

FARMAKOTERAPI PADA GERIATRI

2021

Definisi Geriatri

- **Geriatri** adalah sebutan bagi kaum **lansia**,
- Lansia yaitu orang berusia di atas 60 tahun.
- Sindrom **geriatri** umumnya bersifat menahun dan tidak memiliki gejala yang khas atau spesifik.
- **Lansia** yang mengalami sindrom **geriatri** juga biasanya mengalami penurunan fungsi organ akibat proses penuaan

Perubahan Fisiologis Pd Lansia dan Implikasi Klinisnya

	Physiologic Alterations	Clinical Implications
Cardiovascular ^{31,33}	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased sympathetic response • Decreased venous compliance • Decrease in preload • Baroreceptor response impaired • Cardiac diastolic dysfunction 	<ul style="list-style-type: none"> • Labile blood pressure • Susceptibility to hypotension • Susceptibility to volume overload • Exaggerated decline in cardiac function with inadequate cardiac filling
Pulmonary ³⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Increased pulmonary arterial pressures • Decreased response to hypoxia and hypercarbia • Decreased muscle mass and lung elasticity • Decreased cough reflex and esophageal motility 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased A-a gradient • Susceptibility to hypercarbia and hypoxemia • Susceptibility to residual anesthetic effects • Increased work of breathing • Increased dead space ventilation • Aspiration risk
Nervous System	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased neurotransmitters 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased risk of postoperative delirium and cognitive dysfunction
Endocrine System Hepatic/Renal System	<ul style="list-style-type: none"> • Impaired glucose tolerance • Altered drug metabolism • Decreased renal mass 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased intra-op hyperglycemia • Decreased drug clearance • Susceptible to acute kidney injury
Thermoregulation	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased muscle mass • Decreased vascular reactivity 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased risk of hypothermia

Isu Farmakologi pada Geriatri

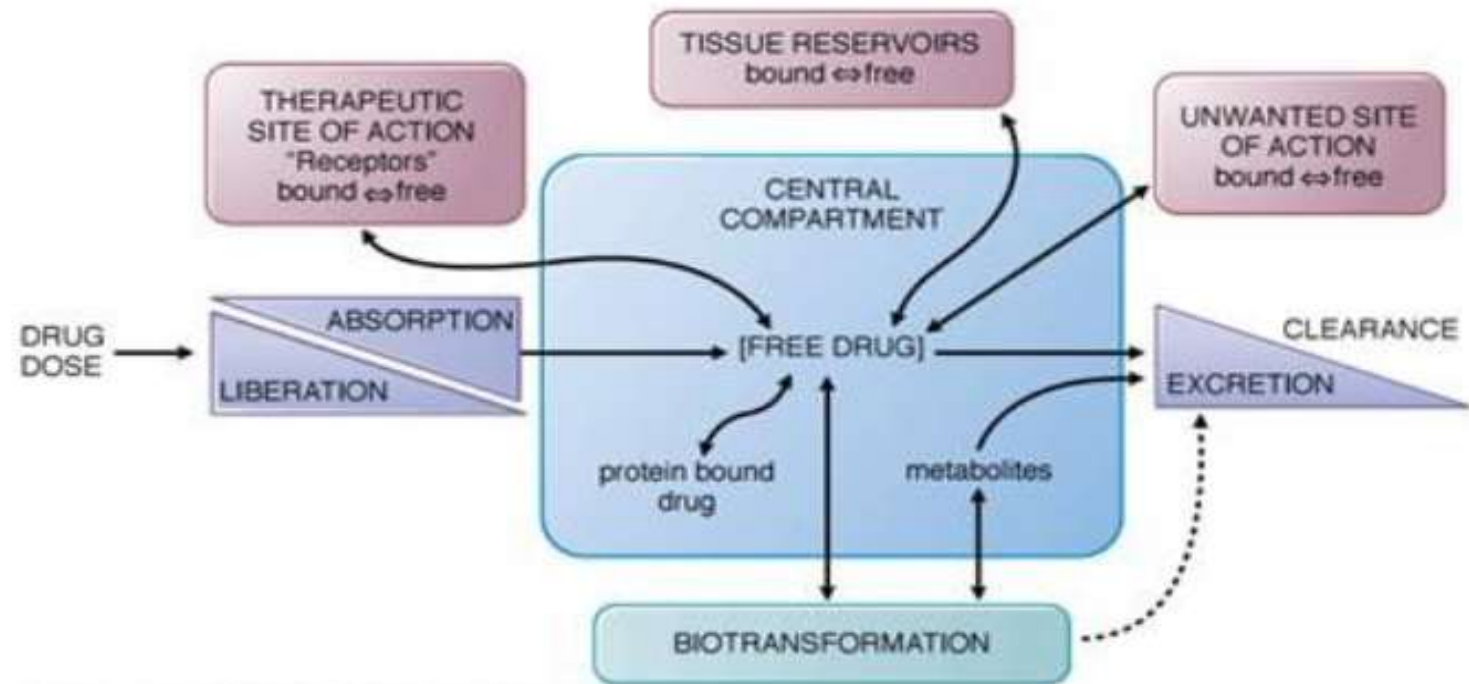
1. Pengaruh penuaan pada farmakokinetik
 - Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi
 - Interaksi obat
2. Pengaruh penuaan pada farmakodinamik
3. Interaksi Obat
 - Inkompatibilitas
4. Polifarmasi

Pengaruh Penuaan pada Farmakokinetik Obat



Introduksi Farmakokinetik Obat

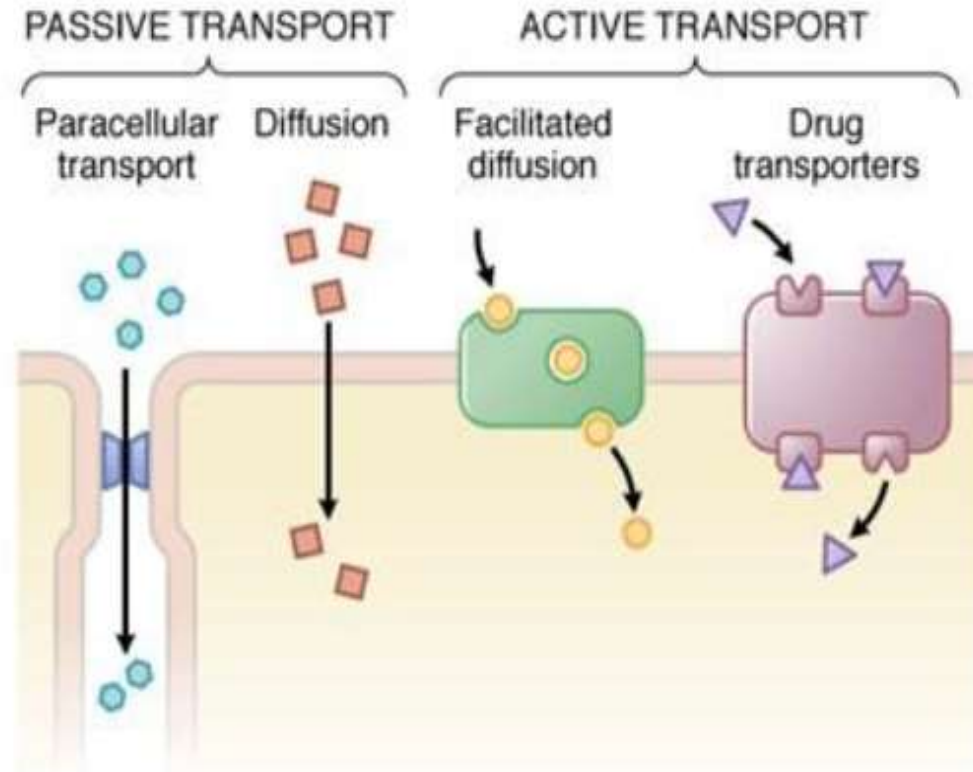
- Atau kinetika obat → nasib obat di dalam tubuh atau efek tubuh terhadap obat
- Mencakup 4 proses:
 - Absorpsi
 - Distribusi
 - Metabolisme
 - Ekskresi
- Efek penuaan (aging) terjadi pada keempat komponen tersebut yang mempengaruhi baik konsentrasi obat bebas (bioavailable) di dalam sirkulasi dan di jaringan



