

# Farmakokinetik Klinik

Fathiyah Safithri

Laboratorium Farmakologi FK-UMM

# Tujuan Belajar

Diharapkan mahasiswa mampu :

- Menjelaskan aplikasi farmakokinetik pada regimen dosis
- Menghitung regimen dosis secara individual dengan menggunakan data farmakokinetik untuk mendapatkan efek terapi maksimum dan efek toksik yang minimum.
- Menjelaskan penyesuaian regimen dosis pada kondisi pasien tertentu

# FARMAKOKINETIK KLINIK



➤ Prinsip-2 farmakokinetik (dasar)



**“REGIMEN DOSIS”**



Data FK obat → Parameter

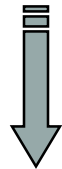


**DOSIS (R/)**



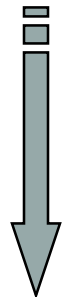
**Kepatuhan, bentuk  
sediaan obat, dll**

**DOSIS YG DIMINUM**



**Faktor FK : A D M E**

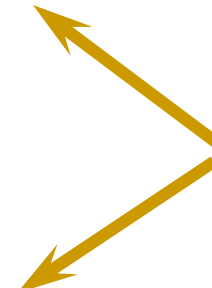
**KONSENTRASI OBAT  
DI TEMPAT KERJA**

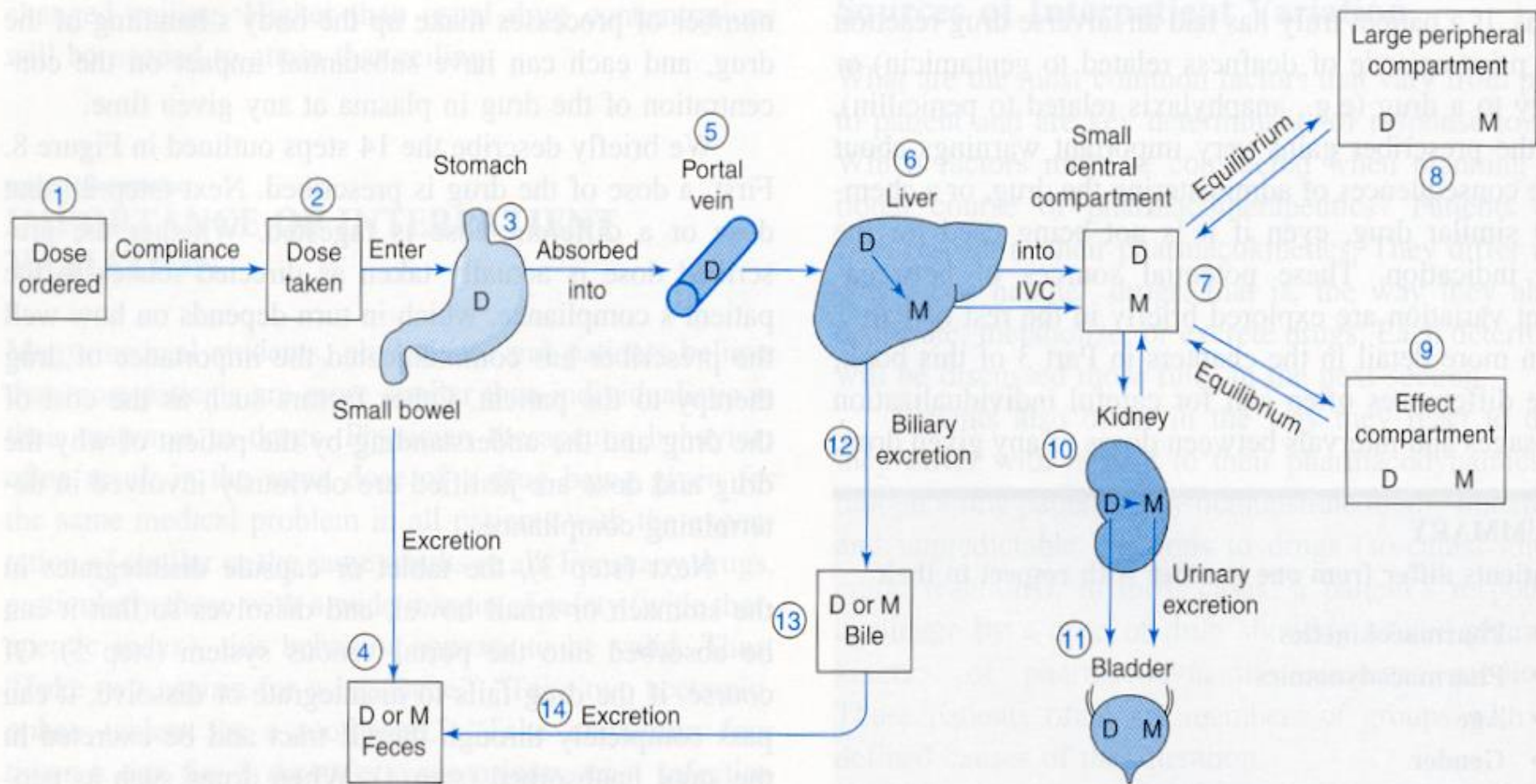


**Faktor FD :  
reseptor  
homeostatik**

**EFEK / RESPON Px**

**Fisiologik  
Patologik  
Genetik  
Umur  
Interaksi**



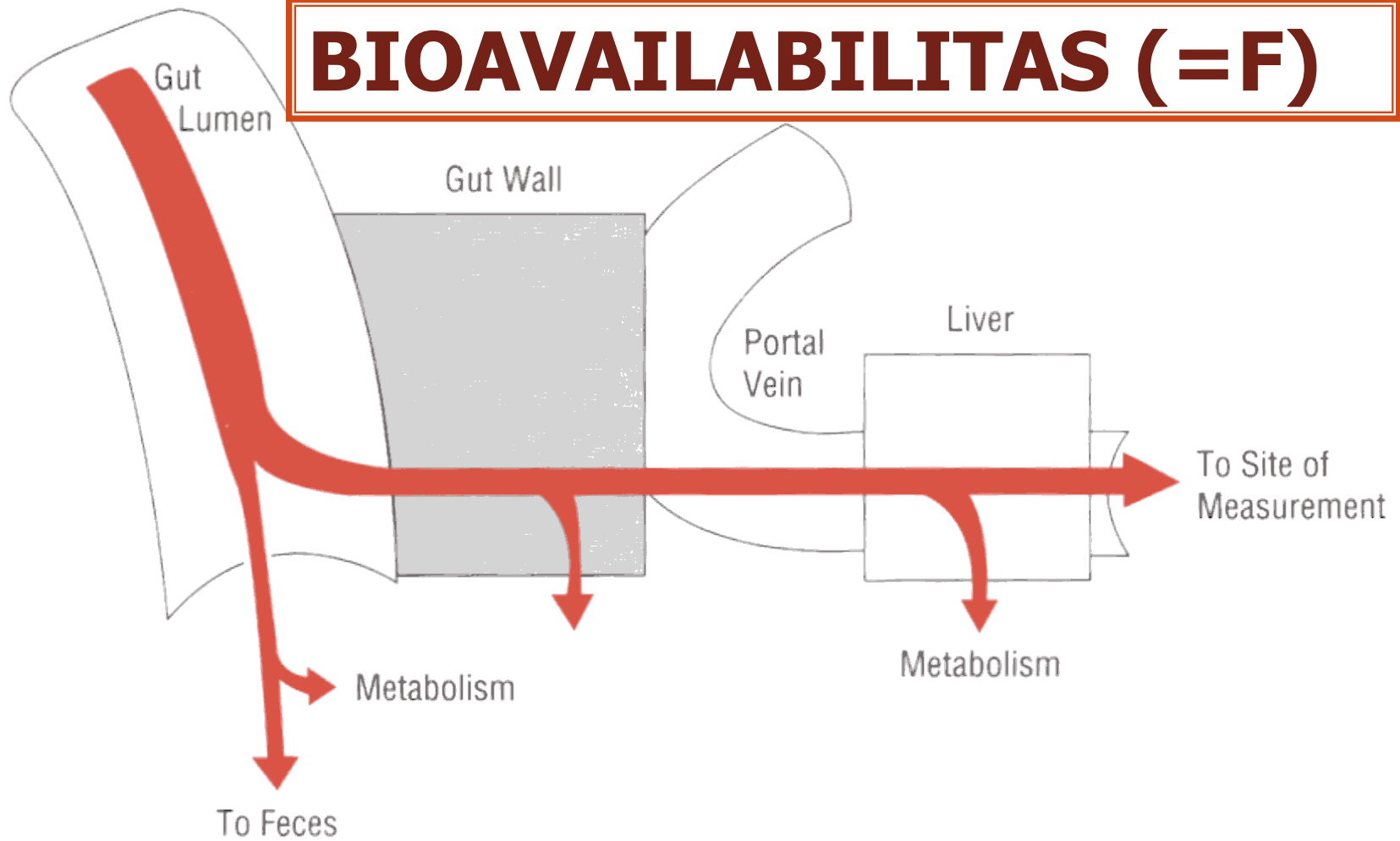


**FIGURE 8** A summary of the processes involved in drug absorption, distribution, redistribution, biotransformation, and elimination. D, drug; M, metabolite (product of biotransformation).

# Istilah & Parameter Farmakokinetik

- Bioavailabilitas
- Konsentrasi target
- Volume distribusi
- *Klirens (Clearance)*
- *Therapeutic window*
- *Half life = wkt paruh*
- Kadar '*steady state*'
- *Loading dose = dosis muatan=dosis bolus*
- *Maintenance dose = dosis pemeliharaan=dosis intermitten dg interval tetap , dosis infus*

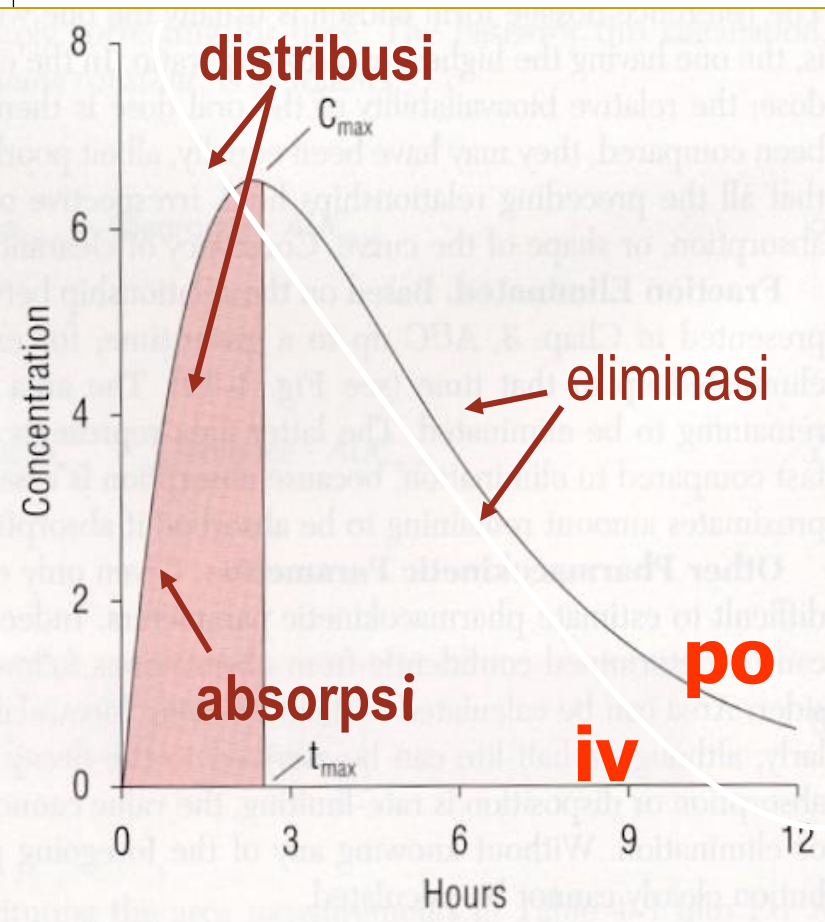
# BIOAVAILABILITAS (=F)



**Fig. 2-2.** A drug, given as a solid, encounters several barriers and sites of loss in its sequential movement during gastrointestinal absorption. Incomplete dissolution, low intestinal permeability, and metabolism in the gut lumen or by enzymes in the gut wall are causes of poor absorption. Removal of drug as it first passes through the liver further reduces absorption.

