

INTERAKSI OBAT

Herni Suprapti

Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Abstrak

Banyak pasien, terutama orang tua, diperlakukan terus menerus dengan satu atau lebih obat untuk penyakit kronis seperti hipertensi, gagal jantung, osteoarthritis dan sebagainya. Kejadian akut (infeksi misalnya, infark miokard) diperlakukan dengan obat tambahan. Potensi interaksi obat, oleh karena itu, besar dan "polifarmasi" merupakan faktor penting untuk dipertimbangkan ketika meresepkan dalam kelompok ini. Obat juga dapat berinteraksi dengan konstituen diet lainnya (misalnya jus jeruk bali, yang downregulates ekspresi isoform spesifik P450, CYP3A4, di dinding usus) dan obat herbal (seperti wort St John), yang terakhir menjadi lebih banyak digunakan meskipun tipis atau tidak ada bukti keamanan atau keampuhan. Administrasi satu obat (A) dapat mengubah tindakan lain (B) dengan salah satu dari dua mekanisme umum: 1. modifikasi efek farmakologi dari B tanpa mengubah konsentrasi di cairan jaringan (interaksi farmakodinamik). 2. perubahan konsentrasi B yang mencapai situs kerjanya (interaksi farmakokinetik).

DRUG INTERACTION

Herni Suprapti

Lecturer Faculty of Medicine, University of Wijaya Kusuma Surabaya

Abstract

Many patients, especially the elderly, are treated continuously with one or more drugs for chronic diseases such as hypertension, heart failure, osteoarthritis and so on. Acute events (e.g. infections, myocardial infarction) are treated with additional drugs. The potential for drug interactions is, therefore, substantial and "polypharmacy" is an important factor to consider when prescribing in this group. Drugs can also interact with other dietary constituents (e.g. grapefruit juice, which downregulates expression of a specific isoform of P450, CYP3A4, in the gut wall) and herbal remedies (such as St John's wort), the latter becoming more widely used despite flimsy or absent evidence of safety or efficacy. The administration of one drug (A) can alter the action of another (B) by one of two general mechanisms: 1. modification of the pharmacological effect of B without altering its concentration in the tissue fluid (pharmacodynamic interaction). 2. alteration of the concentration of B that reaches its site of action (pharmacokinetic interaction).

Aditif:

Efek 2 obat yang diberikan bersamaan, yang hasil akhirnya adalah jumlah masing-masing obat tersebut.

Antagonis:

Efek 2 obat yang diberikan bersamaan, yang hasil akhirnya adalah kurang dari jumlah efek kedua obat tersebut.

Interaksi Farmakodinamik:

Perubahan farmakodinamik: suatu obat karena berinteraksi dengan obat lain (mis. interaksi aditif).

Interaksi Farmakokinetik:

Perubahan farmakokinetik suatu obat karena berinteraksi dengan obat lain (mis. induksi enzim hepatic).

Sinergis:

Efek 2 obat yang diberikan bersama-sama, hasilnya lebih besar daripada jumlah efek kedua obat tersebut.

Interaksi Obat adalah adanya pengaruh suatu obat terhadap obat lain, di dalam tubuh.

Interaksi obat dapat terjadi pada farmakokinetik, atau farmakodinamik, atau gabungan keduanya. Interaksi obat in vitro (campuran pada larutan atau sediaan injeksi) disebut dengan "drug incompatibilities", bukan interaksi obat. Salah satu atau kedua obat yang bercampur menjadi tidak aktif. Misalnya, campuran thiopental dengan suxamethonium membentuk senyawa kompleks. Heparin dapat menginaktivasi obat lain.

Ada ratusan interaksi obat, tetapi yang penting secara klinis hanya beberapa saja (Tabel 1). Obat-obat ini kontraindikasi bila diberikan bersama-sama atau harus disesuaikan dosisnya.

Pasien-pasien yang harus diberi perhatian terjadi interaksi obat adalah pasien lanjut usia, yang biasanya menderita beberapa

penyakit kronis, sehingga minum banyak macam obat, selain tentunya perubahan klirens obat karena usia.