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Absorpsi

- Proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam sirkulasi
- Sebagian besar diberikan secara oral dan terjadi melalui difusi pasif melalui membran sel saluran cerna (*lipid bilayer*)
- Merupakan komponen farmakokinetik yang paling sedikit terpengaruh oleh proses penuaan



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Absorpsi (3)

- Obat yang tidak dapat/sukar berdifusi pasif, akan mengalami transpor, baik aktif maupun pasif, diperantarai oleh **transporter membran**
 - ***ATP-binding cassette (ABC)*** – untuk **efluks** obat
 - **P-glikoprotein (P-gp)** – untuk kation organik dan zat netral hidrofobik dengan berat molekul 200-1800 Da
 - ***Multidrug resistance protein (MRP)*** – untuk anion organik yang hidrofobik dan konjugat
 - Sifat efluks ini memerlukan ATP sehingga merupakan **transpor aktif**

–Untuk pengambilan (*uptake*) obat, ada beberapa:

- ***Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) A-C, 8*** – untuk anion organik, kation organik besar, dan zat netral yang hidrofobik, serta konjugat
- ***Organic Anion Transporter (OAT) 1-4*** – untuk anion organik yang lipofilik
- ***Organic Cation Transporter (OCT) 1-2*** – untuk kation kecil yang hidrofilik
- Tidak menggunakan ATP dan hanya mengandalkan pertukaran GSH atau gradien elektrokimia

Efek Penuaan terhadap Absorpsi

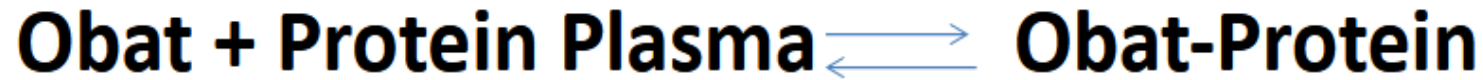
- Berkurangnya permukaan absorptif dan penurunan aliran darah splanknik
 - Memperlambat absorpsi obat secara keseluruhan
- Peningkatan pH gaster akibat penurunan sekresi HCl dan sekret gastrointestinal lainnya
 - Mempengaruhi laju absorpsi obat melalui efeknya pada derajat ionisasi obat asam atau basa lemah
 - Absorpsi vitamin B12 berkurang, sedangkan absorpsi **levodopa** meningkat karena penurunan jumlah enzim **dopadekarboksilase** pada mukosa gaster
- Perubahan motilitas gastrointestinal
 - Mengurangi/memperlambat absorpsi obat basa lemah
 - Mempercepat absorpsi obat asam lemah
- Penurunan kecepatan pengosongan gaster

Distribusi

- Obat akan didistribusikan melalui sistem sirkulasi ke jaringan, termasuk organ target, dan terikat dengan protein plasma melalui ikatan lemah
- Protein-protein transporter:
 - **Albumin** – terbanyak, terutama obat asam, netral, bilirubin, dan asam lemak
 - **Situs I – *warfarin site***: warfarin, fenilbutazon, fenitoin, asam valproat, tolbutamid, sulfonamid, dan bilirubin
 - **Situs II – *diazepam site***: diazepam dan benzodiazepin lainnya, AINS, penilisin dan derivatnya
 - **Situs khusus untuk asam lemak**
 - **Alfa-glikoprotein**
 - ***Corticosteroid-binding Globulin (CBG)***
 - ***Sex-Steroid Binding Globulin (SSBG)***

Distribusi (2)

- Ikatan obat dan protein plasma → **reversibel**



- Obat yang telah terlepas dari ikatan protein dan keluar ke jaringan akan membuat kesetimbangan bergeser ke arah kiri → ikatan obat-protein akan terdisosiasi dengan cepat ($t_{1/2} = 20$ msec)
- Volume distribusi → volume obat yang terdistribusi dalam kadar plasma
 $Vd = FD / C$, di mana F = bioavailabilitas; D = dosis obat yang diberikan; C = kadar obat dalam plasma

Efek Penunaan pada Distribusi Obat

- Penurunan jumlah kandungan air total dalam tubuh, massa otot (*lean body mass*), dan kadar albumin serum atau protein transporter lainnya (alfa-glikoprotein)
 - Obat-obat polar memiliki V_d yang lebih kecil sehingga konsentrasinya menjadi lebih besar, seperti **gentamisin, digoksin, ethanol, teofilin, dan cimetidin**
 - Obat nonpolar sebaliknya, memiliki V_d lebih besar, seperti **diazepam, tiopenton, lignokain, dan klormetiazole**
 - Konsentrasi obat bebas dikompensasi oleh eliminasi yang lebih cepat sehingga tidak menimbulkan efek yang terlalu bermakna
 - Sebagian besar pasien geriatri tidak memiliki perubahan kadar albumin serum, kecuali pada penyakit kronik stadium lanjut atau malnutrisi berat
- Peningkatan massa lemak