# BIOAVAILABILITAS (=F)

= Fraksi dosis obat di sirkulasi dalam bentuk aktif



iv  $\rightarrow$   $F = 1$

po  $\rightarrow$   $F < 1$

$$F \text{ oral (absolut)} = \frac{\text{AUC o}}{\text{AUC iv}}$$

Tgt :

bent sediaan = tab digoksin  
( $F=0,7$ ), digoksin eliksir ( $F=0,8$ )

Rute = digoksin i.v ( $F=1$ )

Rute i.v  $\neq$   $F=1$  t.u jk pro drug  
(kloramp parenteral dlm bent  
ester suksinat  $F<1$ )



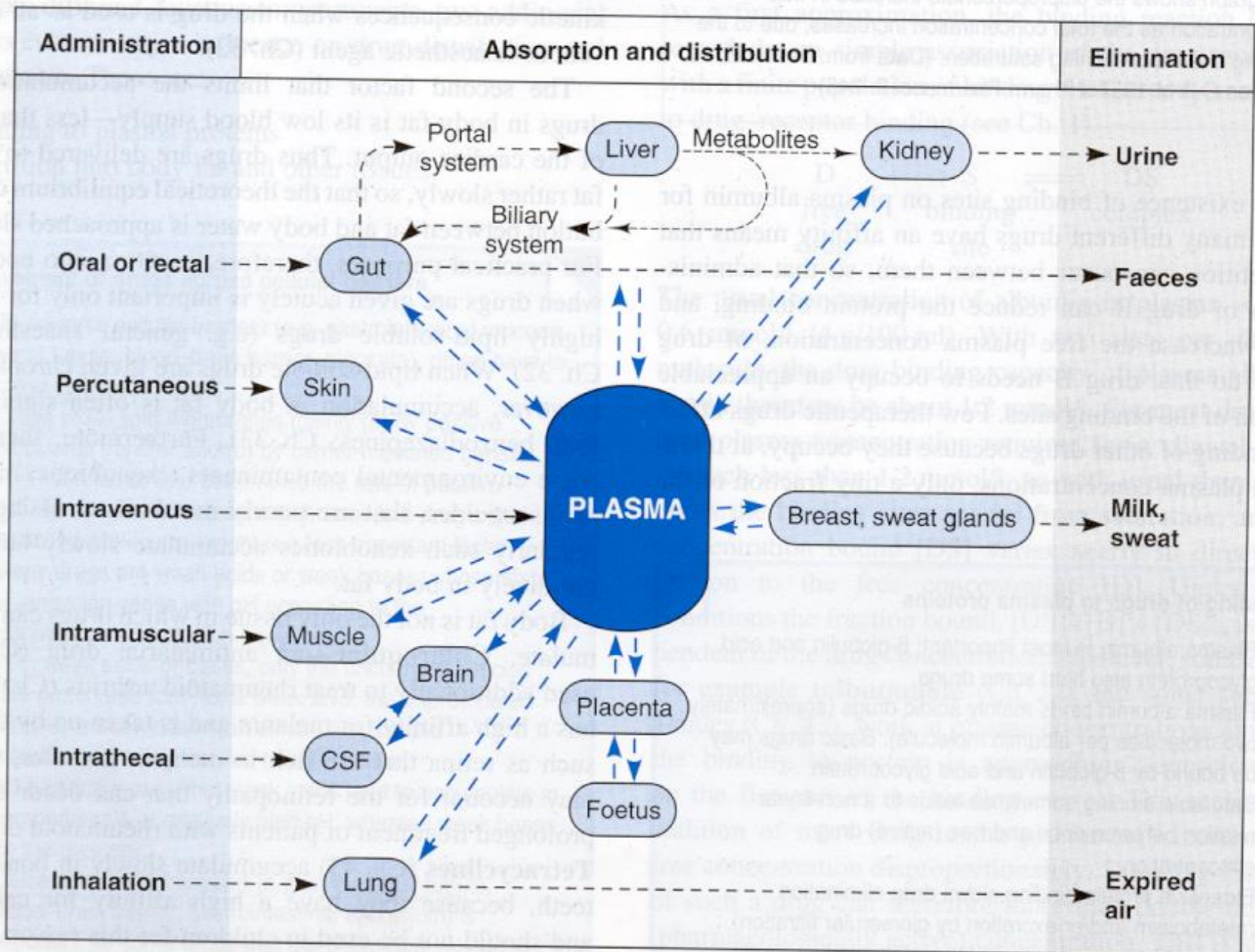
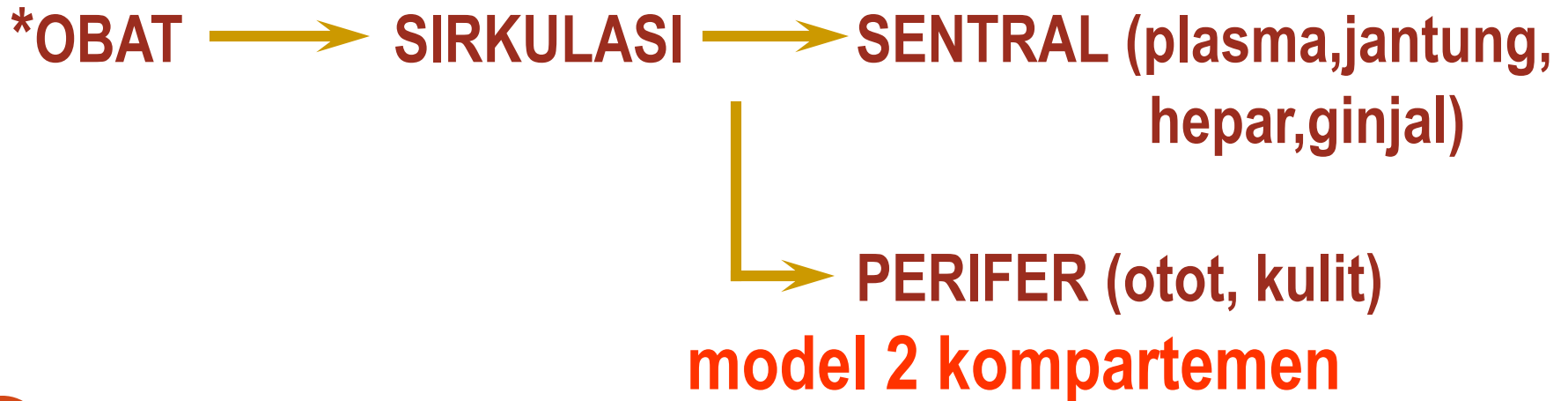
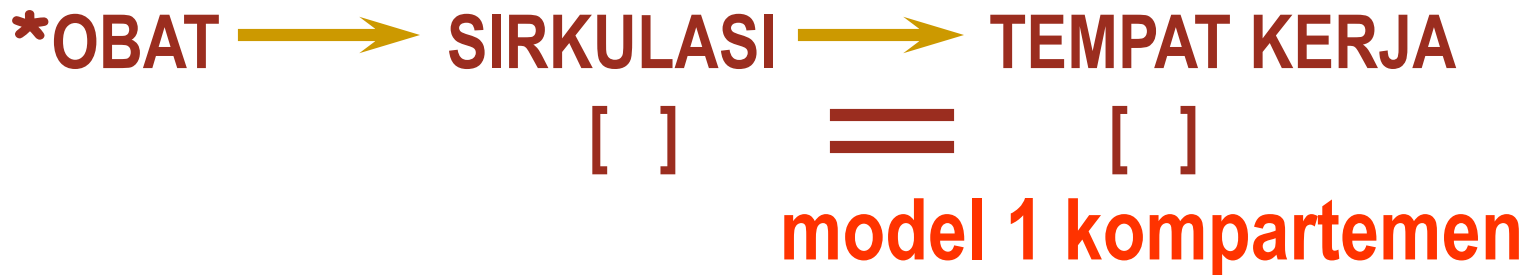


Fig. 4.6 The main routes of drug administration and elimination.

# KONSENTRASI/ KADAR OBAT (=C)

↓  
di tempat kerja

→ reseptor, jaringan



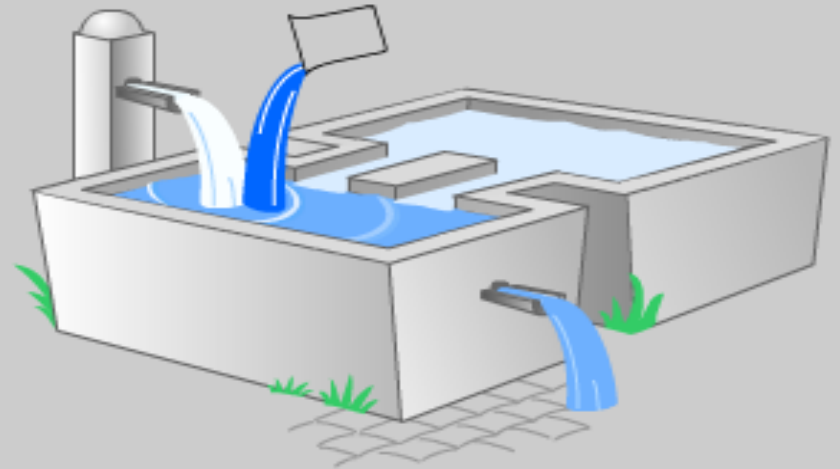
### Single compartment model

Intravenous bolus injection



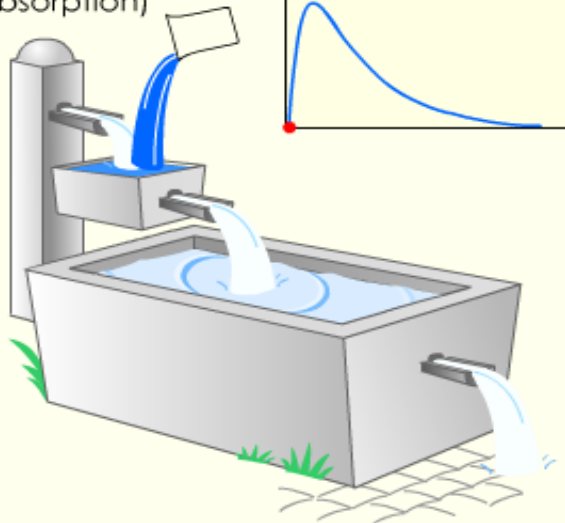
### Two compartments model

Intravenous bolus injection

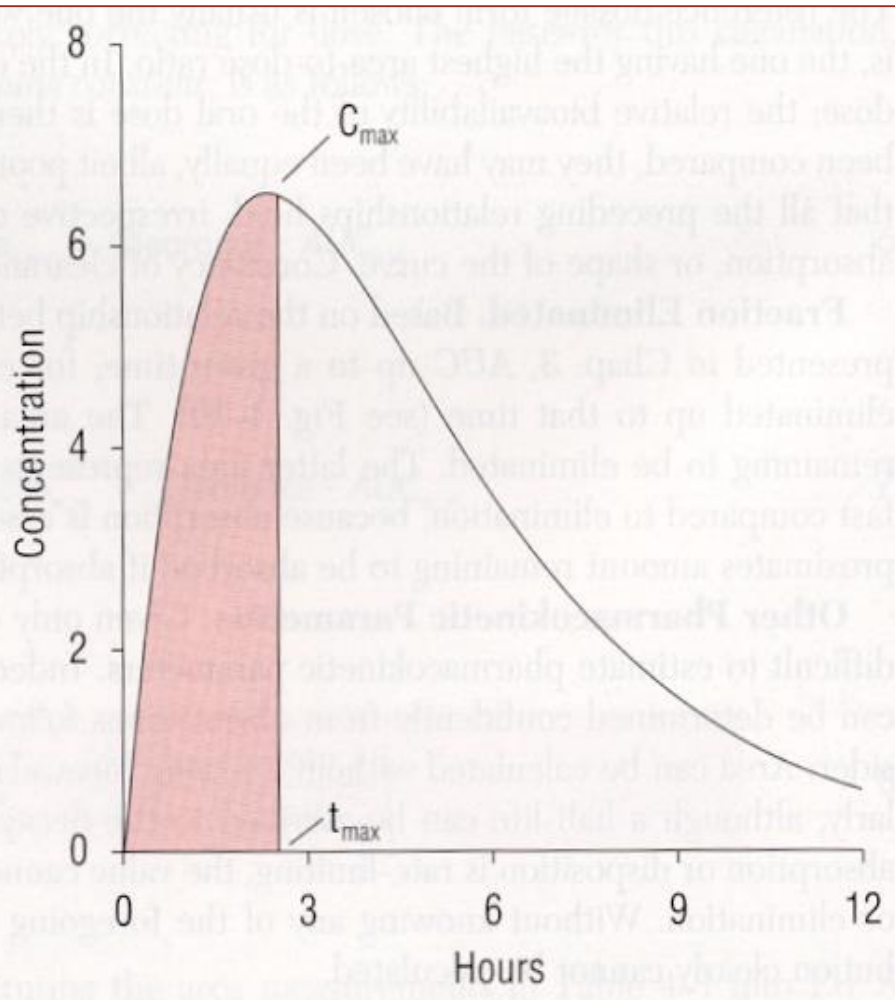


### Modèle

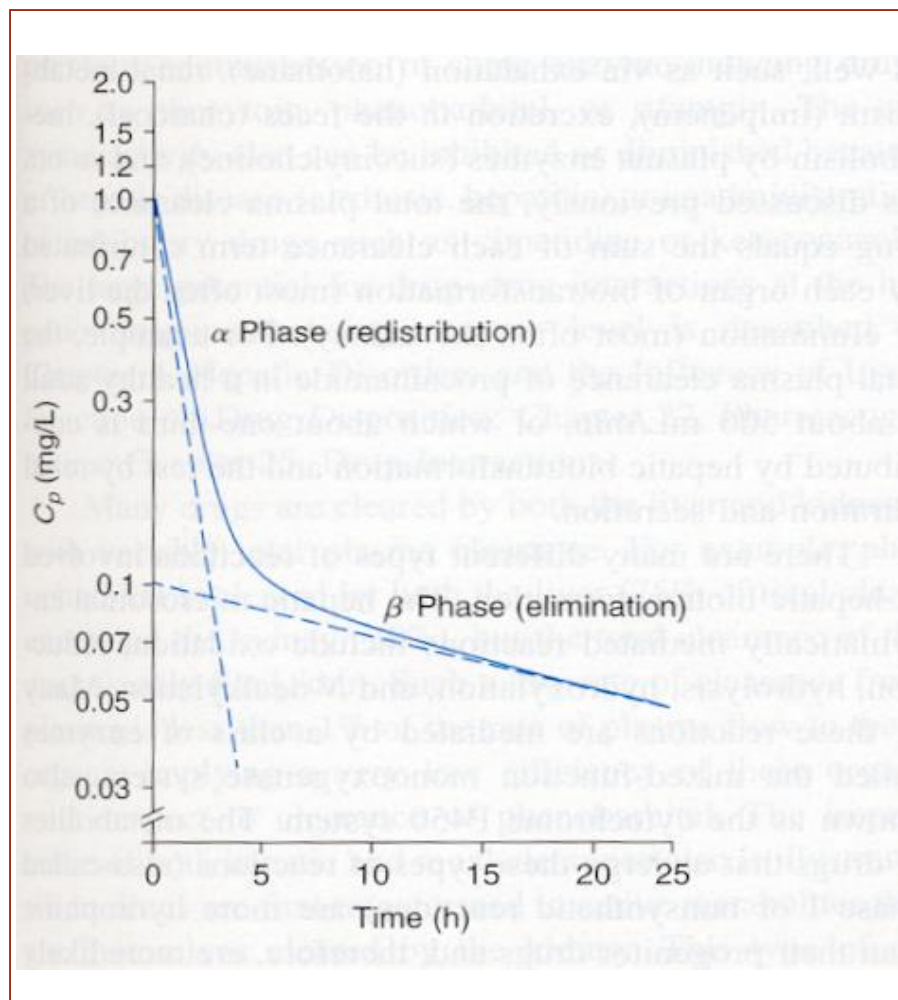
(Site d'Absorption)



