

## FARMAKOTERAPI OBAT ANTINYERI SENDI, ANTIEPILEPSI, ANTIPARKINSON, DAN ANTIOSTEOPOROSIS

Penulis: Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.Kes

### I. Tujuan Belajar

Diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menerapkan prinsip step ladder WHO dalam tata laksana nyeri kronik OA, RA dan Gout
2. Menjelaskan terapi farmakologi pada tata laksana awal pada epilepsi, status epileptikus dan kejang lainnya
3. Menjelaskan terapi farmakologi pada tata laksana awal Parkinson, Osteoporosis,

### II. Prerequisite knowledge

Sebelum melakukan praktikum mahasiswa harus memahami :

1. Fisiologi nyeri
2. Fisiologi neurotransmitter di SSP
3. Patofisiologi OA, RA, Gout, epilepsi, parkinson, dan osteoporosis
4. Farmakodinamik dan farmakinetik dasar

### III. Kegiatan Pembelajaran

Pembelajaran dilakukan dalam tahapan sebagai berikut:

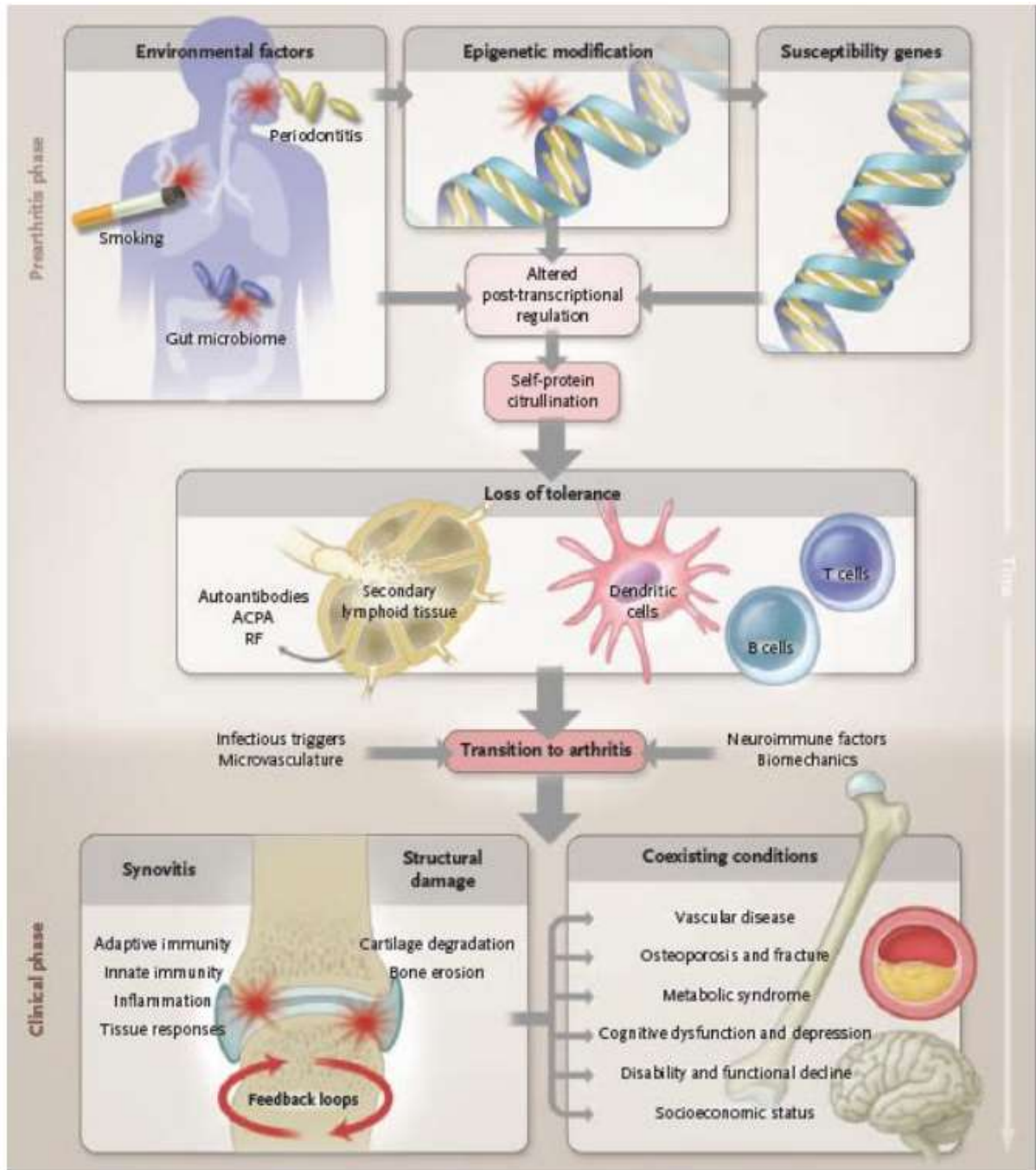
Tahapan pembelajaran	Lama	Metode	Pelaksana/ Penanggung Jawab
Pre tes	10 menit	Test	Dosen
Presentasi Pembahasan Modul dan diskusi	80 menit	Presentasi Tanya Jawab	Mahasiswa
Feed back dan resume	10	Ceramah	Dosen

### IV. Sumber belajar

## FARMAKOTERAPI OBAT ANTI-RHEUMATOID ARTHRITIS

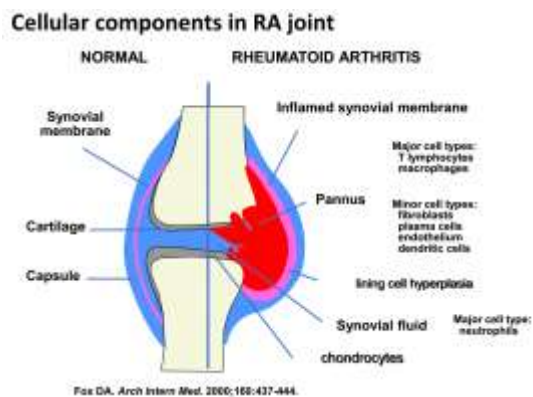
Artritis Reumatoid (AR) merupakan penyakit reumatik autoimun yang paling sering dijumpai dan merupakan penyakit dengan inflamasi kronik yang progresif dan menimbulkan kerusakan sendi yang permanen. Inflamasi sistemik pada AR juga dikaitkan dengan komorbiditas pada ekstraartikular termasuk penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, osteoporosis, *interstitial lung disease*, infeksi, keganasan, *fatigue*, depresi dan disfungsi kognitif sehingga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien AR

### Patofisiologi



Etiologi AR belum diketahui secara pasti, namun telah diketahui bahwa terjadinya penyakit ini akibat adanya interaksi antara faktor genetik (endogen) dan lingkungan (eksogen). Interaksi tersebut menyebabkan reaksi kaskade proses imunologi yang diperkirakan sudah dimulai dari beberapa tahun sebelum gejala klinis muncul. Faktor genetik yang diduga berperan pada patogenesis AR sangat banyak, antara lain HLA-DR4, HLA-DRB1, PTPN22, PADI4, STAT4, TRAF1-C5 dan TNFAIP3. Faktor lingkungan yang juga diduga berperan yaitu infeksi, merokok dan lain-lain.

Manifestasi klinis yang khas dari AR adalah poliartritis simetris dengan distribusi sendi yang terlibat berdasarkan keseringannya yaitu sendi pergelangan dan jari tangan (75-95%), sternoklavikular dan manubriosternal (70%), siku (40-61%), bahu (55%), pinggul (40%), krikokaritenoid (26-86%), vertebra (17-88%), kaki dan pergelangan kaki (13-90%) dan temporomandibular (4.7-84%).



