



TOPIK PEMBAHASAN

1

Farmakodinamika

2

Pengembangan dan
Penilaian Obat

Farmakodinami : mempelajari efek biokimiawi dan fisiologi obat serta mekanisme kerjanya.

Tujuan
Belajar
F'dinami

Meneliti efek utama
Interaksi obat – sel
Urutan peristiwa dalam sel
Spektrum efek & respon

Dasar terapi rasional
Sintesa obat baru

Kerja obat- tidak diperantarai reseptor (1)

1. Berdasarkan sifat osmotik ;
 - diuretik osmotik ; urea, manitol
 - katartik osmotik ; MgSO_4
 - mengurangi udem serebral : gliserol
 - pengganti plasma : polivinil pirolidon (=PVP)
2. Berdasarkan sifat asam/basa : antasida, NH_4Cl , NaHCO_3 , asam organik (antiseptik saluran kemih)
3. Zat perusak non spesifik : antiseptik dan desinfektan
4. Anastetik : mudah menguap ; eter, halotan, enfluran

Kerja obat- tidak diperantarai reseptor (2)

5. Interaksi obat dengan molekul kecil

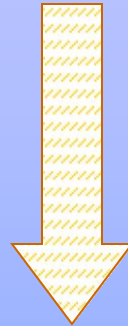
- pembentukan kelat (*Chelating agents*) $\text{CaNa}_2 \text{ EDTA} + \text{Pb}^{2+}$
Peninsilamin + Cu^{2+}
- Dimerkaprol (BAL=British anti-lewisite) + logam berat (As, Sb, Au, Bi)
- Kelat yang terbentuk larut dalam air ; keluar bersama urin.

6. Inkorporasi obat dalam makromolekul

- Senyawa analog purin atau pirimidin ; dapat diinkorporasikan dalam asam nukleat ; mengganggu fungsi sel
contoh : antikanker, antimikroba seperti : 6-merkaptopurin, 5-fluorourasil, flusitosin.

Kerja obat

- ✚ Potensi tinggi (10^{-9} - 10^{-11} M)
- ✚ Spesifitas kimiawi yang tinggi ; stereoisomer → potensi sangat berbeda
- ✚ Spesifitas biologik yang tinggi → efek nyata pada organ tertentu



Konsep reseptor
(Langley)

Reseptor (Ehrlich)

Komponen spesifik sel yang dapat berinteraksi dengan obat, hasil reaksi tersebut menimbulkan rangkaian peristiwa yang menuju timbulnya efek atau respon



Ikatan	Sifat	Komponen : protein	Terdapat
• Ion • Hidrogen • Kovalen • Van der Walls	• Saturabilitas • Spesifitas • Reversibilitas • Restorasi fungsi	• Ach-ase, • Na⁺, K⁺, ATP-ase • Tubulin • Dsb	• Di dalam sel • Di permukaan sel (reseptor fisiologik)

Klasifikasi reseptor

Antagonis selektif	
Muskarinik • M1 • M2 • M3	Nikotinik • Nikotinik ganglia • Nikotinik neuromuskuler

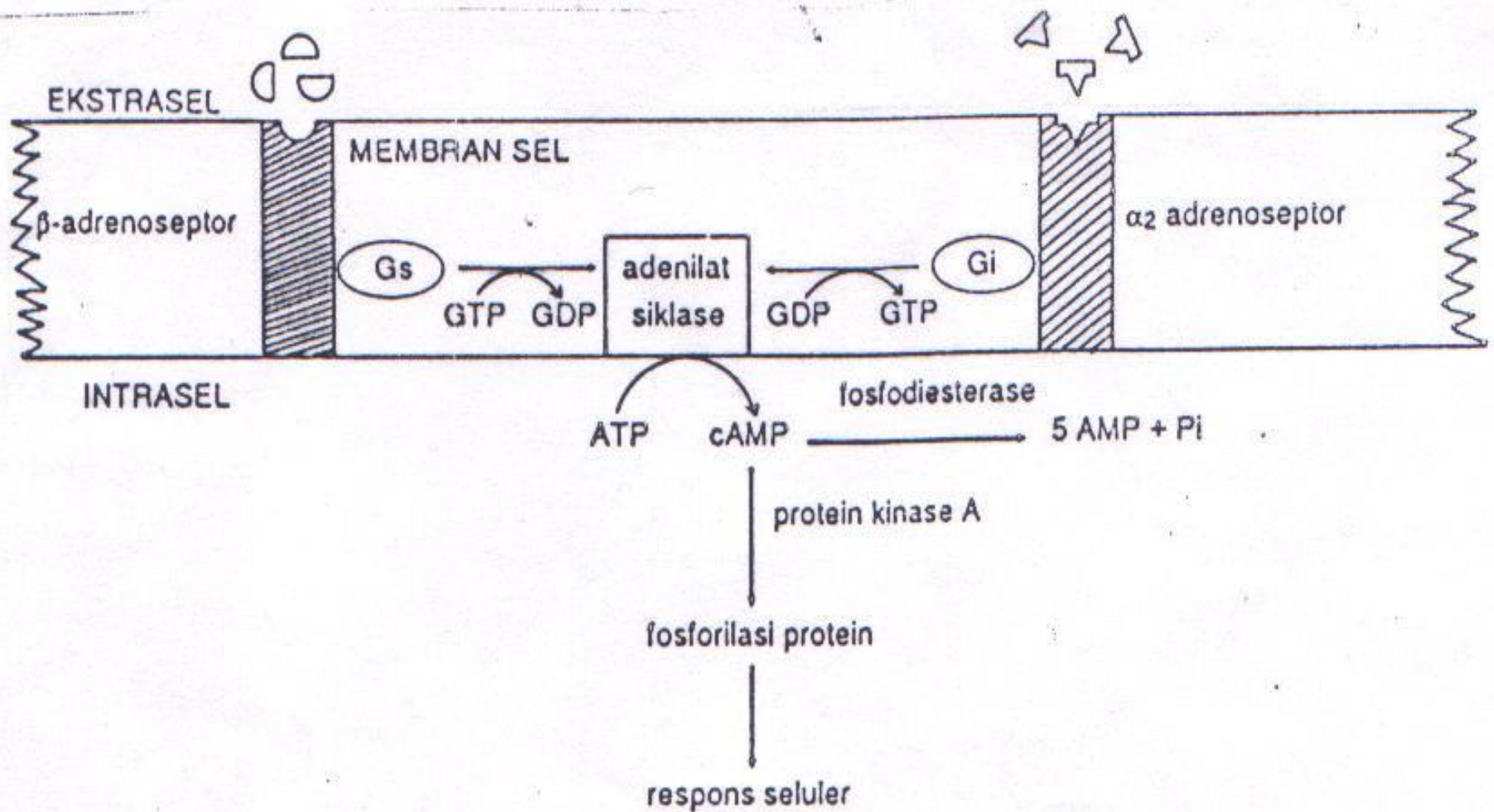
Agonis selektif		Antagonis selektif	
Alfa reseptor • Alfa₁ (Agonis α_1) • Alfa₂ (Agonis α_2)	Beta reseptor • Beta₁ (Agonis β_1) • Beta₂ (Agonis β_2)	Alfa bloker • α_1 bloker • α_2 bloker	Beta reseptor • β_1 bloker • β_2 bloker