# Konsentrasi / kadar obat dalam plasma setelah pemberian per oral dan iv

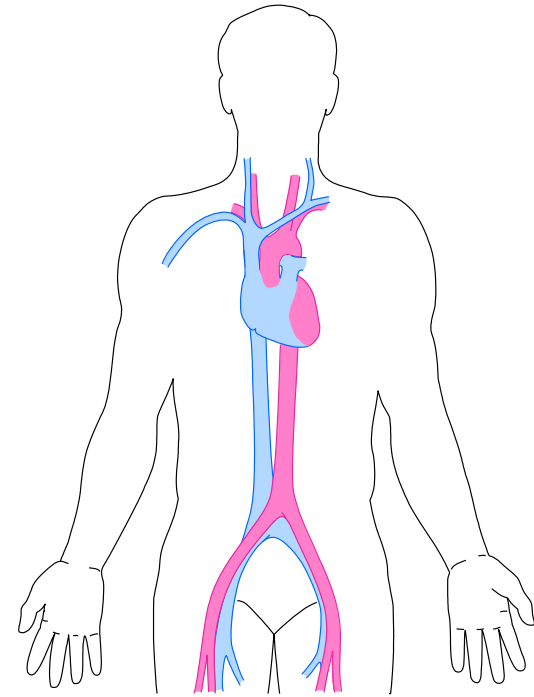
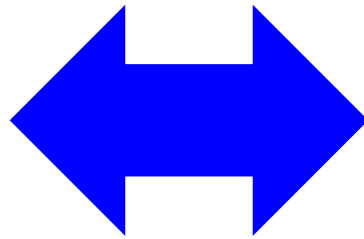
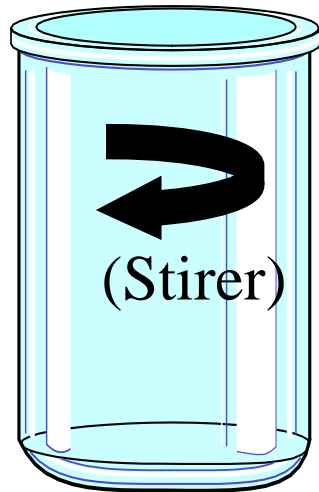


**per oral**



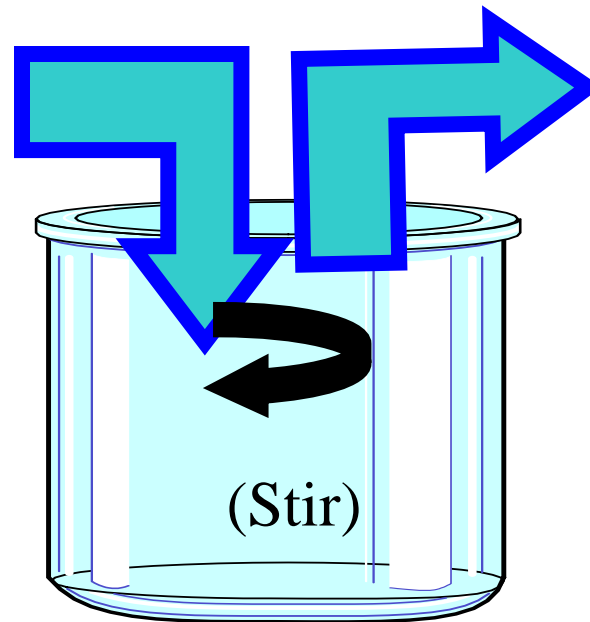
**intra vena**

# Konsep Volume Distribusi ( $V_D$ )



Tubuh diibaratkan sebagai gelas beaker dengan pengaduknya (stirrer) di mana saat bahan kimia masuk, dengan cepat akan menyebar ke seluruh bagian gelas beaker

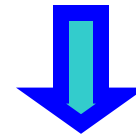
Masukkan Obat  
ke dlm gelas



Ambil sampel



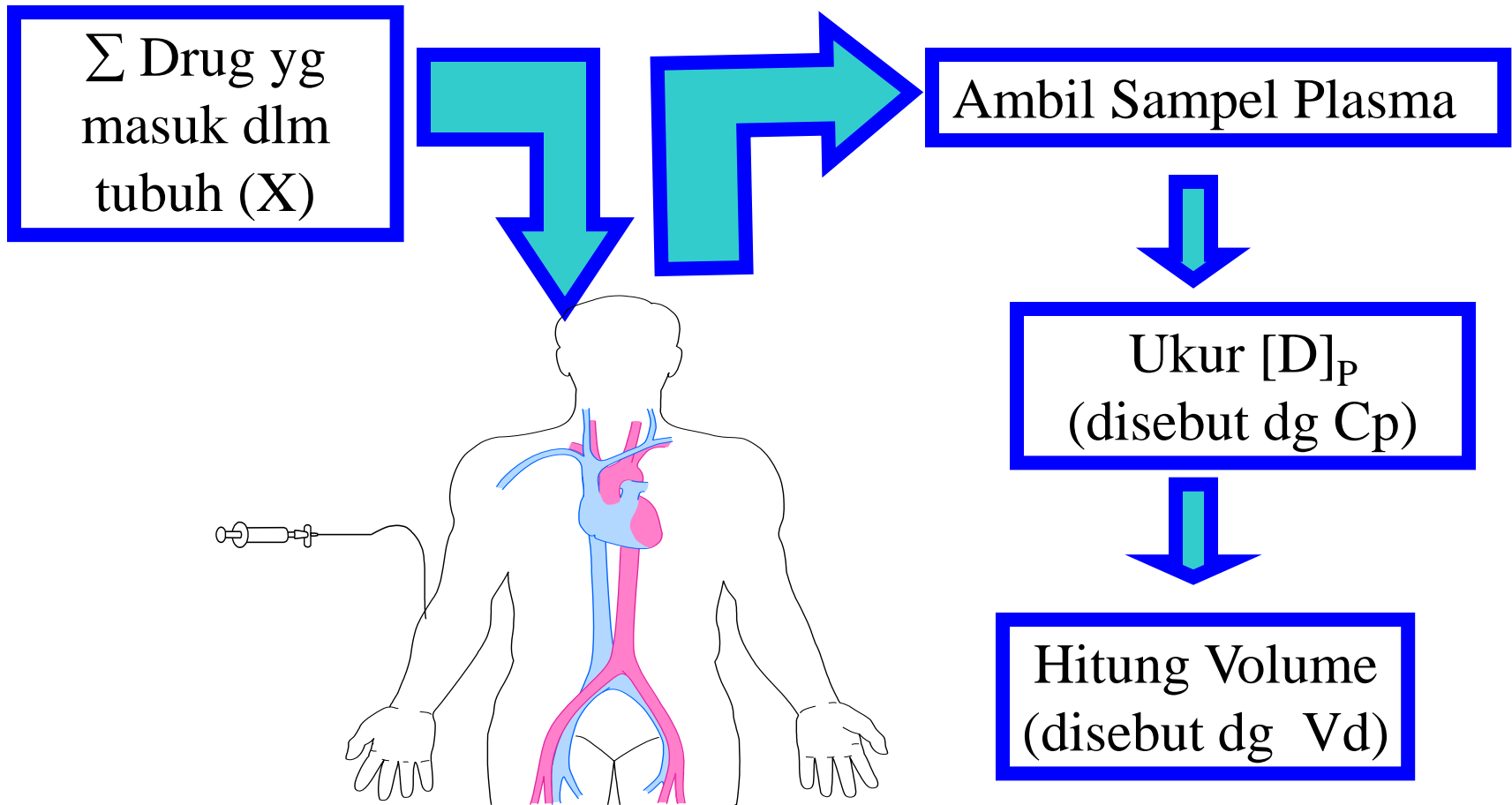
Ukur [Obat]



Hitung Volume

$$[\text{Obat}] = \frac{\sum \text{Obat yg masuk}}{\text{Volume Gelas}}$$

$$\text{Volume Gelas} = \frac{\sum \text{obat yg masuk}}{[\text{Obat}]}$$



**Secara DEFINISI:  $V_d = X / C_p$**

(di mana X :  $\Sigma$  Obat dlm tubuh dan  $C_p$  : konsentrasi obat dlm plasma)



Vol. Penyebaran  
obat dlm tubuh  
(imajinatif) ( $V_d$ )



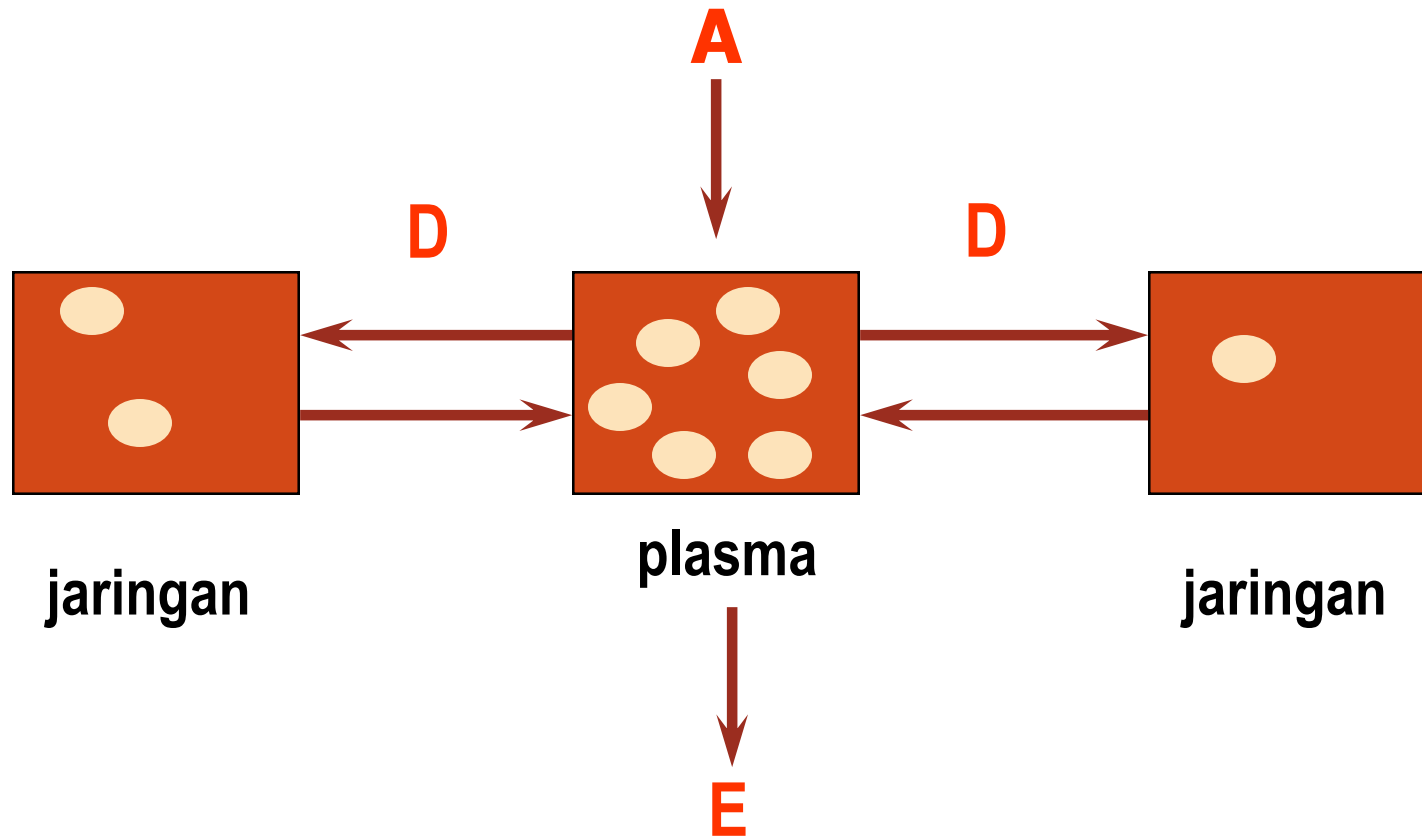
$\frac{\sum \text{obat dlm tbh (X)}}{\text{kons.plasma (Cp)}}$

$$V_d = \frac{X}{\bar{C}_p} = \frac{Div}{\bar{C}_{iv}} = \frac{F \cdot D_o}{C_o}$$

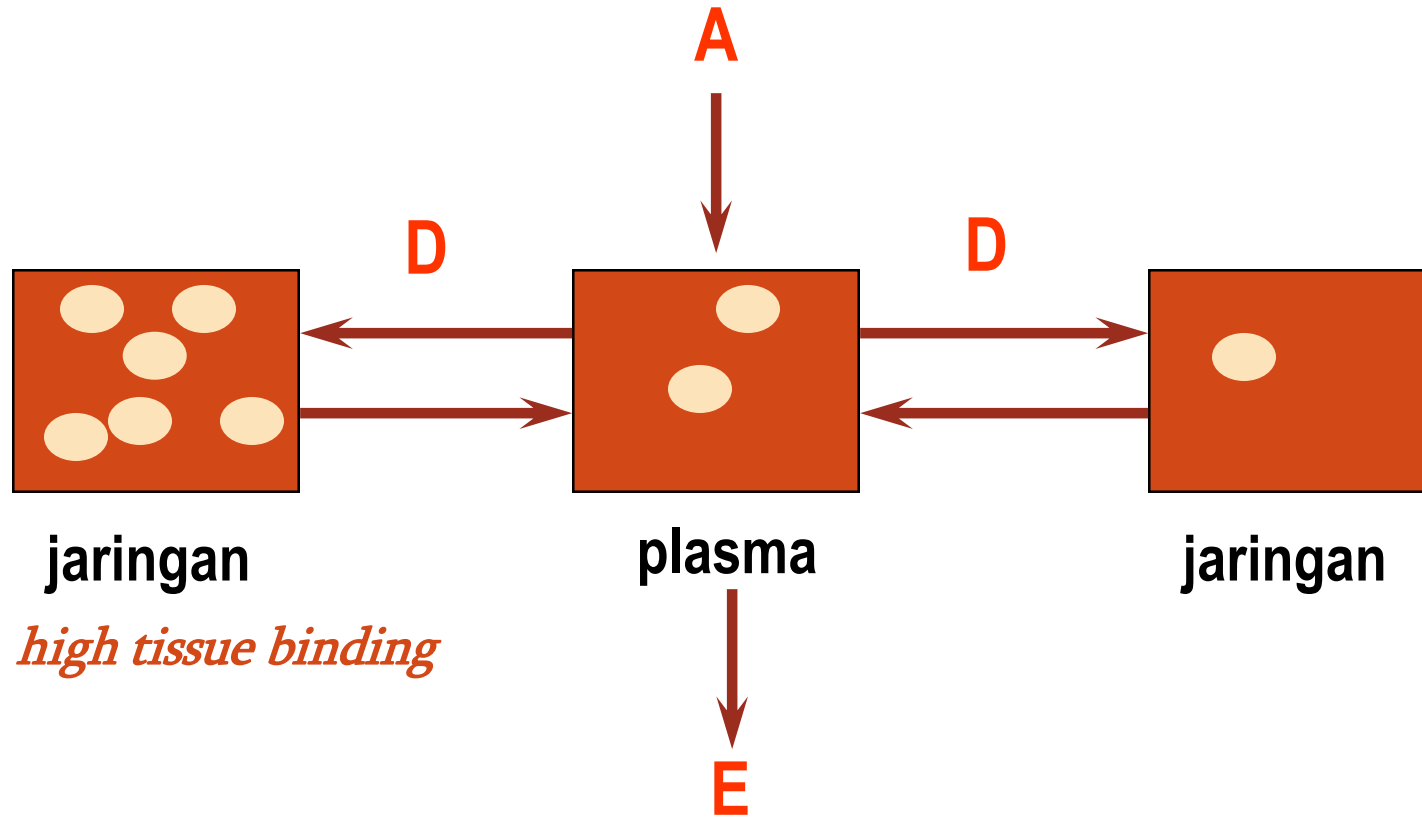
Div : dosis i.v  
Do : dosis oral  
F: bioavaibilitas  
Civ : [obat]plasma  
stl pemberian i.v