Tabel 1. Interaksi Obat

Obat yang menyebabkan interaksi	Obat yang dipengaruhi	Keterangan
Alcohol	CNS depressants	Additive CNS depression, sedation, ataxia, increased risk of accidents
	Acetaminophen	Increased formation of hepatotoxic metabolites of acetaminophen
Aminoglycosides	Loop diuretics	Enhanced ototoxicity
Antacids	Digoxin, iron supplements, fluoroquinolones, ketoconazole, tetracyclines, thyroxine	Decreased gut absorption due either to reaction with the drug affected or reduced gut acidity
Antibiotics	Estrogens, including oral contraceptives	Many antibiotics lower estrogen levels and reduce contraceptive effectiveness
Antihistamines (H1-blockers)	Anti muscarinics, sedatives	Additive effects with the drugs affected
Antimuscarinic drugs	Drugs absorbed from the small intestine	Slowed onset of effect because stomach emptying is delayed
Barbiturates, especially phenobarbital	Azoles, calcium channel blockers, cyclosporine, propranolol, protease inhibitors, quinidine, steroids, warfarin, and many other drugs metabolized in the liver	Increased clearance of the affected drugs due to enzyme induction, possibly leading to decreases in drug effectiveness
Beta-blockers	Insulin	Masking of symptoms of hypoglycemia
	Prazosin	Increased "first-dose" syncope
Bile acid-binding resins	Acetaminophen, digitalis, thiazides, thyroxine	Reduced absorption of the affected drug
Carbamazepine	Cyclosporine, doxycycline, estrogen, haloperidol, theophylline, warfarin	Reduced effect of other drugs because of induction of metabolism
Cimetidine	Benzodiazepines, lidocaine, phenytoin, propranolol, quinidine, theophylline, warfarin	Increased effect of other drugs due to inhibition of hepatic metabolism
Disulfiram, metronidazole, certain cephalosporins	Ethanol	Increased hangover effect of ethanol because aldehyde dehydrogenase is blocked
Erythromycin	Carbamazepine, cisapride,	Risk of toxicity due to

	quinidine, sildenafil, theophylline	inhibition of metabolism these drugs
Furanocoumarins (grapefruit juice)	Aprazolam, atorvastatin, cyclosporine, midazolam, triazolam	Increased effect of other drugs due to inhibition of hepatic metabolism
Ketoconazole and other azoles	Benzodiazepines, cisapride, cyclosporine, fluoxetine, lovastatin, omeprazole, quinidine, tolbutamide, warfarin	Risk of toxicity due to inhibition of metabolism of these drugs
MAO inhibitors	Catecholamine releasers (amphetamine, ephedrine)	Increased NE in sympathetic nerve endings released by the interacting drugs
	Tyramine-containing foods and beverages	Hypertensive crisis
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Anticoagulants	Increased bleeding tendency because of reduced platelet aggregation
	ACE inhibitors	Decreased anti-hypertensive efficacy of ACE inhibitor
	Loop diuretics, thiazides	Reduced diuretic efficacy
Phenytoin	Doxycycline, methadone, quinidine, verapamil	Increased metabolism of other drugs due to induction; decreased efficacy
Quinidine	Digoxin	Increased digoxin levels due to decreased clearance; displacement may play a role
Rifampin	Azole antifungal drugs, corticosteroids, methadone, theophylline, tolbutamide	Decreased efficacy of these drugs due to hepatic P450 isozymes
Ritonavir	Benzodiazepines, cyclosporine, diltiazem, dronabinol, HMG-CoA reductase inhibitors, lidocaine, metoprolol, other HIV protease inhibitors, propoxyphene, selective serotonin reuptake inhibitors	Decreased metabolism of other drugs; increased effects may lead to toxicity
Salicylates	Corticosteroids	Additive toxicity of gastric mucosa
	Heparin, warfarin	Increased bleeding tendency
	Methotrexate	Decreased clearance, causing greater methotrexate toxicity
	Sulfipyrazone	Decreased uricosuric effect
Selective serotonin reuptake inhibitors	MAO inhibitors, meperidine, tricyclic antidepressants, St. John's wort	Serotonin syndrome, hypertension, tachycardia, muscle rigidity,

