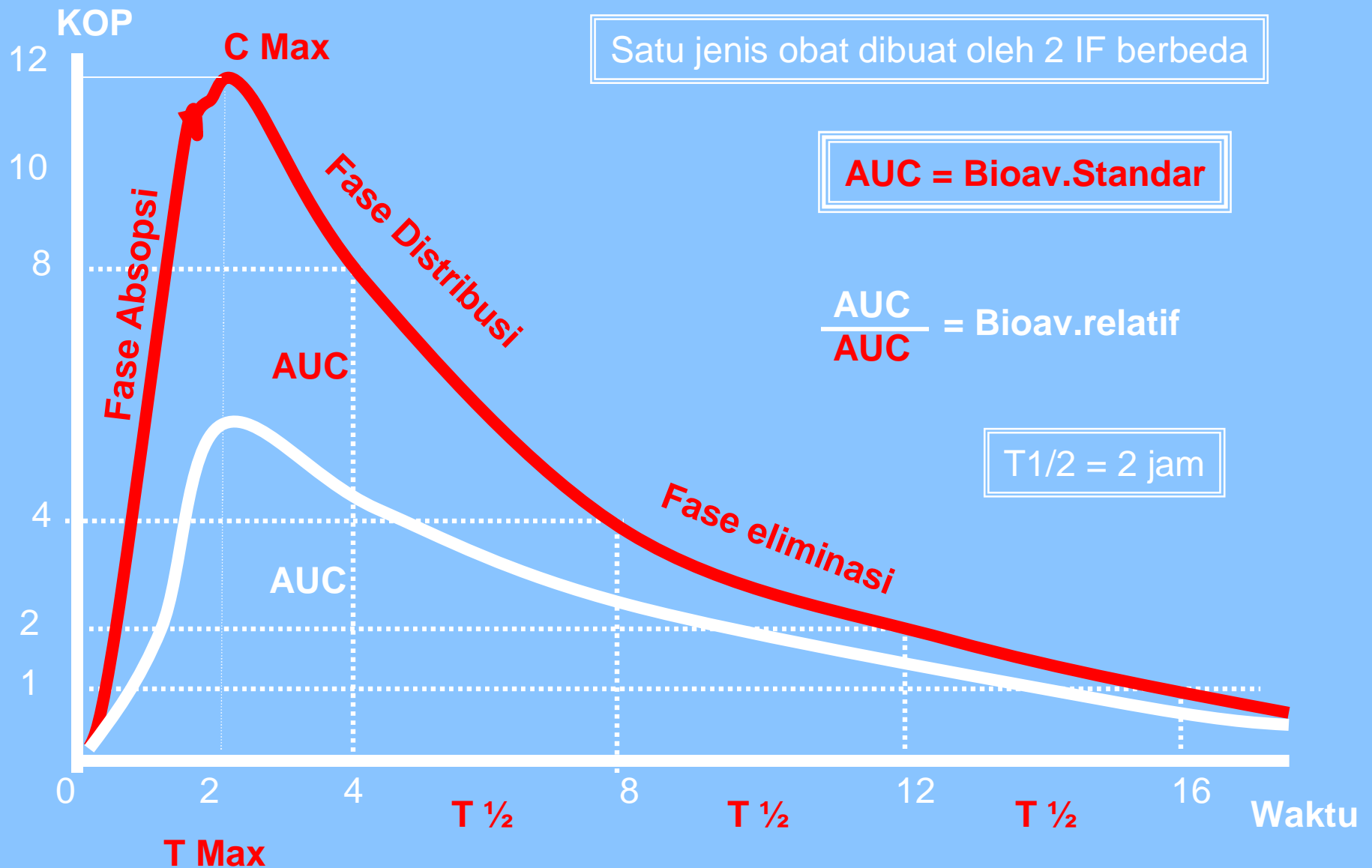
AUC = Area under curve
→ **bioavailabilitas**
= **Keterdapatatan sistemik**