Nilai volume distribusi berguna untuk menghitung  
Dosis Awal (Loading Dose )

## Drug with low $V_d$



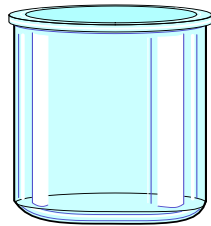
# Drug with high $V_d$



# FAKTOR YG MEMPENGARUHI $V_D$

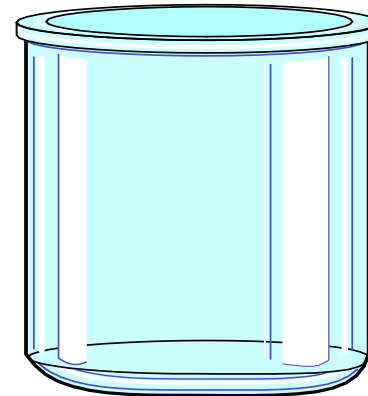
## Distribusi dalam Kompartemen Tubuh

**$V_d$  kecil**



VS

**$V_d$  besar**

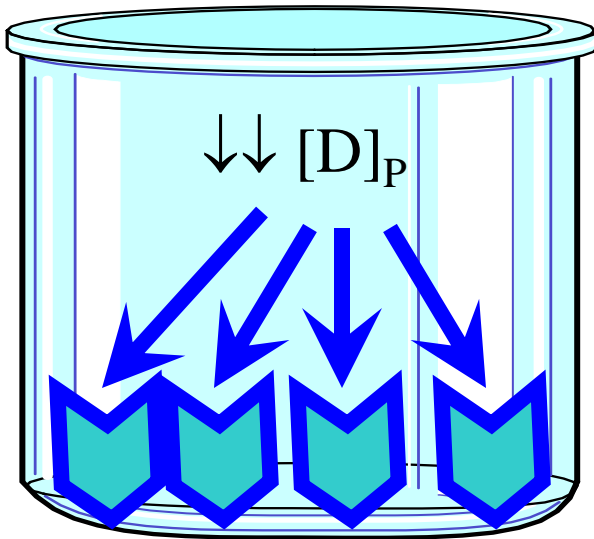


Dlm tubuh, obat terdistribusi pada jaringan yg terbatas

Obat terdistribusi luas ke berbagai jaringan dlm tubuh

# FAKTOR YG MEMPENGARUHI $V_D$

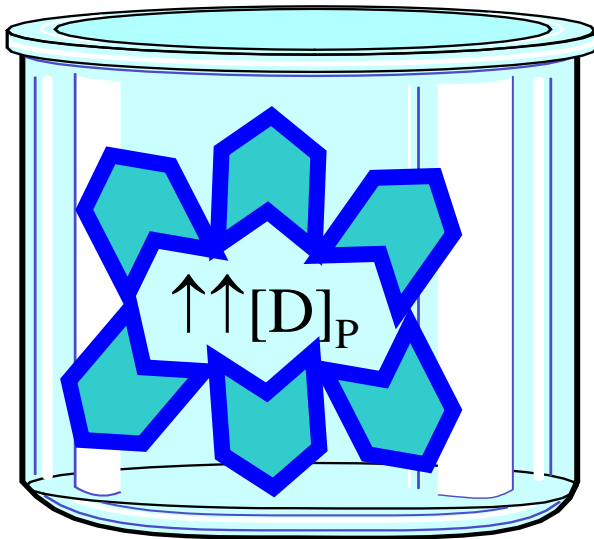
## Tissue Binding



$$\uparrow\uparrow V_d = \frac{X}{\downarrow\downarrow C_p}$$

# FAKTOR YG MEMPENGARUHI $V_D$

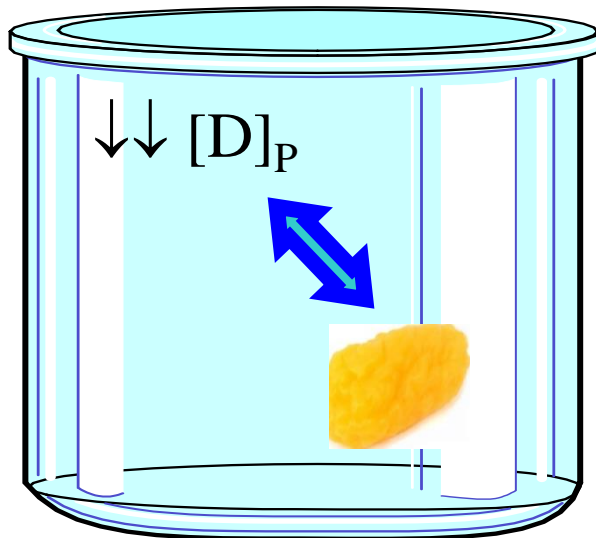
## Plasma Protein Binding



$$\downarrow\downarrow V_d = \frac{X}{\uparrow\uparrow C_p}$$

# FAKTOR YG MEMPENGARUHI $V_D$

## Distribution into Fat



$$\uparrow\uparrow V_D = \frac{X}{\downarrow\downarrow C_p}$$

# CARA MENENTUKAN NILAI $V_D$

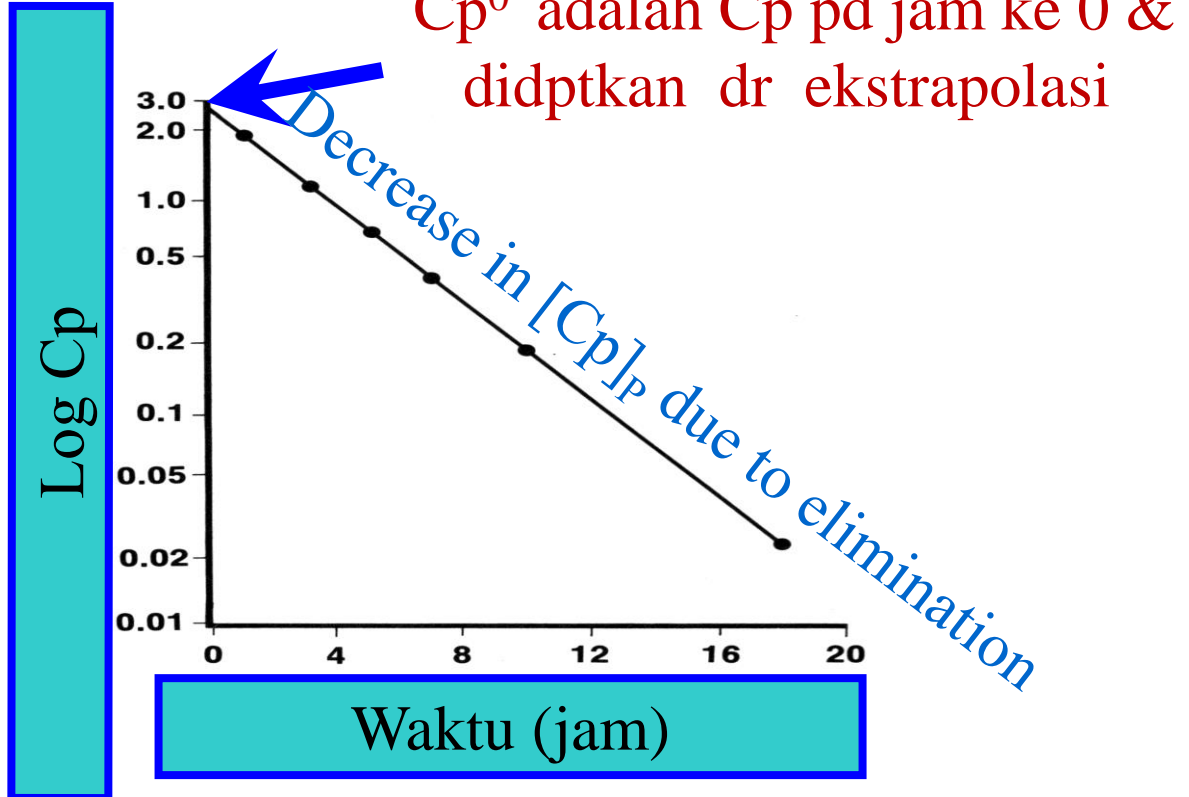
## One-Compartment Behavior

$V_D$  is usually easy to obtain!

1. Give bolus of drug.
2. Measure plasma levels over time.
3. Extrapolate to find plasma level at time 0.



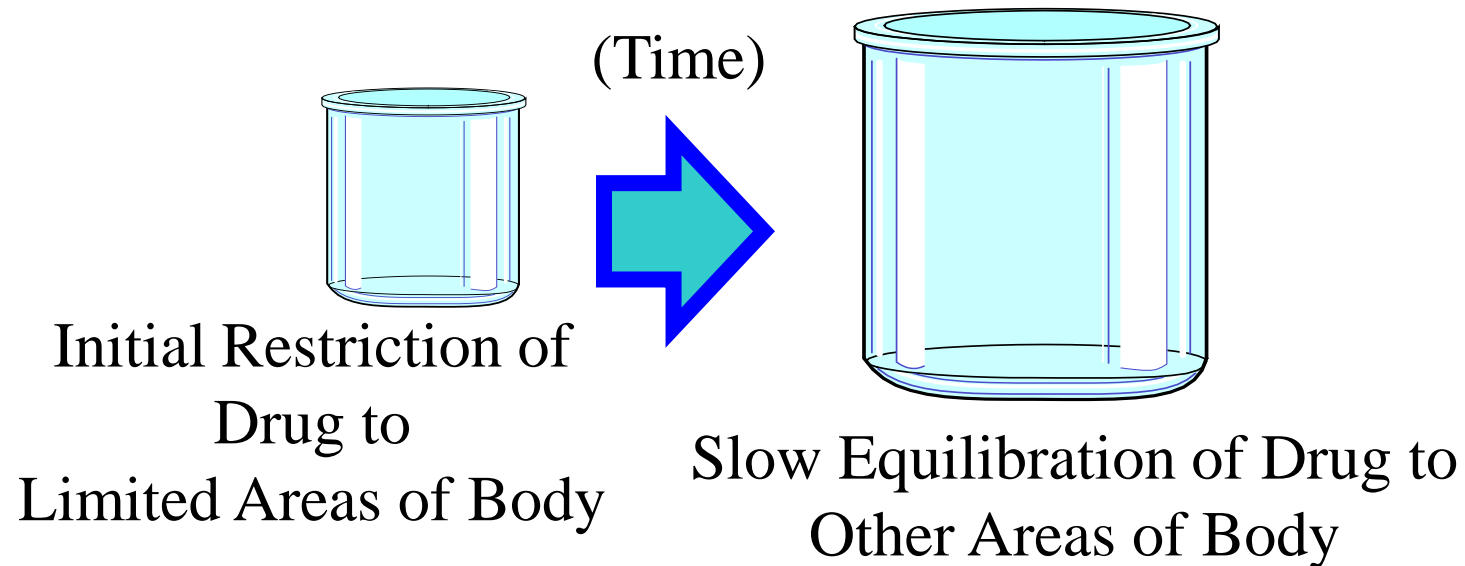
$$V_D = \frac{\sum \text{Obat pd jam ke } 0}{C_p^0} \\ = \frac{\text{Dose}_{IV}}{C_p^0}$$





# CARA MENENTUKAN NILAI $V_D$

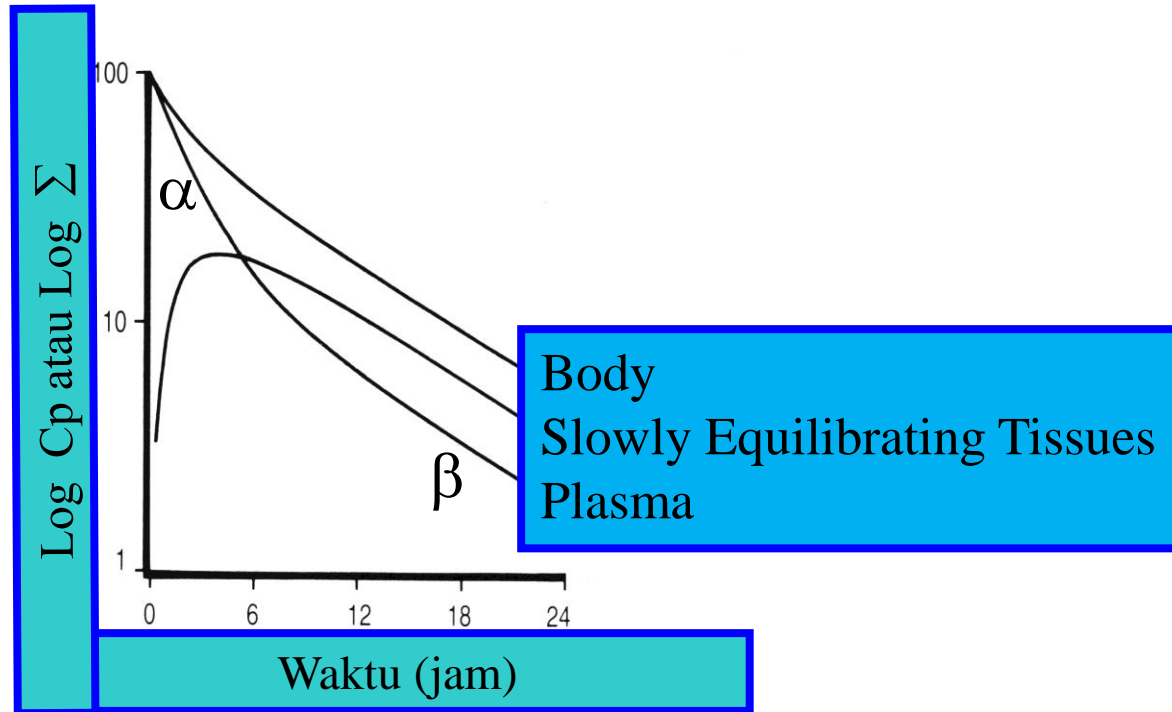
## Two-Compartment Behavior



# CARA MENENTUKAN NILAI $V_D$

## Two-Compartment Behavior

$V_{D(\text{final})}$  is difficult to obtain for 2-compartment behavior!