Reseptor fisiologis

- Reseptor untuk neurotransmitter : ACh, GABA, Glisin
- Reseptor yang berhubungan dengan adenilsiklase
- Reseptor yang berhubungan dengan kanal ion Ca^{2++}
- Reseptor untuk hormon steroid dan tiroid
- Reseptor untuk hormon peptida

Beberapa pengertian / istilah

- Agonis : obat yang menduduki reseptor fisiologik dan menimbulkan efek serupa zat endogen
- Antagonis / bloker : obat yang menduduki reseptor fisiologik tetapi **tidak menimbulkan efek**
- Obat hanya mengubah kecepatan fungsi sel atau organ ; tetapi **tidak** memberikan fungsi baru pada sel tersebut !!!
- Hubungan struktur dan aktivitas (*structure activity relationship* = SAR) ; bermanfaat untuk mengembangkan obat dengan
 - efek terapi / sifat farmakokinetik yang lebih menguntungkan
 - menelusuri antagonis/bloker dari suatu obat

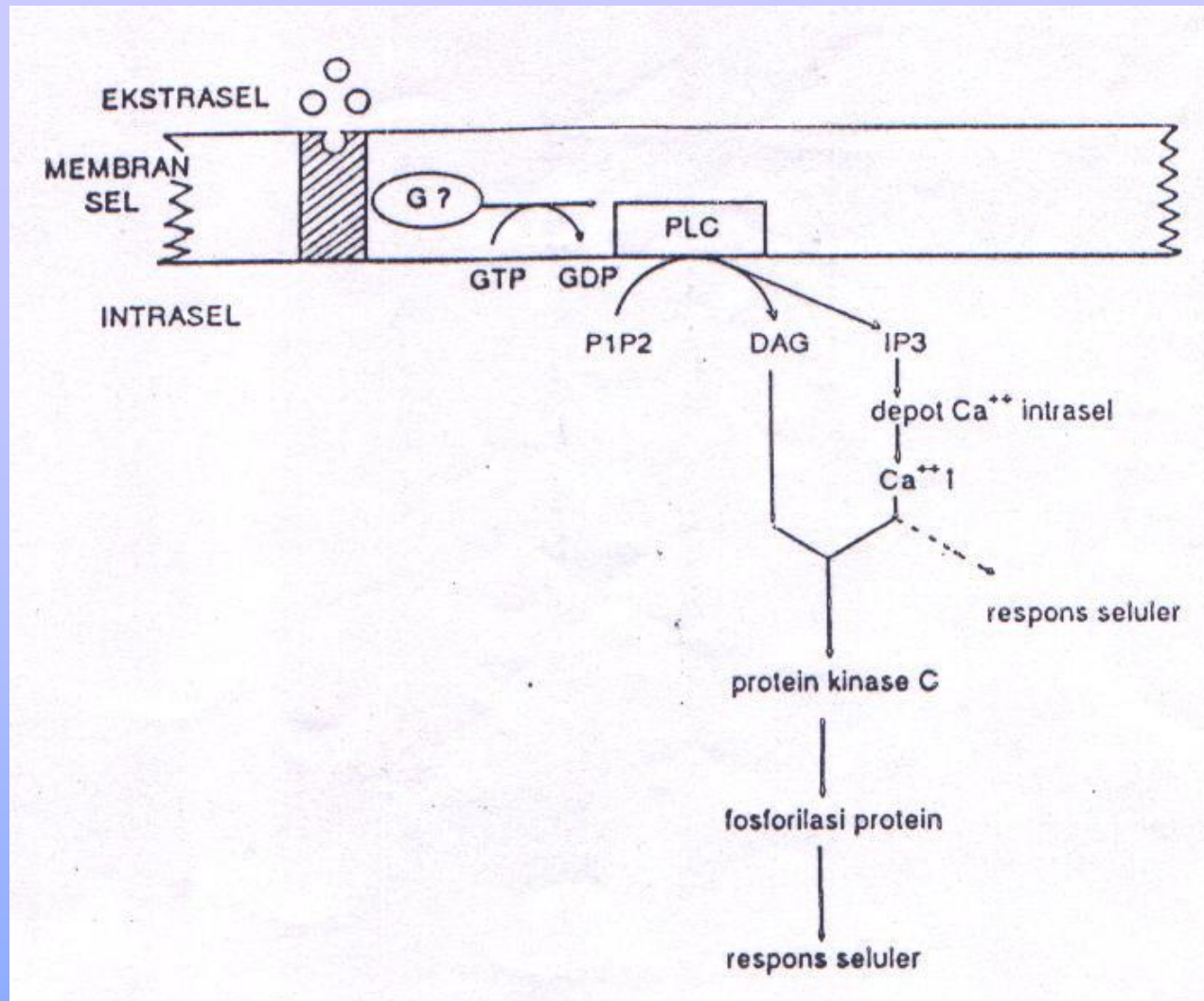


Gambar 1-2 . Transmisi sinyal biologis dengan *second mesengger* cAMP
(F & T, hal. 12)

Keterangan Gambar 1-2

Pendudukan reseptor (misalnya adrenoreseptor β) yang terdapat pada permukaan sel oleh agonisnya menyebabkan terbentuknya cAMP di permukaan dalam membran sel. Proses ini meliputi interaksi antara reseptor (yang telah mengikat agonisnya) dengan protein pengatur (Gs) dengan GTP. Interaksi antara Gs-GTP menimbulkan stimulasi adenilat siklase untuk memproduksi cAMP. Selanjutnya cAMP menimbulkan fosforilasi protein di bawah pengaruh kinase (protein kinase A), sehingga terjadi respon selular (misalnya lipolisis, glikogenolisis, efek ionotropik positif dan sebagainya). Sebaliknya aktivitas adenilat siklase juga dapat dihambat melalui pendudukan reseptor lain misalnya α_2 adrenoreseptor oleh agonisnya. Fosfodiesterase menghilangkan peran cAMP dengan hidrolisis menjadi 5 AMP. Penghambatan fosfodiesterase (misalnya oleh amrinon, teofilin) memberikan efek serupa dengan perangsangan β -adrenoreseptor.