		hyperthermia, seizures
Thiazides	Digitalis	Increased risk of digitalis toxicity because thiazides diminish potassium stores
	Lithium	Increased plasma levels of lithium due to decreased total body water
Warfarin	Amiodarone, cimetidine, disulfiram, erythromycin, fluconazole, lovastatin, metronidazole	Increased anticoagulant effect via inhibition of warfarin metabolism
	Anabolic steroids, aspirin, NSAIDs, quinidine, thyroxine	Increased anticoagulant effects via pharmacodynamic mechanisms
	Barbiturates, carbamazepine, phenytoin, rifabutin, rifampin, St. John's wort	Decreased anticoagulant effect due to increased clearance of warfarin via induction of hepatic P450 isozymes

Selain interaksi obat dengan obat, dapat juga terjadi interaksi obat dengan senyawa yang terkandung dalam makanan (mis, jus anggur / grapefruit juice, yang dapat men 'downregulates expression' specific isoenzyme P450, CYP3A4 di dinding usus), dan interaksi obat dengan obat herbal.

Interaksi obat penting secara klinis, apabila therapeutic range obat B sempit (yaitu, apabila sedikit saja penurunan efek, akan menyebabkan hilangnya efikasi dan / atau peningkatan sedikit efek akan menyebabkan toksisitas). Interaksi farmakokinetik menjadi penting apabila kurva kadar-respons obat B curam (perubahan kecil pada kadar plasma menyebabkan perubahan efek yang bermakna) dan margin terapetiknya sempit. maka interaksi obat akan menyebabkan masalah besar, misalnya obat antithrombotic, antidysrhythmic, antiepileptic, lithium, antineoplastic, dan immunosuppressant.

Interaksi obat bisa juga tidak mempengaruhi klinis, misalnya perubahan besar pada kadar plasma obat yang relatif tidak toksik seperti penicillin, tidak menyebabkan masalah klinis karena safety margin-nya besar, kadar plasma yang dihasilkan oleh dosis normal sangat jauh dengan kadar plasma hilangnya efikasi atau timbulnya toksisitas.

INTERAKSI FARMAKODINAMIK

1. Interaksi yang menyebabkan efek yang berlawanan
2. Interaksi yang menyebabkan efek aditif

A. INTERAKSI YANG MENYEBABKAN EFEK YANG BERLAWANAN (ANTAGONIS)

- Beta-blocker menghilangkan (antagonis) efek bronkodilatasi aktivator β_2 -adrenoceptor (salbutamol atau terbutaline) yang digunakan untuk asma.
- Efek catecholamine pada denyut jantung (via aktivasi β -adrenoceptor) diantagonis oleh inhibitor acetylcholinesterase yang bekerja melalui ACh (via reseptor muscarinik).
- Antagonis oleh obat agonis-antagonis (mis, pentazocine) atau oleh partial agonis (mis, pindolol), yang harus hati-hati bila digunakan dengan obat agonis murni.
- Beberapa obat antagonis tidak mengalami interaksi reseptor. Misalnya, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) dapat

menurunkan efek antihipertensi ACE inhibitor dengan menurunkan eliminasi sodium via renal.

B. INTERAKSI YANG MENYEBABKAN EFEK ADITIF

Interaksi Aditif adalah jumlah efek 2 obat. Kedua obat tersebut bisa bekerja pada reseptor yang sama atau reseptor yang berbeda.

- Penggunaan tricyclic antidepressant dengan diphenhydramine atau promethazine menimbulkan atropine-like effect yang berlebihan karena semua obat ini mempunyai efek mem-blok reseptor muscarinik.
- Efek depresi SSP aditif disebabkan karena pemberian sedative, hypnotic, dan opioid, bersama dengan konsumsi ethanol.
- Obat-obat hipertensi yang diberikan bersamaan, dapat menyebabkan penurunan tekanan darah yang sangat rendah.
- Efek aditif obat anticoagulant menyebabkan komplikasi perdarahan. Efek samping perdarahan dapat meningkat bila warfarin yang diberikan bersama dengan aspirin (via efek antiplatelet, inhibisi biosintesis platelet thromboxane A₂ – menyebabkan perdarahan lambung), quinidine (aditif hypoprothrombinemia), thrombolytic (via aktivasi plasminogen), dan hormon thyroid (via peningkatan katabolisme clotting factor). **Warfarin** ber-kompetisi dengan vitamin K, mencegah sintesa hepatic berbagai faktor koagulasi. Bila produksi vitamin K di intestine di-inhibisi (mis, oleh antibiotik), maka efek antikoagulan warfarin meningkat.