$V_d \text{ akhir} = V_{d(\beta)} = \frac{\sum \text{obat dlm tubuh pd jam ke } t \text{ setelah distribusi}}{\text{Cp saat jam ke } t \text{ stl distribusi}}$

$\sum \text{Obat dlm tubuh stl jam ke } t, \text{ krn sdh terjadi eliminasi, } \neq \text{ Dosis i.v}$

# Konsep Loading Dose (LD)

Secara definisi :  $Vd = X / C_p$

Dapat ditulis sebagai :  $X = Vd \times C_p$

Jika kita menginginkan  $C_p$  pada nilai tertentu disebut sebagai  $C_{target}$

maka  $X_{target} = V_D \times C_{target}$

di mana  $X_{target}$  adalah  $\Sigma$  obat dlm tubuh yang diperlukan untuk mencapai  $C_{target}$

Jika dlm tubuh pasien pada awalnya tidak ada obat dlm tubuhnya, kemudian diberikan  $X_{target}$  tertentu supaya dpt mencapai  $C_{target}$ ,  $X_{target}$  tsb disebut sebagai  
**“Loading Dose (LD)”**

**Pada pemberian selain i.v,** kita memahami bahwa dari sejumlah obat yang kita berikan tidak semuanya akan mengalami absorpsi, sehingga seberapa besar LD yang akan diberikan harus memperhitungkan nilai bioavailabilitas (F)

$$\begin{aligned} \mathbf{LD \times F} &= \mathbf{X_{target}} \\ \text{atau } \mathbf{LD} &= \mathbf{X_{target} / F} \\ \text{atau } \mathbf{LD} &= \mathbf{(Vd \times C target) / F} \end{aligned}$$

di mana F adalah “Bioavailabilitas” (nilainya antara 0 s.d 1), yaitu fraksi obat aktif yang dapat mencapai sirkulasi

$$LD = \frac{Vd \times C \text{ target}}{F}$$

**Vd , C target dan F adalah faktor determinan dari LD**

Dengan kata lain, seberapa besar  $\Sigma$  obat yang harus diberikan (LD) untuk mencapai target konsentrasi tertentu dlm tubuh ditentukan oleh volume distribusi (Vd), konsentrasi target (C target) dan bioavailabilitas (F)

# Contoh Penggunaan Vd dan LD dalam Perhitungan

Parameter Farmakokinetik  
untuk Digoksin:

$$C \text{ target} = 1.5 \mu\text{g/L}$$

$$Vd = 580 \text{ L}$$

$$\text{Bioavailabilitas oral} = 0.7$$

Berapa Dosis Awal (LD)  
untuk Digoksin oral ?

$$LD \text{ oral} = (Vd \times C \text{ target}) / F$$

$$LD \text{ oral} = (580 \text{ L} \times 1.5 \mu\text{g/L}) / 0.7$$

$$LD \text{ oral} = 1243 \mu\text{g} \sim 1.2\text{mg}$$

# KONSEP KLIRENS (CLEARANCE = CL)

**DRUG**





# CLEARANCE (=Cl)

= Vol. plasma yg dibersihkan dari obat per satuan waktu

Cl → tgt kecepatan eliminasi o/ hepar, ginjal, plasma, organ lain

$$\text{Cl} = \frac{\text{kecepatan eliminasi}}{\text{C plasma}}$$

Satuan Cl:

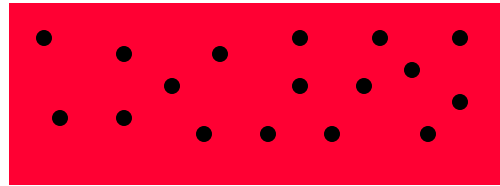
$$\frac{\text{Amount/Time}}{\text{Amount/Volume}} = \frac{\text{Volume}}{\text{Time}}$$

## Contoh Perhitungan Klirens (Cl)

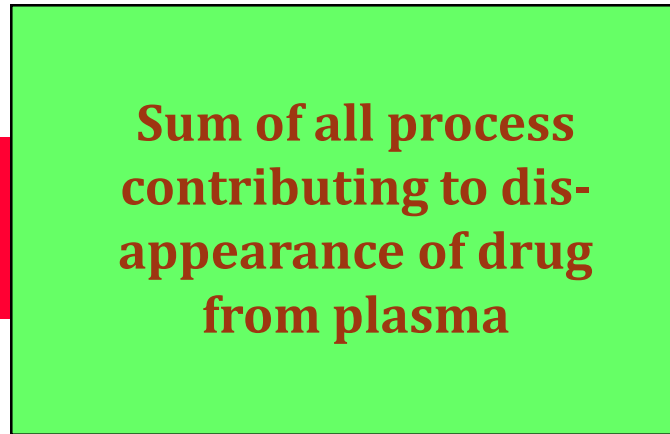
Kecepatan Eliminasi Obat = 10 mg/jam

$$C_p = 4 \text{ mg/L}$$

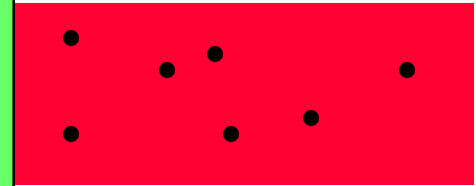
$$Cl = \frac{10 \text{ mg/jam}}{4 \text{ mg/L}} = 2.5 \text{ L/jam}$$



Drug in plasma at concentration of 2  $\mu\text{g/ml}$



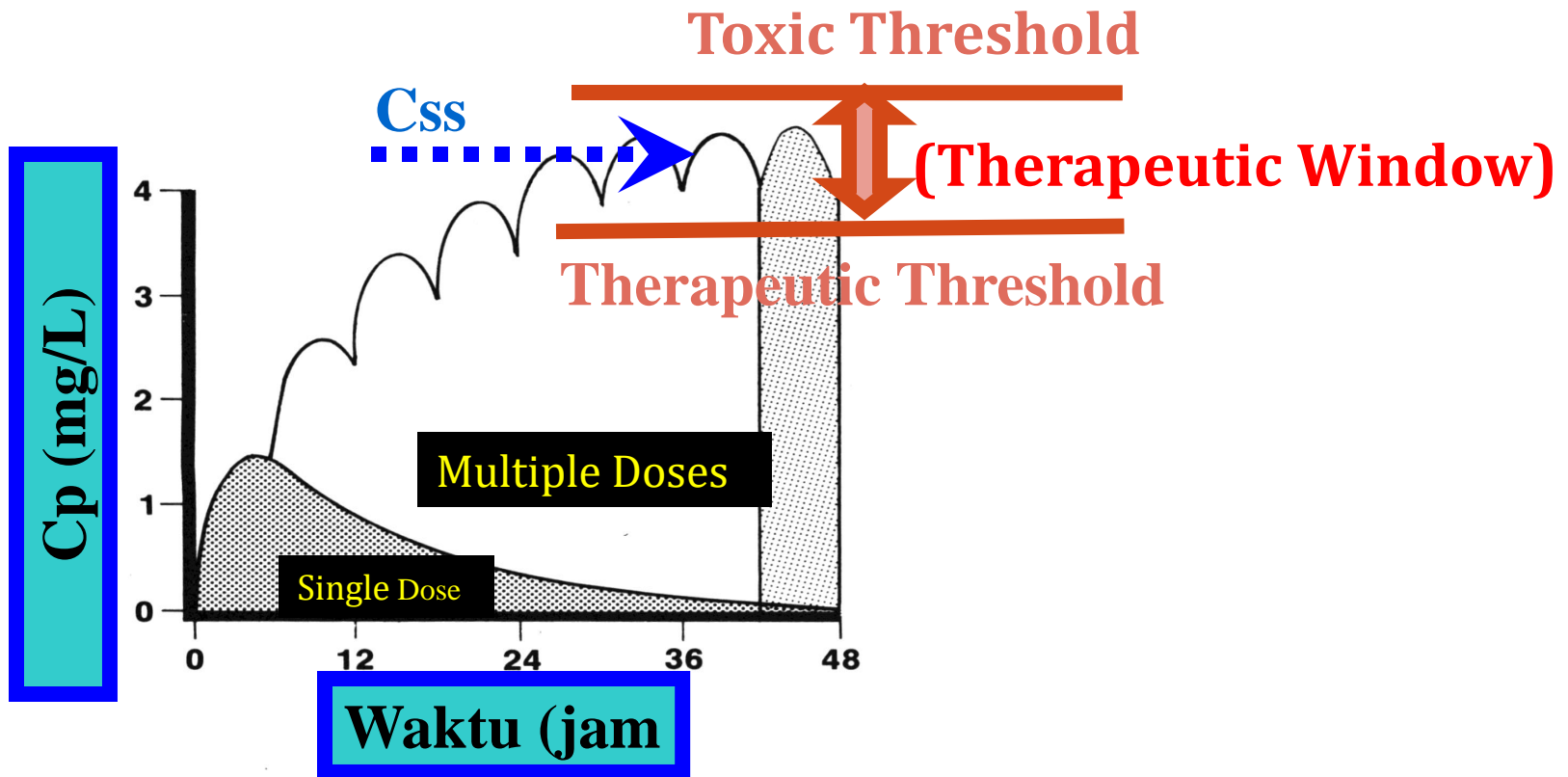
Drug molecules disappearing from plasma at rate of 400  $\mu\text{g/min}$



Drug concentration in plasma is less after each pass through elimination/metabolism process

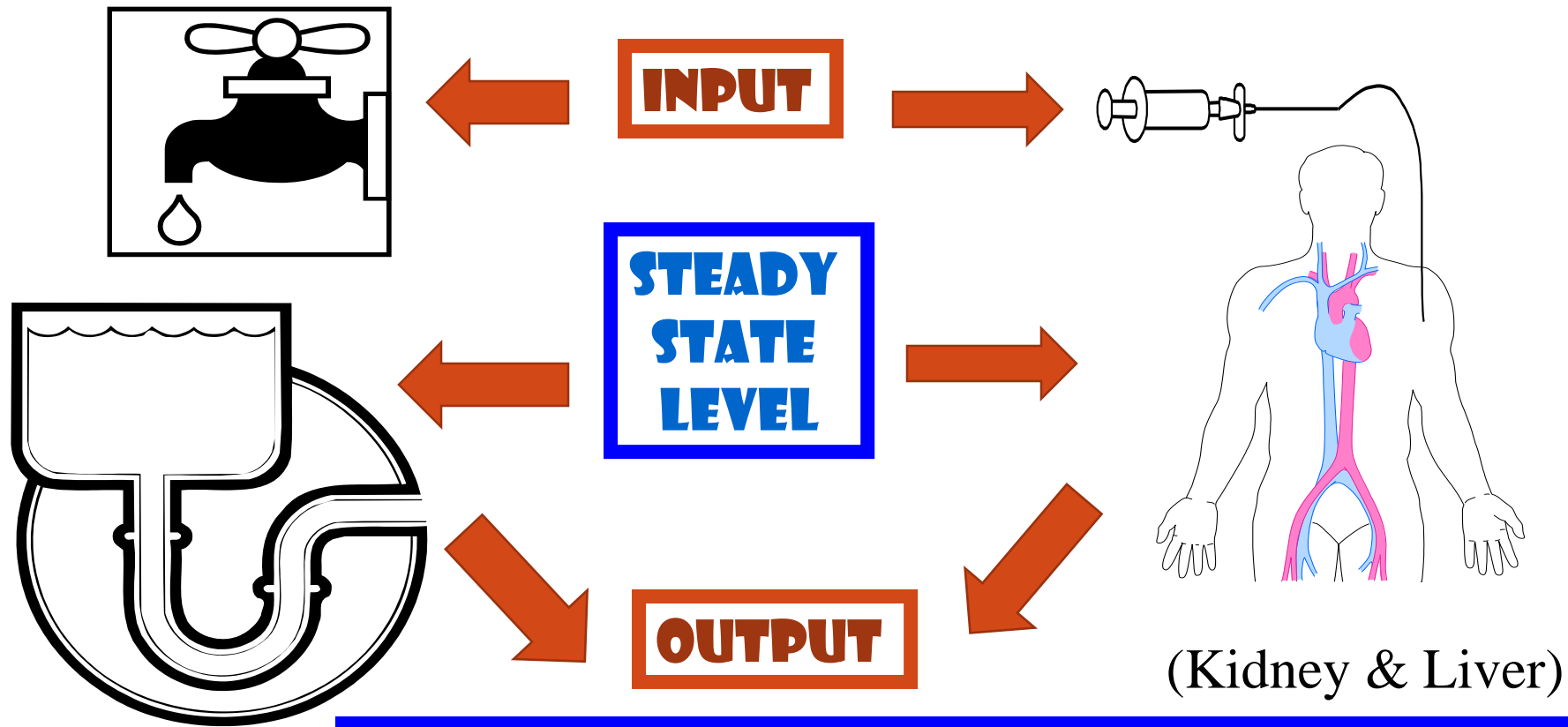
$$\text{CL} = \frac{400 \mu\text{g/min}}{2 \mu\text{g/ml}} = 200 \text{ ml/min}$$