Contoh Efek Penuaan pada Farmakokinetik Obat-Obat Tertentu

Drugs	Age-Related Effects on Pharmacokinetics
Chlormethiazole, labetalol, levodopa, lidocaine, propranolol, verapamil	Increase in bioavailability → $F \uparrow$
Calcium, vitamin B ₁₂	Decreased bioavailability → $F \downarrow$
Digoxin, edrophonium, ethanol, famotidine, lithium, salicylates	Decrease in volume of distribution → $V_d \downarrow$
Amiodarone, diazepam, fluoroquinolones, daptomycin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, telcoplanin, vancomycin, verapamil	Increase in volume of distribution → $V_d \uparrow$
Antipyrine = phenazone	Indicator of cytochrome P450 enzyme activity → $Cl \downarrow$ to 70% by age 70
Acetaminophen = paracetamol, amitriptyline, amlodipine, argatroban, chlormethiazole, citalopram, diltiazem, imipramine, lidocaine, morphine, pethidine, propranolol, rabeprazole, ropinirole, theophylline, verapamil	Decreased hepatic metabolism and reduced drug $Cl \rightarrow Cl \downarrow$
Antiepileptic drugs	$Cl \downarrow$ by 20 to 40%
Lamotrigine	$Cl \downarrow \rightarrow$ neuropathy, fatigue and fluid retention
Diazepam, ibuprofen, lorazepam, naproxen, oxaprozin, phenytoin, temazepam, valproate, warfarin	Decreased $Cl_{free} \rightarrow Cl_{free} \downarrow$
Docetaxel (oral)	$Cl/F \downarrow 1.9 \rightarrow 1.3$ L/min
Lithium, digoxin, hydrochlorothiazide	Renal $Cl \downarrow \rightarrow Cl \downarrow -36\%$
Vildagliptin	32% reduced renal $Cl \rightarrow Cl \downarrow$
Enoxaparin	Elevated anti-Xa levels if $GFR < 30$ ml/min → $C_{peak} \uparrow$
Eptifibatide, tirofiban	Renal $Cl \downarrow \rightarrow$ higher bleeding risk
Levofloxacin	$T_{1/2} \uparrow +27\%$
Oxycodone	$T_{1/2} \uparrow 3.7$ hours → 5.7 hours
Cefotaxim	Decreased $GFR \rightarrow T_{1/2} \uparrow 1.1$ hours → 2.7 hours

F, bioavailability.

METABOLISME

- Tujuan: mengubah obat menjadi polar (larut air) agar dapat diekskresi melalui ginjal atau empedu.
- Terdiri dari 2 fase:
 - Fase I (oksidasi, reduksi, hidrolisis)
 - Fase II (reaksi konjugasi dengan substrat endogen)

METABOLISME

- Pada fase I reaksi metabolisme terpenting → oksidasi dengan enzim cytochrome P450 (CYP).
- Dari 50 jenis CYP, beberapa yang penting untuk metabolisme obat:
 - CYP3A4/5 (30% dari total CYP hati) → memetabolisme 50% obat.
 - CYP2D6 (2-4% dari total CYP hati → CYP pertama dikenal (*debrisoquine hydroxylase*))
 - CYP2C (20%) → metabolisme 15% obat
 - CYP1A1/2 (12 – 13%) → metabolisme 5% obat
 - CYP2E1 (6 – 7%) → metabolisme 2% obat

METABOLISME

- Sedangkan pada fase II yang terpenting adalah glukuronidasi melalui enzim UDP-glukuronil-transferase (UGT) → terutama terjadi pada mikrosom hati.
- Metabolisme obat akan terganggu pada pasien penyakit hati atau penyakit yang mengurangi perfusi hati.

Efek Penuaan pada Metabolisme Obat

- Sangat kompleks dan sulit untuk diperkirakan.
- Bergantung pada jalur metabolisme dan beberapa faktor lain (gender dan rokok).
- Terdapat beberapa bukti bahwa fase awal metabolisme obat (oksidasi, reduksi dan hidrolisis) mengalami penurunan seiring bertambahnya usia. Didapatkan juga bahwa penurunan ini lebih menonjol terjadi pada laki - laki.
- Fase kedua (biotransformasi, termasuk asetilasi dan glukuronidasi) → lebih tidak terpengaruh terhadap umur yang bertambah.
- Terdapat bukti bahwa kemampuan faktor lingkungan (terutama merokok) untuk menginduksi enzim metabolisme obat ikut menurun.
- Efek ini belum sepenuhnya dapat diprediksi dengan tepat → sehingga pasien geriatri dengan hasil tes fungsi liver yang baik belum tentu metabolisme obat seefisien individu yang lebih muda.

EKSKRESI

- Organ terpenting: ginjal → mengekskresikan obat dalam bentuk utuh / aktif maupun bentuk metabolit.
- Fungsi ginjal akan mengalami penurunan 1% per tahun setelah dewasa.
- Proses ini melibatkan:
 - Filtrasi glomerulus menghasilkan ultrafiltrat (plasma minus protein) → semua obat bebas akan keluar ke dalam ultrafiltrat sedangkan yang terikat protein akan tetap tinggal dalam darah.
 - Sekresi aktif, terjadi melalui transporter membran P-glikoprotein (P-gp) untuk kation organik dan zat netral serta MRP (*multidrug-resistance protein*) untuk anion organik dan konyugat yang terdapat di membran sel epitel.
 - Reabsorpsi pasif di sepanjang tubulus untuk bentuk nonion obat yang larut lemak.

EKSKRESI

- Pada gangguan fungsi ginjal → ekskresi berkurang. (Dihitung berdasarkan pengurangan klirens kreatinin).
- Ekskresi obat melalui empedu melalui usus untuk dibuang bersama feses.
- Transporter membran yang akan mensekresi obat ke dalam empedu:
 - P-gp → untuk kation organik, steroid, kolesterol dan garam empedu.
 - MRP → untuk anion organik dan konyugat (glukuronat dan konyugat lain).
- Kedua transporter ini juga terdapat di membran sel usus → sekresi langsung ke lumen usus.

EKSKRESI

- Ekskresi melalui paru → gas anestetik umum.
- Ekskresi melalui ASI, saliva, keringat, dan air mata → secara kuantitatif tidak penting.

Efek Penuaan pada Ekskresi Obat

- Fungsi ekskresi banyak dikaitkan dengan fungsi ginjal, karena itu efek *aging* pada ekskresi lebih dapat diperkirakan.
- Penurunan fungsi ginjal → mempengaruhi farmakokinetik obat – obat yang dieliminasi lebih banyak oleh ginjal → obat - obat ini dikeluarkan dari tubuh lebih lambat, waktu paruh serta durasi aksinya lebih panjang → kecenderungan untuk terjadi akumulasi menuju konsentrasi yang berpotensi toksik.

RESUME PERUBAHAN FARMAKOKINETIK TERKAIT USIA

Absorpsi

- ↓ sekresi saliva
- ↓ pH gaster
- ↓ sekresi asam lambung
- ↑ waktu pengosongan gaster
- ↓ area permukaan gaster
- ↓ motilitas gastrointestinal
- ↓ mekanisme traspor aktif

Distribusi

- ↓ cardiac output
- ↑ resistensi vaskular perifer
- ↓ aliran darah hepar
- ↓ jumlah cairan tubuh
- ↑ jaringan adiposa
- ↓ albumin serum
- ↑ Distribusi obat larut lemak
- ↓ distribusi obat larut air

Metabolik

- ↓ oksidasi mikrosomal hepar
- ↓ klirens
- ↑ tingkat steady state
- ↑ waktu paruh
- ↓ metabolisme lintas pertama

Eksresi

- ↓ perfusi renal
- ↓ ukuran renal
- ↓ laju filtrasi glomerulus
- ↓ sekresi tubulus
- ↓ eksresi reabsorpsi tubulus

Parameter	Change	Effect	Examples
Absorption	No change		
First pass metabolism (decreased liver blood flow)	Decreased for high extraction drugs	Bioavailability increased for some drugs	Labetalol, metoprolol, nifedipine, propranolol, verapamil
Volume of distribution			
Lean body mass	Decreased	Increased t _{1/2} of some fat-soluble drugs	Diazepam, midazolam
Total body water	Decreased		
Fat issue	Increased	Increased plasma levels of some water-soluble drugs	Alcohol, antipyrine
Plasma protein binding			
Albumin	Reduced (especially in chronic illness, or no change)	Increased free concentrations	Phenytoin, warfaain
α ₁ -AGP	Increased (or no change)	Decreased free concentrations (or no change)	Imipramine
Hepatic metabolism (decreased hepatic mass)	Decreased (or no change)	Increased t _{1/2} , decreased clearance (0r no change)	Fosinopril, imipramine, levodopa, lidocaine, morphine, propranolol, nortriptyline, theophylline
Renal excretion	Decreased GFR	Increased t _{1/2} , decreased clearance	ACE inhibitors, amantadine, chlorpropamide, cimetidine, furosemide, gentamicin, metformin, procainamide, ranitidine

Rivera R, Antognini JF. Perioperative drug therapy in elderly patients. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):1176-81. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181a10207. PMID: 19352149.