Kadar Puncak-Waktu →
= **Keterdapatatan farmasetik**

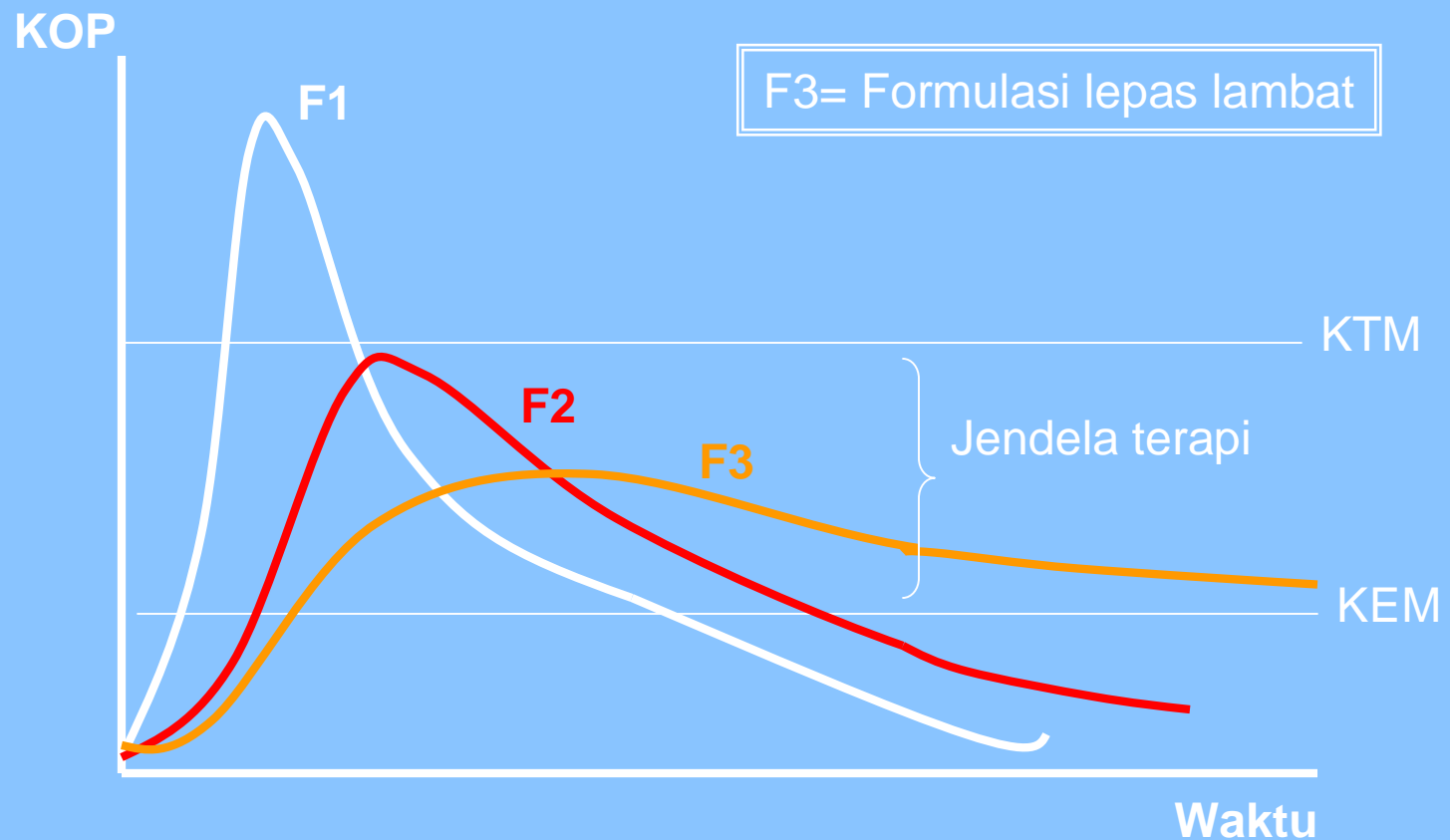
PROFIL KINETIK DOSIS TUNGGAL



PROFIL KINETIK DOSIS TUNGGAL

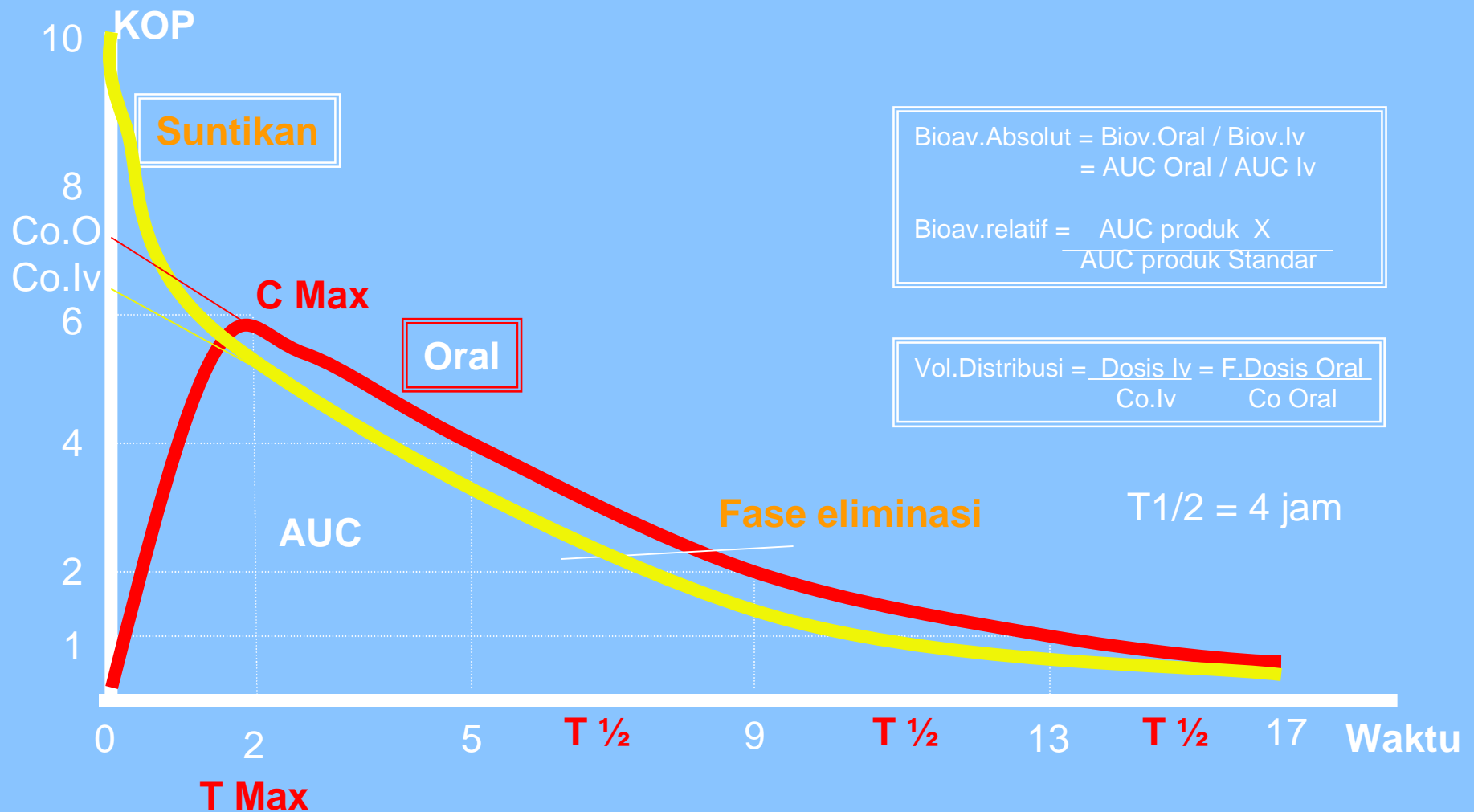


PROFIL KINETIK SATU JENIS OBAT DG TIGA MACAM FORMULASI

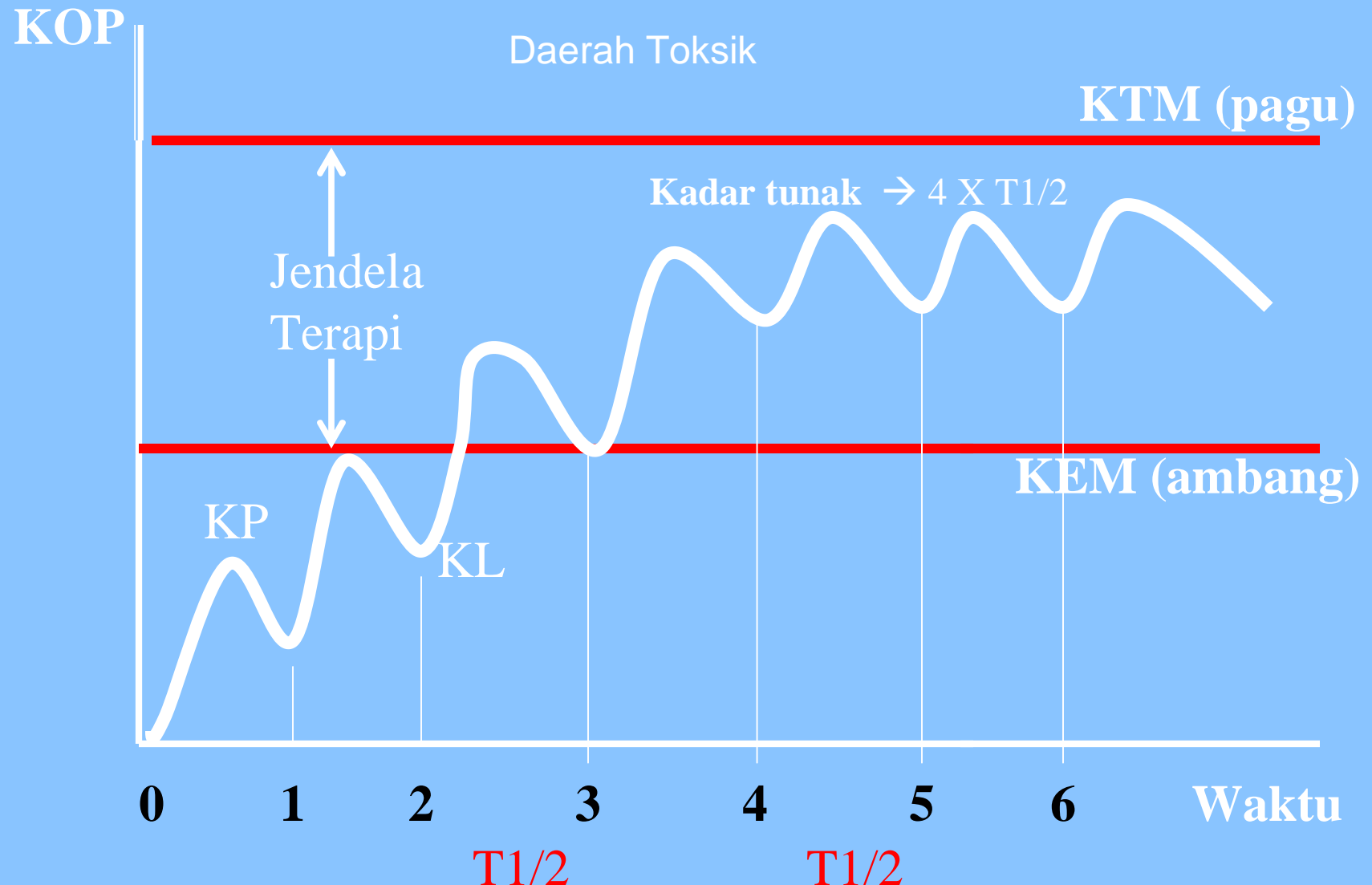


Availabilitas Farmasi : $F1 > F2 > F3$ (fase absorpsi F1 cepat; F3 lambat)
Availabilitas sistemik F1, F2 dan F3 sama

KOMPARASI KINETIK DOSIS TUNGGAL ORAL & PARENTRAL

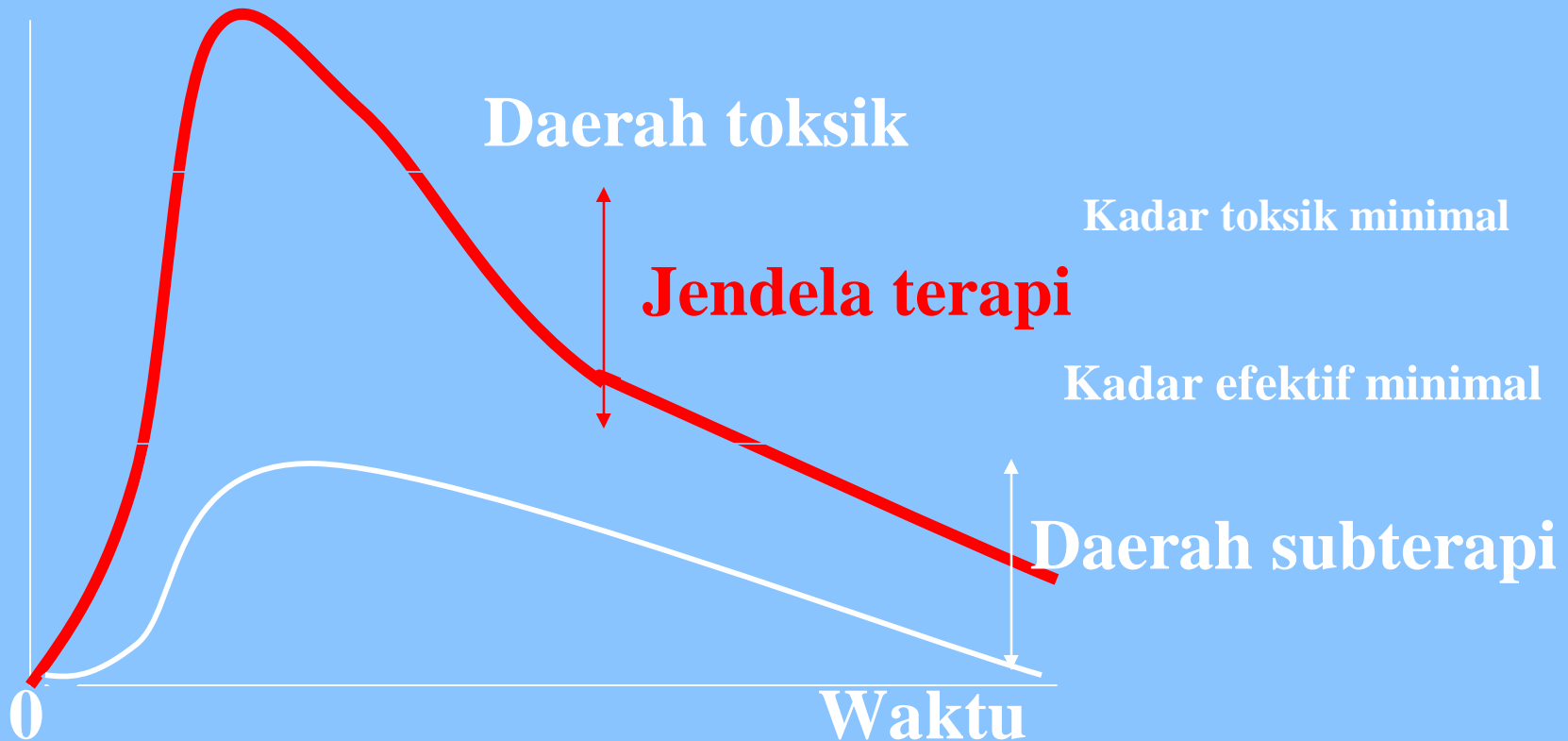


PROFIL KINETIK DOSIS BERULANG

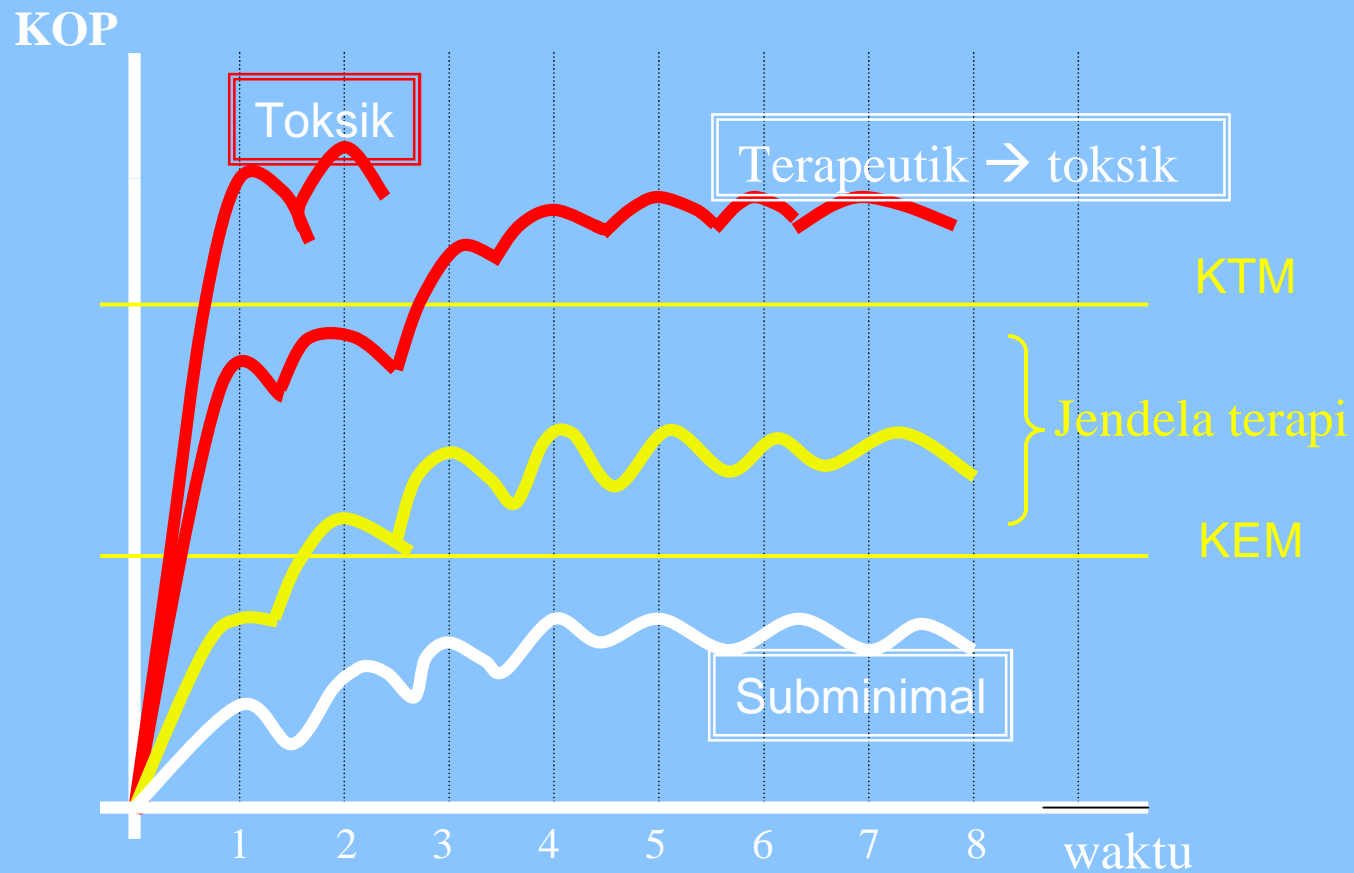


PROFIL KINETIK BERBAGAI DOSIS TUNGGAL

Kadar



KURVA BERBAGAI DOSIS TUNGGAL PEMBERIAN BERULANG

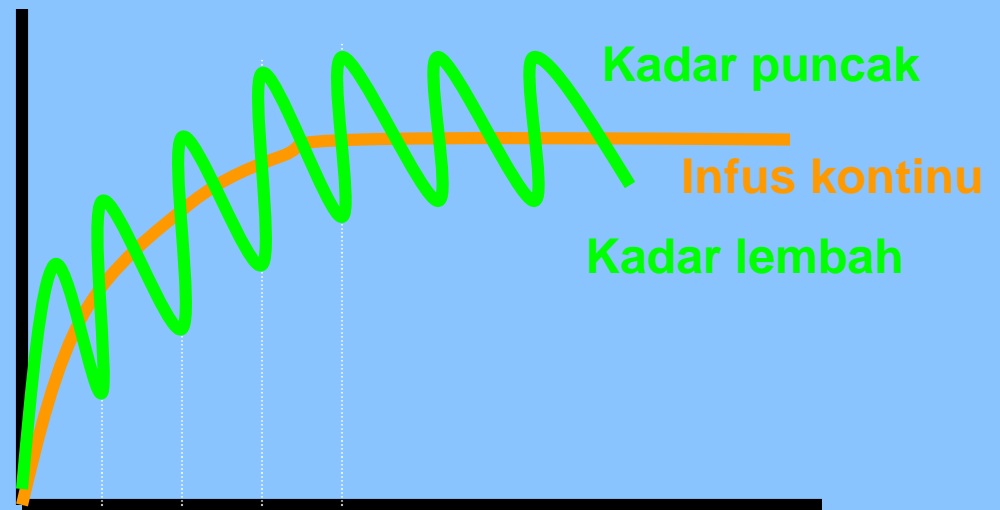


PEMBERIAN DOSIS BERULANG



INTRAVENA

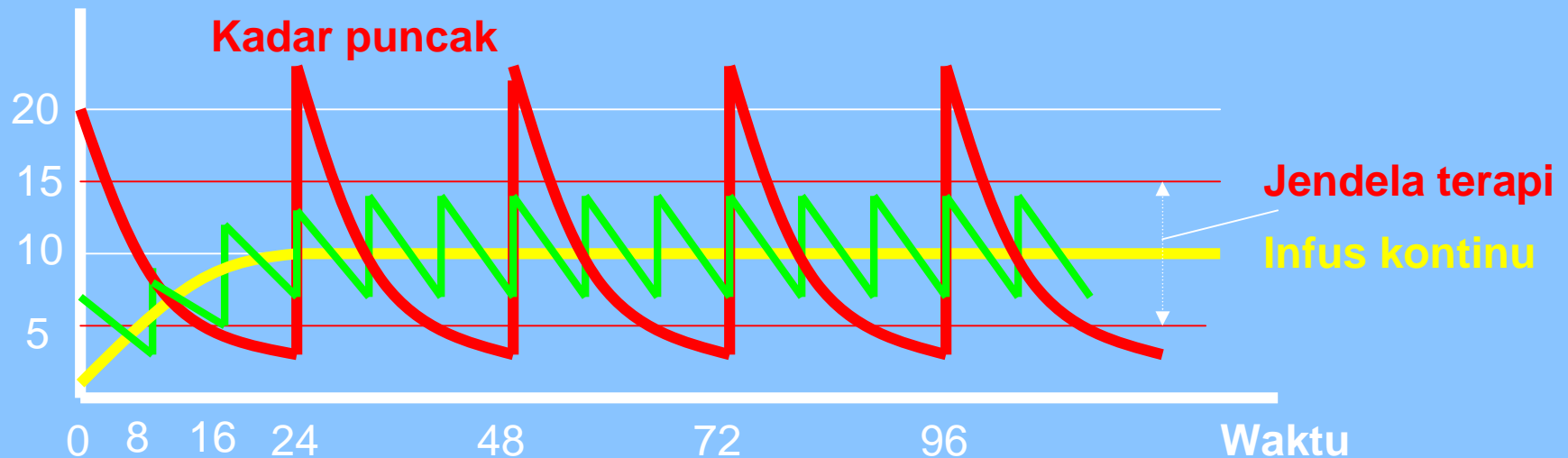
Kadar Tunak = SSC
 $SSC = 4 \times t_{1/2}$