## Tata Laksana AR

Tujuan utama tata laksana AR adalah untuk mengontrol aktivitas penyakit mencapai remisi yang ditandai dengan tidak adanya gejala dan tanda aktivitas inflamasi yang bermakna. Pada pasien dengan penyakit yang sudah lama, dengan mempertimbangkan adanya kerusakan sendi dan riwayat kegagalan terapi sebelumnya, maka target remisi menjadi kurang realistis, sehingga *low disease activity* (LDA) dapat menjadi target terapi alternatif.<sup>4</sup>

## Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi meliputi

- a. Obat anti inflamasi non-steroid (OAINS),
- b. Kortikosteroid,
- c. DMARD :
  - i. DMARD sintetik konvensional (csDMARD) : banyak menggunakan metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), sulfasalazin (SSZ), klorokuin, hydroxychloroquine (HCQ). Siklosporin dan azatioprin (jarang digunakan)
  - ii. DMARD sintetik *targeted* (tsDMARD)
  - iii. DMARD biologik (bDMARD)

Terapi DMARD harus segera dimulai segera setelah diagnosis AR ditegakkan. DMARD memiliki potensi untuk mengurangi inflamasi, mengurangi tanda dan gejala sendi, menghentikan kerusakan sendi lebih lanjut serta mempertahankan integritas dan fungsi sendi sehingga dapat menurunkan biaya perawatan, meningkatkan produktivitas dan kualitas hidup pasien

**DMARD sintetik**

Subgroup and Type <sup>a</sup>	Molecular Target	Structure	Selected Adverse Events <sup>b</sup>	Efficacy (ACR70 Response Rates) <sup>c</sup>
<b>Synthetic DMARDs</b>				
<b>Conventional<sup>d</sup></b>				
Methotrexate (10-25 mg/wk)	Unknown	Small chemical molecules (oral)	Nausea, stomatitis, liver enzyme level increase, bone marrow suppression, pneumonitis, teratogenicity	20-40% <sup>49,50</sup>
Sulfasalazine (2-4 g/d)	Unknown		Hypersensitivity reactions (mainly cutaneous), nausea, diarrhea, agranulocytosis, drug-induced lupus, azoospermia	No RCT data for 3 g daily; little modern data at all 8% at 2 g <sup>51</sup>
Leflunomide (20 mg/d)	Dihydroorotate dehydrogenase		Diarrhea, hypertension, hypersensitivity reactions, liver enzyme level increase, leukocytopenia, teratogenicity	10% <sup>52</sup>
(Hydroxy-) chloroquine (Hydroxychloroquine: 400 mg/d; chloroquine: 250 mg/d)	Unknown		Retinopathy	Unavailable
<b>Targeted<sup>d</sup></b>				
Tofacitinib (10 mg/d)	JAK 1,2,3	Small chemical molecules (oral)	Infections, reactivation of tuberculosis, herpes zoster, cytopenias (including anemia), hyperlipidemia, CPK level increases	20% (methotrexate insufficient responders) <sup>52</sup> 14% (TNF inhibitor insufficient responders) <sup>53</sup>
Baricitinib (2-4 mg/d)	JAK 1,2			24% (methotrexate insufficient responders) <sup>54</sup> 17% (TNF inhibitor insufficient responders) <sup>55</sup>

JAMA. 2018;320(13):1360-1372. doi:10.1001/jama.2018.13103

DMARD	Dosis	Toksistas	Persiapan	Pemantauan*	Kontraindikasi
Metotreksat (MTX)	7.5-25 mg/ minggu	Mual, hepatotoksik, supresi sumsum tulang dan pneumonitis	DPL, fungsi hati, kreatinin, HBV dan HCV  Vaksinasi: influenza, pneumococcus, HBV	<3 bulan terapi: tiap 2-4 minggu  3-6 bulan terapi: tiap 8-12 minggu  >6 bulan terapi: tiap 12 minggu	Infeksi aktif, penyakit paru, leukosit <3000, trombosit <50.000, CrCl <30 ml/menit, riwayat mielodisplasia atau penyakit limfoproliferatif, fungsi liver >2 kali ULN ( <i>upper limit of normal</i> ), hepatitis B dan C akut dan kronik, kehamilan dan laktasi
Leflunomid	10-20 mg/ hari	Diare, hepatotoksik dan penurunan berat badan	DPL, fungsi hati, kreatinin, HBV dan HCV  Vaksinasi: influenza, pneumococcus, HBV	<3 bulan terapi: tiap 2-4 minggu  3-6 bulan terapi: tiap 8-12 minggu  >6 bulan terapi: tiap 12 minggu	Infeksi aktif, penyakit paru, leukosit <3000, trombosit <50.000, CrCl <30 ml/menit, riwayat mielodisplasia atau penyakit limfoproliferatif, fungsi liver >2 kali ULN, hepatitis B dan C akut dan kronik, kehamilan dan laktasi

DMARD	Dosis	Toksistas	Persiapan	Pemantauan*	Kontraindikasi
Sulfasalazin	2-3 g/hari dibagi menjadi 2-3 dosis	Mual, sakit kepala, leukopenia dan rash	DPL, fungsi hati, kreatinin, HBV dan HCV  Vaksinasi: influenza dan pneumococcus	<3 bulan terapi: tiap 2-4 minggu  3-6 bulan terapi: tiap 8-12 minggu  >6 bulan terapi: tiap 12 minggu	Infeksi aktif, trombosit <50.000, fungsi liver >2 kali ULN, hepatitis B/C akut
Hidroksiklorokuin	200-400 mg/hari ≤6,5 mg/kgBB/hari	Mual, rash, neuromiopati dan retinopati	DPL, fungsi hati, fungsi ginjal, pemeriksaan mata (retina)	*Tiap 3 bulan  Pemeriksaan mata tiap tahun, setelah 5 tahun pemakaian	Hipersensitivitas, riwayat gangguan penglihatan (>6,5 mg/kg dan durasi lebih dari 5 tahun), defisiensi G6PD
Klorokuin	250 mg/hari	Mual, rash, neuromiopati dan retinopati	DPL, fungsi hati, fungsi ginjal, pemeriksaan mata (retina)	*Tiap 3 bulan  Pemeriksaan mata tiap tahun, setelah 5 tahun pemakaian	Hipersensitivitas, riwayat gangguan penglihatan, defisiensi G6PD
Siklosporin	1,25-4 mg/kgBB/hari	Hipertensi, dislipidemia, hiperplasia gingiva, toksistas ginjal, disfungsi hati, hipertrikosis, hiperurisemia, parestesia	Tekanan darah, DPL, profil lipid, kreatinin, fungsi hati, bilirubin, albumin, alkalin fosfat	≤ 3 bulan terapi: tiap 2 minggu >3 bulan terapi: tiap 4 minggu	Hipersensitivitas, abnormal fungsi ginjal dan hipertensi tidak terkontrol
Azatioprin	1-2,5 mg/kgBB/hari	Mielosupresi, hepatotoksistas, kelainan limfoproliferasi	DPL, kreatinin, fungsi hati, albumin,	DPL (tiap 4-12 minggu) Kreatinin (tiap 6 bulan) Fungsi hati (tiap tahun)	Hipersensitivitas

\* meliputi DPL, tes fungsi hati dan kreatinin  
DPL=darah perifer lengkap, HBV=hepatitis B virus, HCV=hepatitis C virus