Pengaruh Penuaan pada Farmakodinamik Obat



- Interaksi farmakodinamik : perubahan efek obat tanpa adanya perubahan kadar obat dalam plasma
- Drug (D) + receptor (R) \rightleftharpoons DR \rightarrow effect

- Mekanisme yang mendasari perubahan farmakodinamik:
 - jumlah reseptor
 - afinitas reseptor
 - *second messenger*
 - respon selular dan nuklear

- Perubahan farmakodinamik seiring usia: organ kardiovaskular dan sistem saraf pusat merupakan organ yang telah diketahui paling terpengaruh
- beberapa obat membutuhkan dosis yang lebih sedikit untuk mencapai efek yang diinginkan, beberapa obat lain sebaliknya

- Sensitivitas Na/K ATP ase $\uparrow\uparrow$: digoxin
- Sensitivitas β -adrenoreceptor $\uparrow\downarrow$: beta agonis/antagonis
- * \downarrow sensitivitas baro-refleks : hipotensi ortostatik
- \uparrow sensitivitas antikoagulan (warfarin) & \uparrow sensitivitas obat yang bekerja pada sistem saraf pusat : hipnotik, sedatif, *tranquilizer*, antidepresan (mis. benzodiazepin, alkohol)


Hilmer SN, Ford GA. General Principles of Pharmacology. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S, editors. Hazzard's geriatric medicine & gerontology. 6th ed. New York: McGraw-Hill. 2009. p.143-5.

Kane RL. Drug Therapy. In: Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB, editors. Essentials of clinical geriatrics. 5th ed. New York: McGraw-Hill. 2004 p.143-5.

- Pasien geriatri lebih sensitif terhadap efek benzodiazepin, mis. kebutuhan dosis diazepam lebih rendah daripada dewasa muda
- Sensitivitas otak terhadap golongan opiat (mis. Fentanil, alfentanil) → mungkin karena ekspresi reseptor opiat yang berbeda pada pasien geriatri
- ↑ sensitivitas terhadap induksi anestetik → terutama karena perubahan distribusi obat –klirens ↓ obat dari sistem saraf pusat (tidak ada perubahan sensitivitas reseptor terkait usia)

Contoh Interaksi Farmakodinamik

- β -bloker (mis karvedilol) + β -agonis (mis.salbutamol) : efek obat ↓
- Thiazid + NSAID : pada ginjal ↓ efek diuretik
- Thiazid + digoksin : kemungkinan terjadi toksisitas digoksin ↑ (krn penurunan ion K^+)
- Thiazid dapat ↑ gula darah → dapat diperlukan penyesuaian obat DM
- ACE inhibitor + amilorid : hiperkalemia
- ACE inhibitor + thiazid : dapat mencegah perubahan kadar kalium

- 
- Alkohol + antidepresan trisiklik : efek sedatif ↑
 - Amiodaron + antidepresan trisiklik : risiko aritmia ventrikular ↑

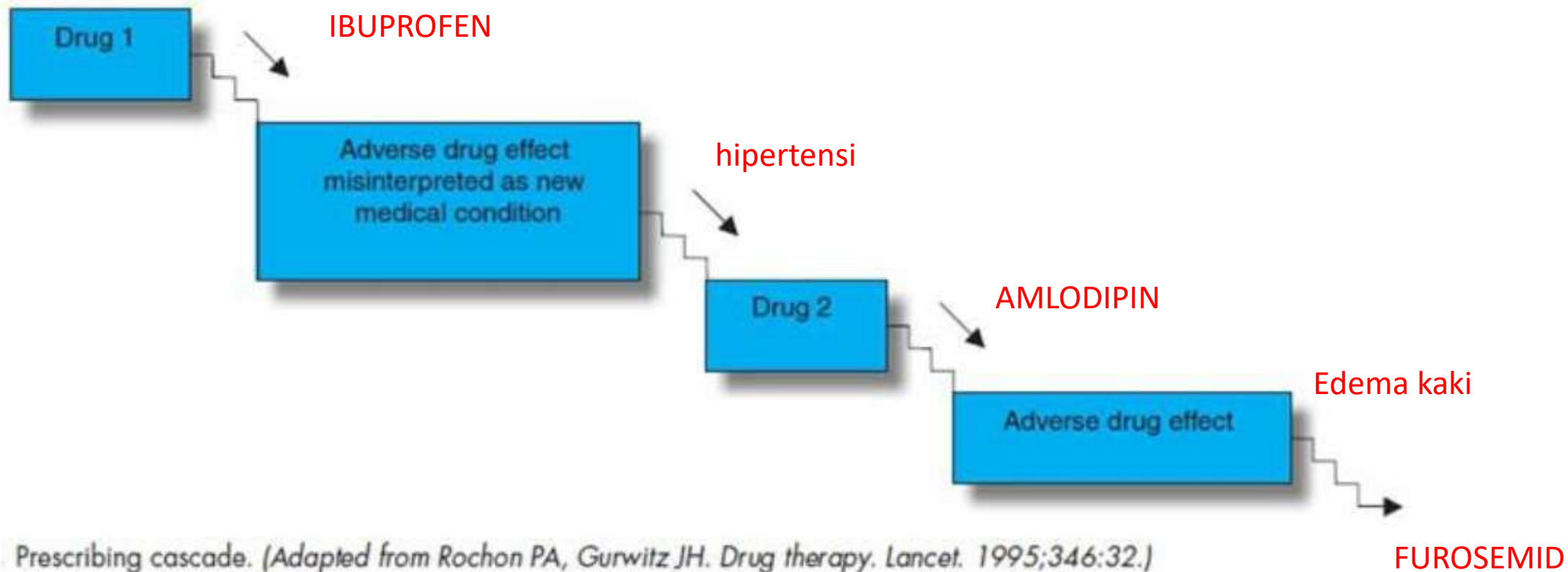
Contoh Efek Penuaan pada Farmakodinamik Obat-Obat Tertentu

Drug	Pharmacodynamic effect	Age-related change
Adenosine	Heart-rate response	↔
Diazepam	Sedation, postural sway	↑
Diltiazem	Acute and chronic antihypertensive effect	↑
	Acute PR interval prolongation	↓
Diphenhydramine	Postural sway	↔
Enalapril	ACE inhibition	↔
Furosemide	Peak diuretic response	↓
Heparin	Anticoagulant effect	↔
Isoproterenol	Chronotropic effect	↓
Morphine	Analgesic effect	↑
	Respiratory depression	↔
Phenylephrine	α ₁ -adrenergic responsiveness	↔
Propranolol	Antagonism of chronotropic effects of isoproterenol	↓
Scopolamine	Cognitive function	↓
Temazepam	Postural sway	↑
Verapamil	Acute antihypertensive effect	↑
Warfarin	Anticoagulant effect	↑

↑ = increase; ↓ = decrease; ↔ = no significant change;
ACE = angiotensin-converting enzyme.