*Pi = fosfor inorganik



Gambar 1-3. (F&T) Tansmisi sinyal biologis dengan second mesengger diasilgliserol (DAG) dan IP3 (Inositol trisfosfat).

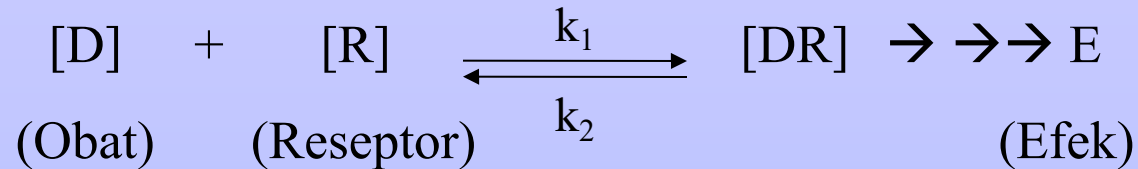
Keterangan Gambar 1-3

Pendudukan reseptor (misalnya dengan α_1 adrenoseptor) yang terdapat di permukaan sel oleh agonisnya (0) menyebabkan peningkatan aktivitas fosfolipase C (PLC) dengan perantaraannya suatu protein G (yang belum diketahui jelas jenisnya).

Selanjutnya fosfolipase C akan menghidrolisis fosfatidil inositol 4,5, trifosfat (PIP₂) sehingga terbentuk diasilgliserol (DAG) serta inositol 1,4,5 trisfosfat (IP₃).

IP₃ menyebabkan penglepasan ion Ca^{2+} dari depot intraseluler dan menimbulkan respons seluler. DAG dan IP₃ merangsang aktivitas protein kinase C sehingga terjadi fosforilasi protein diikuti oleh respons seluler.

Interaksi obat – reseptor ~ Interaksi substrat – enzim



k_1 dan k_2 = tetapan kecepatan disosiasi

Menurut hukum Aksi-Massa:

$$v_1 = k_1 [D] [R]$$

$$v_2 = k_2 [DR]$$

Keadaan seimbang :

$$v_1 = v_2 \rightarrow k_1 [D] [R] = k_2 [DR]$$

$$\frac{[D] [R]}{[DR]} = \frac{k_2}{k_1} = K_D$$

K_D = tetapan disosiasi

$K_A = 1 / K_D = k_1 / k_2$ = tetapan asosiasi

Interaksi subtrat – enzim ~ ikatan obat - reseptor

Persamaan Michaelis-Menten :

$$E = \frac{E_{\max} \cdot [D]}{K_D + [D]}$$

E = intensitas efek obat

$E_{\max}$ = efek maksimal

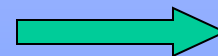
$[D]$ = Kadar obat bebas

K_D = k_2/k_1

= konstanta disosiasi kompleks obat –reseptor

Bila $K_D = [D]$

$$E = \frac{E_{\max} \cdot [D]}{[D] + [D]} = \frac{1}{2} E_{\max}$$



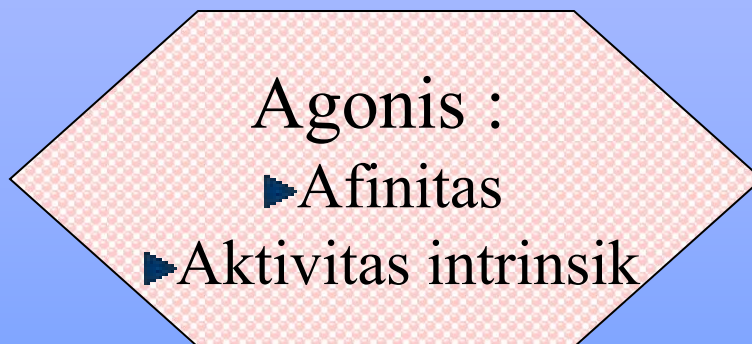
50 % dari reseptor
diduduki oleh obat

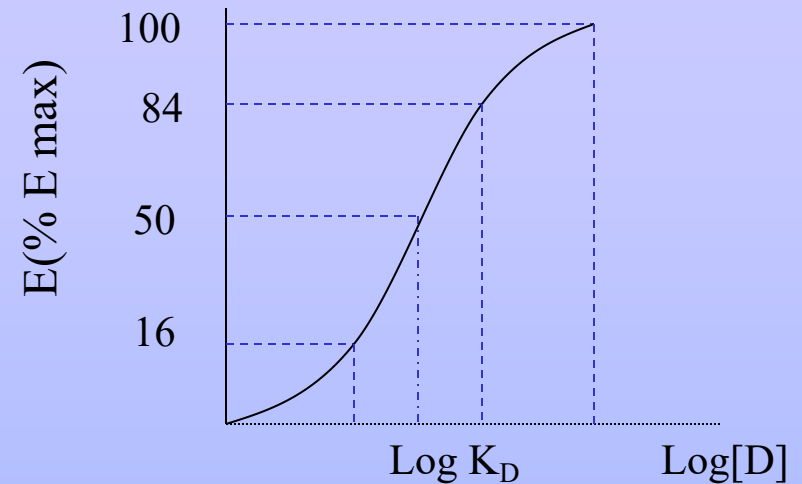
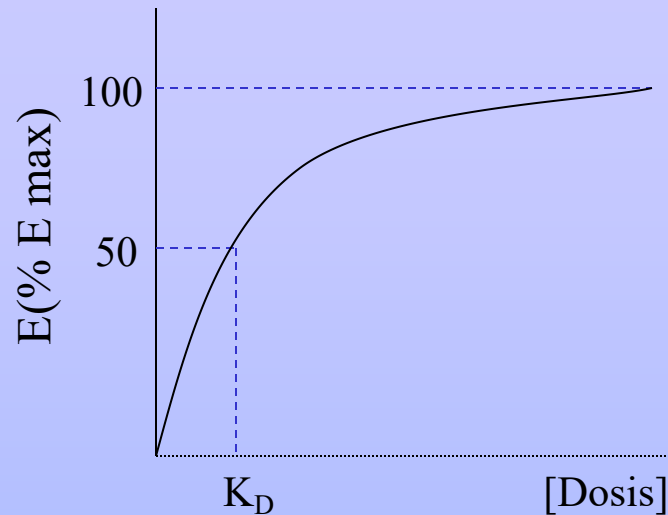
Afinitas obat $\sim$ reseptor ($1/K_D$) :

- kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor
- kemampuan obat untuk membentuk kompleks obat-reseptor

Makin besar K_D ; makin kecil afinitas obat terhadap reseptor

E_{max} (aktivitas intrinsik) : kemampuan intrinsik kompleks obat reseptor untuk menimbulkan aktivitas/efek farmakologik





Gambar 1-2.