# Klirens (Cl) Menentukan Konsentrasi Steady state (C<sub>ss</sub>)



$C_{ss} = C_p$  pada keadaan steady state

# Cl merupakan faktor utama yg menentukan Cp pd keadaan STEADY STATE (C<sub>ss</sub>)



**STEADY STATE**

Kecepatan Pemberian Obat = Kecepatan Eliminasi

Input = Output

## Secara Definisi

$$Cl = \frac{\text{kecepatan eliminasi}}{C \text{ plasma}}$$

sehingga,

$$C_p = \frac{\text{Kecepatan Eliminasi}}{Cl}$$

Pada keadaan steady state :

$$C_{SS} = \frac{\text{Kecepatan Eliminasi saat Steady State (disebut dg } R_0)}{Cl}$$

$$C_{SS} = \frac{R_0}{Cl}$$

**Maintenance Dose (MD)** = Dosis Pemeliharaan =  $\Sigma$  obat yg hrs diberikan pd interval wkt ttt secara reguler

$$\text{Maintenance Dose (MD)} = C \text{ target} \times Cl$$

Jika MD diberikan dg rute non-iv, maka :

$$MD \times F = C \text{ target} \times Cl$$

$$MD = \frac{C \text{ target} \times Cl}{F}$$

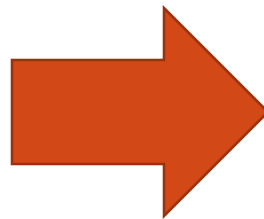
**Interval Dosis (ID)** = Waktu antara pemberian obat dg yg berikutnya (pd MD)

**Bioavailability (F)** = Fraksi obat aktif dari obat yg diberikan yang mencapai sirkulasi sistemik

Rate of Drug Administration ( $R_0$ ) =

Amount of Drug Delivered to the Systemic Circulation  
Time

$$R_0 = \frac{F \times MD}{ID}$$



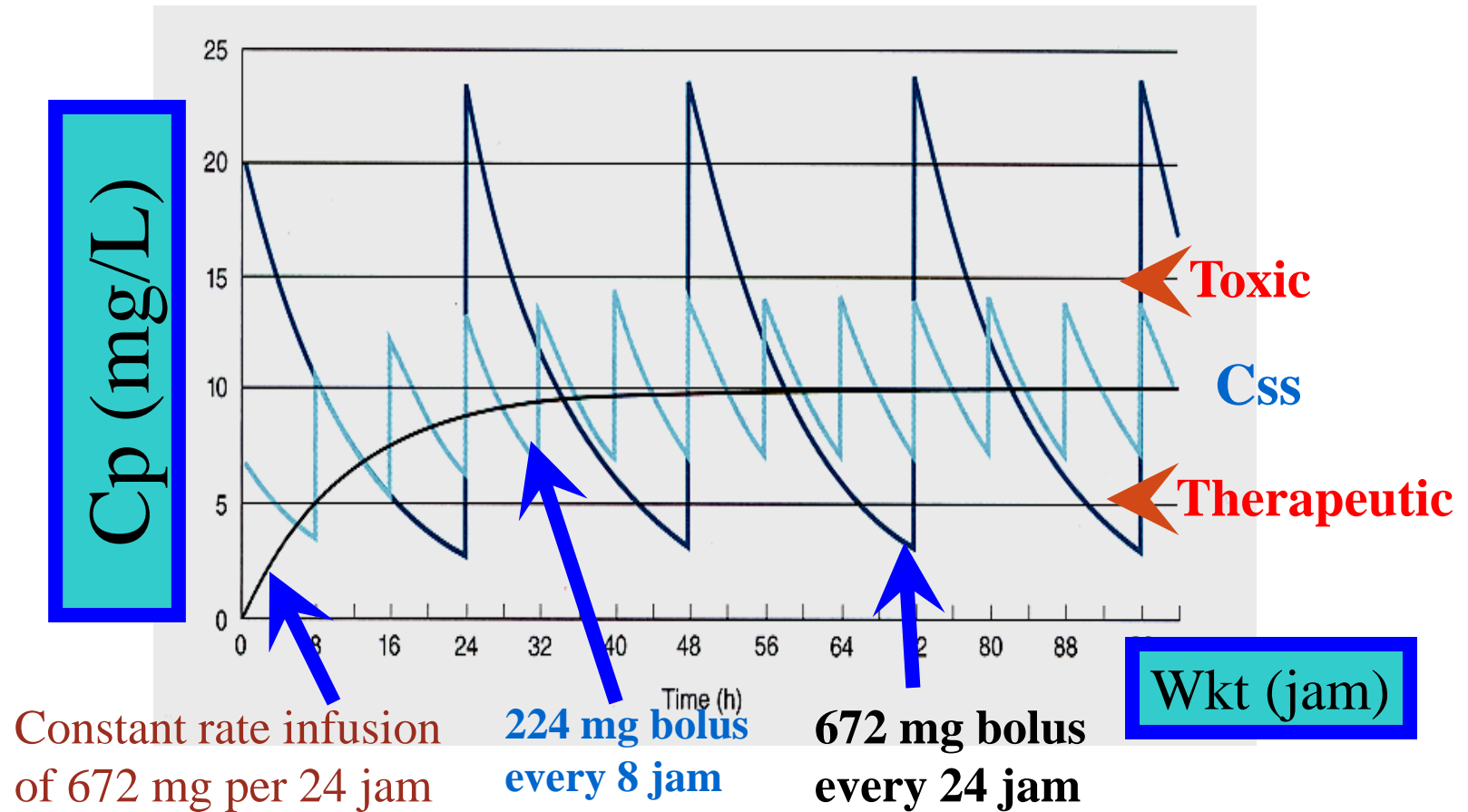
$$C_{SS} = \frac{F \times MD}{ID \times Cl}$$

$$C_{SS} = \frac{R_0}{Cl}$$

fath's 2019



**Css** tidak tergantung pd nilai absolut dari MD dan ID  
tapi **tergantung pada rasio MD dan ID**



**Css pada ketiga regimen sama**

C<sub>ss</sub> merupakan faktor determinan dari

- a. Efek terapi
- b. Efek toksik

Cl penting dalam menentukan C<sub>ss</sub>

$$C_{ss} = \frac{F \times MD}{ID \times Cl} \quad \rightarrow \quad MD/ID = \frac{C_{ss} \times Cl}{F}$$

karena yg ingin dicapai adalah C<sub>p</sub> target, maka :

$$C_{ss} = C_p \text{ target} = C \text{ target}$$

$$MD/ID = \frac{C_{target} \times Cl}{F}$$

# FAKTOR YANG MENENTUKAN KLIRENS

Sebagian besar obat dieliminasi oleh GINJAL dan/atau HEPAR

Kecepatan Eliminasi =  
Kecepatan Eliminasi oleh ginjal  
+  
Kecepatan Eliminasi oleh Hepar

$$Cl = Cl_R + Cl_H$$



Kecepatan Eliminasi /  $C_p$  =  
Kecepatan Eliminasi oleh ginjal /  $C_p$   
+  
Kecepatan Eliminasi oleh Hepar /  $C_p$



$$Cl = Cl_R + Cl_H$$

	<b>Disebabkan oleh</b>	<b>Menurun pada</b>
<b>Cl<sub>R</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Filtrasi obat yg tidak terikat protein plasma di glomerulus</li> <li>-Sekresi obat asam dan obat basa oleh sistem transport di tubulus proksimal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reabsorpsi obat lipofilik di tubulus renal</li> <li>- penyakit renal yg menyebabkan penurunan filtrasi dan sekresi obat</li> <li>-Kompetisi antar obat pada sekresi oleh sistem transport di tub proks</li> </ul>
<b>Cl<sub>H</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Metabolisme obat oleh enzim hepar</li> <li>-Sekresi obat melalui sal empedu oleh sist transpor di hepar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ionisasi obat shg membatasi penetrasi obat menuju ke hepar</li> <li>-Kompetisi antar obat dalam metabolisme dan atau transpor melalui sal empedu</li> <li>-Variasi genetik pada enzim yg memetabolisme obat</li> </ul>

$$Cl = \frac{R. \text{ eliminasi}}{C \text{ plasma}}$$

$$\longrightarrow \frac{R. \text{ eliminasi}}{Cl} = C. \text{ plasma}$$



$$R \text{ eliminasi} = Q_h \cdot C \text{ in} - Q_h \cdot C \text{ out}$$

$$= Q_h (C \text{ in} - C \text{ out})$$

$$E_H = 1 - \frac{\text{Concentration out}}{\text{Concentration in}}$$

$$Cl \text{ hepar} = \frac{Q_h \cdot (C \text{ in} - C \text{ out})}{C \text{ in}}$$

$$= Q_h \cdot E_h \text{ (ratio ekstraksi)}$$

*Example.*  $E_h = 0.8 \rightarrow 20\%$  drug out from hepar enter to portal vein.

## Cl hepar tergantung pada :

- + aktivitas enzim
- + protein plasma
- + aliran darah
- + ratio ekstraksi

## Cl ginjal tergantung pada :

- + fungsi ginjal, aliran darah ke ginjal
- + ikt obat dg protein plasma
- + luas permukaan tubuh
- + ratio ekstraksi ginjal
- + pH urine

# Cara Menentukan nilai Klirens

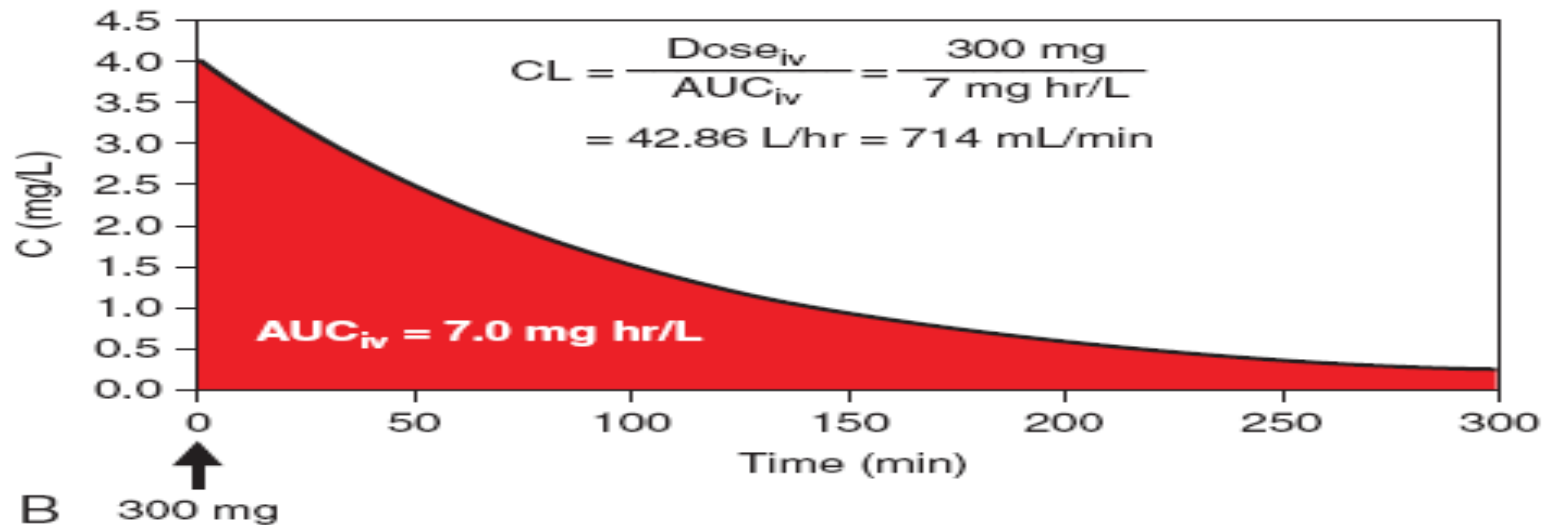
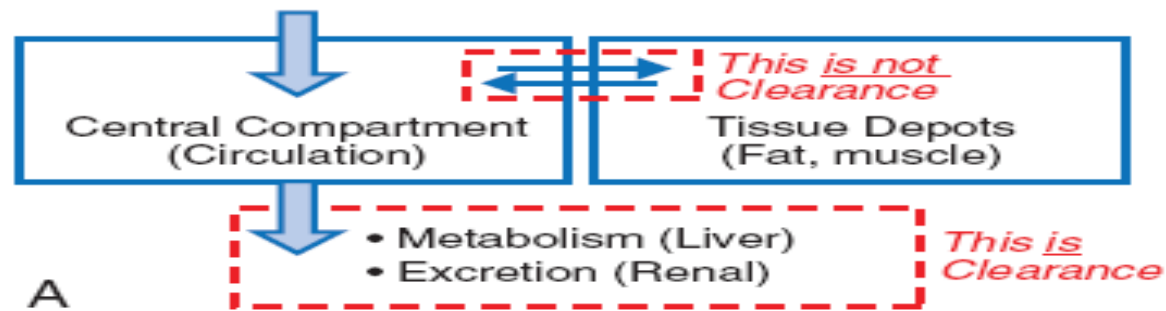
Ada beberapa cara a.l :

- Berikan obat sec i.v per infus, hingga mencapai steady state dg mengukut kadar obat di plasma , kemudian bagilah  $C_{ss}$  dg kecepatan infus

$$Cl = \text{Kecepatan Infus} / C_{ss}$$

- Berikan obat sec i.v bolus , ukur kdr obat dlm plasma sepanjang waktu, buatlah kurvanya, dan hitung area under curve (AUC), kemudian bagilah AUC dg dosis iv bolus tadi.

$$Cl = \text{Dosis iv bolus} / \text{AUC}$$



**FIGURE 9.14** (A) Schematic diagram emphasizing the fact that transfer of drug between compartments in the body does not constitute clearance even though it might remove drug from a primary target compartment (i.e., the brain is a rapidly equilibrated compartment that might lose drug with time to other parts of the body). Only true removal of the drug from the body constitutes clearance. (B) Oral dose yielding an absorbed amount of drug that is cleared with time. Area under the curve is a measure of total drug absorption; when this value is divided into the dose given, a measure of clearance results (volume of water cleared of the drug per unit time).



## Therapeutic Window (TW) =

Cp terbesar yg masih aman

---

Cp terkecil yg memberikan efek terapi

## Maximum Dosing Interval ( $DI_{max}$ ):

Interval dosis yang terpanjang di mana dg interval dosis tsb besar dosis yg diberikan dapat memberikan efek terapi (masuk dalam rentang terapi) dan ketika kadarnya di plasma mencapai puncaknya tidak memberikan efek toksik .

## Elimination $t_{1/2}$ :

Waktu yang diperlukan obat dalam proses eliminasinya utk menurunkan jumlah obat dalam tubuh menjadi 50% nya.