Interaksi Obat, Inkompatibilitas, dan Polifarmasi

Kaskade Pereseapan Obat Berkontribusi pada Efek Samping, Polifarmasi, dan Interaksi Obat



Menghindari ADE pada Pasien Geriatri

- Tahu apa tujuan pemberian obat.
 - Tatalaksana kausal. Diagnosis dan etiologi harus tegak terlebih dahulu!
 - Simptomatik → antinyeri
 - Selalu pertimbangkan benefit/efek samping
- Reevaluasi pemberian obat secara berkala
 - Teman sejawat → obat yang sama, interaksi
 - Pasien → *over-the-counter*
- Gunakan dosis minimum yang paling efektif
- Pantau efek samping dengan ketat!
 - Terutama → kelemahan, kebingungan, gg.kognitif, anoreksia, BB turun, hasil lab memburuk

Interaksi Obat

- Interaksi obat tidak hanya terjadi pada polifarmasi saja (interaksi obat-obat), melainkan:
 - Obat-makanan
 - Obat-zat lain yang masuk dari lingkungan
- Berdasarkan efeknya, interaksi dapat dibedakan menjadi:
 - **Menguntungkan** – contoh: probenesid → hambat ekskresi penisilin di tubulus ginjal → peningkatan kadar penisilin darah
 - **Merugikan**

Interaksi Obat (2)

- Mekanisme interaksi obat:

Interaksi farmaseutik (*Inkompatibilitas*)

Interaksi farmakokinetik

Interaksi farmakodinamik

Inkompatibilitas

- Terjadi di luar tubuh (sebelum obat diberikan)
 - Reaksi fisik atau kimiawi → seperti pembentukan sedimen, perubahan warna, dan biasanya berakhir dengan **inaktivasi obat**
- Kepentingan klinis: terutama **antarobat injeksi** atau antara **obat injeksi dan cairan infus**
 - Dapat dipengaruhi oleh reaksi antara bahan pembawa pada obat yang berbeda → tidak mencampurkan obat suntik dalam 1 spuit
 - **Gentamisin** dan **karbenisilin** → inaktivasi gentamisin
 - **Penisilin G** dan **vitamin C** → inaktivasi penisilin G
 - **Amfoterisin B** dan **cairan normal saline/RL** → sedimentasi
 - **Fenitoin** dan **cairan dektrosa 5%** → sedimentasi

Interaksi Farmakokinetik

- Peningkatan atau penurunan kadar obat kedua akibat pengaruh obat pertama terhadap absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresinya
- Tidak dapat diterapkan pada obat yang segolongan dengan obat kedua → varian fisikokimia → varian sifat farmakokinetik

Interaksi Farmakokinetik: Absorpsi

c

- Interaksi langsung dalam saluran cerna
 - **Gol. Fluorokuinolon** dan **tetrasiklin** (sebagai obat A) dengan **kation multivalen** (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} dalam antasida; Ca^{2+} dalam susu; Fe^{2+} dalam preparat besi) → pembentukan kelat yang tidak dapat diabsorpsi → jumlah absorpsi obat A dan Fe^{2+} akan berkurang
- Perubahan pH saluran cerna → lebih alkalis
 - **Antasida, H₂ bloker, *proton pump inhibitor*** (obat A) dengan **aspirin, glibenklamid, glipizid, tolbutamid** (obat B yang bersifat asam lemah) → kelarutan obat B meningkat → absorpsi meningkat
 - Obat A dengan **ketokonazol, itrakonazol** (obat B yang bersifat basa) → kelarutan obat B berkurang

Interaksi Farmakokinetik: Absorpsi (2)

- Perubahan waktu pengosongan lambung dan motilitas intestinal
 - **Antikolinergik, antidepresan trisiklik, analgesik narkotik (obat A) dengan parasetamol, diazepam, propranolol, fenilbutazon (obat B)** → pengosongan lambung semakin panjang → tertundanya absorpsi obat B
 - **Metoklopramid, laksans, Mg(OH)₂ dalam antasida (obatA) dengan parasetamol, diazepam, propranolol (obat B)** → pengosongan lambung makin pendek → mempercepat absorpsi obat B
- Efek toksik saluran cerna
 - **Kolkisin (obat A) dengan vitamin B12 (obat B)** → mengganggu absorpsi obat B di ileum → anemia megaloblastik

Interaksi Farmakokinetik: Absorpsi (3)

- Kompetisi absorpsi
 - **Zat makanan** (obat A) dengan **levodopa, metildopa, dan 6-merkaptopurin** (obat B) → absorpsi obat B dihambat oleh zat makanan
 - ***Grapefruit juice, jeruk, dan apel*** (obat A: jus buah mengandung flavonoid sebagai penghambat OATP) dengan **feksofenadin** (obat B sebagai substrat OATP) → bioavailabilitas feksofenadin menurun karena hambatan di usus hingga 1/3 atau 1/4-nya jika dibandingkan dengan minum air putih
- Mekanisme belum diketahui
 - **Al(OH)₃** (obat A) dengan **propranolol, INH, indometasin** (obat B) → mengurangi absorpsi obat B

Interaksi Farmakokinetik: Distribusi

- Pergeseran ikatan protein plasma
 - Kompetisi ini menjadi signifikan secara klinis apabila terdapat unsur berikut pada obat yang tersingkir:
 - *Plasma protein binding* tinggi: $\geq 85\%$
 - V_d kecil : ≤ 0.15 l/kg (obat asam)
 - *Margin of safety* sempit
 - **Warfarin** (obat A) dengan **fenilbutazon, asam mefenamat, klofibrat** (obat B) \rightarrow toksisitas obat A meningkat \rightarrow perdarahan
 - ***Displacer*** \rightarrow obat yang dapat menyingkirkan obat lainnya yang diikat protein pembawa
 - Konsentrasinya cukup tinggi hingga dapat tersaturasi pada tempat pengikatannya sendiri
 - Contoh: phenylbutazone, asam salisilat, asam valproat, sulfonamid \rightarrow untuk albumin

Interaksi Farmakokinetik: Metabolisme

- CYP → enzim yang terlibat dalam metabolisme substansi eksogen dan endogen yang beragam: obat, bahan kimia lingkungan, dan xenobiotik
- Paparan terhadap substansi-substansi ini → meningkatkan ekspresi CYP → mekanisme *induksi*
- Proses sebaliknya → mekanisme *inhibisi*
- Mempengaruhi *bioavailabilitas obat*
- Interaksi ini → tergantung pada konsentrasi obat (*dosis!*) dan afinitas masing-masing obat pada enzimnya

