

OBAT-OBAT NON STEROID ANTI INFLAMASI

Klinikal Farmakologi NSAID

- Semua NSAID mempunyai efektifitas yg cukup, kecuali tolmiten tdk efektif → gout, & aspirin < efektif dibanding indometasin → spondilitis ankilose.
 - Nsaid cenderung dibedakan berdasar toksisitas dan harganya (*cost- effectiveness*) contoh e.s. G.I. Renal membatasi penggunaan ketorolac.
-

-
- Disimpulkan bahwa indometasin, tolmetin dan meclofenamat adalah NSAID yg dihubungkan dg toksisitasnya yg besar, sedang : salsalate, aspirin dan ibuprofen toksisitasnya kecil.
 - Pd. Pend. Renal insufisiensi non-asetil salisilat mungkin yg terbaik.
 - Fenoprofen sangat jarang digunakan krn→ interstitial nefritis (mskp jarang).
 - Diclofenac & sulindac →> terjadinya test fungsi hepar yg abnormal dibanding NSAID lain.
-

-
- COX-2 inhibitor (> mahal) mungkin > aman untuk pend dg resiko perdarahan GI tapi > kemungkinan resiko kardiovaskuler. Celecoxib atau non selektif NSAID + omeprazol/ misoprostol → cocok digunakan pd pend dg resiko GI mskp harganya mahal.
 - Pemilihan NSAID membutuhkan keseimbangan antara efektifitas, harga keamanan dan beberapa faktor yg hrs dipertimbangkan dari keadaan pasien.
-

Non Asetil Salisilat

- Meliputi : magnesium cholin salisilat, sodium salisilat dan salisilsalisilat.
 - Obat2 gol ini mempunyai efek anti inflamasi yg efektif, mskp efek analgesiknya < aspirin.
 - Digunakan bila aspirin harus dihindari seperti pada pend. Asma, memp kecenderungan terjadinya perdarahan dan mungkin pd insufisiensi ginjal.
-

Penghambat COX-2 selektif

- COX-2 selective inhibitor (coxibs) dikembangkan dalam usaha mencari penghambat sintesa prostaglandin dg menghambat isoenzim COX-2 pada tempat inflamasi tanpa mempengaruhi COX-1 isoenzim yg terdapat pada trakt GI, ginjal dan trombosit.
 - Coxibs → selektif mengikat dan menghambat tempat kerja COX2 > COX1.
-

-
- Coxibs mempunyai efek analgesik, antipiretik dan anti inflamasi sama seperti NSAID non-selektif lain, tp dia mempunyai e.s.pd GI<. Seperti COX2 inhibitor, pd dosis lazim tdk menunjukkan efek thdp agregasi trombosit yg diperantarai oleh COX1 → Coxib tdk mempunyai efek cardioprotektif (penggunaan coxib pd bbrp pasien perlu pe+an aspirin dosis kecil). Data klinik menunjukkan kejadian trombotosis kardiovask & dihubungkan dg penggunaan coxib → rofecoxib & valdecoxib ditarik dari peredaran.
-

Celecoxib.

- Celecoxib : selektif COX2 inhibitor 10-20x > COX 1. Efektif utk pengobatan : artritis reumatoid dan osteoartritis = NSAID.
 - Dapat → ruam kulit o.k. Celecoxib merupakan sulfonamid.
 - E.s pd GI setengah dr NSAID lain, tp es lain hampir sama.
 - Es edema & ginjal < dp NSAID lain, tp. Edema dan hipertensi pernah dilaporkan.
-

Etoricoxib

- Merupakan derivat biperidin, coxib generasi ke-2, dg penghambatan thd COX2 jauh > COX1.
 - Dimetabolisme di hepar (e.P450)& diekskresi mel ginjal. T setengah 22 jam.
 - Digunakan di U.K. Dg dosis 60 mg/hari (osteo arthritis), 90mg/hari (osteo arthritis), 120mg/hari (arthritis gout akut), 60 mg/hari (nyeri muskulo skeletal).
 - Di A.S. Belum diijinkan penggunaannya.
 - Memp struktur mirip diclofenac → perlu monitoring es thd hepar pd pengguna obat ini.
-

■ Meloxicam

- Mirip piroxicam. Memp selektivitas COX 2 tdk terlalu tinggi dibanding coxib yg lain. Selektivitasnya terutama pada dosis kecil yi 7,5 mg/hari.
 - Popular di Eropa & negara2 lain u/ pengobatan peny2 arthritis, diijinkan di A.S. u/ osteoarthritis.es GI < piroxicam, diclofenac dan naproxen.
 - Diperkirakan efek penghambatan meloxicam thd sintesa tromboxan A2 tidak menyebabkan penurunan fs trombosit secara in vivo.Es lain= es NSAID lain.
-