ORAL

TEOFILIN : INTERVAL DOSIS

KOP



Target KOP = 10 Mg/L

Besaran Dosis per jam

Interval dosis 8 jam

Interval dosis 24 jam

Klirens = 2,8 L / jam

= Klirens x Target KOP (injeksi)

= 10 x 2,8 = 28 Mg / jam / 70 Kg

= $\frac{28}{0,96} \times 8 = 212$ Mg (Bioav = 0,96) per oral

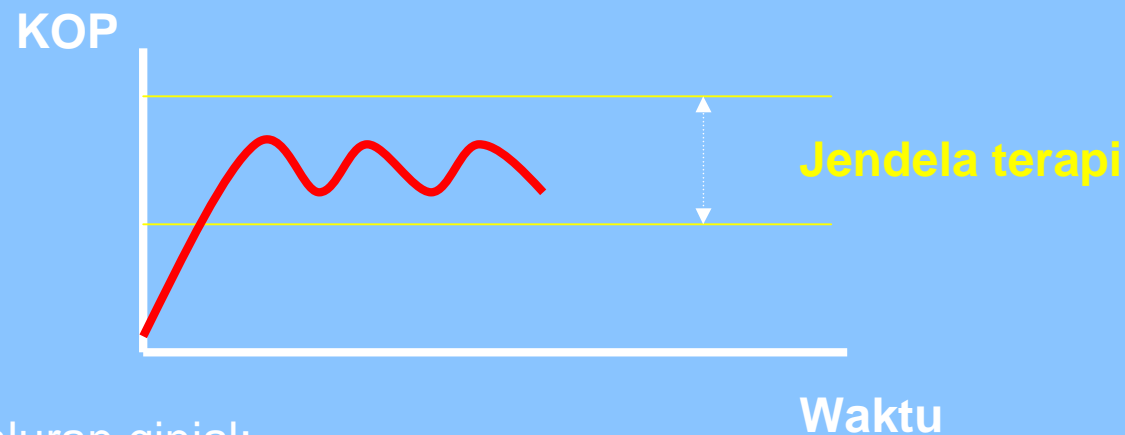
0,96

= $\frac{28}{0,96} \times 24 = 672$ mg (per oral)

0,96

LOADING DOSE = LD

LD = Mencapai kadar tunak segera



Infeksi saluran ginjal:

Pak Kromo masuk rumah sakit

Kliren = 80 ml / menit

Berapa LD? Berapa MD / 6 jam? Bila target KOP = 4 Mg/L

AB = Tobramycin

Vd = 40L → 50 L

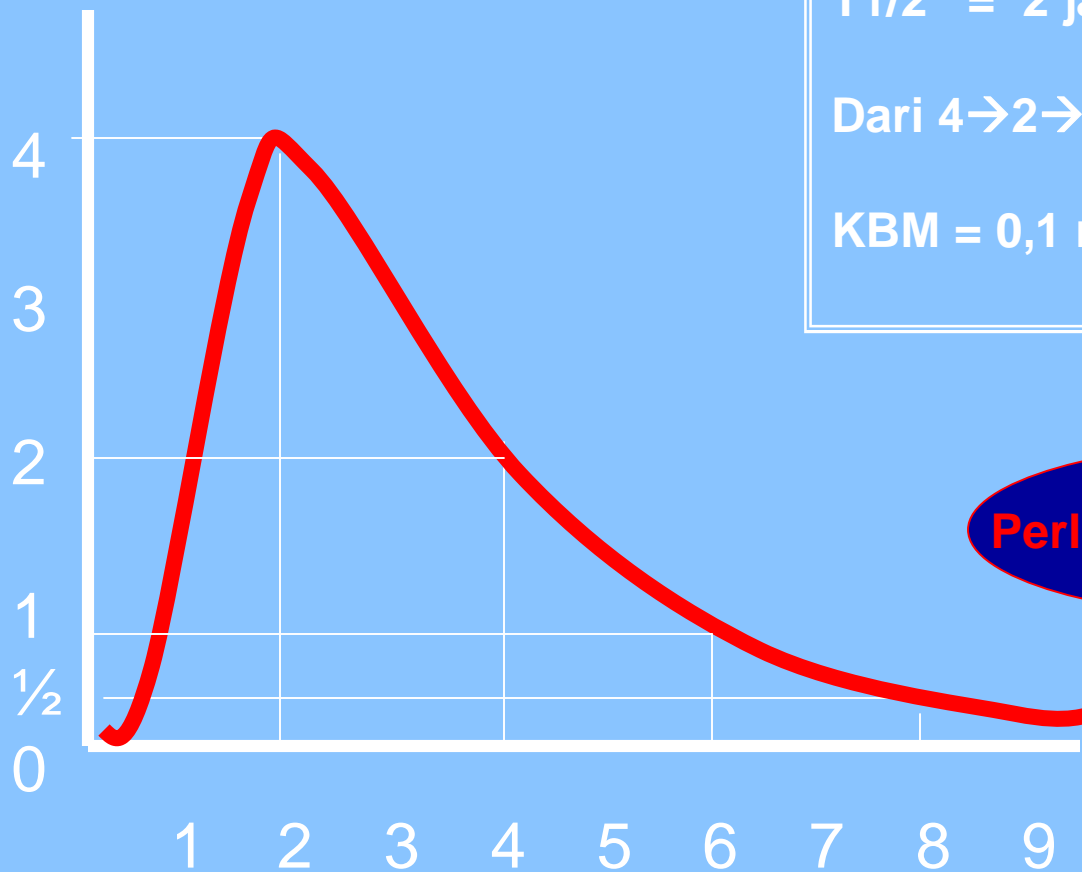
LD = 40L x 4 Mg/L = 160 Mg → 50 X 4 Mg/L = 200 Mg.

Obat keluar = 0,08 x 4L/ menit

Jdi MD = 6 x 60 x 0,08 x 4 = 112,5 Mg

PROFIL KINETIK AMOXIL 250

Kadar



$C_{max} = 4 \text{ mg/l}$
 $T_{1/2} = 2 \text{ jam}$

Dari $4 \rightarrow 2 \rightarrow 1 \rightarrow 0,5 \rightarrow 0,25 = 8 \text{ jam}$

KBM = 0,1 mg

NB: **PAE ?**

Perluakah dosis 500 mg ?

Waktu

SUMBER PEMBELAJARAN

Hands-out

KULIAH

Basic & Clinical Pharmacology
Betram Katzung
Edisi ke 8 Th.2001

Clinical Pharmacology and Drug Therapy
DG Graham –Smith, JK Aronson
Edisi ke 3 Th.2003

FARMAKOKINETIK LANSIA

Komposisi tubuh : - lemak lebih banyak (relatif)
- berat badan rendah

Sistem homeostatik : melemah ,hati-hati pada :obat antagonis otonom,
Obat dg indek terapi rendah dan berpotensi tinggi.

ABSORPSI : perubahan tidak signifikan

DISTRIBUSI : kadar albumin turun → FOT turun → Vol.distribusi +++
→ t_{1/2} ???

METABOLISME : aktifitas EMH mrnurun → t_{1/2} ???

EXKRESI : faal ginjal turun → t_{1/2} ???

Catatan: - Drugs compliance menurun

- Pemberian obat dg dosis "titrasi"

- Sering ditemukan Lansia yg sakit-sakitan dg banyak obat;
semua obat dihentikan → keadaan menjadi baik.

ADRENALIN = AGONIS ALFA & BETA

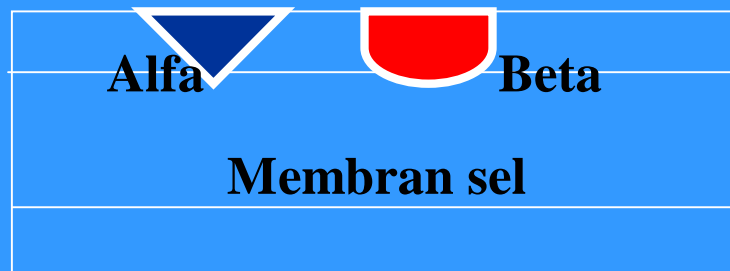
Adrenalin (agonis Alfa & Beta))



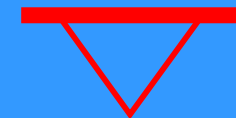
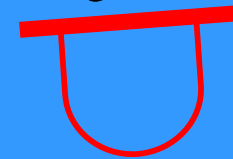
Alfa



Beta



Propranolol
(antagonis Beta)



Prazosin
(antagonis Alfa)

Dosis kecil : dominasi rangsang R beta → vasodilatasi

Dosis besar: „ „ R alfa → vasokonstriksi

R beta 1 : inotropik & kronotropik jantung → COP naik
R „ 2 : bronkodilator kuat , menghilangkan dyspnea
Adrenalin → life-saving anaphylactic shock

RESEPTOR ADRENERGIK

Alfa 1

- Vasoconstriction
- Increased peripheral resistance
- Increased blood pressure
- Mydriasis
- Increased closure of internal sphincter of the bladder

Alfa 2

- Inhibition of norepinephrine release
- Inhibition of insulin release

Beta 1

- Tachycardia
- Increased lipolysis
- Increased myocardial contractility

Beta 2

- Vasodilatation
- Decreased peripheral resistance
- Bronchodilatation
- Increased muscle & liver glycogenolysis
- Increased release of glucagon
- Relaxed uterine smooth muscle

**Pada waktu kuliah saraf otonom
Carilah agonis dan antagonis masing-masing reseptor**

EFEK SAMPING OBAT

ESO = Efek yg timbul bersama efek terapi pada pemberian dosis lasim yg tidak diinginkan (merugikan).

Tipe A : ESO yg bersifat Farmakologik (side effect).

Sebab : - dosis/KOP/"frekwensi" yg terlalu besar (Farkin)

- kepekaan organ sasaran obat meningkat (Fardin)

ESO ini dapat dikendalikan dg menurunkan dosis/"frekwensi"

Tipe B : ESO Nonfarmakologik (adverse effect)

- Immunologik → Inflamatorik

- Idiosinkrasi - Metareaksi ; efek yg timbul lain samasekali

→ paradoksal. Penyebab kelainan genetik.

ESO ini tidak dapat dikendalikan

Catatan : Perhatian khusus pada kehamilan,Lansia dan Balita.