Table 3. Major Human Drug-Metabolizing CYP Enzymes*

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
<i>Substrate</i> Caffeine	<i>Substrate</i> Diclofenac	<i>Substrate</i> Carisoprodol	<i>Substrate</i> Amitriptyline	<i>Substrate</i> Chlorzoxazone	<i>Substrate</i> Amitriptyline
Clozapine	Hexobarbital	Citalopram	(hydroxyl)	Enflurane	Codeine (N-demethyl)
Imipramine (dimethyl)	Ibuprofen	Clomipramine (demethyl)	Codeine (O-demethyl)	Ethanol	Cyclophosphamide
Phenacetin	Losartan	Diazepam	Clomipramine	Halothane	Cyclosporine
Tacrine	Phenytoin	Imipramine	(hydroxyl)	Paracetamol	Dapsone
Tamoxifen	Tolbutamide	(demethyl)	Debrisoquine	<i>Marker drug</i> Chlorzoxazone	Diltiazem
Theophylline	S-warfarin	S-mephenytoin	Desipramine		Erythromycin
<i>Marker drug</i> Caffeine	<i>Selective inhibitor</i> Sulfaphenazole	Moclobemide	Dextromethorphan	<i>Inducer</i> Ethanol	Estradiol
<i>Selective inhibitor</i> Fluvoxamine		Omeprazole (hydroxyl)	Encainide		Granisetron
Furafylline		Proguanil	Ethylmorphine		Lidocaine
Grapefruit juice†		Propranolol	Flecainide		Midazolam
		Propranolol	Haloperidol		Nifedipine
		<i>Marker drug</i> Mephenytoin	Imipramine (hydroxyl)		Omeprazole (sulfone)
<i>Inducer</i> Smoking		Omeprazole	Metoprolol		Protease inhibitors (ritonavir saquinavir)
					Quinidine

Table 3. Major Human Drug-Metabolizing CYP Enzymes*


CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
		<i>Selective inhibitor</i> Fluoxetine	Nicotine		Terfenadine
		Sertraline	Nortriptyline		Triazolam
			Paroxetine		Verapamil
			Perphenazine		
			Propafenone		<i>Marker drug</i> 6 β -Hydroxycortisol
			Thioridazine		Midazolam?
			Tropisetron		¹⁴ C-erythromycin
			Zuclopenthixol		
			<i>Marker drug</i> Debrisoquine		<i>Selective inhibitor</i> Ketoconazole
			Dextromethorphan		Fexofenadine
			Sparteine		Loratadine
					Cetirizine
			<i>Selective inhibitor</i> Quinidine		<i>Inducer</i> Glucocorticoids
			Paroxetine		Antiepileptics
					Rifampicin
Grapefruit juice† felodipine, nifedipine,nisoldipine, nitrendipine, triazolam, midazolam, lovastatin, simvastatin.					

Interaksi Farmakokinetik: Metabolisme (2)

- Perubahan aliran darah hepar (=Qh)
 - **Propranolol, lidokain, nitroglicerin, morfin** (obat A dengan rasio ekstraksi hepar tinggi/Eh) dengan:
 - **Propranolol** (obat B yang menurunkan curah jantung dan vasokonstriksi) → Qh menurun → klirens hepar obat A menurun
 - **Isoproterenol** dan **nifedipin** (obat B yang vasodilator) → Qh meningkat → klirens hepar obat A meningkat
- Gangguan ekskresi empedu dan sirkulasi enterohepatik
 - Kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sekresi ke empedu; supresi bakteri usus yang mengurangi konjugat obat yang seharusnya direabsorpsi; mengikat obat yang dibebaskan sehingga tidak dapat direabsorpsi
 - **Pravastatin** (obat A sebagai substrat P-gp) dengan **siklosporin** (obat B sebagai inhibitor) → penurunan ekskresi statin di empedu → peningkatan kadar statin → miopati

Interaksi Farmakokinetik: Ekskresi

- Gangguan ekskresi ginjal oleh efek toksik obat
 - **Aminoglikosida, siklosporin** (obat A yang merusak ginjal) dengan **digoksin** (obat B) → akumulasi obat B → toksisitas digoksin
- Kompetisi sekresi aktif di tubulus ginjal dan efluks di tempat lain
 - **Penisilin** dan **probenesid**
 - **Metotreksat** dan **probenesid** → peningkatan kadar metotreksat → toksisitas
 - **Kuinidin** dan **verapamil** (obat A sebagai substrat dan inhibitor P-gp) sedangkan **digoksin** (obat B sebagai substrat) → peningkatan digoksin plasma akibat efluks di usus dan ginjal

- 
- Obat yang secara utama diekskresi lewat ginjal
 - Atenolol, sotalol, digoxin, litium, amfoterisin, pentamidin, prokainamid, simetidin, allopurinol, klorpropamid, dan sebagian besar antibiotika
 - Pantau terus klirens kreatinin!
 - Obat-obatan dengan kadar terapeutik spesifik (digoxin, klorpropamid, indometasin, metformin, atenolol, metotreksat, prokainamid, asam salisilat, dan antibiotika) perlu reevaluasi dosis berkala

Contoh Interaksi Obat yang Umum Dijumpai

Kombinasi Obat	Risiko Interaksi
ACE inhibitor + potassium	Hyperkalemia
ACE inhibitor + K sparing diuretic	Hyperkalemia, hypotension
Digoxin + antiarrhythmic	Bradycardia, arrhythmia
Digoxin + diuretic Antiarrhythmic + diuretic	Electrolyte imbalance; arrhythmia
Diuretic + diuretic	Electrolyte imbalance; dehydration
Benzodiazepine + antidepressant Benzodiazepine + antipsychotic	Sedation; confusion; falls
CCB/nitrate/vasodilator/diuretic	Hypotension

Interaksi Farmakokinetik: Lain-lain

- Beberapa bentuk interaksi lainnya:
 - **Kuinidin** dan **loperamid** – kadar loperamid otak meningkat → depresi pernapasan
 - **L-dopa** (obat A) dan **vitamin B6** (obat B) → obat B meningkatkan aktivitas enzim metabolisme obat A di **perifer** → efek obat A berkurang
 - **Klonidin** (obat A) dan **sotalol** (obat B) → tekanan darah meningkat pada beberapa pasien
 - **Spirolakton** (obat A) dan **aspirin** (obat B) → obat B mengurangi efek diuretik obat A