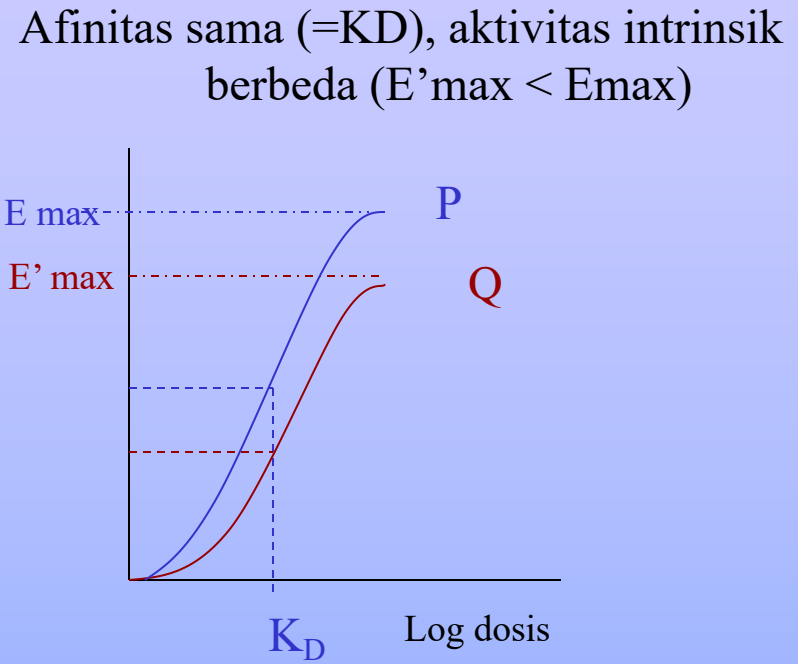
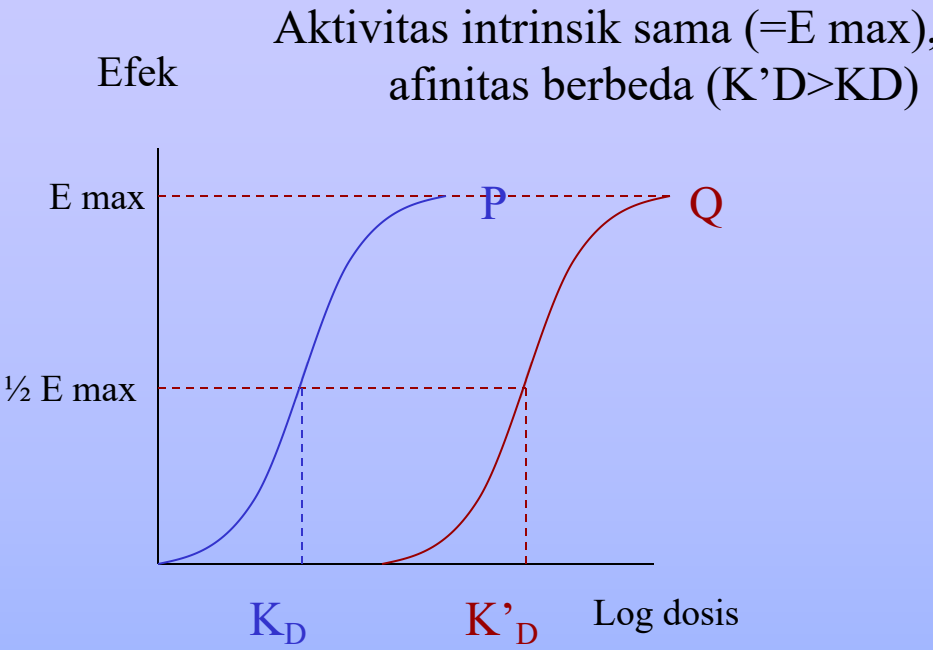
(A) Kurva dosis-intensitas efek
(=DEC) - hiperbola

(B) Kurva log dosis-intensitas efek
(=log DEC) – sigmoid

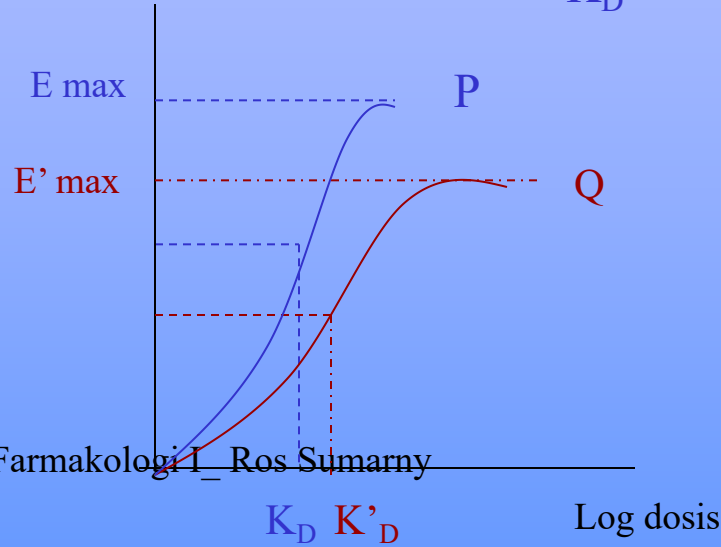
Keuntungan kurva log DEC dibandingkan terhadap DEC

- Kisaran dosis lebih luas (kelipatan 10)
- Terdapat bagian yang linear (50 % $\pm$ SD : 16 – 84 %)

Gambaran 1-3. Log DEC dari obat P dan Q yang berbeda afinitas dan /atau aktivitas intrinsiknya.