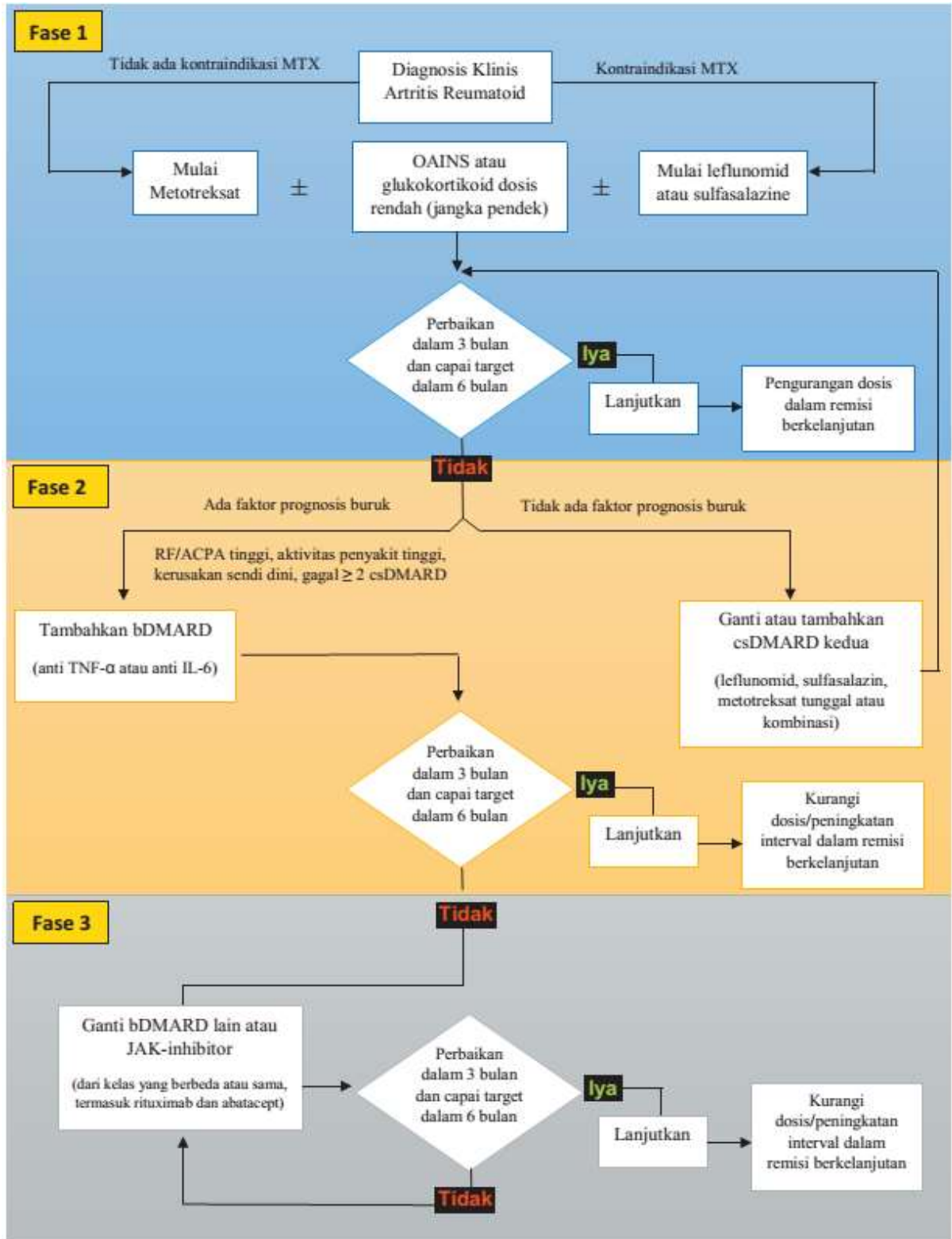
## DMARD biologi

Biologic DMARDs				
Originator biologic <sup>a</sup>				
Etanercept (50 mg/wk)	TNF	Receptor construct	Infections, reactivation of tuberculosis, psoriasisiform skin changes, exacerbation of demyelinating diseases, drug-induced lupus, nonmelanoma skin cancer, injection site or infusion reactions	20% (methotrexate insufficient responders) 12% (TNF inhibitor insufficient responders) <sup>56</sup>
Infliximab (3-10 mg/kg every 8 wk)	TNF	Chimeric monoclonal antibody		
Adalimumab (40 mg every 2 wk)	TNF	Human monoclonal antibodies		
Golimumab (50 mg/mo)	TNF	Human monoclonal antibodies		
Certolizumab (200 mg every 2 wk)	TNF	Fab' fragment of humanized monoclonal antibody		
Tocilizumab (162 mg/wk)	IL-6 receptor	Humanized monoclonal antibody	Infections, reactivation of tuberculosis, bowel perforation, hypersensitivity reactions, neutropenia, injection site reactions, hyperlipidemia	22% (methotrexate insufficient responders) <sup>57</sup> 12% (TNF inhibitor insufficient responders) <sup>58</sup>
Sarilumab (150 mg-200 mg every 2 wk)		Human monoclonal antibody		
Rituximab 1000 mg every 6 mo	CD20 (B-cell)	Chimeric monoclonal antibody	Hypersensitivity reactions, reactivation of hepatitis B, leukocytopenia	22% (methotrexate insufficient responders) <sup>59</sup> 12% (TNF inhibitor insufficient responders) <sup>60</sup>
Abatacept (125 mg/wk)	CD80/86 (costimulation)	Receptor construct	Infections, reactivation of tuberculosis, leukocytopenia, injection site reactions	22% (methotrexate insufficient responders) <sup>61</sup> 10% (TNF inhibitor insufficient responders) <sup>62</sup>
Biosimilar <sup>a</sup>				
Etanercept	TNF	Receptor construct	See above	Similar to originator data <sup>63</sup>
Infliximab	TNF	Chimeric monoclonal antibody		
Adalimumab	TNF	Human monoclonal antibody		
Rituximab	CD-20 (B cell)	Chimeric monoclonal antibody		

**JAMA. 2018;320(13):1360-1372. doi:10.1001/jama.2011**

Sebelum memulai terapi dengan DMARD sintetik konvensional (csDMARD) diperlukan pemeriksaan penapisan untuk meminimalkan risiko efek samping obat. Pemeriksaan laboratorium dasar meliputi pemeriksaan Darah Perifer Lengkap (DPL). Neutropenia merupakan efek buruk yang umum terjadi pada pasien yang menerima pengobatan DMARD dengan komplikasi utama adalah infeksi karena bakteri dan/atau jamur. Penurunan *absolute neutrophil count* (ANC) ringan hingga sedang sering dikaitkan dengan terapi DMARD. Trombositopenia juga dapat ditemukan pada pasien dengan terapi DMARD.<sup>33</sup> Pada kasus yang jarang, bisa ditemukan leukopenia dan trombositopenia yang disebabkan oleh sindrom Felty (splenomegali dan neutropenia terkait dengan kondisi AR yang berat) atau karena penggunaan obat-obatan.<sup>20</sup> Biomarker inflamasi yang rutin digunakan pada praktik klinis yaitu *C-Reactive Protein* (CRP) dan Laju Endap Darah (LED). CRP dan LED meningkat pada pasien AR yang aktif. CRP dan LED juga dapat digunakan untuk menilai aktivitas penyakit dan evaluasi pengobatan. Jika ditemukan CRP dan LED dengan kadar yang tinggi pada awal penyakit menandakan penyakit yang agresif dan memiliki prognosis lebih buruk. Pemeriksaan fungsi hati (SGOT/SGPT), fungsi ginjal, skrining hepatitis B dan C diperlukan juga sebelum memulai terapi csDMARD. Tes fungsi hati yang abnormal biasanya menandakan adanya proses penyakit pada hati sehingga penggunaan obat yang diekskresi oleh hati harus dibatasi seperti metotreksat (MTX), sulfasalazine dan leflunomid.<sup>33</sup> Begitu pula dengan gangguan ginjal harus diperhatikan sebelum pemberian csDMARD.<sup>3</sup> Kejadian infeksi hepatitis B dan C juga meningkat pada pasien AR karena berhubungan dengan penggunaan obat-obatan imunomodulator.