MEKANISME ESO

- ❖ Farmakologis :
 - Fardin : kepekaan
 - Farkin : KOP +↑ } Sol → POSR
- ❖ Immunologis : Sol → stop obat + Adr & Steroid
- ❖ Idiosinkrasi : Sol → stop + ?
- ❖ Keseimbangan Mikroflora : AB, sol, POSR

EPI DEMI OLOGI ESO

- ❖ 6 % pasien RS masuk karena ESO
- ❖ 10 – 20 % pasien RS tertimpa ESO
- ❖ 4,3 % pasien komunitas terkait ESO
- ❖ → 2,5 % pasien RS mati karena ESO
- ❖ 76.000 mati per tahun karena ESO (Amerika)
- ❖ \$ 4 milyar biaya RS/th karena ESO hanya untuk kamar

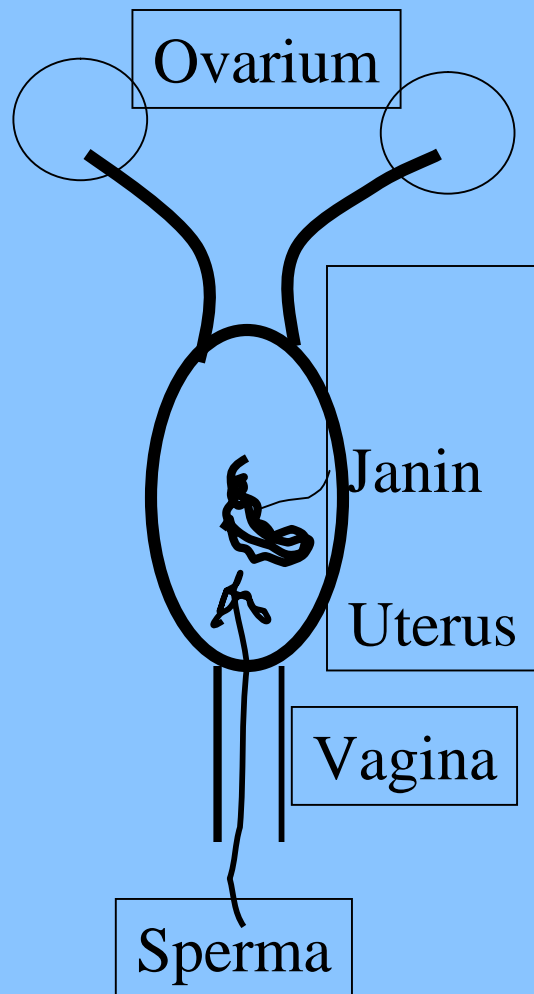
MANIFESTASI ESO

- “Menyerupai semua Penyakit” : **akut / kronis**
- “Menimpa semua Organ & Sistem” : **berat & serius**
 - Kulit → jeroan : gatal, melepuh, mulas, muntah
 - Otak : kesadaran, keseimbangan motorik → **lumpuh**
psikis afektif : ilusi, halusinasi → **psikosis**
 - Pernafasan : batuk – sesak, rasa flu → **tercekik**
 - Kardiovaskuler : palpitasi, tensi↓, tensi↑ → **stroke**
 - Kehamilan : **ancaman ESO bagi janin**

PREDISPOSISI ESO

- Usia lanjut : + Polifarmasi
- Penyakit berat : + Dosis tinggi
- Penyakit khusus : - Kardiovaskuler
 - Saluran pernafasan
 - Hepar, ginjal, saraf dll
- Kehamilan : tergantung umur
- Kelainan struktur : Faring, prostat dll

ANCAMAN ESO PADA JANIN



→H15 : Blastogenes → gugur
(konsepsi/nidasi)

→H56 : Embryogenesis →gugur /
cacad

→HPartus : Pertumbuhan janin →
gugur/cacad/kerdil

Bayi lahir + Obat → keracunan

INTERAKSI OBAT (IAO)

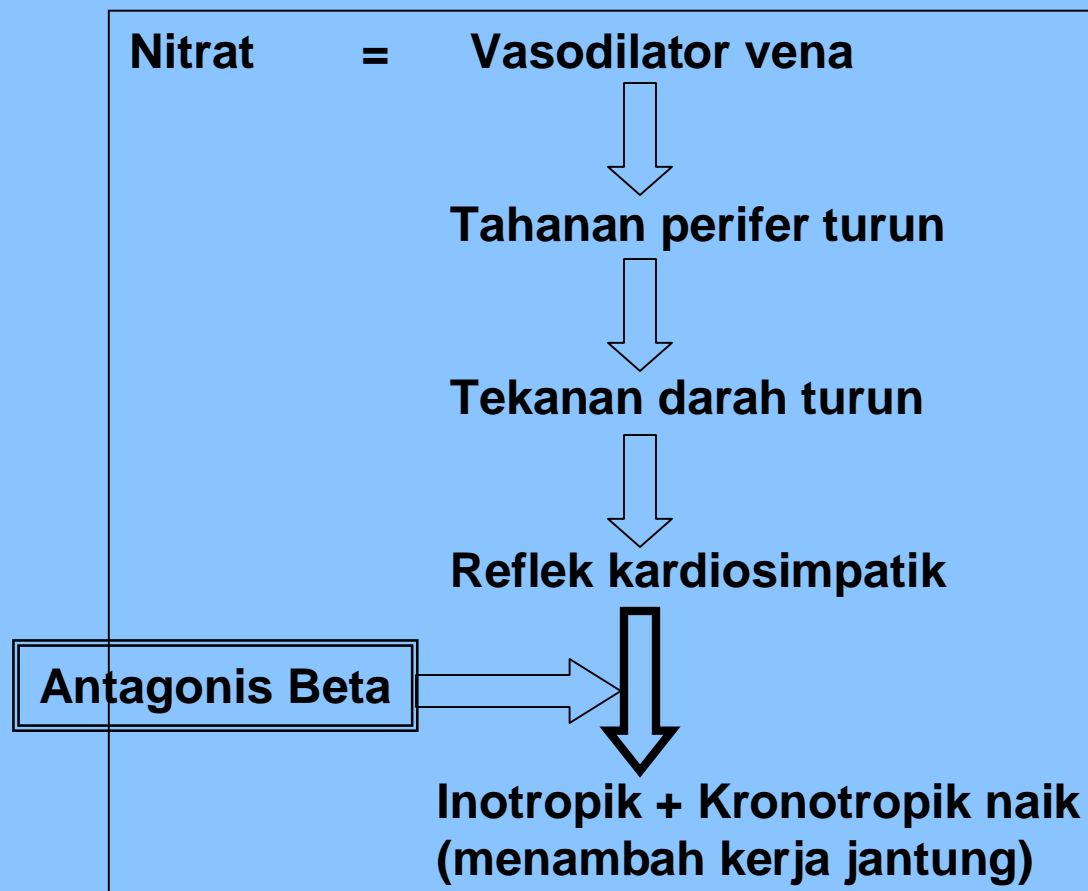
- Efek suatu obat merubah efek obat lain atau saling mempengaruhi
- Perubah = presipitat dan yg dirobah = objek
mis. Amiodarone → warfarin ,efek +++
Carbamazepine → warfarin, efek turun

Saling mempengaruhi : phenytoin ↔ phenobarbital

- Level kejadian : - farmasi
 - farmakokinetik
 - farmakodinamik
 - fisiologis

IAO FISIOLOGIS → ANGINA P

Nitrat + Antagonis Beta



PRESIPITAT – OBJEK IAO

PRESIPITAT

- FOT / FOB tinggi mis. Aspirin ,fenilbutazon, fenitoin, valproat
- Mempengaruhi metabolisme : meningkatkan/menurunkan
- Mempengaruhi fungsi ginjal mis. diuretik dan probenecid

OBJEK

- Obat yg berpotensi tinggi (kurve dosis-efek yg curam)
- Obat yg mempunyai indeks terapi kecil → mudah terjadi efek toksik atau kehilangan efek mis. Aminoglikosid, antikoagulan, antikonvulsi, antihipertensi, glikosid jantung, obat sitotoksik, immunosupresan, obat kontrasepsi dan obat-obat SSP.

RESIKO ESO PADA IAO

IAO pada umumnya menyulitkan / meningkatkan resiko ESO;
ada yg menguntungkan mis. :- antihipertensi + diuretik
- antiangina + antagonis beta

ESO meningkat pada :

- usia lanjut
- Tingkat morbiditas tinggi
- Gangguan hepar, ginjal dan jantung
- Polifarmasi irasional
- Banyak dokter → banyak obat

INTERAKSI OBAT (IAO) DALAM POLIFARMASI

- Pada Lansia >> berat dan serious
 - Tiap penyakit ada : Kausa, Patofis dan gejala
 - 3 jenis obat → 3 IAO
 - 4 jenis obat → 6 IAO (spekulasi)
 - 5 jenis obat → 10 IAO (resiko tinggi)
 - 6 jenis obat → 15 IAO menyerempet bahaya
 - 7 jenis obat → mengundang maut ?
- Orang mati bukan karena penyakitnya tapi karena obatnya (Voltaire 1694-1778)

IAO METABOLISME

Lihat slide “metabolisme” (No.44)

- Pengaruh enzyme inducer memerlukan waktu yg lebih panjang → 7 hari
→ KOP menurun dan metabolit meningkat
- Inducer yg paling kuat adalah rifampicin disamping fenitoin,luminal dll.
→Kegagalan OKO dan keracunan parasetamol (awas balita)
- Pengaruh enzyme inhibitor jauh lebih cepat (24 jam)
→ KOP +++ dan ESO +++ (lebih riskan).
perlu kehati-hatian pada penderita resiko tertentu mis.
pemakai OADO, anti arrhythmic,antihistamine,perangsang
sex sildenafil,ecstasy → infark jantung,stroke.
- Daftar obatnya semakin panjang:Ciprofloxacin,Erythromycin,Isoniazid,
Metronidazole (antifungal),Antidepresants, Antiviral,Amiodarone,Ca An-
tagonist, Quinidine,Cimetidine,omeperazole,Allopurinol,Phenylbutazone
Valproat,Propoxyphen dll.

IAO IHNHIBITOR DG COR

Beberapa obat yg dapat memperpanjang interval QT jantung →
Kemungkinan terjadi arrythmias (torsade de pointes). “Krisis jantung”

1. Obat antiaritmia : Amiodarone,sotalol,quinidine,disopyramide
2. Antihistamine : Terfenadine,astemizole (ditarik dari peredaran)
3. Antiinfeksi : Erythromycin,Chloroquine,pentamidine
- 4.
5. Obat psikistri : tricyclic ,Chlorpromazine,haloperidol,sertindole,
lithium,thioridazine,pimozide.
5. Liane : Cisapride,tacrolimus,probucol,terodiline.

KRITERIA POSR

1. **Tepat indikasi**
2. **Tepat pasien**
3. **Tepat obat**
4. **Tepat dosis**
5. **Waspada ESO**
6. **Realistik**

Contoh: Faringitis akuta

Dokter Lulusan FK Undip
Jl.Antah Berantah No.XY

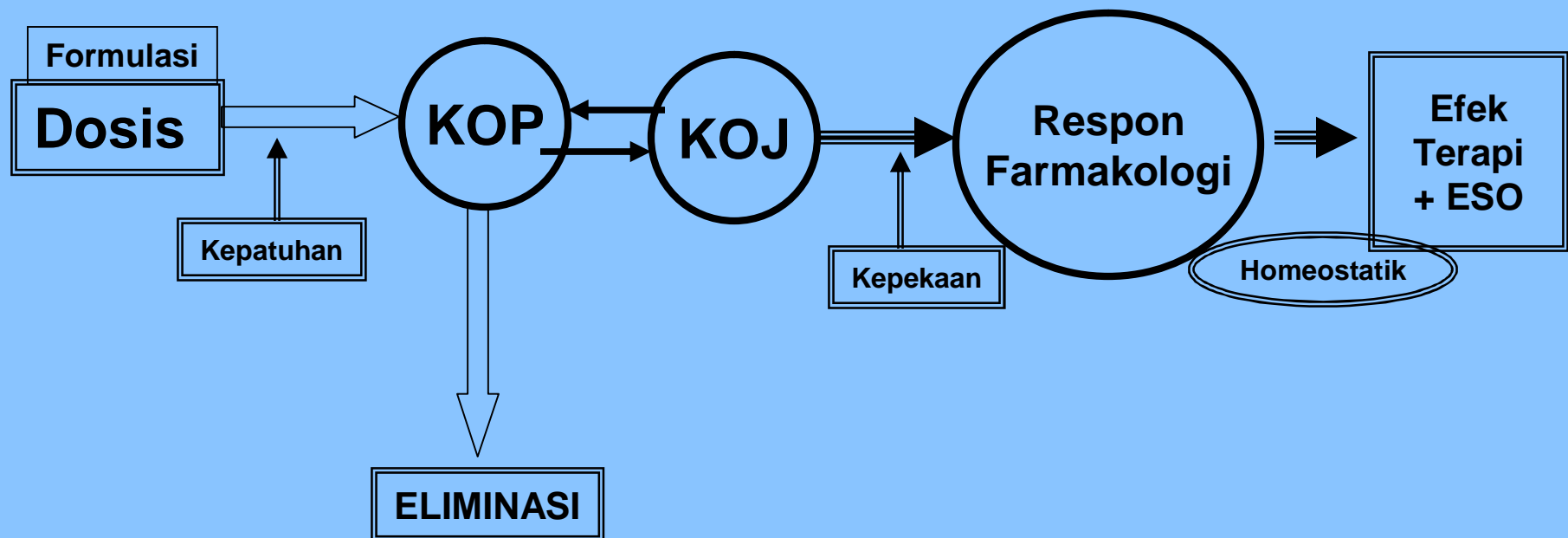
R/.

R/.

R.

Pro.