Afinitas berbeda ($K'_D > K_D$),
aktivitas intrinsiknya juga
berbeda ($E'_{max} < E_{max}$)



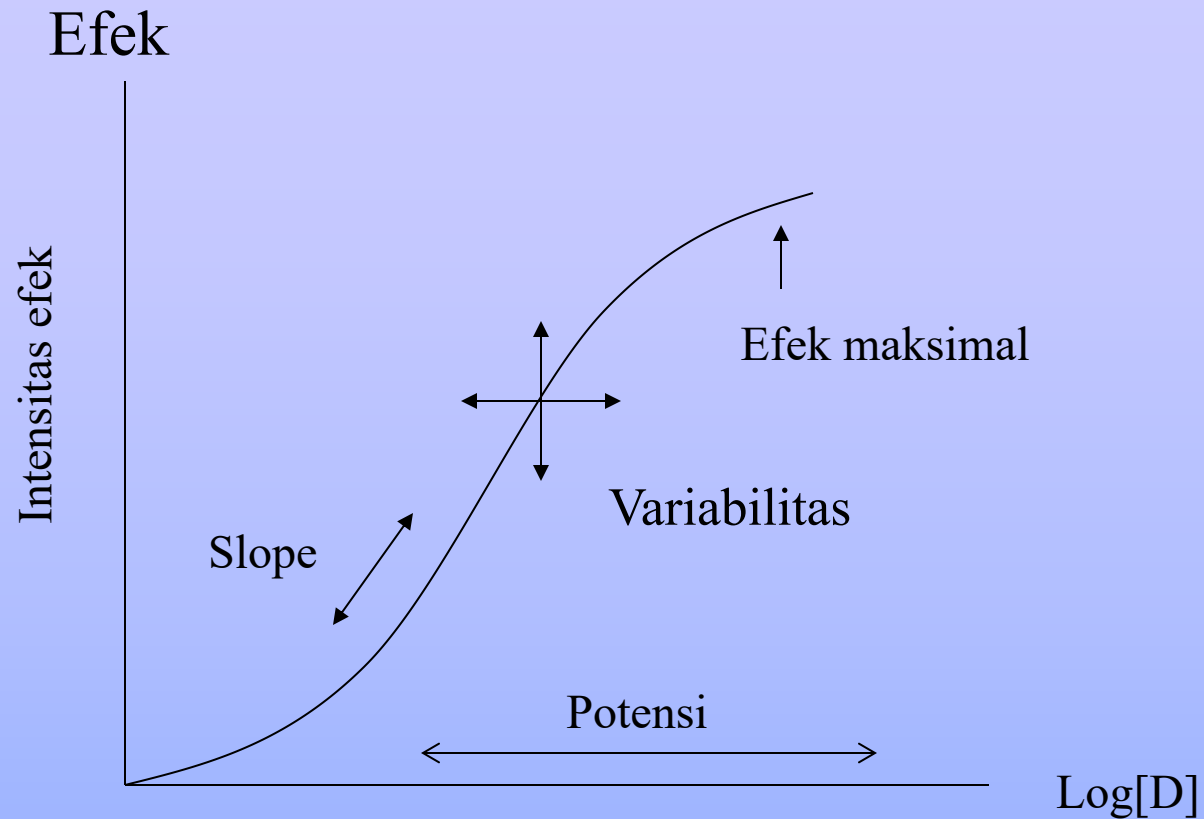
Variabel-variabel hubungan dosis – intensitas efek

1. Potensi ; kisaran dosis obat yang menimbulkan efek obat , ditentukan oleh :
 - $[D]$, mencapai reseptor
 - afinitas obat $\sim$ reseptor
2. Slope (kecuraman) : batas keamanan obat
Slope curam (fenobarbital); dosis untuk respon *koma* sedikit lebih tinggi dari dosis untuk sedasi.
3. Efek maksimal = efektivitas : respons maksimal obat pada dosis tinggi (tidak selalu efek maksimal berkaitan dengan potensi obat).

Variabel-variabel hubungan dosis .. (2)

4. Variasi individual / Variasi biologik

- Variasi antar individu dalam besarnya respon terhadap dosis obat yang sama pada populasi sama
- Garis horizontal : untuk menimbulkan efek obat pada kisaran tertentu pada populasi → kisaran dosis
- Garis vertikal : pemberian obat pada dosis tertentu pada populasi → kisaran intensitas efek



Gambar 1-4. (F&T) Variabel-variabel hubungan dosis-intensitas efek obat

Indeks terapi = TD_{50} / ED_{50} atau LD_{50}/ED_{50}

(Lebih tepat) $IT = TD_1 / ED_{99}$

Obat ideal : $TD_1 / ED_{99} \geq 1$

- LD_{50} : Dosis yang menimbulkan efek **letal** pada 50 % individu
- ED_{50} : Dosis yang menimbulkan efek **terapi** pada 50 % individu
- TD_{50} : Dosis yang menimbulkan efek **toksik** pada 50 % individu

Antagonisme

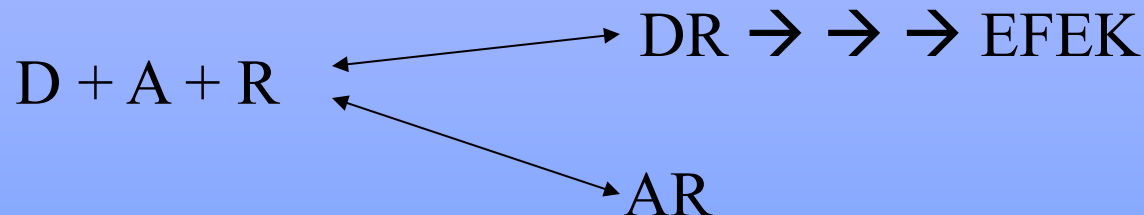
- Farmakologik
- Fisiologik
- Biokimiawi
- Kimiawi

Kompetitif

Pengaruh antagonis dapat diatasi dengan memperbesar kadar agonis

Non Kompetitif

Pengaruh antagonis tidak dapat diatasi dengan memperbesar kadar agonis



Antagonisme Farmakodinamik

1. Antagonisme fisiologik :

- ❖ antagonisme melalui sistim fisiologik yang sama, tetapi pada sistem reseptor yang berbeda