IDmax ditentukan oleh therapeutic window (TW) dan  $t_{1/2}$

$$ID_{\max} = 1.44 \times t_{1/2} \times \ln (TW)$$

- jika  $ID_{\max}$  adalah 24 jam, berikan dosis sehari, sekali sehari
- jika  $ID_{\max}$  terlalu pendek, berikan dosis sehari melalui infus dengan kecepatan konstan selama 24 jam
- jika  $ID_{\max}$  adalah beberapa fraksi dalam hari, berikan dosis sehari dalam dosis terbagi

# CONTOH PERHITUNGAN REGIMEN DOSIS (1)

Parameter Farmakokinetik  
Digoksin:

$$C_p \text{ target} = 1.5 \mu\text{g/L}$$

$$Cl = 6.6 \text{ L/hr}$$

$$\text{Bioavailabilitas oral} = 0.7$$

Menghitung MD/ID  
Utk Digoksin:

$$\begin{aligned} \text{MD/DI oral} &= (C_p \text{ target} \times Cl) / F \\ &= (1.5 \mu\text{g/L} \times 6.6 \text{ L/j}) / 0.7 \\ &= 14.1 \mu\text{g/jam} \end{aligned}$$

## CONTOH PERHITUNGAN REGIMEN DOSIS (2)

Pharmacokinetic  
Parameters for Digoxin:

$C_p$  terapi > 0.8  $\mu\text{g/L}$

$C_p$  toksik > 2.5  $\mu\text{g/L}$

$t_{1/2} = 39$  jam

Menghitung  $ID_{\max}$  Digoksin:

$$ID_{\max} = 1.44 \times t_{1/2} \times \ln(TW)$$

$$= 1.44 \times 39 \text{ jam} \times \ln(2.5/0.8)$$

$$= 64 \text{ jam}$$

For convenience use DI of 24 j (< 64 jam)

Oral MD/DI = 14.1  $\mu\text{g/j}$

Oral MD/24 j = 14.1  $\mu\text{g/j}$

MD oral = 14.1  $\mu\text{g/j} \times 24\text{jam} = 338.4 \mu\text{g} = 0.34 \text{ mg}$

For convenience, round-off to nearest available dosage size, in this case 0.375 mg

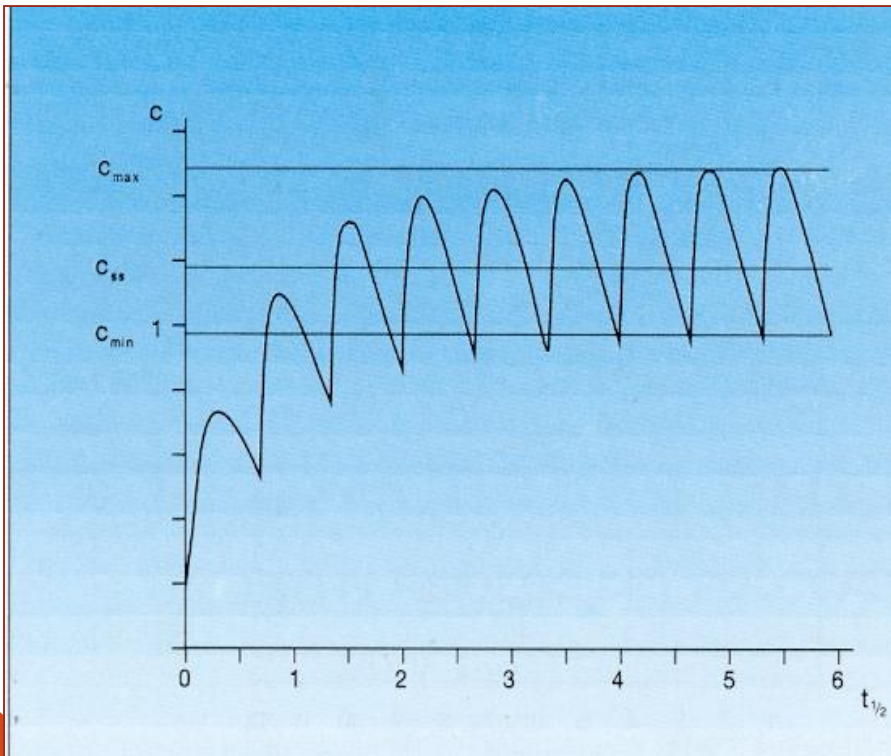
# KONSEP WAKTU PARUH ( $T_{1/2}$ )

# Hubungan Klirens dan Waktu Paruh

Half life = waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) adalah waktu yang diperlukan utk membuat kdr obat di darah tinggal separuhnya

$$t_{1/2} = 0.693 \times \frac{V_d}{Cl}$$

$$t_{1/2} = T \text{ (interval dosis)}$$



$$po : 4-5 \times t_{1/2} = C_{ss}$$

**C<sub>ss</sub> = cons.steady state**

$$\text{Infus} : C_{ss} \rightarrow R_{el} = R_{inf}$$

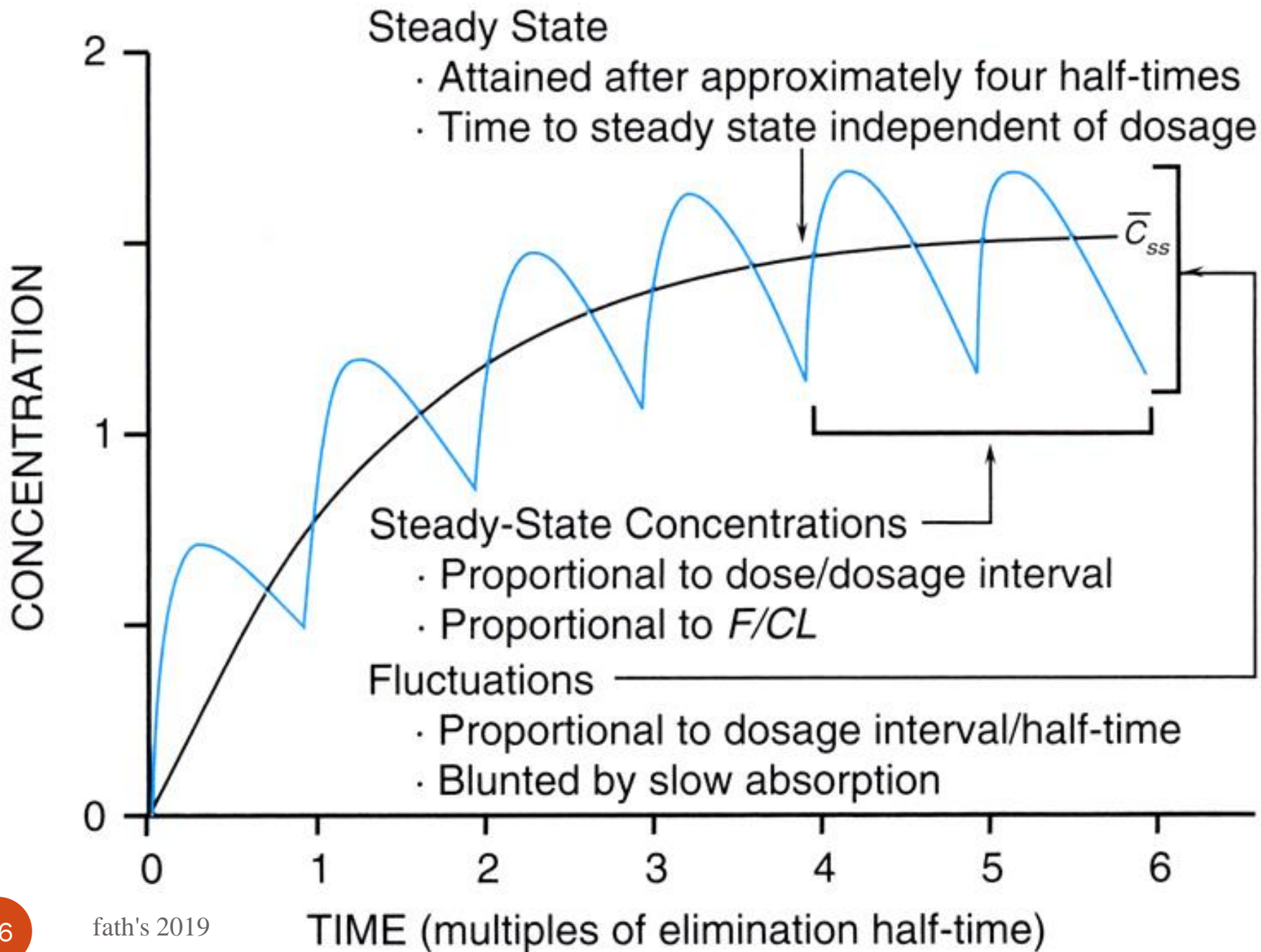
$$C_{ss} = \frac{R_{inf}}{Cl}$$

Time required for drug elimination processes to decrease the amount of drug in the body by 50%.

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_D}{Cl}$$

Note that if:

- Cl increases,  $t_{1/2}$  decreases
- Cl decreases,  $t_{1/2}$  increases
- $V_D$  increases,  $t_{1/2}$  increases
- $V_D$  decreases,  $t_{1/2}$  decreases





# ZERO-ORDER KINETIK

- Proses terjadi pada kecepatan konstan, tidak tergantung pada konsentrasi awal (hanya 5% obat memakai model ini, mis etanol, pemberian cairan infus) = constan rate process
- Mis : Pasien mendapat 100mg obat B p.o. Obat terabsorbsi dg kecepatan 10mg/mnt
  - Menit I : terabsorbsi 10 mg
  - Menit IV : terabsorbsi 40 mg
  - Menit X ; terabsorbsi 100 mg (absorbsi komplit, dan proses absorbsi berhenti)

# FIRST-ORDER KINETIK

- Proses terjadi dg proporsi yg konstan thd konsentrasi obat pd wkt ttt (95 % obat2 menggunakan model ini) = linear kinetic process
- Proses (Absorpsi maupun eliminasi) tergantung pd konsentrasi awal
- Mis Pasien mendapat 100mg obat A p.o. Obat tsb akan diabsorpsi 10% / menit
  - Menit I ; terabsorpsi  $10\% \times 100 = 90$  mg
  - Menit II : terabsorpsi  $10\% \times 90$  mg = 9 mg
  - Menit III : terabsorpsi  $10\% \times 81$  mg = 8,1 mg
  - Menit IV : terabsorpsi  $10\% \times 72,9$  mg = 7,29 mg
  - Dst
- First-order process tdk pernah berakhir (tdk pernah 0)

## Percentages of drug eliminated (1st-order elim.) after different numbers of half-lives

$\# t_{1/2}$ 's	<i>% eliminated</i>	
1	<b>50</b>	= 50%
2	<b>50 + 25</b>	= 75%
3	<b>50 + 25 + 12.5</b>	= 87.5%
4	<b>50 + 25 + 12.5 + 6.25</b>	= 93.75%
5	<b>50 + 25 + 12.5 + 6.25 + 3.125</b>	= 96.9%

# Accumulation Example

## Administer 1 g of drug at intervals of its $t_{1/2}$

- 1 g  $\rightarrow$  0.5 g after one  $t_{1/2}$ , give 2nd dose: now 1.5 g in body.
- 1.5 g  $\rightarrow$  0.75 g, give 3rd dose: now 1.75 g in body.
- 1.75 g  $\rightarrow$  0.88 g, give 4th dose: now 1.88 g in body.
- 1.88 g  $\rightarrow$  0.94 g, give 5th dose: now 1.94 g in body.
- 1.94 g  $\rightarrow$  0.97 g, give 6th dose: now 1.97 g in body.
- 1.97 g  $\rightarrow$  0.99 g, give 7th dose: now 1.99 g in body.

# Faktor yang Mempengaruhi $t_{1/2}$

- Usia
- Fungsi Renal (ekskresi)
- Fungsi Hepar (metabolisme)
- Ikatan Plasma Protein

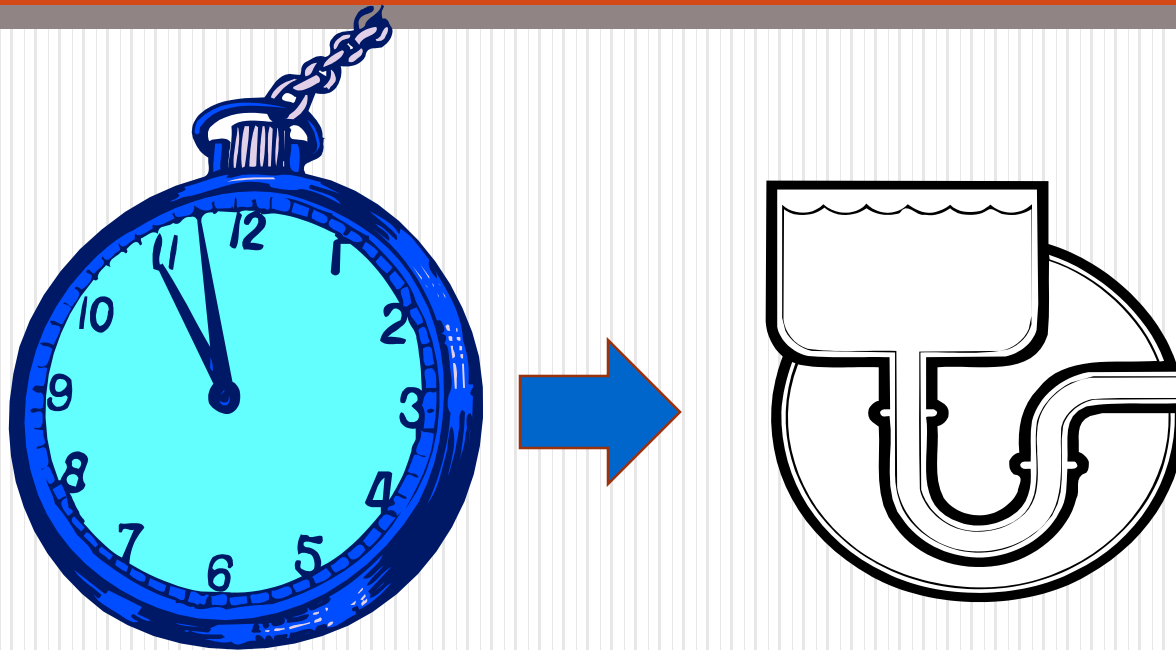
## Plasma $t_{1/2}$ of Drugs in Young Adult and Elderly Patients

<b><u>Drug</u></b>	<b><u>20-30 yr</u></b>	<b><u>65-80 yr</u></b>
Penicillin	21 min	39 min
Tetracycline	3.5 hr	4.5 hr
Digoxin	51 hr	73 hr
Phenobarbital	71 hr	107 hr
Diazepam	20 hr	80 hr