HUBUNGAN DOSIS → EFEK TERAPI

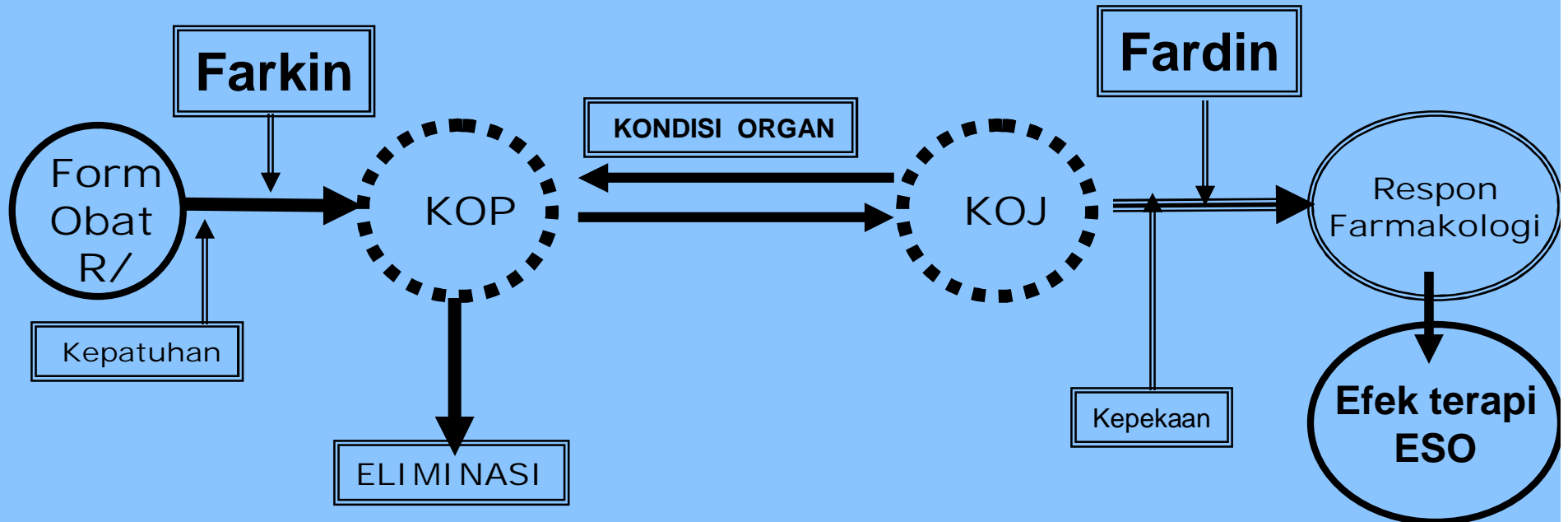


Dosis Lantak = $VD \times KOP$ (paramater kinetik)
„ Pemeliharaan = $KOP \times Clearance$

↓

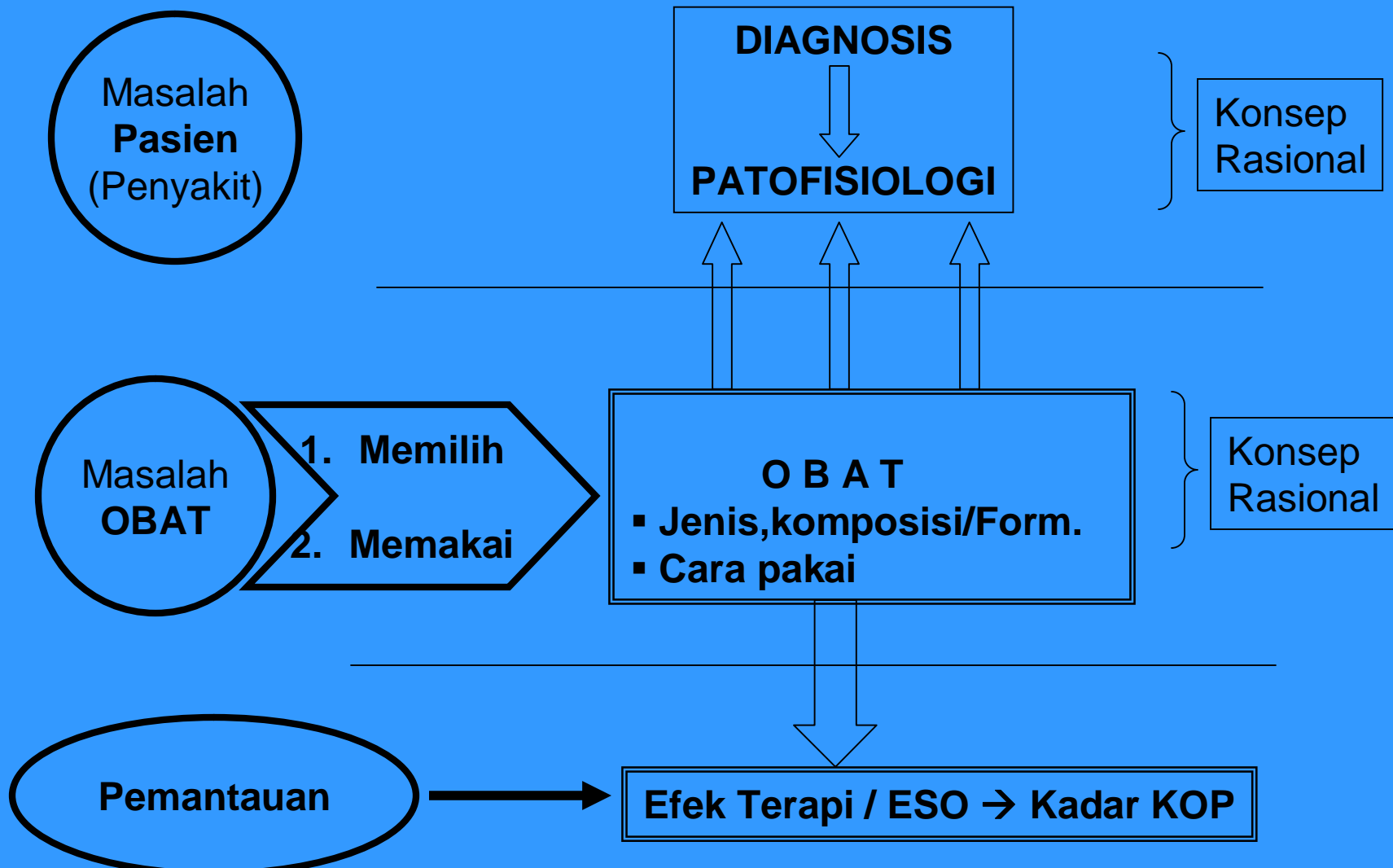
Faktor yg akan merubah respon ?

FAKTOR YG MENGUBAH RESPON

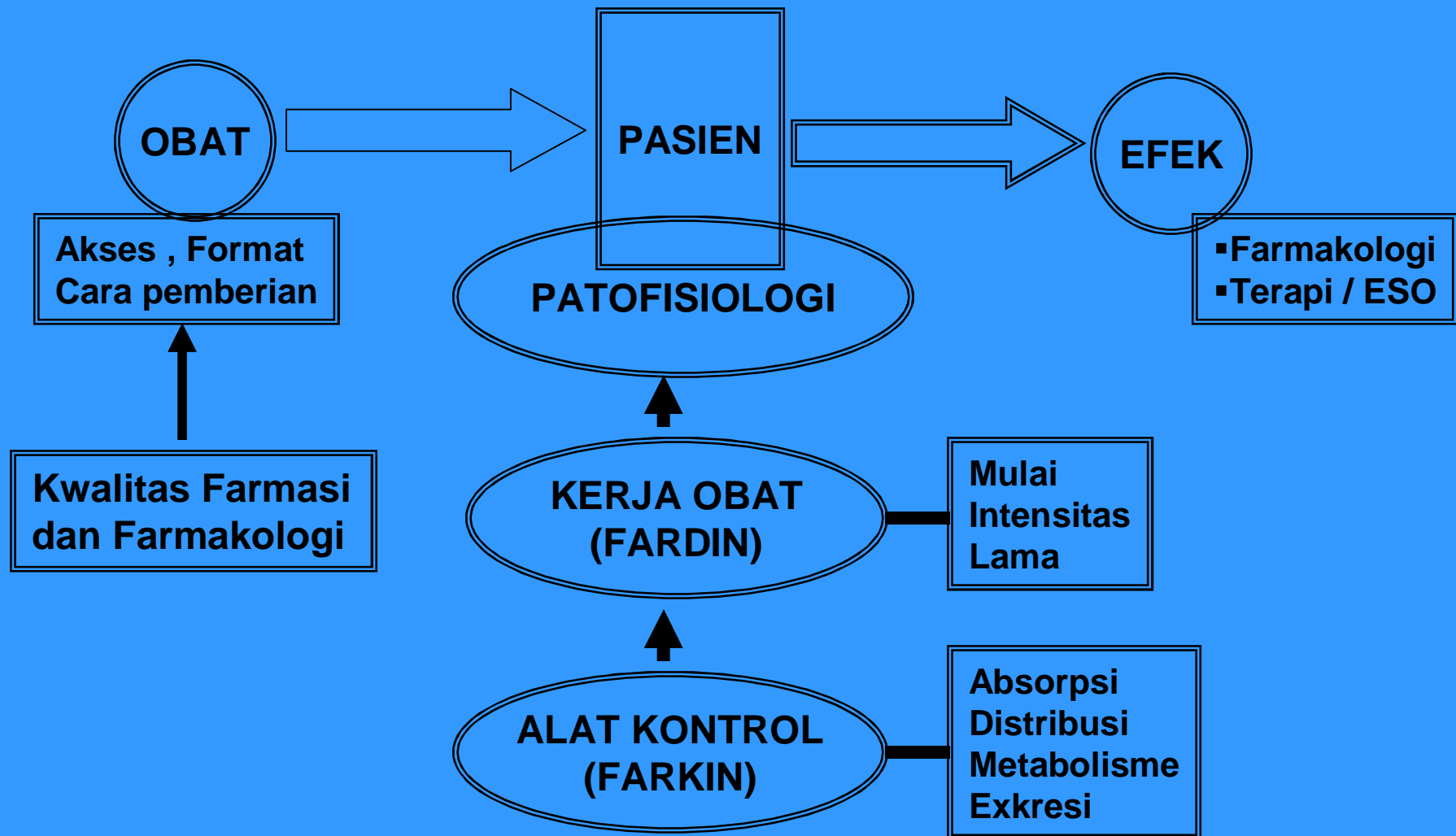


1. Kepatuhan minum obat
2. Sifat Farkin & Fardin (umur ekstrim)
3. Perubahan organ kinetik (fisiologik & patologik)
4. Morbiditas → Perubahan sistem homeostatik
5. Genetik → imunologik
6. Formulasi - Polifarmasi → interaksi obat

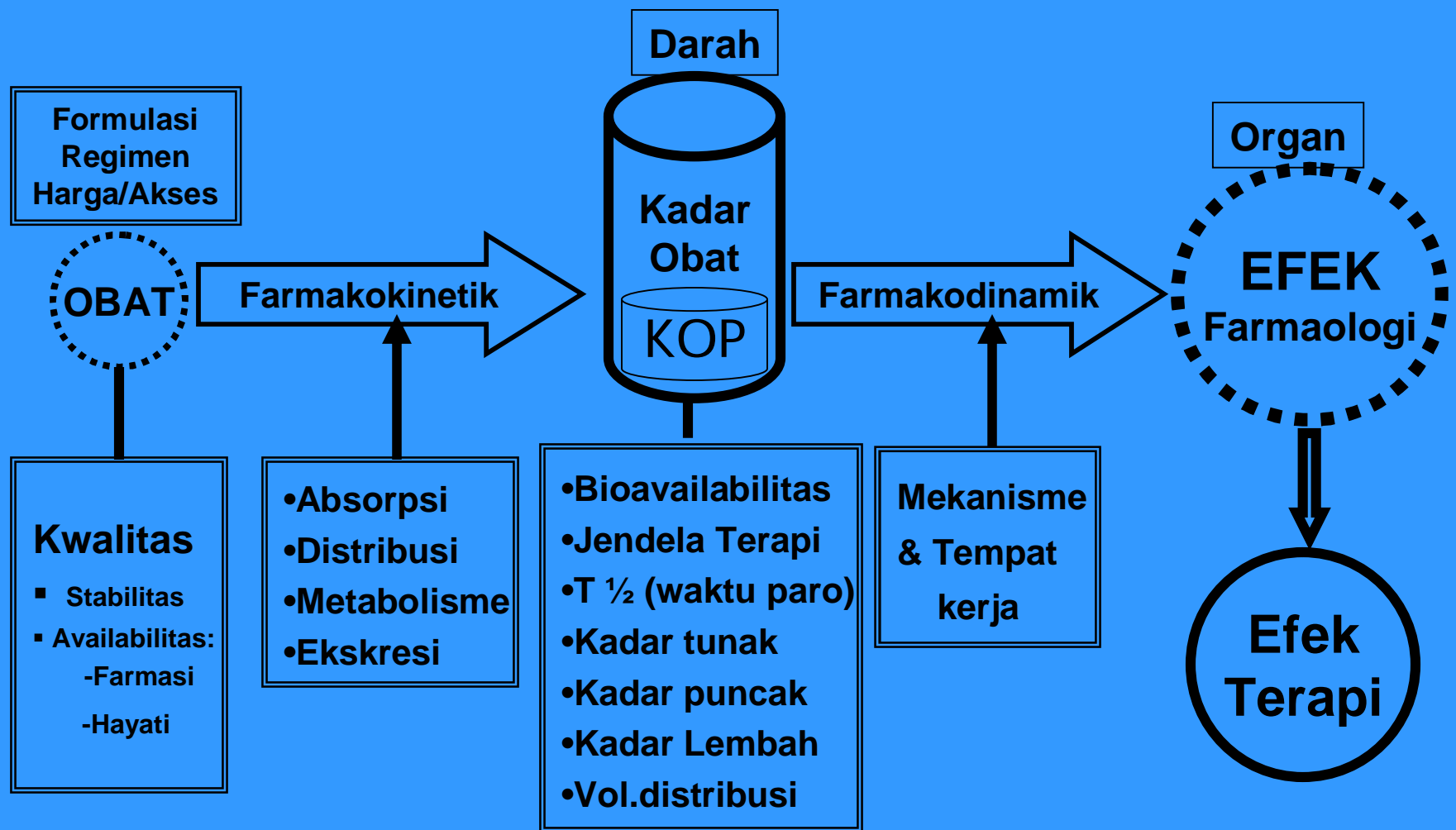
PROTAP FARMAKOTERAPI



FOKUS PERHATIAN DIDALAM KAWASAN FARMAKOTERAPI



PETA KONSEP FARMAKOLOGI KLINIK



PEMILIHAN OBAT

**Diagnosa
Patofisiologi
Gejala**

- 1. Kelas terapi yg mana ?**
- 2. Grup apa ?**
- 3. Anggota yg mana ?**
- 4. Bagaimana membuat pilihan yg rasional ?**

MEMILIH KELAS TERAPI

KELAS TERAPI YG MANA ?