Sebelum memulai terapi dengan DMARD biologik (bDMARD) atau DMARD sintetik *targeted* (tsDMARD) diperlukan pemeriksaan penapisan seperti sebelum memulai terapi csDMARD, ditambah beberapa pemeriksaan tambahan.<sup>15</sup> Pemeriksaan tambahan tersebut adalah penapisan tuberkulosis (TB) yang terdiri dari *tuberculin skin test* (TST) dan *interferon-gamma release assays* (IGRA) terutama pada pemberian terapi anti TNF- $\alpha$ . Terdapat kekurangan data tentang keamanan bDMARD dan tsDMARD untuk AR pada orang dengan HIV, namun pemeriksaan HIV dianjurkan untuk mereka yang memiliki risiko tinggi sebelum memulai bDMARD atau tsDMARD



Gambar 4. Alur Terapi Medikamentosa AR (Modifikasi dari Rekomendasi EULAR 2019) 6

**Tabel 5.2. Terapi tsDMARD dan bDMARD yang digunakan pada AR** <sup>54,97-99</sup>

Obat	Mekanisme	Dosis	Frekuensi	Efek Samping	Pemantauan *
<b>Etanercept</b>	Anti TNF- $\alpha$ , <i>TNF-receptor fusion inhib- itor</i>	50 mg SC; 25 mg SC	Tiap minggu Dua kali dalam seminggu	Infeksi TB, demyelinisasi saraf	Tiap 3-6 bulan
<b>Infliximab</b>	Anti TNF- $\alpha$ , <i>chimeric monoclonal antibody</i>	3 mg/kg IV infusin	Minggu 0,2 dan 6, selan- jutkan tiap 8 minggu.	Infeksi TB, demyelinisasi saraf	Tiap 3-6 bulan
<b>Golimumab</b>	Anti TNF- $\alpha$ , <i>human monoclonal antibody</i>	50 mg SC	Tiap 4 minggu	Infeksi TB, demyelinisasi saraf	Tiap 3-6 bulan
<b>Adalimumab</b>	Anti TNF- $\alpha$ , <i>human monoclonal antibody</i>	40 mg SC	Tiap 14 hari. Dapat diting- katkan dosis- nya menjadi 40 mg/minggu pada pasien yang tidak menggunakan MTX	Infeksi TB, demyelinisasi saraf	Tiap 3-6 bulan
<b>Certolizumab</b>	Anti TNF- $\alpha$ , <i>pegylated an- tigen-binding fragment of a humanizid monoclonal antibody</i>	400 mg SC, kemudian 200 mg SC	Tiap 2 minggu (3 kali), main- tenance tiap 4 minggu	Infeksi TB, demyelinisasi saraf	Tiap 3-6 bulan
<b>Tocilizumab</b>	Anti IL-6	IV: 4 mg/ kg dapat ditingkatkan menjadi 8 mg/kg  SC: 162 mg	Tiap 4 minggu   <100 kg: dua minggu sekali; dapat ditingkatkan menjadi tiap minggu $\geq$ 100 mg: tiap minggu	Infeksi, TB, hip- ertensi, ganggu- an fungsi hati	Pemantauan lipid 4-8 minggu setelah inisiasi terapi dan tiap 24 minggu setelahnya. Pemantauan SGOT/PT dan DPL dilakukan 4-8 minggu setelah inisiasi terapi dan 3 bu- lan setelahnya



Obat	Mekanisme	Dosis	Frekuensi	Efek Samping	Pemantauan *
<b>Rituximab</b>	Anti CD-20 (sel B)	1000 mg IV	Hari 1 dan 15, dan dapat diulangi tiap 24 minggu	Reaksi infus, aritmia, hipertensi, infeksi, dan reaktivasi hepatitis B	Tiap 3-6 bulan
<b>Abatacept</b>	Anti sel T (penghambat kostimulator sel T)	IV: <60 kg: 500 mg 60-100 kg: 750 mg >100 kg: 1000 mg SC: 125 mg	Minggu ke 0,2,4 kemudian tiap 4 minggu  Per minggu	Infeksi, sakit kepala, mual, diare	Tiap 3-6 bulan
<b>Tofacitinib</b>	Inhibitor Janus Kinase	5 mg PO	dua kali dalam sehari	Infeksi saluran napas atas, sakit kepala, diare, jaundice, mual, muntah, rash	Rutin pemantauan fungsi hati, SGOT/PT, DPL dilakukan 4-8 minggu setelah inisiasi terapi dan 3 bulan setelahnya

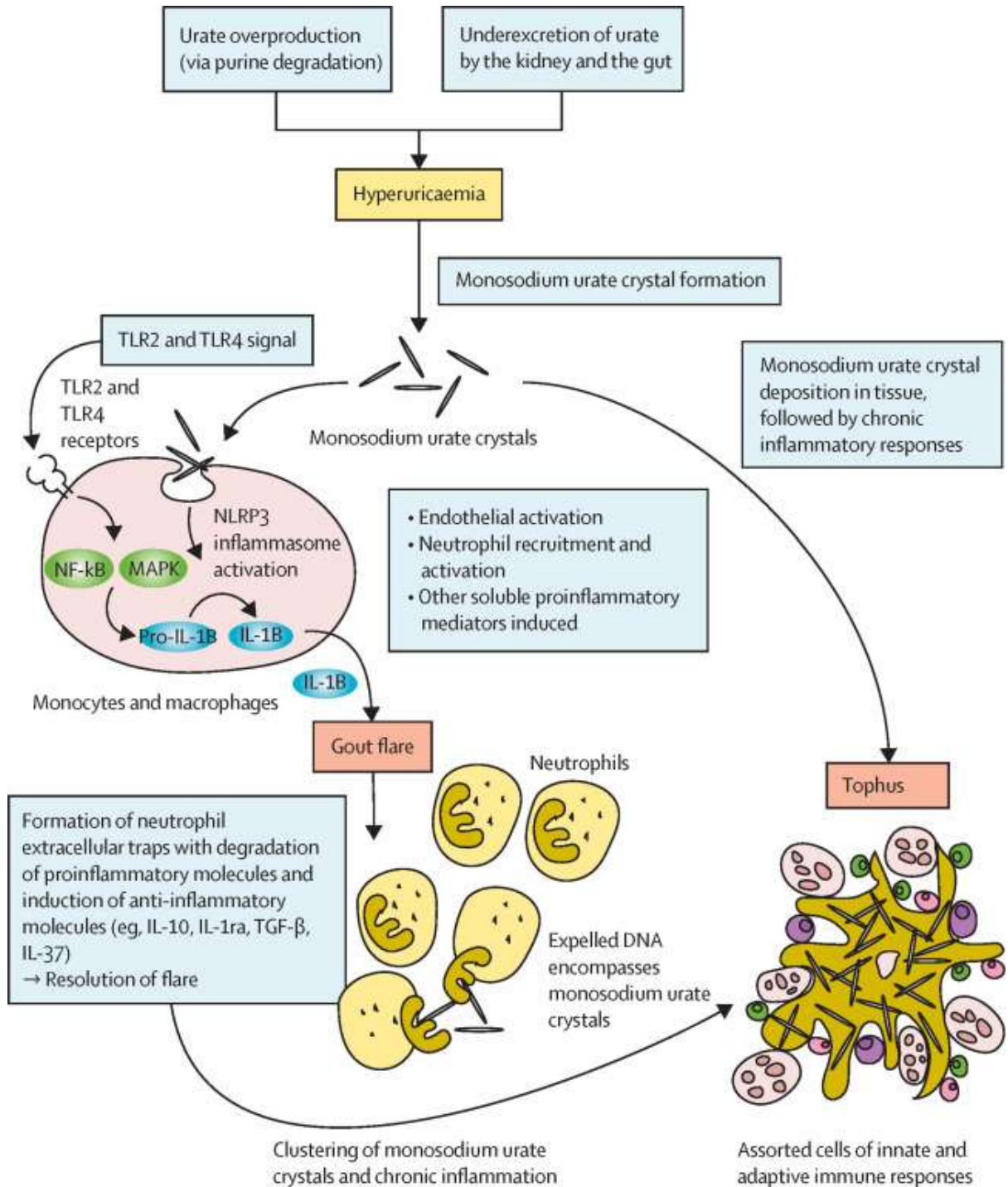
\* tes fungsi hati (SGOT/PT), DPL, kreatinin serum, albumin