Interaksi supra-aditif dan potensiasi lebih jarang terjadi daripada antagonis dan interaksi aditif.

Interaksi supra-aditif (sinergistik), yaitu hasil interaksi lebih besar daripada jumlah kedua obat.

- Kombinasi antibiotik sulfonamide dengan dihydrofolic acid reductase inhibitor berupa trimethoprim. Sulfonamide mencegah sintesa folic acid oleh bakteri; **trimethoprim** meng-inhibisi reduksi menjadi tetrahydrofolate. Bila diberikan bersama, maka akan terjadi efek sinergis untuk terapi Pneumocystis carinii.

Potensiasi, adalah efek obat yang ditingkatkan oleh obat kedua yang tidak mempunyai efek.

- Interaksi beta-lactamase inhibitor - clavulanic acid dengan beta-lactamasesusceptible penicillin.

Contoh lain:

- Diuretik yang menurunkan kadar plasma K⁺, dapat meningkatkan efek cardiac glycoside sehingga menyebabkan toksisitas glycoside dan toksisitas obat antidysrhythmic tipe III yang memperpanjang cardiac action potential.
- **Sildenafil** meng-inhibisi isoform phosphodiesterase (PDE type 5) yang meng-inaktivasi cGMP; jadi mem-potensiasi organic nitrate, yang bekerja dengan cara meng-aktivasi guanylate cyclase, sehingga menyebabkan hipotensi berat pada pasien yang minum obat ini.
- Monoamine oxidase inhibitor meningkatkan jumlah noradrenaline yang disimpan di ujung saraf noradrenergik sehingga berbahaya bila diberikan bersama dengan **ephedrine** atau **tyramine**, yang kerjanya rilis noradrenaline. Hal ini juga dapat terjadi pada makanan yang mengandung tyramine, terutama yang di-fermentasi.
- Non-steroidal anti-inflammatory drug, seperti **ibuprofen** atau

indometacin, meng-inhibisi biosintesa prostaglandin, termasuk renal vasodilator / natriuretic prostaglandins (PGE₂, PGI₂). Bila diberikan pada pasien yang minum obat untuk hipertensi, dapat meningkatkan tekanan darah. Bila diberikan pada pasien yang minum diuretik untuk payah jantung kronis, dapat menyebabkan retensi air dan garam dan meningkatkan dekomensasi cordis. Interaksi dengan diuretik merupakan interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik, karena NSAID dapat berkompetisi dengan asam lemah, termasuk diuretik, pada sekresi tubulus.

- Histamine H₁-receptor antagonis, seperti **mepyramine**, efek sampingnya mengantuk. Efek ini bertambah berat bila diminum dengan alkohol, bisa menyebabkan kecelakaan di jalan.

INTERAKSI FARMAKOKINETIK

Semua proses farmakokinetik, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, dapat dipengaruhi oleh obat.

Absorpsi

Absorpsi obat dari traktus gastrointestinalis dipengaruhi oleh senyawa :

- yang mengikat obat
 - antasida: menurunkan absorpsi GIT digoxin, ketoconazole, antibiotik quinolone, dan tetracycline.
 - erythromycin meningkatkan bioavailabilitas oral digoxin, dengan cara menurunkan flora usus yang men-degradasi digoxin.
 - makanan yang tinggi kalsium dengan tetracycline akan membentuk senyawa

kompleks yang tidak bisa diabsorpsi

- zat besi dengan teh
- **colestyramine** (bile acid-binding resin - untuk terapi hypercholesterolaemia) mengikat **warfarin** dan **digoxin** sehingga tidak di-absorpsi.