Simple : infeksi : → antibiotik
depressi : → antidepresan
asmabronkiale : → bronkodilator

Komplek : Penyakit jantung kongestif : - Diuretik,
- Kardiotonik,
- ACEi
- Vasodilator

Hipertensi : - diuretik
- ACEi
- Penyekat beta
- Penyekat Ca

MEMILIH GRUP DARI KELAS

ANTIBIOTIK : → faktor kuman dan pasien serta lokasi infeksi

- penisilin, sefaloseporin
- tetrasiklin
- kloramfenikol
- sulfa
- aminoglikosid
- makrolid
- kinolon

MEMILIH ANGGOTA DARI GRUP

GRUP TETRASIKLIN

- klortetrasiklin
- oksitetrasiklin
- doksisisiklin
- minosiklin

GRUP PENISILIN DAN SEFALOSPORIN

Anggotanya sangat banyak !

MEMBUAT PILIHAN YG RASIONAL

- ❑ Faktor Farmakokinetik : ADME
- ❑ Faktor Farmakodinamik : Efektifitas → sulfonilurea > biguanide
→ dobutamin > glikosida
- ❑ Tingkat rasa sakit : - sedang → salisilat , parasetamol
- berat → kodein , morfin
- ❑ Coexisting disease :
 - hipertensi sedang → diuretik,penyekat beta,ACEi ,penyekat Ca
 - „ „ + left ventricular failure → diuretik + ACEi
 - „ „ + angina pectoris → „ + BBlock.
- ❑ Harga
- ❑ Kepatuhan (drug compliance)

TUJUAN TERAPI

MEMPERBAIKI KONDISI PASIEN → SEMBUH

- Memaksimumkan efek terapi**
- Meminimalkan ESO :**
 - dosis
 - frekwensi
 - lama pemberian
 - komponen (interaksi)
- Bukan memeberikan Vitamin/Suplemen**

Monitoring efek terapi

MONITORING EFEK TERAPI

- **KLINIS** : > **Respon +** : - hipertensi → tensi turun (ukur)
 - infeksi → “panas turun “
 - Asma → pernafasan longgar
 - → volume urin

- > **Respon -** : - kepatuhan minum obat
 - Dosis inadekwat
 - Diagnosis salah

- > **ESO +** : - Dosis terlalu besar
 - Frekwensi pemberian terlalu besar
 - Pemakaian terlalu lama
 - Interaksi obat
 - Pasien sensitif

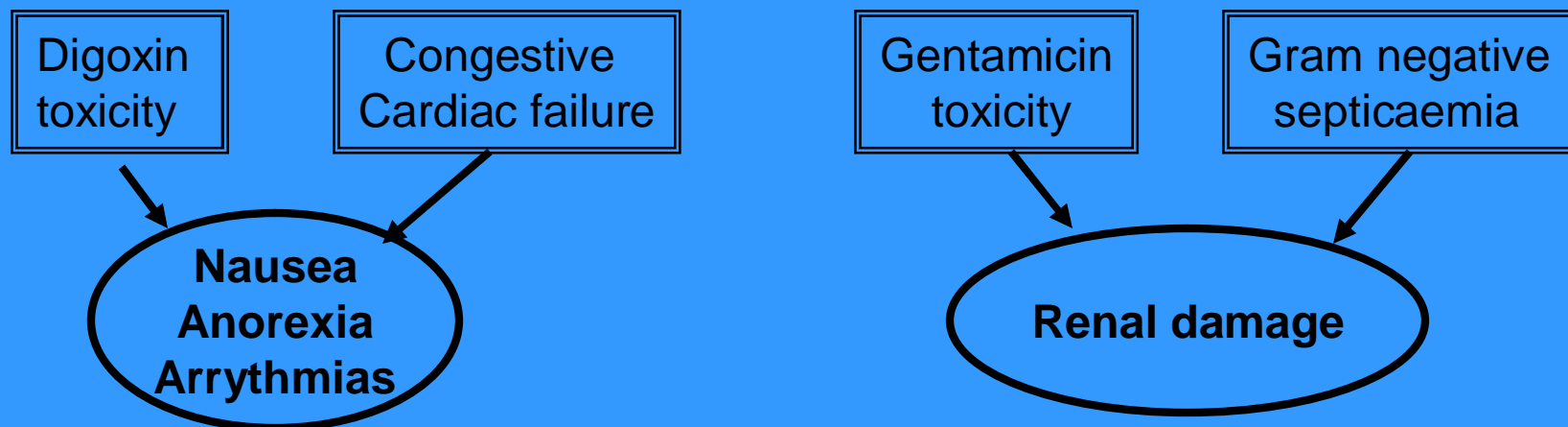
- **LABORATORIK** : KOPlasma ; KOJaringan ; KOUrin

PENGUKURAN KOP

❑ **LATAR BELAKANG** : antar individu KOP/SSC bervariasi 1 -10 X lipat

1. Formulasi : digoxin dan fenitoin
2. Genetik : acetylator lambat /cepat
3. Lingkungan : perokok/nonperokok
4. Penyakit : hepar, ginjal
5. Interaksi obat

❑ **KEGUNAAN KLINIK** : membedakan gejala penyakit atau efek toksik



THERAPEUTIC RANGE

JENDELA TERAPI = KISARAN TERAPI = KISARAN KOP YG EFEKTIF DAN AMAN

VARIABLE:

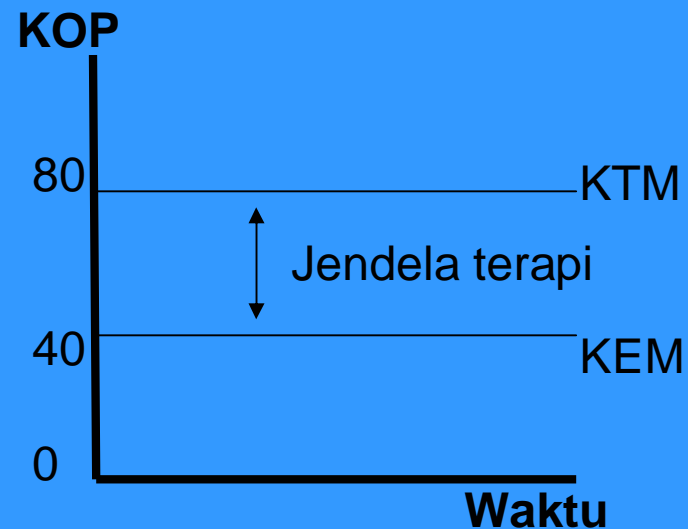
1. Interaksi Obat
2. Keseimbangan elektrolit
3. Keseimbangan asam-basa
4. Fraksi obat terikat (FOT)
5. Resistensi kuman
6. Umur

Contoh Phenytoin. JT = 40-80 $\mu\text{mol/l}$

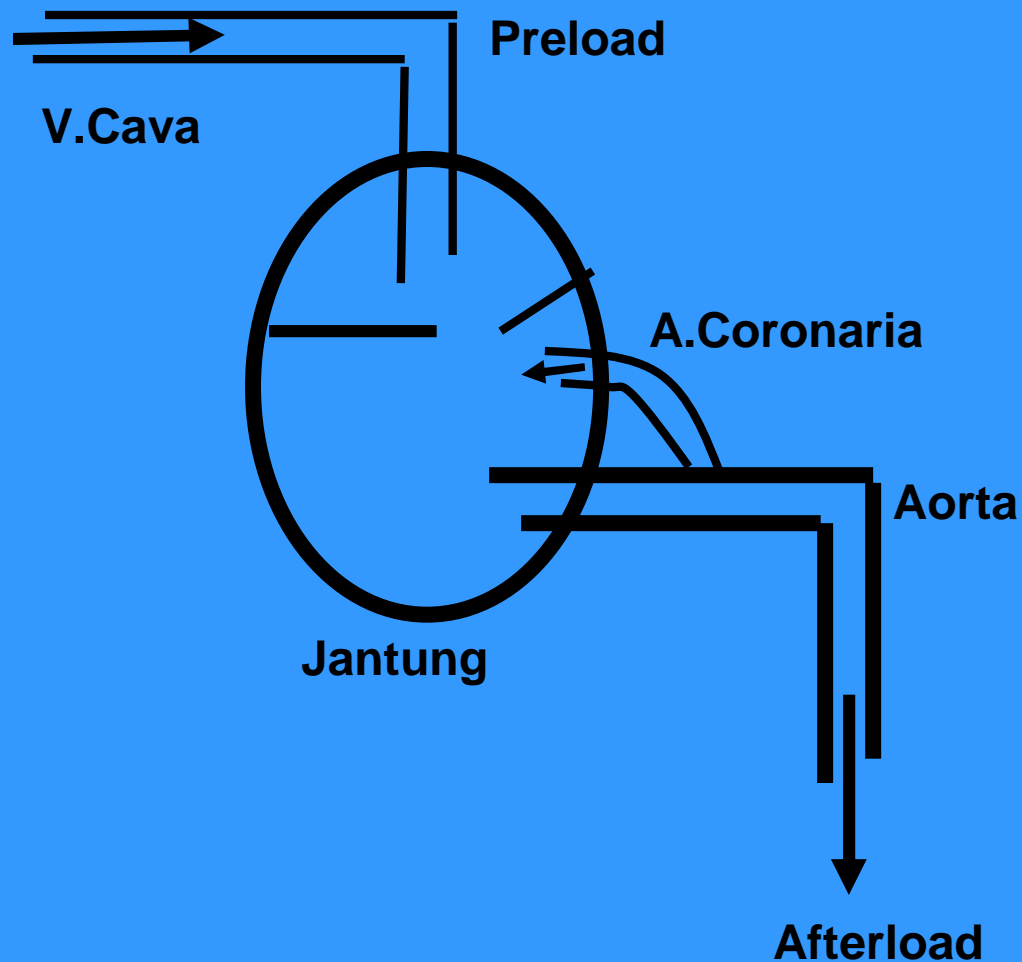
Absorpsi lambat 3-10 jam

$T_{1/2}$ = dosis besar \rightarrow 60 jam

Setelah 1 minggu KOP diukur



ANGINA PEKTORIS (IHD)



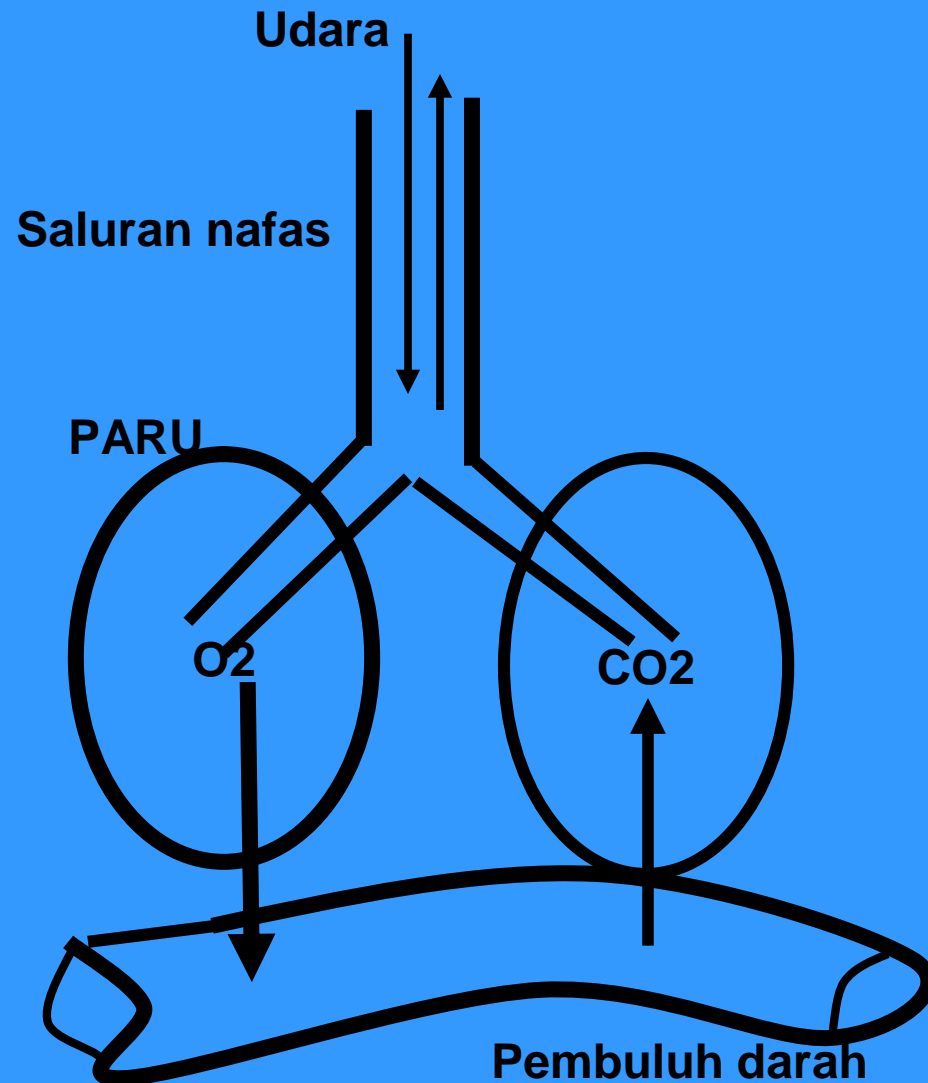
**MASALAH POKOK ?
PATOFISIOLOGI ?**

Teori Supply – Demand

- A.Coronaria
- Preload
- Afterload
- Kontraktilitas
- frekwensi

**Ada 5 sasaran obat ?
Pilih yg paling aman,
efektif,efisien & Pas**

ASMA BRONKIALE



MASALAH POKOK ?