### Algoritma Pencapaian Target Terapi RA

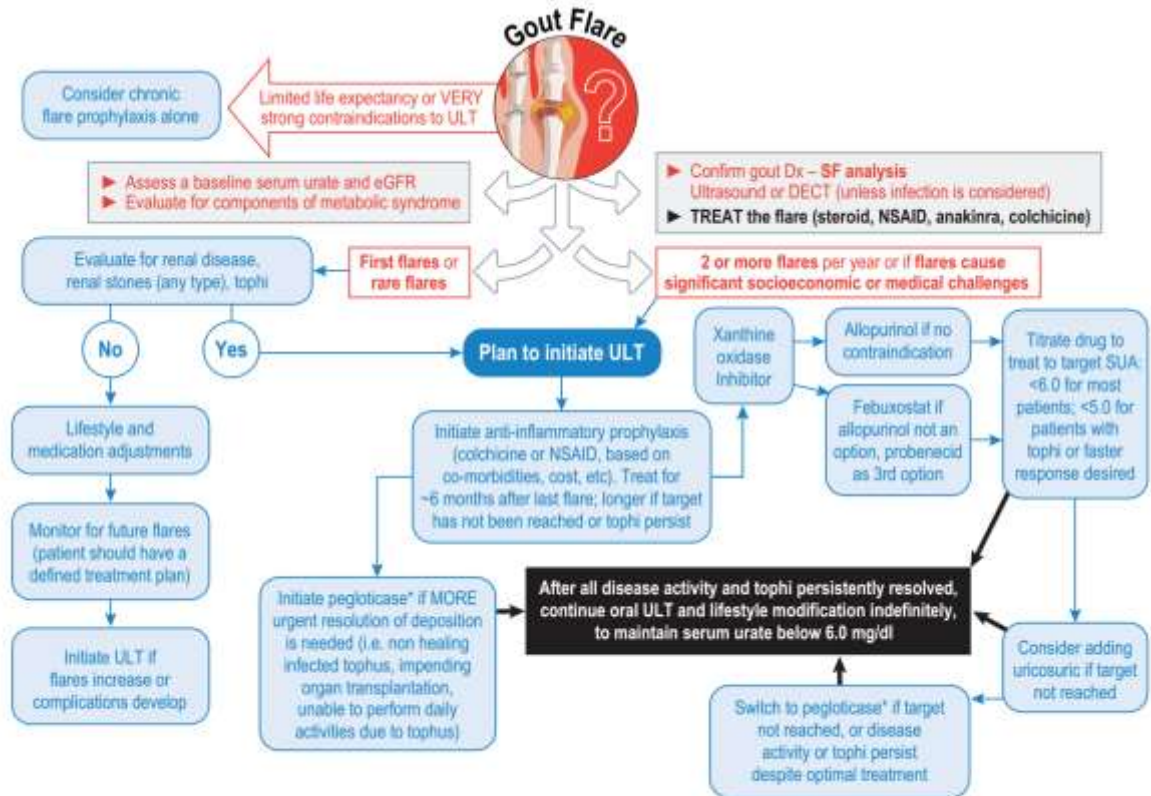
Phase	Standard strategy	Alternate strategy	Results and subsequent actions <sup>a</sup>		
			Target reached	Target sustained	Target failure
First-line treatment	Start initial csDMARD (methotrexate) plus short-term glucocorticoids	If methotrexate is contraindicated, use an alternate csDMARD (leflunomide or sulfasalazine)	Continue first-line treatment	Move to remission phase	Move to second-line treatment
Second-line treatment	Continue csDMARD and add a bDMARD (combination csDMARD + bDMARD) or continue csDMARD and add a tsDMARD (combination csDMARD + tsDMARD)	If no poor prognostic factor <sup>b</sup> is present, switch to another csDMARD monotherapy or add another csDMARD	Continue second-line treatment	Move to remission phase	Move to third-line treatment
Third-line treatment	Use any other bDMARD or tsDMARD, in combination with continued csDMARD	Not applicable	Continue third-line treatment	Move to remission phase	Repeat third-line treatment with other drugs until target is reached <sup>c</sup>
Remission phase	Consider tapering existing therapy by reducing doses or by extending intervals between treatment	Continue therapy based on patient or physician preference	Not applicable; patients already at target	Continue tapering and revisit remission phase standard and alternative strategies	Retry previously effective strategy

## FARMAKOTERAPI OBAT ANTI GOUT

### Patofisiologi



Tata Laksana Gout



SUA: serum urate level | ULT: urate lowering therapy | SF: synovial fluid | DECT: dual energy CT scan  
 \*Do not use other ULT with pegloticase; monitor SUA prior to each infusion

Drugs	Therapeutic Uses	Clinical Pharmacology and Tips
<b>Drugs that relieve inflammation and pain</b>		
NSAIDs	• See NSAIDs, above	• See NSAIDs, above
Glucocorticoids	• See Chapter 46	• See Chapter 46
Colchicine	• Prophylaxis and the treatment of acute gout flares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depolymerizes microtubules <math>\Rightarrow</math> <math>\downarrow</math> neutrophil migration into inflamed area</li> <li>• Narrow therapeutic index; toxic effects related to antimetabolic activity</li> <li>• <math>t_{1/2}</math>: 31 h (21–50 h)</li> <li>• Individualize dose on the basis of age, hepatic and renal function</li> <li>• Contraindicated in patients with GI, renal, hepatic or cardiac disorders</li> <li>• Adverse effects: primarily GI</li> <li>• Drug interactions with P-gp and CYP3A4 inhibitors</li> </ul>
<b>Xanthine oxidase (XO) inhibitors - Inhibit urate synthesis</b>		
Allopurinol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperuricemia in patients with gout</li> <li>• Calcium oxalate calculi</li> <li>• Hyperuricemia associated with cancer treatment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• active metabolite: oxypurinol</li> <li>• <math>t_{1/2}</math>: allopurinol 1–2 h, oxypurinol 18–30h; adjust dose in renal impairment</li> <li>• Rash, diarrhea, nausea frequent</li> <li>• Risk of gout attacks during the early months of therapy (tissue urate mobilization)</li> <li>• Serum [urate] usually <math>\downarrow</math> in 24–48 h, normal 1–3 weeks</li> </ul>
Febuxostat	• Hyperuricemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• non-purine</li> <li>• more selective for XO than allopurinol</li> <li>• <math>t_{1/2}</math>: 5 to 8 h</li> <li>• Liver function abnormalities (5–7%)</li> </ul>
<b>Uricase - Oxidizes uric acid to allantoin (more soluble and inactive metabolite)</b>		
Pegloticase	• Chronic gout refractory to conventional therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>t_{1/2}</math>: 14 days</li> <li>• <math>\downarrow</math> Blood urate within hours of initial administration</li> <li>• Antibody development against drug may limit efficacy, cause hypersensitivity reactions</li> <li>• Adverse effects: bruising (11%), urticaria (11%), nausea (11%), gout flare during early therapy (74%), chest pain (6%)</li> </ul>
Rasburicase	• Hyperuricemia associated with malignancy (pediatric and adult patients)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>t_{1/2}</math>: 16 to 23 h</li> <li>• <math>\downarrow</math> Uric acid levels within hours of initial administration</li> <li>• Not suitable for chronic gout; activity-limiting antibodies form against the drug.</li> </ul>
<b>Uricosuric drugs - Inhibit of reabsorption of uric acid by organic anion transporters, thereby increasing excretion of uric acid</b>		
Probenecid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperuricemia associated with gout (but not for acute attacks)</li> <li>• Prolongation and elevation of beta-lactam plasma levels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferes with renal tubular handling of organic acids</li> <li>• <math>t_{1/2}</math>: 6–12 h (dose-dependent)</li> <li>• Risk of gout attacks during the early months of therapy (tissue urate mobilization)</li> <li>• ineffective in patients with renal insufficiency</li> </ul>
Lesinurad	• Gout in patients who have not achieved the target serum uric acid levels with XO inhibitor alone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>t_{1/2}</math>: 5 h</li> <li>• CYP2C9 substrate, so caution is recommended in patients who are CYP2C9 poor metabolizers</li> <li>• Must be used together with XO inhibitor due to renal failure risk</li> </ul>