- yang meningkatkan (metoclopramide) atau menurunkan (antimuskarinik atropine, opiate) motilitas gastrointestinal
- Senyawa dalam jus anggur dan obat yang meng-inhibisi P-glycoprotein transporter obat pada intestinal epithelium, dapat meningkatkan absorpsi obat yang menjalani proses ini.

Interaksi lain:

- penambahan **adrenaline** (epinephrine) pada injeksi anestesi lokal: menyebabkan vasokonstriksi yang memperlambat absorpsi anestesi, jadi memperpanjang efek lokalnya.

Distribusi Obat

Pergeseran obat dari binding site di plasma atau jaringan dapat meningkatkan kadar obat bebas / tak terikat, tetapi hal ini diikuti dengan peningkatan eliminasi sehingga terjadi steady state baru, dimana kadar obat total di plasma menurun tetapi kadar obat bebas sama dengan sebelum digeser oleh obat lain.

Ada beberapa keadaan klinis yang penting:

- Dapat terjadi toksisitas apabila kadar obat bebas meningkat sebelum steady state yang baru tercapai.
- Apabila merubah dosis untuk memenuhi target kadar plasma total, harus diingat bahwa kadar terapeutik target akan dipengaruhi oleh obat yang menggeser.
- Bila obat kedua yang menggeser, menurunkan eliminasi obat pertama, maka kadar obat bebas

meningkat bukan hanya akut tetapi juga kronis pada steady state yang baru, dapat menyebabkan toksisitas berat.

Distribusi obat dipengaruhi oleh obat lain yang berkompetisi terhadap ikatan dengan protein plasma. Misalnya, antibiotik sulfonamide dapat menggeser methotrexate, phenytoin, sulfonyleurea, dan warfarin dari ikatannya dengan albumin. **Sulfonamide, chloral hydrate, trichloroacetic acid** (metabolit chloral hydrate), mengikat erat plasma albumin.

Penggeseran bilirubin dari albumin oleh obat, pada neonatus prematur yang jaundice dapat berakibat serius, karena pada bayi prematur, metabolisme bilirubin masih belum sempurna dan bilirubin bebas dapat menembus sawar darah otak yang prematur dan menyebabkan kern icterus (bilirubin menodai basal ganglia). Hal ini menyebabkan gangguan pergerakan yang disebut dengan choreoathetosis, gejalanya adalah involuntary writhing dan twisting movements pada anak-anak.

Dosis **Phenytoin** disesuaikan dengan kadar dalam plasma, tetapi pengukuran ini tidak membedakan antara phenytoin yang terikat ataupun yang bebas, tapi merupakan kadar total obat. Pemberian obat penggeser pada pasien epilepsi yang menggunakan phenytoin akan menurunkan kadar phenytoin plasma total sehingga menyebabkan peningkatan eliminasi obat bebas, tetapi hal ini tidak menyebabkan hilangnya efikasi, karena kadar phenytoin bebas (aktif) pada keadaan steady state yang baru, tidak terpengaruh. Dalam hal ini, kadar plasma dalam index terapeutik akan menurun, sehingga dosis ditingkatkan, menyebabkan toksisitas.

Obat yang mempengaruhi ikatan protein dapat menurunkan eliminasi obat yang tergeser, menyebabkan interaksi obat. **Phenylbutazone** menggeser **warfarin** dari ikatannya dengan albumin dan secara selektif meng-inhibisi metabolisme senyawa (S)-isomer yang aktif secara farmakologis, memperpanjang prothrombin time dan menyebabkan

peningkatan perdarahan. **Salicylate** menggeser **methotrexate** dari ikatannya dengan albumin dan menurunkan sekresinya ke dalam nephron oleh kompetisi dengan anion secretory carrier. **Quinidine** dan beberapa obat antidysrhythmic lainnya seperti **verapamil** dan **amiodarone** menggeser **digoxin** dari tissue-binding site serta menurunkan ekskresi renal; sehingga menyebabkan dysrhythmia berat karena toksisitas digoxin.

Perubahan distribusi obat pada suatu senyawa dapat terjadi bila ada senyawa lain yang mempengaruhi ukuran kompartemen fisiknya. Misalnya, diuretik, yang menurunkan total cairan tubuh, menyebabkan peningkatan kadar plasma aminoglycoside dan lithium, sehingga meningkatkan toksisitasnya.