PATOFISIOLOGI :

Penyempitan jalan nafas;

- kontraksi otot polos

- inflamasi :

> udem

> sekret

TERAPI FARMAKA :

- bronkodilator

- antiinflamasi

- ekspektoran ???

inas200303

BENTUK PEMAKAIAN OBAT IRRASIONAL

1. Polifarmasi yang tidak diperlukan
Interaksi : 3 → 3 IAO,
4 → 6 IAO, spekulasi
5 → 10 IAO, resiko tinggi
6 → 15 IAO, menyerempet bahaya
7 → ? , mengundang maut
2. Suntikan – Infus: tidak proporsional
3. Antibiotik : stream lining therapy
 - Terapi empirik
 - Terapi definitif
 - Profilaksis
4. Analgesik – antipiretik : dipakai reguler
5. Vitamin: tidak ada indikasi
6. Health food ???
7. Memakai obat mahal padahal ada yang murah

Ny. ES UMUR 59 TH

Dr. Singapura

- Cirrus 1x2 → Cetirizine 5 mg
Pseudoephedrine 120 mg
- Prozac 1x ½
- Cerevas 1x2 ? → Ginkgo biloba fol.extr.

Dr. Semarang

- Concor 2x1
- Norgesic 2x1
- Amitriptylan hs1
- Neurobion 2x1
- Cac 1000

Tn.BW 42 Th ASMABRONK

R/ Ephedrine	25
Theophylline	20
Prednisone	5
Ctm	2
Valium	2
Codein	15
Aminopylline	100

mfp d cap. XV
S 3dd I

NY. M 23 Th.

Keluhan : BAB → 6 kali, mual, mulas dan meriang

**Dr X. R/ Thiamphenicol 500 3dd1
R/ Buscopan Comp. 3dd1
R/ Antasida 3dd1
R/ Ranin 3dd1
R/ Metoclopramide 3dd1
R/ Loperamide .pertama 2 selanjutnya 1 X 1
R/ Neoviton 3dd1**

SMG,9 Sept.04

PRESKRIPSI KASUS ANAK

ANAK 3 TAHUN

R/

- Baktrim 1/3
- Celestamin 1/3
- Luminal 10 mg
- Panadol ¼
- B-komplex 1
- Mfp dtd no. XII
S 3dd1

ANAK 1 TAHUN

R/

- Amoksil 175
- Bactrim ¼ t
- Celestone ¼ t
- Dunmin 60 mg
- Mfp dtd no. XII
S 3dd1

R/

Primperan 3ddgtt X

UJI KLINIK OBAT

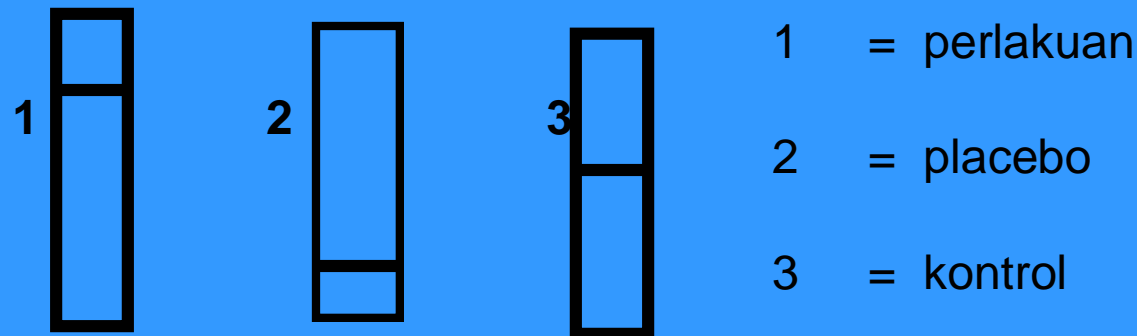
PRASARAT : Standar obat uji, Keamanan (preklinik) dan ethical clearance

FASE 1. : SUKARELAWAN 25 – 50 ORANG

Mencari parameter Farmakodinamik & Farmakokinetik

2. : PASIEN SELEKTIF 200 ORANG (Incl & Excl criteria)

Kontrol / single blind



3. : PASIEN MULTICENTER 1000 – 3000 ORANG

RCT / Double blind

—————> **Dipasarkan**

4. : POST MARKETING SURVEILLANCE

Total waktu : 510 th. Biaya : 100 juta \$

UJI PREKLINIK OBAT

SUBJEK : 3 jenis binatang pengerat

Apakah 2 jenis tidak cukup; Bagaimana bila hanya 1 jenis ?

TOKSISITAS AKUT : LD50 / ED50

Kelompok 1. dosis = X

2. ,, 10 X
3. ,, 100 X
4. ,, 1000 X
5. kontrol

TOKSISITAS SUBKRONIS : satu bulan

,, **KRONIS** : 6 bulan

,, **KHUSUS** : - teratogenisitas
- karsinogenisitas
- ketergantungan

EVOLUSI REGULASI OBAT

→1950 : Peraturan sangat longgar

- Pembuatan & rekayasa obat baru : +++
- Obat manufaktur ,produksi & pemakaian : +++
- ESO : +++++



UJI KEAMANAN OBAT (Uji Preklinik → dg asumsi sistem biologi binatang = pada manusia)

→1960 : **KLB** ; - talidomida → focomelia : 10.000 bayi cacat lahir.
- klioqinol → neuritis perifer & SMON : lumpuh /buta



→1962 : **Harris Kevauver amandement** → **Uji Klinik Obat**
(Obat yg aman bagi binatang belum tentu aman bagi manusia)

→1965 : **Standardisasi kualitas obat (GMP = CPOB)**

→1970 : - **Keharusan Uji klinik bagi pemasaran obat baru**
- **Pengakuan Farnakologi Klinik sebagai disiplin ilmu (WHO)**

KEBERADAAN BATANTRA

Penyakit kronis & Degeneratif → +++++

PENGOBATAN MODERN :

- Kesenjangan → semakin lebar (kompetensi & aksesibilitas)
- Intervensi : semakin rumit & tak nyaman
- Cost : semakin tak terjangkau

→ Ketidak puasan

BATANTRA :

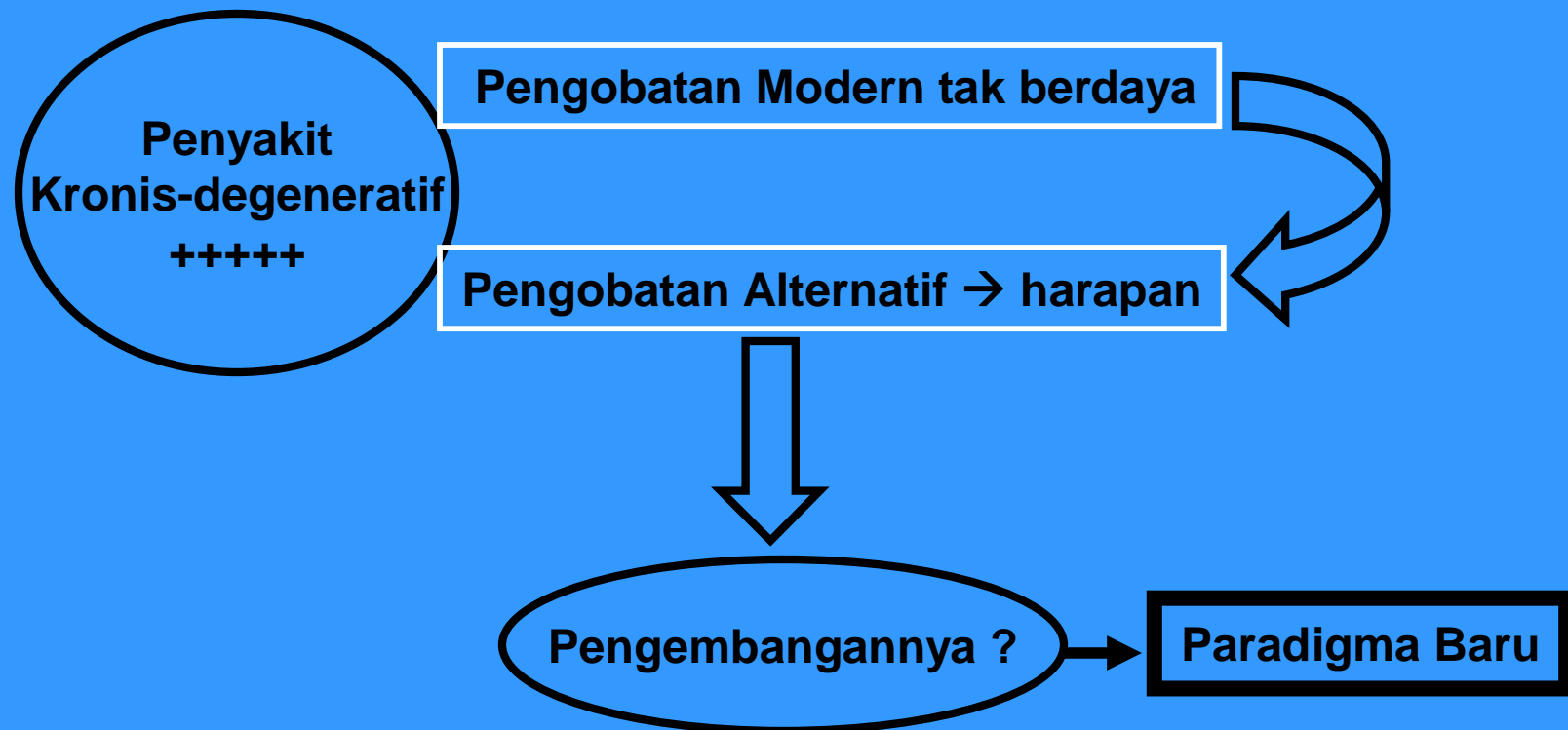
- Tumbuh marak ,fenomenal → semakin diminati
- Tanpa paradigma , sistem dan etika → anarkis
- Kleim tinggi : atas nama pengobatan alternatif → holistik



Aset besar → sumber daya kesehatan & ekonomi

ISU: BACK TO NATURE & PENGOBATAN ALTERNATIF

- ❑ Obat Kimia : Kesembuhan terbatas → Efek Samping Obat +++++
- ❑ Obat Bahan Alam : Keamanan +++++ → Kemanfaatan +/- +/- +/-



RUTINITAS PENGEMBANGAN BATANTRA / OBAT BAHAN ALAM (OBA)

DEPKES (BINKESMAS)



Pola

1. Toleransi
2. Integrasi
3. Tersendiri

Pilar

1. Regulasi
2. Profesi
3. SP3T

VISI tidak jelas
→ "Macet"

Badan POM

Kelaikan Ilmiah,
Metodologi
& Etika



Uji Klinik

"Bottle neck"