## FARMAKOTERAPI ANTIEPILEPSI

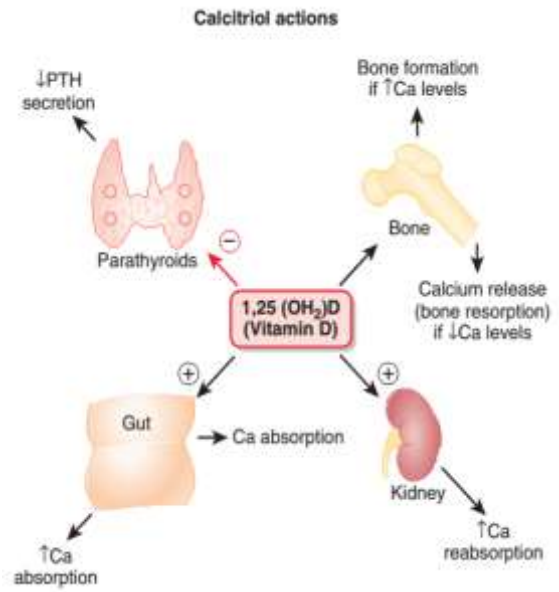
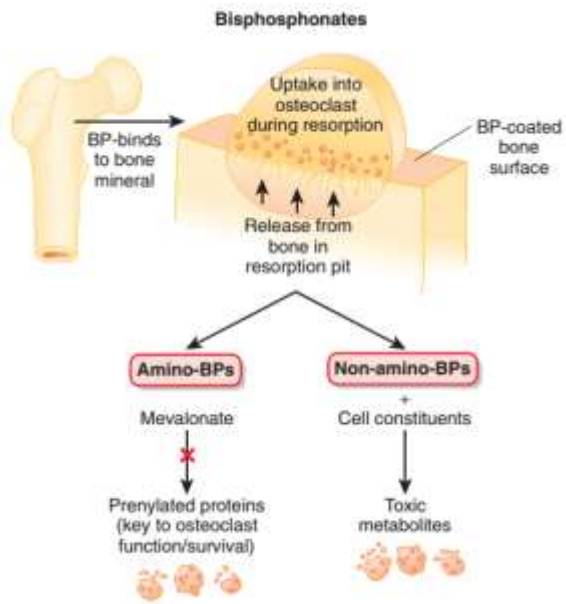
Drugs	(Seizure Types)	Clinical Pharmacology and Tips
<b>Sodium Channel Modulators • Enhance fast inactivation</b>		
Phenytoin	<i>Focal</i> • Aware • With impaired awareness <i>Generalized</i> • Tonic-clonic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Once-daily dosing only available with extended-release formulation</li> <li>• Intravenous use with fosphenytoin</li> <li>• Nonlinear pharmacokinetics</li> <li>• May interfere with drugs metabolized by CYP2C9/19</li> <li>• Induces CYPs (e.g., CYP3A4)</li> <li>• <i>Side effects:</i> gingival hyperplasia, facial coarsening; hypersensitivity (rare)</li> </ul>
Carbamazepine	<i>Focal</i> • Aware • With impaired awareness • Focal to bilateral tonic-clonic <i>Generalized</i> • Tonic-clonic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induces CYP enzymes (e.g., CYP2C, CYP3A) and UGT</li> <li>• Active metabolite (10,11-epoxide)</li> <li>• <i>Side effects:</i> drowsiness, vertigo, ataxia, blurred vision, increased seizure frequency</li> </ul>
Eslicarbazepine	<i>Focal</i> • Aware • With impaired awareness	
Lamotrigine	<i>Focal</i> • Aware • With impaired awareness <i>Generalized</i> • Absence • Tonic-clonic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduced half-life in the presence of phenytoin, carbamazepine, or phenobarbital</li> <li>• Increased concentration in the presence of valproate</li> <li>• Also used in Lennox-Gastaut syndrome</li> </ul>
Oxcarbazepine	<i>Focal</i> • Aware • With impaired awareness	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prodrug, metabolized to eslicarbazepine</li> <li>• Short half-life</li> <li>• Less-potent enzyme induction (vs. carbamazepine)</li> <li>• <i>Side effects:</i> lower incidence of hypersensitivity reactions (vs. carbamazepine)</li> </ul>
Rufinamide	<i>Focal</i> • Aware • With impaired awareness	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Can be used in Lennox-Gastaut syndrome</li> </ul>
<b>Sodium Channel Modulators • Enhance slow inactivation</b>		
Lacosamide	<i>Focal</i> • Aware • With impaired awareness	
<b>Calcium Channel Blockers • Block T-type calcium channels</b>		
Ethosuximide	<i>Generalized</i> • Absence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Side effects:</i> gastrointestinal complaints, drowsiness, lethargy, dizziness, headache, hypersensitivity/skin reactions</li> <li>• Titration can reduce side-effect occurrence</li> </ul>
Zonisamide	<i>Focal</i> • Aware • With impaired awareness	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Side effects:</i> somnolence, ataxia, anorexia, fatigue</li> </ul>
<b>Calcium Channel Modulators • <math>\alpha_2\delta</math> ligands</b>		
Gabapentin	<i>Focal</i> • Aware • With impaired awareness	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Side effects:</i> somnolence, dizziness, ataxia, fatigue</li> </ul>
Pregabalin	<i>Focal</i> • Aware • With impaired awareness	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Side effects:</i> dizziness, somnolence</li> <li>• Linear pharmacokinetics</li> <li>• Low potential for drug-drug interactions</li> </ul>
<b>GABA-Enhancing Drugs • GABA<sub>A</sub> receptor allosteric modulators (benzodiazepines, barbiturates)</b>		
Clonazepam	<i>Generalized</i> • Absence • Myoclonic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Side effects:</i> drowsiness, lethargy, behavioral disturbances</li> <li>• Abrupt withdrawal can facilitate seizures</li> <li>• Tolerance to antiseizure effects</li> </ul>
Clobazam	<i>Lennox-Gastaut syndrome</i> <i>Generalized</i> • Atonic • Tonic • Myoclonic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>N</i>-Desmethyl-clobazam, clobazam's active metabolite, is increased in patients with poor CYP2C19 metabolism</li> <li>• <i>Side effects:</i> somnolence, sedation</li> <li>• Tapered withdrawal recommended</li> </ul>