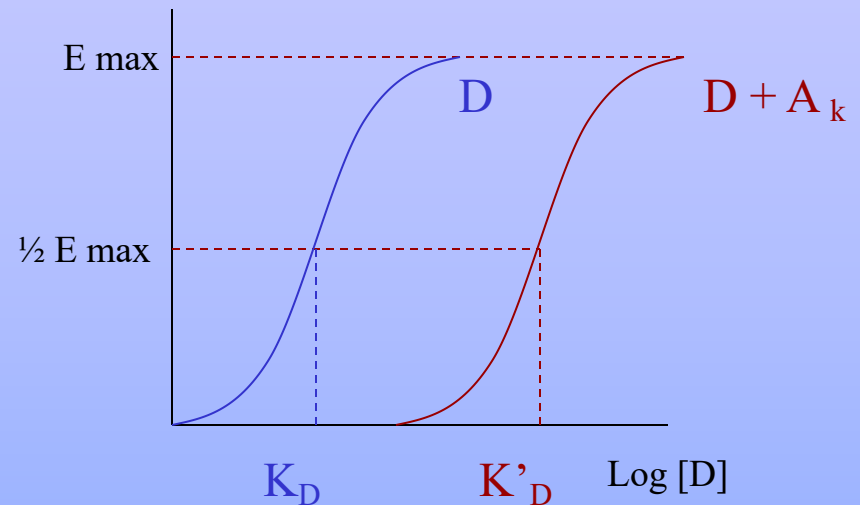
2. Antagonisme pada reseptor (= antagonisme agonis ~ antagonis) :

- ✚ antagonisme pada sistem reseptor yang sama

Antagonisme pada reseptor

1. Antagonisme kompetitif

- ❖ Antagonis mengikat reseptor di tempat ikatan agonis (*receptor site / active site*) secara reversibel
- ❖ Dapat diatasi dengan meningkatkan kadar agonis $\sim$ E_{max} ; sama
- ❖ Pada kombinasi D (agonis) + $A_k \Rightarrow$ afinitas agonis : menurun ($K'_D > K_D$)

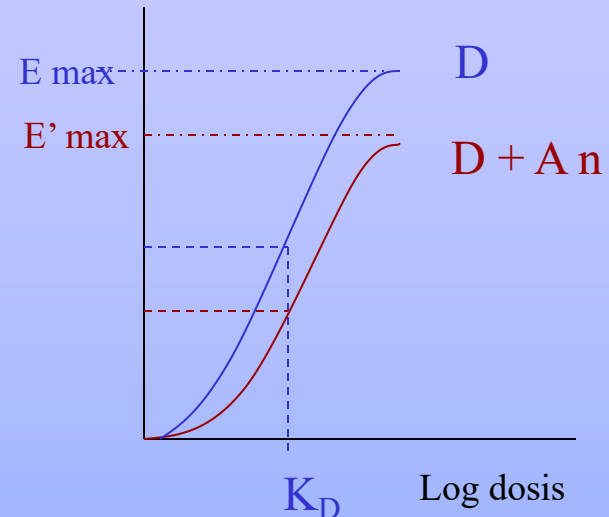


D = Agonis

A_k = Antagonis kompetitif

Antagonisme non kompetitif

- Tidak dapat diatasi dengan meningkatkan kadar agonis
~ efek maksimal yang sama
- Efek maksimal $D + A_n < E$ maksimal D (agonis);
 $E'_{\max} < E_{\max}$
- Afinitas agonis ~ reseptor tidak berubah ($K_D \sim$ sama)



D = Agonis

A_n = Antagonis non kompetitif

Ikatan antagonis non kompetitif – reseptor

Ikatan Antagonis – reseptor

- A. *Receptor site / active site* ~ ir-reversibel.;
mengurangi jumlah reseptor yang tersedia untuk berikatan dengan agonis → efek maksimal <<<
- B. Bukan pada molekul reseptor : komponen lain dari sistem reseptor : molekul lain yang meneruskan fungsi reseptor pada sel target.
 - o Molekul enzim adenilsiklase
 - o Molekul protein yang membentuk kanal ion

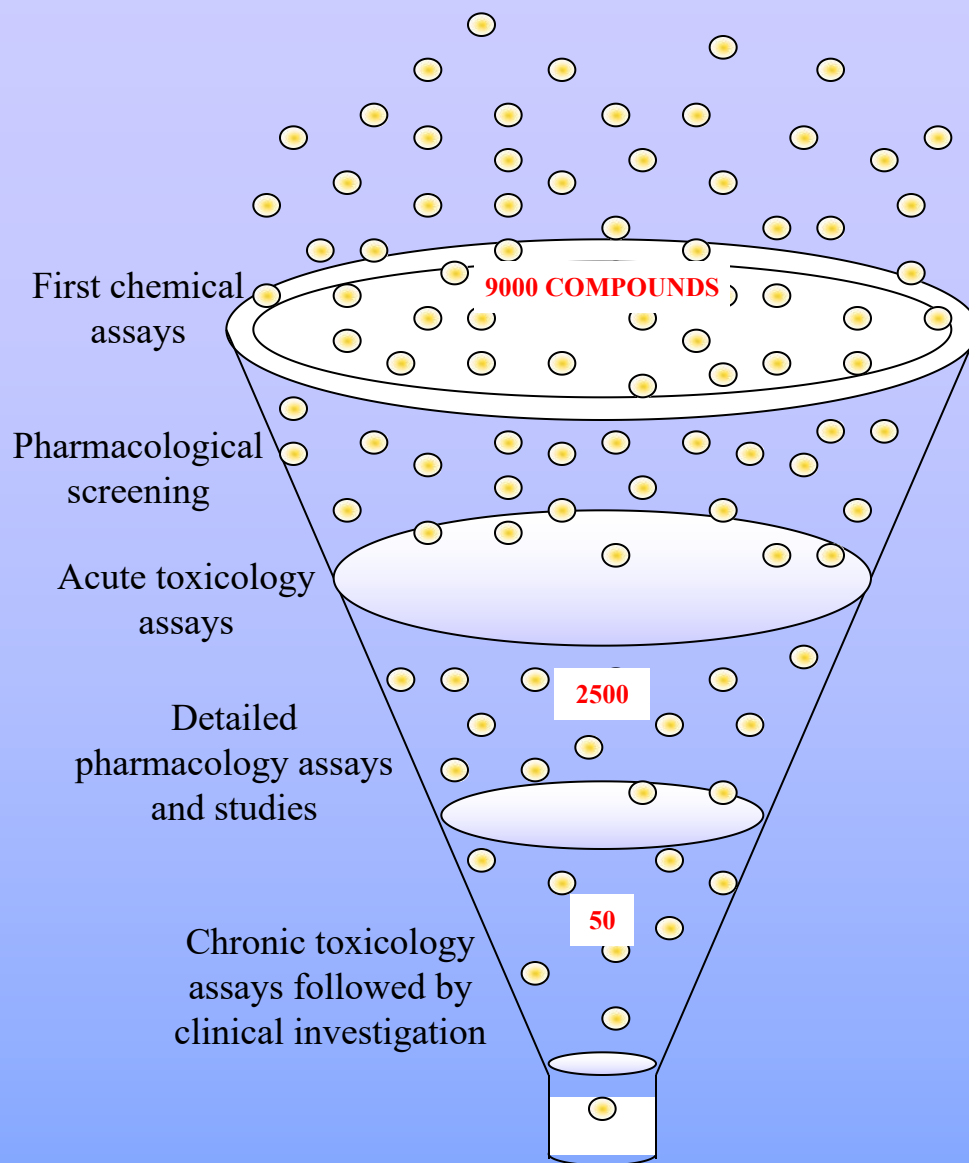
Terminologi

- Spesifitas : bila kerja agonis hanya pada satu jenis reseptor
- Selektif : bila hanya menghasilkan satu efek pada dosis yang lebih rendah; efek lain timbul pada dosis lebih tinggi. Sifat ini tergantung pada :
 1. Dosis
 2. Cara pemberian
 3. Indeks terapi (batas keamanan obat= *margin of safety*)