Table 7. Some Clinically Important Drug Interactions

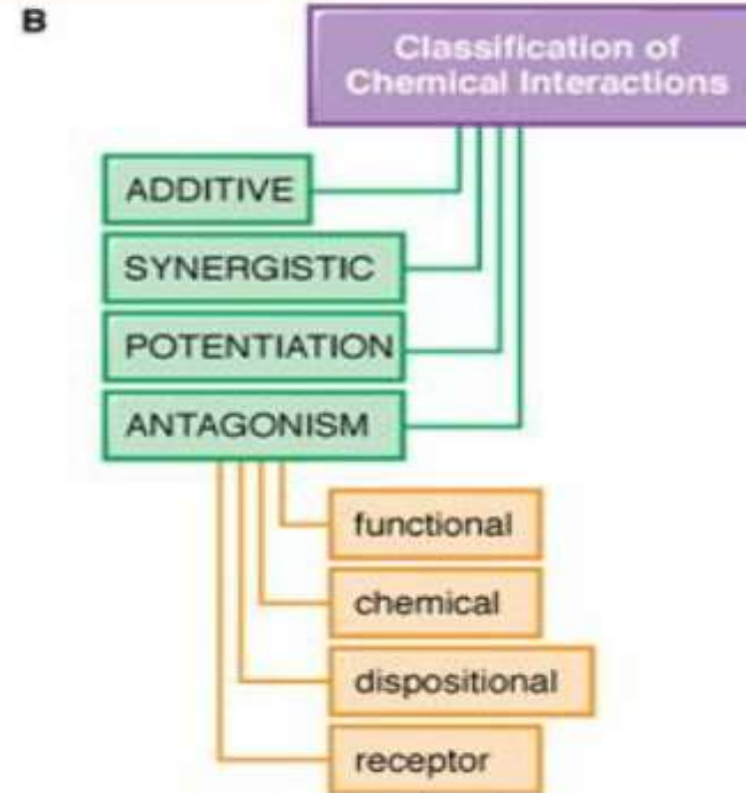
Adapted from Bressler,⁷ with permission from The McGraw-Hill Companies.

Primary drug	Interacting drug(s)	Mechanism*	Effect
<i>Augmented drug effect</i>			
Warfarin	Phenylbutazone	IM, DA	Hemorrhage
	Metronidazole	IM	
	Aspirin	OM	
Antidiabetic sulfonylureas (tolbutamide, chlorpropamide)	Sulfaphenazole	IM	Hypoglycemia
	Chloramphenicol	IM	
	Phenylbutazone	IM, DA, IE	
	Warfarin	IM	
Phenytoin	Phenylbutazone	IM	Nystagmus
	Chloramphenicol	IM	Cerebellar ataxia
	Isoniazid	IM	Sedation
Azathioprine	Allopurinol	IM	Bone marrow suppressant
Methotrexate	Sulfisoxazole	DA	Bone marrow suppressant
	Aspirin	IE	

Digoxin	Diuretics	OM	Digitalis intoxication
	Quinidine	OM	
Propranolol	Cimetidine	HBF	Bradycardia
Sedative-hypnotics	Ethanol	OM	Excessive sedation
<i>Decreased drug effect</i>			
Warfarin	Barbiturates	SM	Loss of anticoagulation control
	Rifampin	SM	
	Glutethimide	SM	
	Disopyramide	SM	
Prednisone	Barbiturates	SM	Decreased corticosteroidal effects
Orally administered steroidal contraceptives	Rifampin	SM	Loss of contraceptive effects
Quinidine	Barbiturates	SM	Decreased antiarrhythmic effect
	Rifampin	SM	
Lincomycin	Kaolin-pectin	IA	Decreased drug bioavailability
Tetracycline	Antacids-iron	IA	
Chlorpropamide	Corticosteroids	OM	Decreased hypoglycemic effects
Metformin	Respiradone	OM	
Pioglitazone	Olanzapine	OM	

Interaksi Farmakodinamik

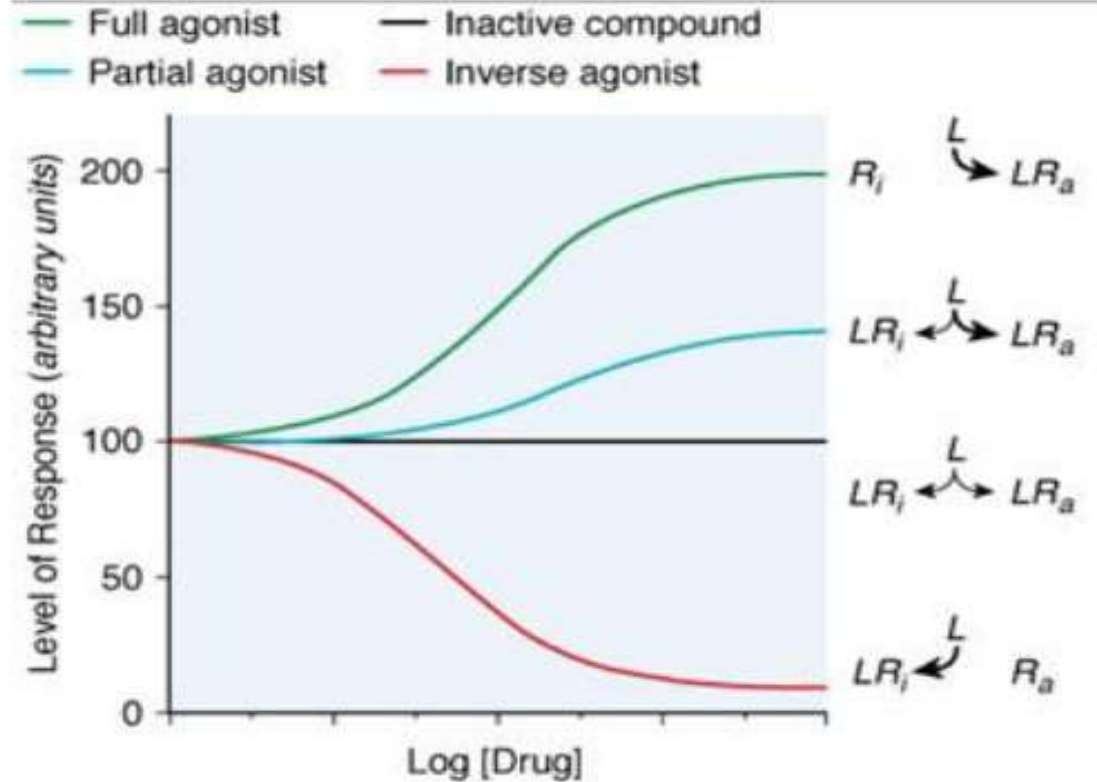
- Merupakan interaksi antara obat pada tingkat sistem **reseptor** atau sistem **fisiologik** yang **sama**, dapat terjadi beberapa efek pada gambar di samping – **tanpa perubahan kadar obat dalam plasma**
- Dapat diekstrapolasikan dengan obat segolongan terlepas dari varian fisikokimiawi
- Hasil interaksi bermakna dalam kepentingan klinis



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.
Mechanisms and classification of drug interactions.