■ Valdecoxib

- Merupakan substitusi diaril pd isoxazole.
 - Merupakan selektif coxib (baru) yg kuat.
 - Dosis analgesik dari aldeccoxib 20 mg/hari.
 - Es GI = coxib yg lain.
 - Valdecoxib tdk memp efek thd agregasi trombosit dan wkt perdarahan.
 - Es serius pernah dilaporkan pd pend yg sensitif thd sulfonamid → valdecoxib ditarik dari peredaran (USA) pd awal 2005 ok resiko es kardiovaskuler & Steven-johnson syndrom. Di negara lain msh digunakan.
-

-
- OBAT2 NON OPIOID ANALGETIK
 - **Salisilamid**
 - Merupakan amida asam salisilat, yg memp efek analgetik & antipiretika mirip aspirin/asetosal, mskp dalam badan salisilamid **tidak** diubah→salisilat.
 - Efek analgetik/antipiretik salisilamid < salisilat, o.k. salisilamid dlm mukosa usus mengal metab lintas I→hanya sebagian yg masuk ke sirkulasi sbg zat aktif.Mudah diabsorpsi usus & cepat didistribusi ke jar.
-

- Menghambat gluronidase obat analgesik lain (Na salisilat & asetaminofen) di hati → efek terapi & toksisitasnya ↑.
 - Salisilamid dijual bebas sbg obat tunggal atau kombinasi tetap.
 - Dosis analgesik antipiretik u/ orang dewasa 3-4x 300-600 mg/hari. Untuk febris reumatik diperlukan dosis oral 3-6x 2 gram sehari.
-

■ **PARA AMINO FENOL**

- Derivat para amino fenol yaitu fenasetin dan asetaminofen (parasetamol).
 - Asetaminofen merupakan metabolit fenasetin dg efek antipiretik sama. Efek antipiretik ditimbulkan o/ ggs aminobenzen
 - Asetaminofen tlh digunakan sejak th 1893. di Indonesia lebih dikenal dg parasetamol & tersedia sbg obat bebas.
 - Efek antiinflam parasetamol hmpr tdk ada.
 - Perlu diperhatikan kerusakan fatal hepar akibat over dosis parasetamol.
-

- Diabsorbsi cepat & semp mel sal cerna & konsentr plasma tertinggi dicapai dlm wkt 1/2 jam & T $\frac{1}{2}$ 1-3 jam. Tersebar keseluruhan cairan tubuh. Dlm plasma 30% fenasetin & 25% asetaminofen terikat protein plasma.
 - 80% asetamin dikonyug dg as glukoronat & sebgn kecil lainnya dg as sulfat.
 - Ke2 obat ini juga mengal hidrosilasi. Metabolit hsl hidrosilasi ini dpt → methemoglobinemia (\pm 1-3% Hb diubah → met Hb) & hemolisis eritrosit.
-

- Ekskresi ke 2 obat ini mel ginjal (3% dlm btk parasetamol & sebgn besar dlm btk terkonyugasi).
 - Indikasi :di Indon sbg analgetik antipiretik penggunaan parasetamol telah menggantikan penggunaan salisilat.
 - Tidak boleh diberikan terlalu lama ok dpt →nefropati analgesik. BI dosis terapi tdk memberi manfaat, biasanya dosis > besar tdk menolong.
 - Penggunaan sbg analgesik > luas dibanding penggunaannya sbg antipiretik.
-

-
- Efek samping :
 - alergi→jarang,pu berupa eritem,urtikaria, > berat berupa demam & lesi pd mukosa.
 - Fenasetin dpt→anemia hemolitik yg disebabkan berdasar mekanisme autoimun, defisiensi enz G6PD & danya metabolit yg abnormal. Methemoglobinemia baru merupakan masalah pd over dosis.
 - Penggunaan semua jenis analgesik dosis besar yg menahun, terut dlm kombinasi→ nefropati analgesik.
-

■ Toksisitas akut

- Nekrosis hati (toksisitas paling serius pada over dosis akut), nekrosis tubuli renalis & koma hipoglikemik. Hepatotoksisitas terjadi pada pemberian dosis 10-15 gram parasetamol (200-250 mg/kg BB).
 - Gejala :anoreksi,mual, muntah,sakit perut (24 jam l) dpt berlangsung 1 mgg >.
 - Ke↑an STA,LDH,kadar bilirubin & masa protrombin (pd hari ke2).Alk fosfatase & albumin serum tetap normal. Kerusakan hepar →ensefalopati,koma & kematian.
-

- Masa paruh parasetamol pada hari I → petunjuk beratnya keracunan. $T_{1/2} > 4$ jam, petunjuk terjadinya nekrosis hati; $T_{1/2} > 12$ jam meramalkan → koma hepatik.
 - Kerusakan selain ok parasetamol, juga disebabkan metabolit radikal bebas yg berikatan secara kovalen dengan makro molekul vital sel hati, ok itu hepatotoksisitas parasetamol me↑ pd penderita yg juga mendapat barbiturat, anti konvulsi lain / pada alkoholik kronis.
-