Drugs	Therapeutic Uses (Seizure Types)	Clinical Pharmacology and Tips
<b>GABA-Enhancing Drugs • GABA<sub>A</sub> receptor allosteric modulators (benzodiazepines, barbiturates) (continued)</b>		
Diazepam	<i>Status epilepticus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Short duration of action</li> <li>• <i>Side effects</i>: drowsiness, lethargy, behavioral disturbances</li> <li>• Abrupt withdrawal can facilitate seizures</li> <li>• Tolerance to antiseizure effects</li> </ul>
Phenobarbital	<i>Focal</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Focal to bilateral tonic-clonic</li> </ul> <i>Generalized</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonic-clonic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induces CYPs (e.g., CYP3A4) and UGT</li> <li>• <i>Side effects</i>: sedation, nystagmus, ataxia; irritability and hyperactivity (children); agitation and confusion (elderly); allergy, hypersensitivity (rare)</li> </ul>
Primidone	<i>Focal</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Focal to bilateral tonic-clonic</li> </ul> <i>Generalized</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonic-clonic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induces CYP enzymes (e.g., CYP3A4)</li> <li>• Not commonly used</li> </ul>
<b>GABA-Enhancing Drugs • GABA uptake/GABA transaminase inhibitors</b>		
Tiagabine	<i>Focal</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aware</li> <li>• With impaired awareness</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolized by CYP3A</li> <li>• <i>Side effects</i>: dizziness, somnolence, tremor</li> </ul>
Stiripentol	<i>Generalized</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonic-clonic (Dravet syndrome)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Used in Dravet syndrome</li> <li>• Inhibits CYP3A4/2C19</li> </ul>
Vigabatrin	<i>Focal</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• With impaired awareness</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Used in infantile spasms, especially when caused by tuberous sclerosis</li> <li>• <i>Side effects</i>: can cause progressive and bilateral vision loss</li> </ul>
<b>Glutamate Receptor Antagonists • AMPA receptor antagonists</b>		
Perampanel	<i>Focal</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aware</li> <li>• With impaired awareness</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolized by CYP3A</li> <li>• <i>Side effects</i>: anxiety, confusion, imbalance, visual disturbance, aggressive behavior, suicidal thoughts</li> </ul>
<b>Potassium Channel Modulators • KCNQ2-5–positive allosteric modulator</b>		
Ezogabine	<i>Focal</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aware</li> <li>• With impaired awareness</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Side effects</i>: blue pigmentation of skin and lips, dizziness, somnolence, fatigue, vertigo, tremor, attention disruption, memory impairment, retinal abnormalities, urinary retention, QT prolongation (rare)</li> </ul>
<b>Synaptic Vesicle 2A Modulators</b>		
Levetiracetam	<i>Focal</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aware</li> <li>• With impaired awareness</li> </ul> <i>Generalized</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myoclonic</li> <li>• Tonic-clonic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Side effects</i>: somnolence, asthenia, ataxia, dizziness, mood changes</li> </ul>
Brivaracetam	<i>Focal</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aware</li> <li>• With impaired awareness</li> </ul>	
<b>Mixed Mechanisms of Action</b>		
Topiramate	<i>Focal</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aware</li> <li>• With impaired awareness</li> </ul> <i>Generalized</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonic-clonic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Used in Lennox-Gastaut syndrome</li> <li>• <i>Side effects</i>: somnolence, fatigue, cognitive impairment</li> </ul>
Valproate	<i>Focal</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aware</li> <li>• With impaired awareness</li> <li>• Focal to bilateral tonic-clonic</li> </ul> <i>Generalized</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence</li> <li>• Myoclonic</li> <li>• Tonic-clonic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Side effects</i>: transient gastrointestinal symptoms, sedation, ataxia, tremor, hepatitis (rare)</li> <li>• Inhibits CYP2C9, UGT</li> </ul>

FARMAKOTERAPI ANTI PARKINSON

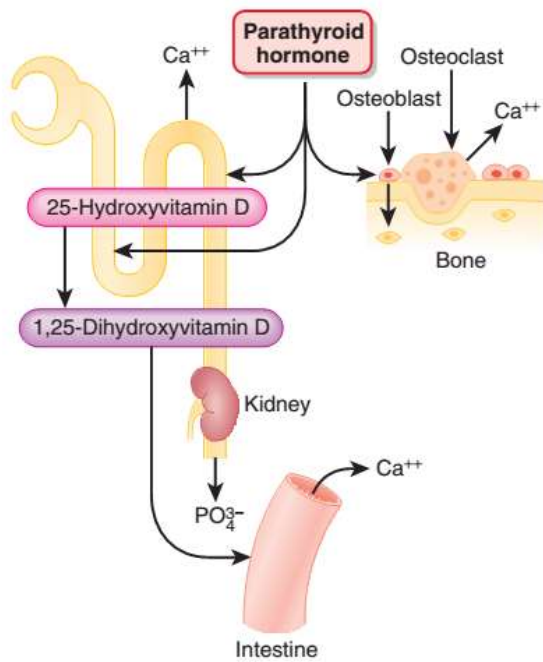
Drugs	Therapeutic Uses	Clinical Pharmacology and Tips
<b>Anti-Parkinson: L-DOPA (DA precursor); Carbidopa (inhibits AADC, reduces peripheral conversion of L-DOPA to DA)</b>		
Carbidopa/levodopa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Most effective symptomatic therapy for PD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Therapeutic window narrows after several years of treatment: wearing off, dyskinesias, on/off phenomenon</li> <li>Available as immediate-release tablets and orally disintegrated tablets</li> </ul>
Carbidopa/levodopa sustained release	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with PD with motor fluctuations on regular carbidopa/levodopa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bioavailability of immediate-release form, 75%</li> </ul>
Carbidopa-levodopa extended-release capsules (RYTARY)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with PD with motor fluctuations on regular carbidopa/levodopa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixture of immediate- and extended-release beads</li> </ul>
Carbidopa-levodopa intestinal gel (DUOPA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with PD with motor fluctuations on regular carbidopa/levodopa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requires placement of gastrostomy tube with jejunal extension</li> <li>Useful for wearing off issues</li> </ul>
<b>Anti-Parkinson: DA agonists (longer acting than L-DOPA; can produce psychosis, impulse control disorder, sleepiness)</b>		
Ropinirole	<ul style="list-style-type: none"> <li>PD</li> <li>Restless legs syndrome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selective D2 receptor class agonist</li> <li>Available in immediate release (3 times daily) and sustained release (once daily)</li> </ul>
Pramipexole	<ul style="list-style-type: none"> <li>PD</li> <li>Restless legs syndrome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selective D2 receptor class agonist</li> <li>Available in immediate release (3 times daily) and sustained release (once daily)</li> </ul>
Rotigotine	<ul style="list-style-type: none"> <li>PD</li> <li>Restless legs syndrome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>D2 and D1 receptor class agonist</li> <li>Transdermal formulation</li> </ul>
Apomorphine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rescue therapy for acute intermittent treatment of off episodes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subcutaneous formulation</li> <li>Emetogenic, requires concurrent antiemetic</li> <li>Contraindicated with 5HT<sub>2A</sub> antagonists</li> </ul>
<b>Anti-Parkinson: COMT Inhibitors (reduce peripheral conversion of levodopa, increasing t<sub>1/2</sub> and CNS dose)</b>		
Entacapone	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adjunctive PD therapy given with each dose of levodopa, for wearing off</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Short t<sub>1/2</sub>, inhibits peripheral COMT</li> </ul>
Tolcapone	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adjunctive PD therapy given with each dose of levodopa, for wearing off</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Long t<sub>1/2</sub>, inhibits central and peripheral COMT</li> <li>May be hepatotoxic; use only in patients not responding satisfactorily to other treatments; monitor liver function</li> </ul>
Carbidopa/levodopa/entacapone	<ul style="list-style-type: none"> <li>PD, especially for wearing off on levodopa alone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fixed-dose combination formulation</li> </ul>
<b>Anti-Parkinson: MAO-B Inhibitors (reduce oxidative metabolism of dopamine in the CNS)</b>		
Rasagiline	<ul style="list-style-type: none"> <li>PD, either as initial monotherapy or adjunct to levodopa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adjunct to reduce wearing off</li> <li>Many drug interactions</li> <li>Should not be given with meperidine</li> <li>When administered with CYP1A2 inhibitors, C<sub>p</sub> of rasagiline may double</li> <li>Risk of serotonin syndrome</li> </ul>
Selegiline	<ul style="list-style-type: none"> <li>PD, as adjunctive therapy in patients with deteriorating response to levodopa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generates amphetamine metabolites, which can cause anxiety and insomnia</li> <li>MAO-B selectivity lost at doses &gt; 30–40 mg/d</li> <li>Many drug interactions</li> <li>Should not be given with meperidine</li> <li>Risk of serotonin syndrome</li> <li>Available in immediate release, orally disintegrating tablet, or transdermal patch</li> </ul>
<b>Anti-Parkinson: Other</b>		
Amantadine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Early, mild PD</li> <li>Levodopa-induced dyskinesias</li> <li>Influenza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear mechanism of antiparkinsonian effects</li> <li>Effective against dyskinesia</li> </ul>
Trihexyphenidyl	<ul style="list-style-type: none"> <li>PD, as adjunctive therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muscarinic receptor antagonist</li> <li>Anticholinergic side effects</li> </ul>
Benzotropine	<ul style="list-style-type: none"> <li>PD, as adjunctive therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muscarinic receptor antagonist</li> </ul>