# Whole-Body $t_{1/2}$ (hour) Values With and Without Renal Failure

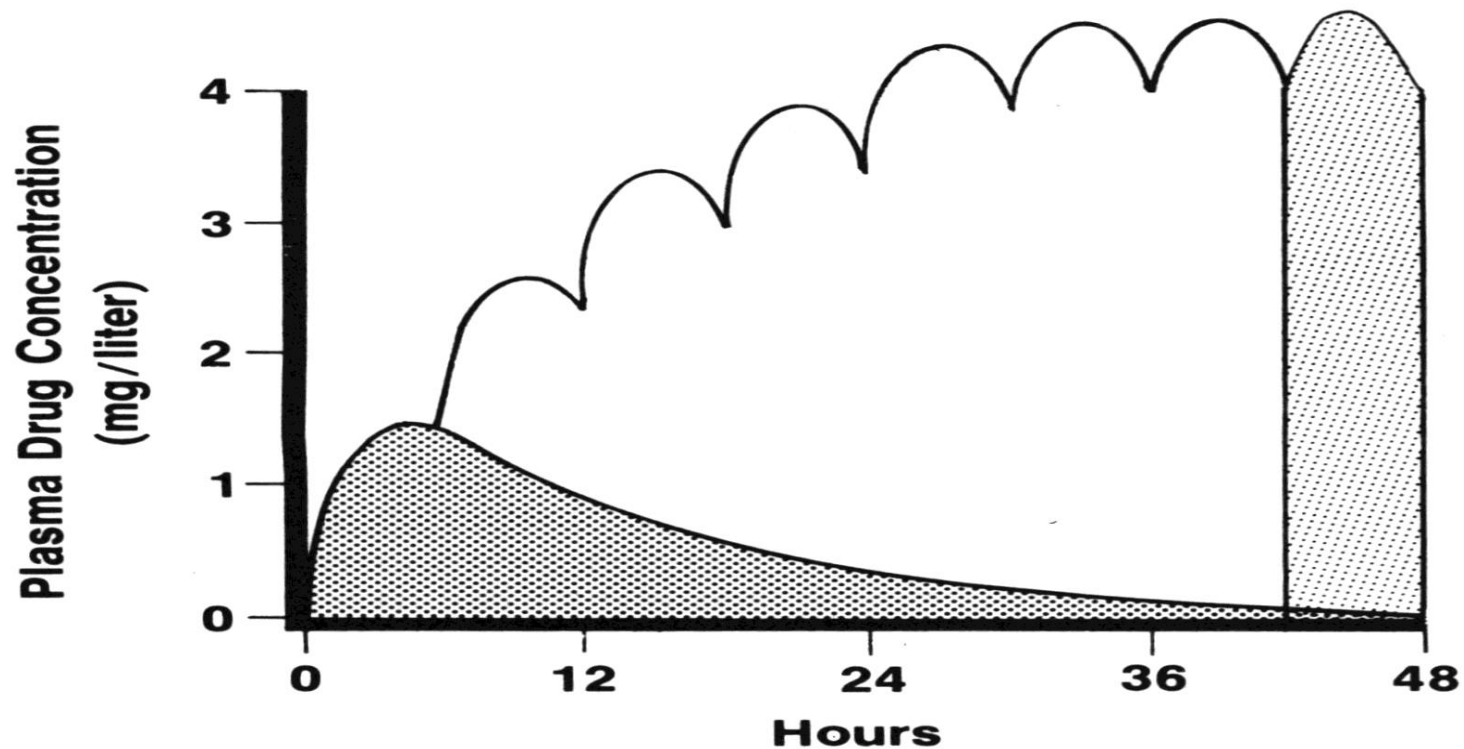
<u>Drug</u>	<u>Normal</u>	<u>Renal failure</u>
• Cephalexin	1.4	14.4
• Lincomycin	4.7	9.3
• Methicillin	0.5	3.8
• Insulin	2.0	5.1

# KONSEP WAKTU UNTUK MENCAPAI STEADY STATE ( $t_{ss}$ )





$t_{SS}$  adalah waktu yg dibutuhkan utk mencapai  $C_{ss}$  jk regimen dosis diberikan secara berulang dengan rasio MD/ID tertentu.



- Secara teori,  $t_{SS}$  is infinity dan  $C_{ss}$  tidak pernah dicapai.
- Tetapi, wkt yg diperlukan utk mencapai suatu fraksi  $C_{ss}$  ttt dapat dihitung.

# Faktor yg menentukan $t_{ss}$

- Utk obat dg 1-kompartemen ; waktu yg diperlukan utk mencapai  $C_{ss}$  ttt adalah hanya fungsi eliminasi  $t_{1/2}$ .
- Utk obat dg 2-kompartemen, waktu yg diperlukan untuk mencapai  $C_{ss}$  ttt adalah fungsi eliminasi  $t_{1/2}$ ; tapi waktu paruh dari proses distribusi juga ikut berkontribusi dan menambah kompleks situasi.

Baik kompartemen-1 maupun kompartemen-2

$$t_{ss} = 4 \times t_{1/2}$$

**Pada eliminasi  $t_{1/2}$  yang ke empat :**

Eliminasi 94% dari  $C_{ss}$  ketika Tx dimulai

Menurunnya  $C_p$  hingga 6% dari  $C_{ss}$  ketika Tx dihentikan

## IMPORTANCE OF $t_{SS}$

$t_{SS}$  Is The Time Required To Reach:

- an initial  $C_{ss}$  when treatment is begun
- a new  $C_{ss}$  when the dosage regimen is altered
- $C_{ss} = 0$  when treatment is stopped

## Contoh Perhitungan $t_{SS}$

Parameter Farmakokinetik  
Digoxin:

$$t_{1/2} = 39 \text{ jam}$$

Menghitung  $t_{SS}$  utk Digoksin:

$$t_{SS} = 4 \times t_{1/2}$$

$$t_{SS} = 4 \times 39 \text{ jam} = 156 \text{ jam} = 6.5 \text{ hari!!}$$

Ini lah sebabnya pemberian Digoksin sering harus diawali dg LD utk mempercepat tercapainya  $C_{ss}$

# MENDESAIN REGIMEN DOSIS

# REGIMEN DOSIS

**PERENCANAAN PEMBERIAN OBAT U/  
PERIODE WAKTU TERTENTU**



**MENGHASILKAN KONS.OBAT YG  
DIINGINKAN ( C terapi / C target )**

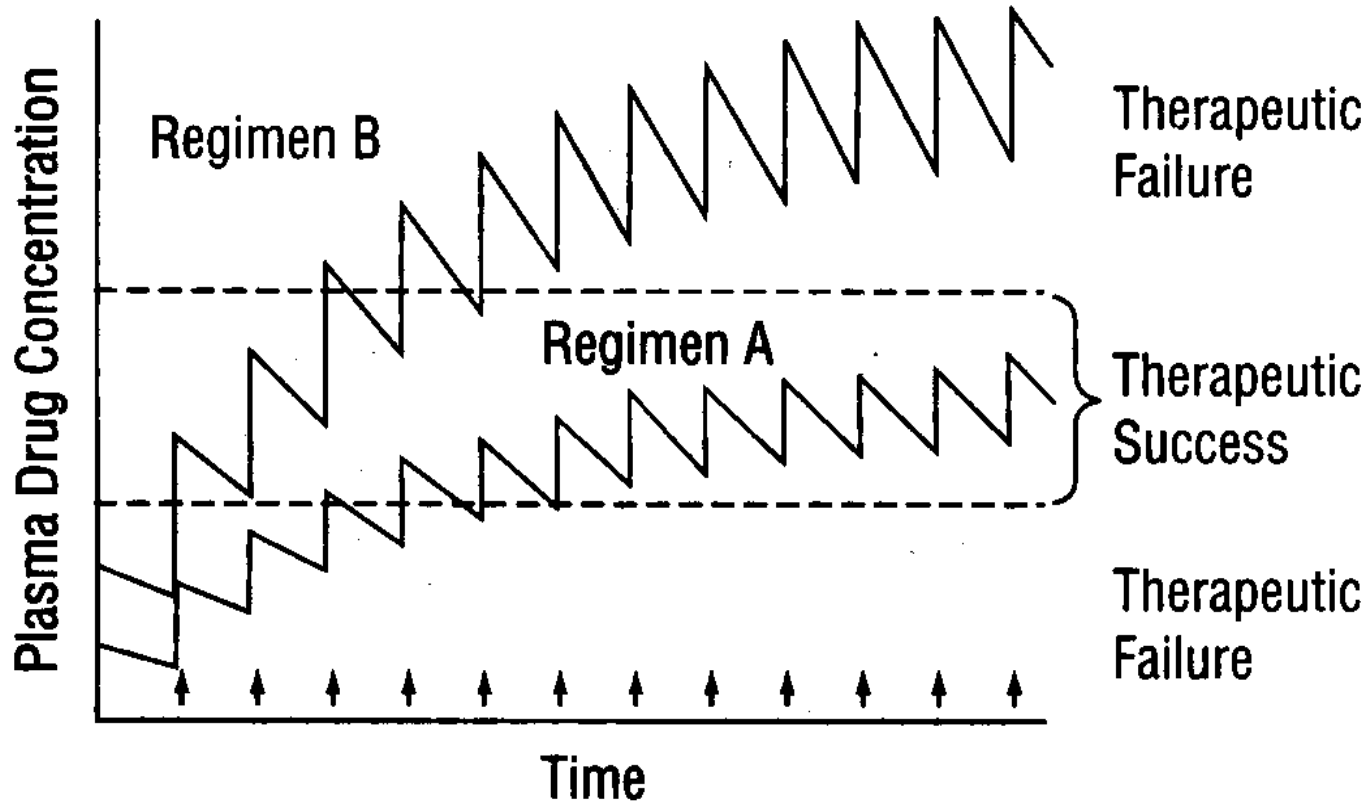


- tdk melebihi kons.toksik min
- tdk < kons.terapetik min



**THERAPEUTIC WINDOWS**

# Therapeutic windows



# LANGKAH MENENTUKAN REGIMEN DOSIS

1. Tentukan kons.tx / C target / nilai tengah range terapi
2. Tentukan MD

**Infus** →  $C.\text{target} = C_{ss} = \frac{R.\text{inf}}{Cl}$   $R.\text{inf} = C_{ss} \times Cl$

**$MD = C.\text{target} \times Cl$**

**Oral** →  $C.\text{target} = C_{ss.av} = \frac{F.Dm}{T} \times \frac{1}{Cl}$

**$MD = \frac{C.\text{target} \times Cl}{F}$**



3. Tentukan apakah LD diperlukan (biasanya pd obat dg  $t_{1/2}$  panjang. Jk perlu segera mencapai  $C_{ss}$ , tdk bisa menunggu  $4 \times t_{1/2}$ ). Jika perlu, hitunglah LD.

4. Menentukan rasio MD/ID

5. Menentukan ID

# Individualisasi

- \* Obat dg Tx windows sempit ( digoxin, fenitoin, teofilin, dll)
- \* Kadar plasma bervariasi ( propranolol, teofilin, fenitoin, salisilat, dll )
- \* Px patologik kvs, ginjal, hepar
- \* Gagal terapi

# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

**Therapeutic range:** approximation of average plasma drug concentrations that are safe and efficacious in MOST patients.

\* should not be considered absolute

Theophylline:

- Some patients: CNS toxicity at  $<20$  mcg/mL
- Some patients: Efficacy at  $< 10$  mcg/mL
- **Maintain plasma drug levels** within a narrow range of therapeutic concentrations.

# Commonly Monitored Drugs

Amikacin	20-30	mcg/ mL
Caramazepine	4-12	mcg/mL
Digoxin	1-2	ng/mL
Gentamicin	5- 10	mcg/mL
Lidocaine	1-5	mcg/mL
Lithium	0.6-1.2	mEq/L
Phenytoin	10-20	mcg/mL
Procainamide	4-10	mcg/mL
Quinidine	1-4	mcg/mL
Theophylline	10-20	mcg/mL
Tobramycin	5-10	mcg/mL
Valproic Acid	50-100	mcg/mL
Vancomycin	20-40	mcg/mL

# CONTOH KASUS PERHITUNGAN FK KLINIK

# Kasus

- Seorang gadis 19 tahun (BB= 50kg) dibawa ke rumah sakit dengan sesak nafas yang berat. Diagnosa dokter adalah status asmaticus dan harus rawat inap. Penderita akan diberi teofiliin i.v. sebagai “loading dose” untuk segera mengatasi sesaknya. Diketahui data farmakokinetik teofilin  $V_d=0,5L/kgBB$ , Clearance =  $3L/jam$ , dan konsentrasi yg diharapkan (target) =  $10\text{ mg/L}$ .

1. Berapa “loading dose” teofilin yang diberikan secara i.v. ?

$$LD=C_{target} \times V_d=10\text{mg/L} \times 0,5L/kgBB \times 50\text{kg}=250\text{mg}$$

2. Untuk mendapatkan efek terapi yang optimum, maka kadar teofilin harus dipertahankan tetap pada konsentrasi target, oleh karena itu pemberian teofilin dilanjutkan dengan dosis maintenace. Berapa dosis maintenance yang diberikan per infus?

$$\begin{aligned} Dm &= C_{target} \times Cl \\ &= 10\text{mg/L} \times 3\text{L/jam} = 30\text{mg/jam} \end{aligned}$$

3. Setelah terjadi perbaikan yang nyata maka pengobatan per infus dihentikan dan dilanjutkan dengan pemberian teofilin per oral. Berapa dosis teofilin per oral yang diberikan per harinya, jika diketahui  $t_{1/2} = 8$  jam dan bioavailabilitas oral ( $F$ ) = 0,8. Hitung juga jika yang diberikan adalah tablet aminofilin (80% dari teofillin)

$$\begin{aligned} Dm/t_{1/2} &= C_{ss} \times Cl / F \\ &= 10 \text{ mg/l} \times 3 \text{ l/jam} : 0,8 \times 8\text{j} \\ &= 30\text{mg/jam} : 0,8 \times 8 \text{ jam} \\ &= 300\text{mg} \text{ ----- tiap } 8 \text{ jam} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Aminofilin} &= 300 : 80\%/8 \text{ jam} \\ &= 375\text{mg aminofilin}/8\text{jam} \end{aligned}$$

Terima kasih atas perhatiannya