-
- Keracunan akut ini biasanya diobati scr simtomatik suportif, pemberian senyawa sulfhidril tampaknya bermanfaat (dg. Memperbaiki cadangan glutation hati). N-asetilsistein cukup efektif bila diberikan oral 24 jam stlh minum dosis toksik parasetamol.
 - Parasetamol tersedia dlm btk obat tunggal (tab 500mg/sirup 120mg/5ml) & kombinasi tetap 9 tab/cairan). **Dosis** : 300mg-1gr/kali max 4gram/hari, anak 6-12th:150-300mg/x, max 1,2 gram/hari. Anak 1-6th:60-120mg/x dan bayi<ith:60mgr/x , keduanya max diberikan 6x sehari.
-

-
- Obat pirai : ada 2 mcm obat penyakit pirai
 - Obat yg menghentikan inflamasi akut (kolkisin, fenil butazon, indometasin).
 - Obat yg mempengaruhi kadar asam urat (probenesid, alopurinol dan sulfinpirazon).
 - Obat yg mempengaruhi kadar asam urat **tdk berguna** mengatasi serangan klinik, malah kadang2 meningkatkan serangan pada awal terapi.
 - Kolkisin dlm dosis profilaktik dianjurkan diberikan pd awal terapi alopurinol, sulfinpirazon dan probenesid.
-

-
- **Kolkisin** tdk efektif sbg anti radang umum & tidak memiliki efek analgesik.
 - Tdk me↑kan ekskresi, sintesa /kadar as.urat dlm darah.
 - Obat ini berikatan dg protein mikro tubular→depolimerisasi & hilangnya mikrotubul fibrilar granulosit & sel bergerak lainnya→menyebabkan penghambatan migrasi gran. Ketempat radang→penglepasan mediator inflam ↓.
 - kolkisin→mencegah penglepasan glikoprotein dari leukosit yg pd pend gout→nyeri&rad sendi.
-

- **Alopurinol:** → me↓kan asam urat. Pengobatan jangka panjang → me-i freq serangan, menghambat pembentukan tofi, memobilisasi asam urat, me-i besarnya tofi
 - Berguna mengobati peny pirai kronik dg insufisiensi ginjal & batu urat dlm ginjal.
 - Efek alopurinol : tdk dilawan salisilat, tdk ber- pd insufisiensi ginjal, tdk → batu urat.
 - Berguna u/ peny pirai sekunder.
 - Menghambat xantin oksidase yg mengubah hipoxantin → xantin → as.urat & menghambat sintesa purin yg merupakan prekursor xantin.
 - Alopurinol o/xantin oks → aloxantin (masa paruh > alopurinol) shg alopurinol diberikan 1x/hr.
-

-
- E.s. Alopurinol : reaksi kulit; bl timbul kemerahan kulit → obat hrs dihentikan ok gangguan mungkin bisa > berat. Rx alergi : demam, menggigil, leukopeni/leukositosis, eosinofili, artralgia & pruritus. Ggn sal cerna
 - Pd awal terapi bisa me↑kan freq serangan, shg sebaiknya diberikan juga kolkisin.
 - Serangan biasanya menghilang stlh bbrp bulan pengobatan. Dosis : peny pirai ringan 200-400mg/hr, berat 400-600mgr/hr. Pend ggn ginjal & hiperurisemia sek: 100-200mg/hr. Anak 6-10th : 300mg/hr, anak, 6th : 150mg/hari.
-

-
- **Probenesid** :mencegah & me-i kerusakan sendi & pembentukan tofi pd peny pirai. Tdk efektif u/ mengatasi ser akut.berguna u/ pengobatan hiperurisemia sekunder.Tdk berguna bila laju filtrasi glom <30ml/menit.
 - E.s. Gangguan sal cerna,nyeri kepala & reaksi alergi.Salisilat me-i efek probenesid
 - Probenesid menghambat ekskresi renal dari sulfinpirazon,indometasin,penisilin, PAS,sulfonamid→dosis obat hrs disesuaikan bl diberikan bersamaan.
 - Dosis 2x250 mg/hari selama seminggu diikuti dg 2x 500mg/hari.
-

- **Sulfinpirazon** :mencegah & me-i kelainan sendi & tofi peny pirai kronis berdasarkan hambatan reabsorpsi tubular asam urat.
 - tdk efektif u/ mengatasi ser pirai akut, malah dpt me↑kan freq serangan pd awal terapi. 10-15% pend yg sulfinpirazon mengalami ggn sal cerna 9k.i pd ulkus peptikum).dpt terjadi anemia,leukopenia & agranulositosis. Sulfinpirazon→me↑kan efek insulin &OAD→perlu pengawasan ketat bl diberikan bersama-sama.
 - Mirip dg oksifen&fenilbutazon→reaksi alergi silang dg obat tsb.Dosis :2x100-200 mg ditingkatkan sp 400-800 mg,kmdn di-i sp dosis efektif minimal.
-