Terminologi (2)

- Hiper-reaktif : dosis yang rendah sekali dibutuhkan oleh penderita
- Hipo-reaktif : dosis yang tinggi sekali dibutuhkan oleh penderita
- Hipersensitif ~ alergi obat
- Supersensitif ~ keadaan hiper-reaktif ; akibat denervasi / pemberian kronik suatu antagonis/bloker
- Toleransi : akibat hiporeaktif akibat pajanan obat.
- Takifilaksis : toleransi yang terjadi dengan cepat
- Imunitas : toleransi yang terjadi akibat pembentukan antibodi
- Idiosinkrasi ; efek obat yang aneh /un-usual (ringan/berat , tidak tergantung dosis), mekanismenya : alergi atau perbedaan genetik

PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN OBAT (PPO)



Development of new drugs. New drugs are so difficult to develop that, on the average, of 9000 chemical compounds investigated for this purpose, only *one*, after through screening, is introduced in therapeutics.

Pengembangan dan Penilaian Obat (PPO)

- Bertujuan mendapatkan obat yang lebih baik
- Hanya SATU dari 6,000-10,000 senyawa yang mendapat *approval* untuk diedarkan
- Biaya yang dikeluarkan perusahaan ~\$ 359 millions untuk mendapatkan obat baru (sejak dari penelitian di lab sampai diedarkan)

UJI PREKLINIK

- Dilakukan pada organ terpisah maupun hewan utuh
- Studi toksikologi dilakukan dalam 3 tahap menggunakan minimal 2 spesies hewan uji (rodent & non-rodent)

Studi toksikologi

```
graph TD; A[Studi toksikologi] --> B[Toksisitas Akut LD50]; A --> C[Toksisitas jangka Panjang]; A --> D[Toksisitas khusus]; B --> B1[Pengamatan gejala toksik & perubahan Patologik organ]; C --> C1[Gambaran pemakaian Pada manusia]; D --> D1[Karsinogenisitas]; D --> D2[Teratogenisitas]; D --> D3[Mutagenisita]; D --> D4[Ketergantungan];
```

Toksisitas Akut LD50

Pengamatan gejala toksik & perubahan Patologik organ

Toksisitas jangka Panjang

Gambaran pemakaian Pada manusia

Toksisitas khusus
Karsinogenisitas
Teratogenisitas
Mutagenisita
Ketergantungan

Lama Pemberian Obat pada Uji Toksisitas

Lama pemakaian pada manusia	Lama pemberian pada hewan
Dosis tunggal atau beberapa obat	Minimal 2 minggu
Sampai dgn 4 minggu	13-26 minggu
> 4 minggu	Minimal 26 minggu (tmsk studi karsinogenesis)

Question.....

Apakah hasil uji farmakologi-toksikologi pada hewan dapat langsung diaplikasikan pada manusia ???

UJI KLINIK

Untuk memastikan efektivitas, keamanan & gambaran efek samping yg sering timbul pada manusia akibat pemberian suatu obat
Uji klinik t.a fase I, II, III, & IV

UJI KLINIK FASE I

Tujuan :

- ✓ Menentukan aksi farmakologi dan metabolisme dasar ketepatan pemilihan dosis
- ✓ Efek samping
- ✓ Profil farmakokinetik

Subyek : sukarelawan sehat (20-50)

Dilakukan secara terbuka, pengamatan intensif oleh tenaga ahli, & tanpa pembanding

UJI KLINIK FASE II

- Periode awal : Efek farmakologi fase 1 → berguna???
- Periode akhir : Uji komparatif dgn plasebo atau obat standar
- Fase ini jg mencakup penetapan dosis optimal & penelitian lanjutan mengenai eliminasi t.u metabolisme
- Subyek : sekelompok kecil pasien (100-200)

Uji klinik fase III

- Tujuan :
- Pengujian neka pusat/berbagai tempat thd khasiat yg terbukti pd fase II
- Jenis & frekuensi ESO
- Pengujian banding dg obat lain dlm skala besar & jk panjang. Dilakukan orang yg tdk terlalu ahli → menyerupai keadaan sebenarnya
- Subyek minimal 500 pasien yg tdk terseleksi ketat