## FARMAKOTERAPI ANTI OSTEOPOROSIS



### Biophosponat

### Vitamin D



### Hormon Paratiroid

## V. TUGAS MAHASISWA

### Diskusikan kasus di bawah ini dalam kelompok

- Jawaban kasus ditulis dalam **format LAPORAN (word)** berupa **penjelasan lengkap** pada word harus **mencantumkan sumber referensi (yang layak) di setiap jawaban**
- Menyiapkan presentasi dalam **bentuk ppt**, berupa **jawaban singkat/ringkasan** (bukan *copy paste* dari poin a)
- Sumber referensi (jurnal) dari jawaban poin a **diberi identitas** (jurnal tersebut untuk menjawab kasus yang mana)
- Poin a,b, dan c dimasukkan google drive dan dikirimkan lewat **email farmako**

### KASUS 1

Seorang laki-laki, 50 tahun, mengeluh nyeri pada sendi jempol kaki kanan hingga kaki sulit digerakkan. Pada pemeriksaan fisik didapatkan bengkak, merah, dan nyeri tekan pada sendi metatarso-falangeal I pedis dekstra. Pasien telah berobat ke dokter puskesmas dan diberi allopurinol

Tugas :

- Jelaskan apa tujuan dokter memberikan Allopurinol ? bagaimana mekanisme kerjanya ? Pada kasus ini kapan sebaiknya obat ini digunakan dan dihentikan ? (jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)
- Tiga hari kemudian pasien datang kembali ke dokter karena keluhan nyeri tidak membaik. Tidak ada konsumsi obat-obatan lain. Apa yang menyebabkan keluhan pasien tidak membaik ?
- Jelaskan tata laksana lengkap pasien ini ! (jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)
- Jelaskan bagaimana farmakodinamik kolkisin, cara penggunaan, efek samping dan interaksi obatnya ! (jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)
- Jelaskan persamaan dan perbedaan penggunaan indometasin /NSAID dan kolkisin dalam kasus ini  
(jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)
- Jika dokter hendak memberikan NSAID pada pasien ini. Pasien memiliki riwayat ulkus peptikum. Obat NSAID apa saja yang aman? (jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)
- Temannya, Tn. B, usia 36 tahun mengeluh tiba-tiba nyeri juga pada ibu jari kaki kiri. Keluhan disertai kemerahan dan bengkak. Tn B mengaku sehari sebelumnya ia mengadakan pesta dan banyak makan makanan berlemak, jeroan, udang, kepiting, dan kacang-kacangan. Ia mendapat resep dari Dokter berupa probenesid.
  - Apa tujuan dokter memberikan obat tersebut
  - Bagaimana mekanisme kerja obat tersebut ?
  - Kapan sebaiknya obat tersebut diberikan dan Berapa lama pemakaian obat tersebut ? (jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)

### KASUS 2

Seorang anak laki-laki usia 5 tahun datang diantar ibunya ke poli umum rumah sakit tempat anda bekerja dengan keluhan anak sering bengong atau melamun di rumah. Menurut ibunya anak sering melihat sesuatu dengan pandangan kosong dalam waktu lama. Keluhan ini dialami anak sejak 3 bulan yang lalu. Di sekolah anak juga berperilaku demikian sehingga sering ditegur gurunya di sekolah.



Tugas :

1. Obat antiepileptik apa yang tepat untuk mencegah terjadinya kejang pada kasus tersebut ? Bagaimana dan berapa lama pemakaiannya ? (jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)
2. Jelaskan efek samping dan interaksi obat pada penggunaan Asam Valproat pada kasus tersebut (jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)

**KASUS 3**

Seorang perempuan 45 th tangan bergerak-gerak saat istirahat, bila melangkah kecil-kecil, dan suaranya kecil. Riwayat sakit sebelumnya tidak ada, Pemeriksaan neurologis: didapatkan tremor “pill rolling +”, lain-lain dalam batas normal, CT scan normal, pemeriksaan darah normal

Tugas :

1. Jika dokter menmemberikan Levodopa pada kasus ini, jelaskan tujuan, mekanisme kerja dan efek samping serta kontraindikasinya. (jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)
2. Adakah manfaat pemberian antikolinergik pada kasus tersebut ? jelaskan lebih lanjut tentang indikasi dan efek samping penggunaan antikolinergik ((jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)

**KASUS 4**

Seoarnng laki-laki, 65 tahun, datang ke praktek dokter umum dengan keluhan nyeri pada bokong dan paha terutama saat berdiri. Pasien adalah perokok berat, sering mengkonsumsi alkohol dan jarang berolahraga. Pasien juga sering mendapatkan injeksi kortikosteroid intraartikular dan mengkonsumsi obat kortikosteroid oral untuk keluhan osteoarthritisnya. Beberapa bulan lalu pasien di diagnosis mengalami fraktur collum femur dekstra namun diobati konservatif. Pada pemeriksaan sendi panggul kanan, didapatkan pembatasan gerak dan nyeri saat sendi digerakkan. Pada pemeriksaan BMD didapatkan T score <-2,5 SD.

Tugas :

1. Faktor resiko apa saja yang dimiliki pasien ini sehingga ia mudah mengalami fraktur femur ?
2. Jelaskan apa yang harus diberikan dokter jika ingin mencegah resiko lebih lanjut pada pasien (jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)
3. Apa yang diharapkan dengan pemberian Biphosponat pada kasus ini dan jelaskan pula apa saja kontraindikasi penggunaan Biphosponat? (jelaskan berdasarkan referensi terbaru dan lampirkan jurnalnya)

**VI. RUBRIK PENILAIAN**

**Penilaian Pre-Test**

PENILAIAN PRE-TEST PRAKTIKUM					
NO	MATERI	BOBOT	RUBRIK PENILAIAN		JUMLAH
			0	1	

			tidak menjawab atau jawaban salah	Jawaban benar	
	NILAI				(jumlah jawaban benar : jumlah soal) x 100%

### Penilaian Ujian Praktikum

PENILAIAN UJIAN PRAKTIKUM FARMAKOLOGI BLOK NMS 1					
NO	MATERI	BOBOT	RUBRIK PENILAIAN		JUMLAH
			0	1	
	TOTAL	10			(jumlah jawaban benar : jumlah soal) x 100%

### Penilaian Laporan Dan Diskusi

		60	70	80
1	Kebenaran dan kelengkapan jawaban			
2	Jawaban berdasarkan Referensi yang benar			
3	Keaktifan kelompok dalam diskusi			

**Nilai Akhir Praktikum Farmakologi Blok Neoplasma = 10%**  
 PRETEST + 20% LAPORAN + 70% MCQ

### DAFTAR PUSTAKA

- Dalbeth N, Lauterio T, Wolfe HR, 2014, Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout, *Clinical Therapeutics* 36(10)
- Pilinger MH, Mandell BF, 2020, Therapeutics approaches in the treatment of Gout, *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 50, S24-S30
- Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout, 2018, Perhimpunan Reumatologi Indonesia
- Brunton Laurence, 2018, Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 13 ed, , McGraw Hill education
- Katzung angd Trevor, Basic and Clinical Pharmacology, 13 ed, Lange MCGraw Hill
- Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL, 2009, *Pharmacotherapy Handbook*
- Mary Anne Koda-Kimble et al, 2009, *Applied therapeutics : the clinical use of drugs – 9th ed.* Lippincott Williams & Wilkins

- Katz, 2011, Pharmacotherapy Principles & Practice Study Guide: A Case-Based Care-Plane Approach, thre McGraw Hill Companies
- Wells BG, 2015, Pharmacotherapy Handbook nineth edition
- Garg GR, 2015, Review of Pharmacology, nineth edition
- Bardal S, 2011, Applied Pharmacology, Elsevier & Saunders
- Tripathi KD, 2013 Essentials of Medical Pharmacology, seventh edition, Jaypee brothers medical Publisher
- Rotter JM, 2008 A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics, fifth edition
- Ion Walker, 2012, Clinical Pharmacy and Therapeutics, fifth edition
- Schwinghamerr, 2009, Casebook a patient-focused approach, seventh edition
- Clark, 2012 Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, fiveth edition