Interaksi Farmakodinamik (2)

- Interaksi farmakodinamik dibedakan menjadi:
 - Interaksi pada reseptor
 - Interaksi pada reseptor yang sama (agonis vs antagonis/bloker)
 - Interaksi fisiologik
 - Peningkatan atau penurunan respon (potensiasi atau antagonisme)



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Interaksi Farmakodinamik (3)

Interaksi Reseptor

- **Kolinergik/muskarinik**

- **Agonis:** asetilkolin, fisostigmin
- **Antagonis:** atropin, propantelin, triheksifenidil

- **Adrenergik alfa-1**

- **Agonis:** norepinefrin, epinefrin
- **Antagonis:** prazosin, fenotiazin

Interaksi Fisiologik

- Kombinasi obat-obat antihipertensi → efek aditif/sinergistik
- Adrenalin untuk syok anafilaktik
- Antihipertensi + AINS (memiliki efek retensi air dan natrium) → penurunan efek obat antihipertensi

Interaksi Farmakodinamik Lainnya

- Perubahan kesetimbangan cairan dan elektrolit
 - **Digitalis** (obat A) dengan **diuretik** (obat B) → hipokalemia oleh obat B → toksisitas obat A meningkat
- Gangguan mekanisme ambilan amin di ujung saraf adrenergik
 - **Guanetidin, debrisoquin** (obat A sebagai penghambat adrenergik) dengan **fenilefrin, efedrin** (obat B sebagai amin simpatomimetik) → antagonisasi efek hipotensif obat A
- Interaksi dengan penghambat monoamin-oksidadase
 - **Moklobemid** (obat A sebagai penghambat MAO) dengan **fenilpropanolamin** (obat B sebagai amin simpatomimetik) → pelepasan norepinefrin dalam jumlah besar → krisis hipertensi

Polifarmasi: Definisi dan Penyebab

- Polifarmasi adalah meresepkan obat melebihi indikasi klinis; pengobatan yang mencakup paling tidak satu obat yang tidak perlu
- Penyebab:
 - Penyakit yang diderita banyak dan kronis
 - Obat diresepkan oleh beberapa dokter
 - kurangnya koordinasi dalam pengelolaan pasien
 - Gejala yang dirasakan pasien tidak jelas
 - Pasien meminta resep
 - Penambahan obat untuk menghilangkan efek samping obat

Kerugian Akibat Polifarmasi

1. Efek samping meningkat
2. Bila timbul efek samping, sulit menentukan penyebabnya dan mengacaukan antara gejala penyakit yang dialami pasien dengan gejala yang timbul akibat efek samping
3. Interaksi obat yang merugikan pasien, baik inkompatibilitas, pada farmakokinetik maupun dinamik
4. Meningkatkan biaya pengobatan pasien dengan polifarmasi (obat tanpa indikasi yang jelas)

Prinsip Pemberian Obat

Menurut *Leipzig*:

1. Riwayat pengobatan lengkap
2. Jangan memberikan obat sebelum waktunya
3. Jangan menggunakan obat terlalu lama
4. Kenali obat yang digunakan
5. Mulai dengan dosis rendah naikan perlahan
6. Obat sesuai patokan
7. Dorongan untuk patuh berobat
8. Hati-hati menggunakan obat baru

Table 6. Adverse Drug Effects in Elderly Patients With Underlying Disease

Adapted from Beers, ⁷⁷ with permission. Copyrighted 1997, American Medical Association.

Drug	Underlying disease or drug in use	Adverse effects
Sedatives/hypnotics	Chronic obstructive pulmonary disease	Possible slowed respirations and increased retention of carbon dioxide
Drugs with anticholinergic properties (eg, antihistamines, muscle relaxants, narcotics)	Benign prostatic hypertrophy	Possible impaired micturition and gastrointestinal obstructions or constipation
Anticholinergics, narcotics, tricyclic antidepressants	Constipation	Possible worsening of constipation
Long-acting benzodiazepines	Falls, decreased memory	Possible falls and decreased memory
β -Blockers	Syncope	Possible syncope
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline, doxepin	Strong anticholinergic and sedating effects
Pain medications	Propoxyphene, indomethacin, pentazocine	Central nervous system adverse effects; hypotension
Antiemetics	Trimethobenzamide	Extrapyramidal adverse effects
Muscle relaxants	Carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine, metaxalone, methocarbamol	Poorly tolerated, leading to anticholinergic adverse effects, sedation, and weakness

Long-acting benzodiazepines	Diazepam, chlordiazepoxide and combinations, flurazepam	Increased risk of prolonged sedation, falls, fractures, amnesic effect
Short-acting benzodiazepines	Alprazolam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam	Increased sensitivity, same effects as long-acting
		benzodiazepines
Anxiolytics	Meprobamate	Highly addictive and sedating
Antimuscarinics/anticholinergics for gastrointestinal disorders	Dicyclomine, hyoscyamine, propantheline, belladonna alkaloids	Potent anticholinergic effects and possible toxic effects
First-generation antihistamines	Chlorpheniramine, cyproheptadine, diphenhydramine, dexchlorpheniramine, hydroxyzine, promethazine	Potent anticholinergic effects
Barbiturates	All barbiturates except phenobarbital	More adverse effects than other sedative or hypnotic drugs and highly addictive; generally should not be used for new therapy
Opioid	Meperidine	Ineffective oral analgesic with many disadvantages compared with other narcotic drugs
Atypical antipsychotics	Psychotic disease	Weight gain, sedation, anticholinergic effects, abnormal glucose tolerance

Daftar Pustaka

1. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 [cited 2012 Dec 18]; 57(1): 6-14.
2. Setiawati A, Suyatna FD, Gunawan SG. Pengantar farmakologi. Dalam: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth, editor. Buku Ajar Farmakologi dan Terapi. Edisi kelima. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2011.
3. Rochon PA, Tjia F, Gill SS, Gurwiz JH. Appropriate approach to prescribing. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S, editors. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontologi. 6th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2009.
4. Klotz U . Effect of age on pharmacokinetics and pharmacodynamics in man . *Int J Clin Pharmacol Ther* . 1998;36:581–585
5. Hammerlein A , Derendorf H , Lowenthal DT . Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: clinical implications . *Clin Pharmacokinet* . 1998;35:49–64
6. Schmucker DL . Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox . *Drugs Aging* . 2001;18:837–851
7. Vestal RE . Clinical pharmacology . In: Hazzard WR , Andres R , Bierman EL , Blass JP editor. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology . 2nd ed.. New York, NY: McGraw-Hill; 1990;p. 201–211
8. Tsujimoto G , Hashimoto K , Hoffman BB . Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of drug therapy in old age, part 1 . *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* . 1989;27:13–26
9. Tsujimoto G , Hashimoto K , Hoffman BB . Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of drug therapy in old age, part 2 . *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* . 1989;27:102–116
10. Bressler R . Adverse drug reactions . In: Bressler R , Katz MD editor. Geriatric Pharmacology . New York, NY: McGraw-Hill; 1993;p. 41–61
11. Benet LZ , Kroetz DL , Sheiner LB . Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination . In: Hardman JG , Limbird LE editor. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics . 9th ed.. New York, NY: McGraw Hill; 1996;p. 3–27
12. Schwartz JB . Clinical pharmacology . In: Hazzard WR , Bierman EL , Blass JP , Ettinger WH , Halter JB editor. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology . 3rd ed.. New York, NY: McGraw-Hill; 1994;p. 259–275
13. Dawling S , Crome P . Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly: an update . *Clin Pharmacokinet* . 1989;17:236–263
14. Setiabudy R. Masalah Polifarmasi dan Peresepan Obat Racikan. Dept. Farmakologi FKUI. 2011

TERIMA KASIH

Bedanya aditif, sinergistik, potensiasi, antagonism ?

- ADITIF = $1+1 = 2$
- Sinergistik = $1+1 = 4$
- Potensiasi = $1 + 0 = 2$
- Antagonism = $1 + 1 = 0/0,2$