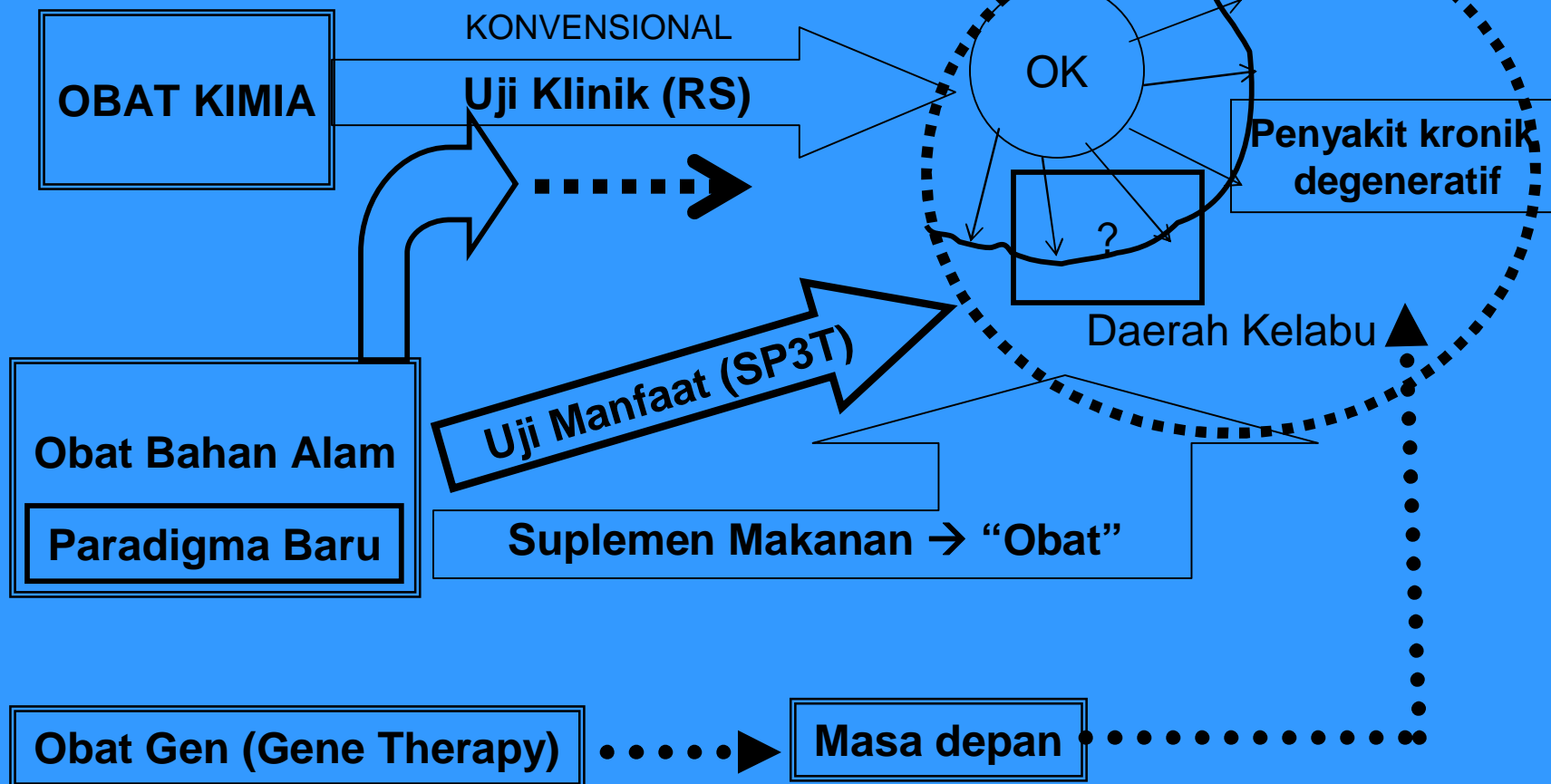
Yankes Modern

SWASTA → ORIENTASI KOMERSIL

PENGEMBANGAN OBAT MEMERLUKAN PARADIGMA BARU

KAWASAN BPOM

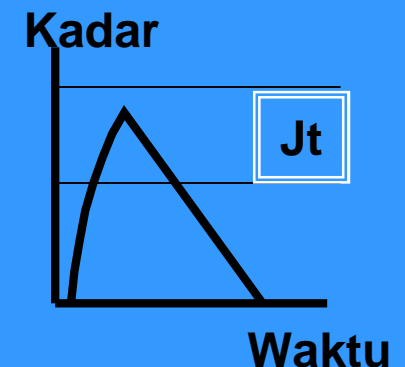
KAWASAN PENYAKIT & KEDOKTERAN



UJI KLINIK : Binatang Apa Itu ?

A. PRASARAT

1. Standar Bahan Obat
2. Standar Farmasi
3. Standar Farmakologi = Uji Preklinik



B. PROPOSAL

Kelaikan ilmiah & Etik

C. PELAKSANAAN

Uji Klinik : Fase 1. Orang sehat

Fase 2. Orang Sakit Terbatas } OBA ditiadakan

Fase 3. RCT (1000-2000 orang)

> Subjek Penelitian → Rumah Sakit

> SDM canggih, jujur dan konsisten

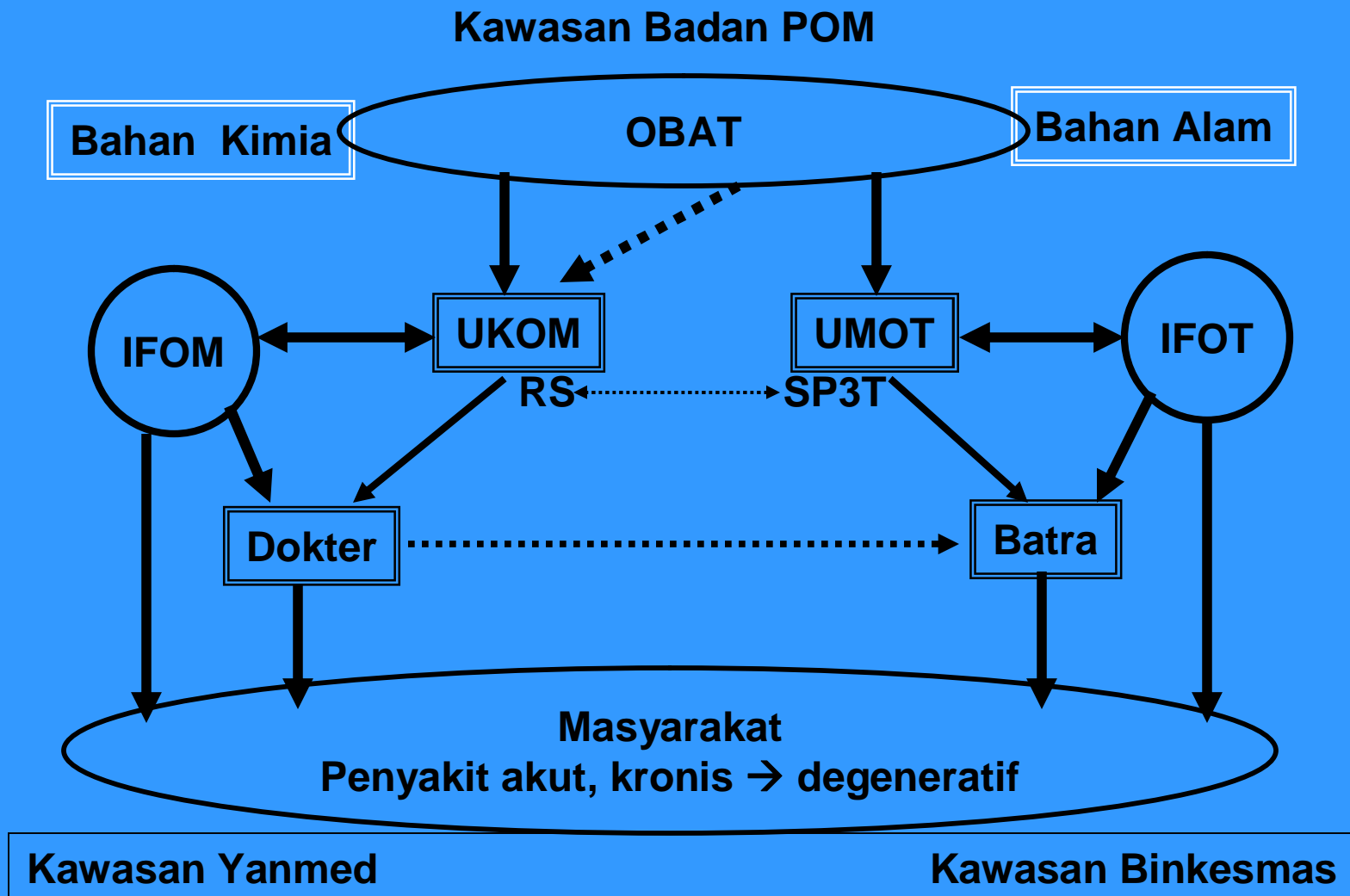
> Biaya & Waktu +++++

> Resiko kegagalan +++++

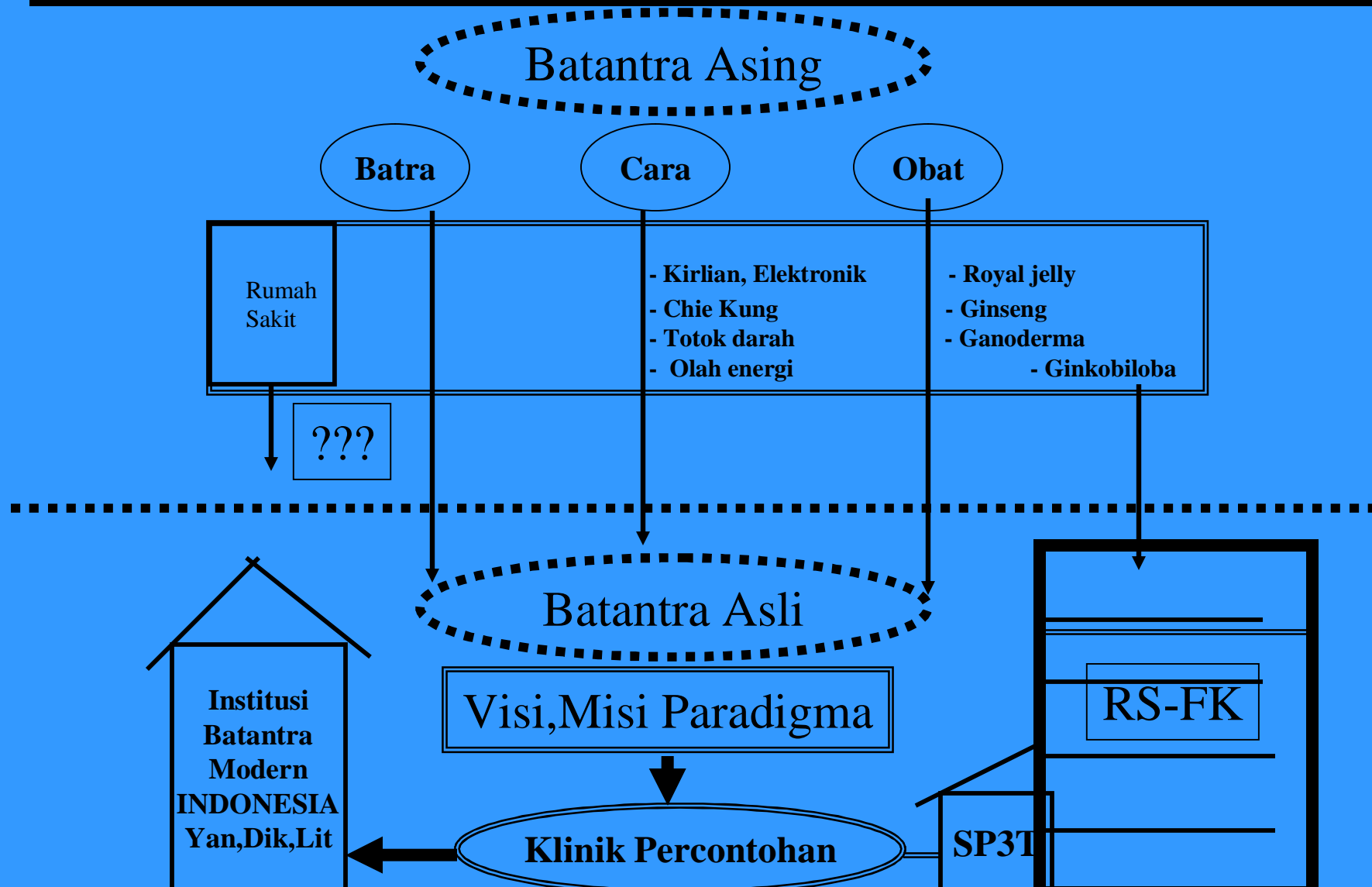
D. PEMASARAN ????? + Fase 4.

PARADIGMA BARU : UJI KLINIK → “ UJI MANFAAT “

PARADIGMA BARU → JALUR ALTERNATIF



BATANTANTRA ASING VS ASLI



APA KATA ORANG BIJAK ?

1. Ki Ageng Soerjomentaraman.

“ Pakailah obat seperlunya, secukupnya dan sebutuhnya lebih dari se..... itu akan mendatangkan bencana”

2. Voltaire (1694-1778).

“ Orang mati bukan karena penyakitnya tapi obatnya”

3. Obat hanyalah ibarat tongkat bagi mereka yg sukar berjalan dan hanya akan menjadi beban bagi mereka yg tidak memerlukan

(inas)

OBAT: ANTARA "RACUN - MADU"

FARKLIN → POSR



AMAN

EFEKTIF

EFISIEN

SELAMAT BELAJAR

I.Nasution 030904