TOPIK PEMBAHASAN



1

Pengantar Farmakologi

2

Antimikroba

3

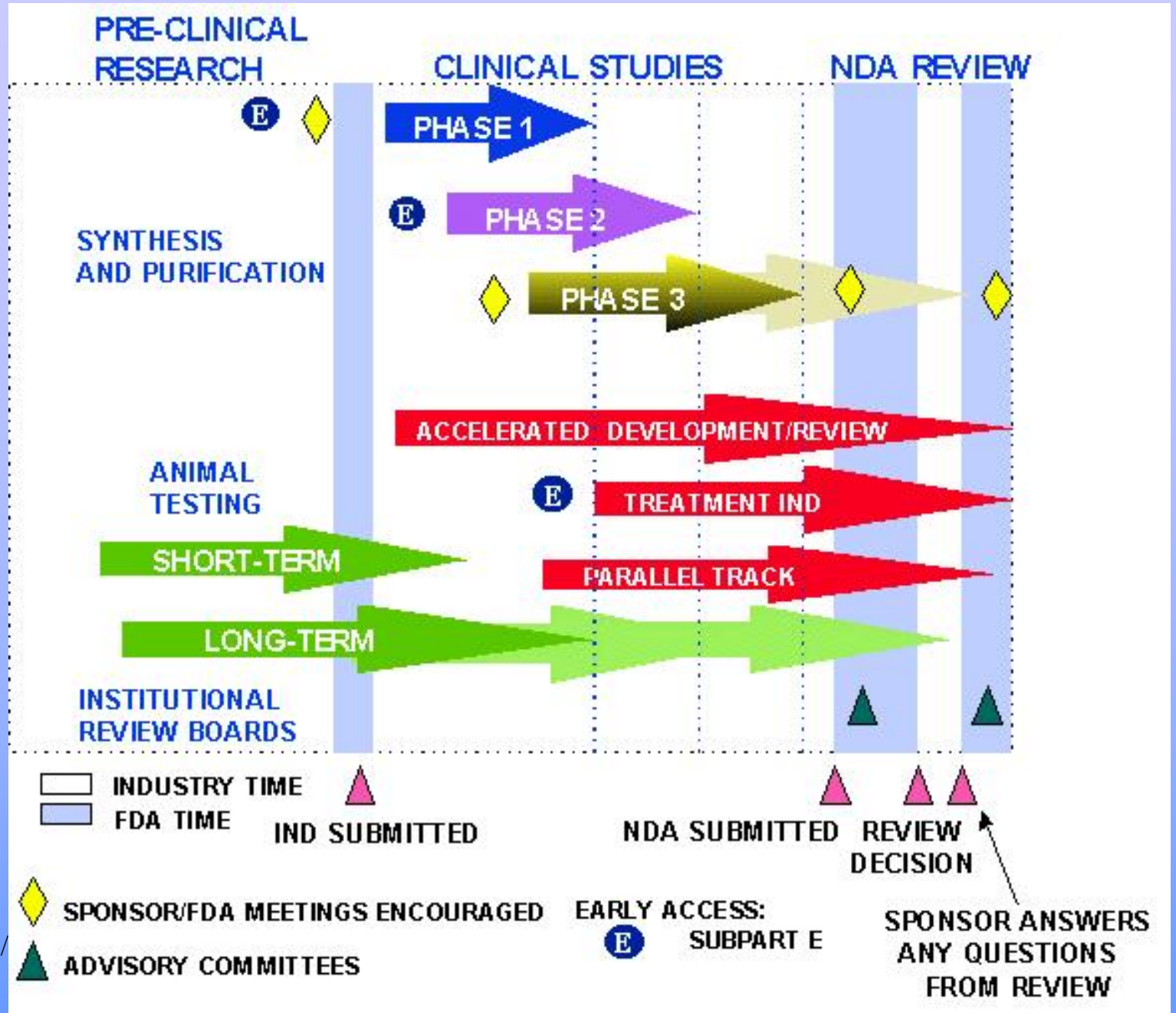
Obat Otonom

4

Kemoterapi Parasit

Uji Klinik Fase IV (Post Marketing Surveillance)

- Tujuan : menentukan pola penggunaan obat di masyarakat → pola efektivitas & keamanan pd penggunaan yg sebenarnya i.e ESO yg timbul stlh pemakaian bertahun2, efektivitas pd penderita lansia
- The main concern : compliance
- Survei # terikat pd protokol penelitian



Tahapan uji klinik ~ kode etik penelitian (1)

Fase	Protokol	Tujuan
I	Sukarelawan sehat (20 – 50) - Terbuka (tanpa kontrol) - Tenaga ahli dalam bidangnya	• Pola ADME & jalur metabolisme • Tolerabilitas • Cara pemberian • Kemungkinan lingkup terapi
II	Pasien terbatas (100-200) - Awal : efek farmakologik tahap I → berguna ?? - Tenaga ahli dalam bidangnya - Bersifat terbuka & eksploratif - Tahap akhir : komparatif dengan plasebo dilakukan dengan alokasi : sampel acak, uji klinik terkontrol acak tersamar ganda)	- o Pola ADME pada pasien - o Tolerabilitas dan spektrum ESO - o Efek terapi pada lingkup terapi - o Penentuan regimen dosis dan lama pemberian

Tahapan uji klinik ~ kode etik penelitian (2)

Fase	Protokol	Tujuan
III	Penderita (500) • Tidak diseleksi ketat • Tenaga yang tidak terlalu ahli ~ kondisi sebenarnya • Uji klinik dengan kontrol / pembanding plasebo	▪ Bukti manfaat klinik ▪ Penentuan dosis, regimen dan lama ▪ Tolerabilitas dan spektrum ESO
IV	<i>Post marketing surveillance</i> Survei epidemiologik Populasi penderita Tenaga ahli : sangat bervariasi ; dokter umum ~ spesialis	▪ Pengamatan penggunaan obat yang sebenarnya setelah obat dipasarkan ▪ Keamanan ~ efek samping ▪ Efektivitas obat untuk penyakit lain ▪ Masalah penggunaan berlebihan/penyalahgunaan

F & T; Edisi 5 tahun 2007, hal.27

Berdasarkan keamanan penggunaannya pada kehamilan, obat menurut FDA dibagi dalam kategori:

Kategori A. Studi berpembanding menunjukkan tidak ada risiko. Studi berpembanding yang cukup pada wanita hamil menunjukkan tidak adanya risiko terhadap fetus pada trimester kehamilan pertama, kedua, maupun ketiga.

Kategori B. Tidak ada bukti risiko pada manusia. Studi berpembanding yang cukup pada wanita hamil menunjukkan tidak adanya peningkatan risiko kelainan fetus meskipun ditemukan adanya kelainan pada hewan, atau tidak ada studi yang cukup pada manusia, sedangkan studi pada hewan menunjukkan tidak ada risiko terhadap fetus. Efek merugikan pada fetus, kemungkinannya kecil, tetapi tetap ada.

Kategori C. Risiko tidak dapat disingkirkan. Studi berpembanding yang cukup pada manusia tidak ada, dan pada hewan juga tidak ada atau telah menunjukkan adanya risiko terhadap fetus. Ada kemungkinan terjadi efek merugikan pada fetus jika obat diberikan selama kehamilan; tetapi potensial keuntungannya melebihi potensial risikonya.

Kategori D. Bukti risikonya positif. Studi pada manusia, atau data penelitian atau data pasca pemasaran menunjukkan adanya risiko terhadap fetus. Meskipun demikian, potensial keuntungan dari penggunaan obat melebihi potensial risikonya. Misalnya, obat demikian mungkin dapat diterima jika diperlukan untuk situasi yang mengancam jiwa atau penyakit serius di mana obat yang lebih aman tidak dapat digunakan atau tidak efektif.

Kategori X. Kontraindikasi pada kehamilan. Studi pada hewan atau manusia, atau laporan penelitian atau laporan pasca pemasaran, telah menunjukkan bukti positif adanya kelainan atau risiko pada fetus, yang jelas melebihi keuntungannya bagi pasien.