Metabolisme obat

Obat dapat meng-induksi (Tabel 2) atau meng-inhibisi (Tabel 3) metabolisme obat lain, yang berakibat baik atau buruk.

Tabel 2. Obat induksi enzim metabolisme

Obat yang induksi enzim	Obat yang metabolismenya dipengaruhi
Phenobarbital	Warfarin
Rifampicin	Kontrasepsi oral
Griseofulvin	Corticosteroid
Phenytoin	Ciclosporin
Ethanol	Obat-obat di kolom kiri juga dipengaruhi
Carbamazepine	

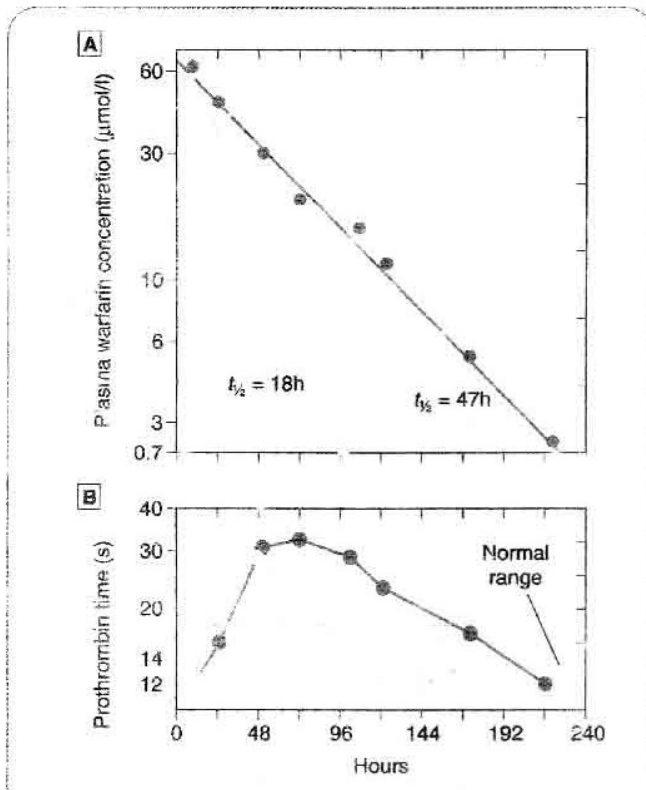
Induksi enzim

Induksi enzim (mis, oleh barbiturate, ethanol, carbamazepine, phenytoin atau **rifampicin**) juga menyebabkan interaksi obat. Ada lebih dari 200 obat yang menyebabkan induksi enzim sehingga menurunkan aktivitas farmakologis obat lain. Lihat Tabel 2. Karena senyawa induksi menginduksi enzim, maka terjadilah toleransi. Toleransi farmakokinetik ini lebih kecil daripada toleransi farmakodinamik terhadap

opioid, tetapi penting pada **carbamazepine**. Mula-mula berilah dosis kecil untuk menghindari toksisitas (karena mula-mula enzim liver tidak diinduksi) dan pelan-pelan ditingkatkan dalam beberapa minggu, yang mana menginduksi enzim metabolismenya sendiri.

Gambar 1 memperlihatkan antibiotik **rifampicin**, diberi untuk 3 hari,

menurunkan efektivitas **warfarin** sebagai antikoagulan. Sebaliknya, induksi enzim dapat meningkatkan toksisitas obat kedua. Toksisitas **paracetamol** : disebabkan karena N-acetyl-p-benzoquinone imine, yang dibentuk oleh cytochrome P450. Risiko serius pada liver karena overdosis paracetamol akan meningkat pada pasien yang enzim cytochrome P450 nya diinduksi, misalnya pada alkoholik kronis.



Gambar 1. Efek rifampicin pada metabolisme dan efek antikoagulan warfarin.

- A. Kadar plasma warfarin (log scale), per oral, dosis tunggal 5 μmol/kg BB, versus waktu. Setelah pasien diberi rifampicin (600 mg sehari, selama beberapa hari), waktu paruh plasma warfarin menurun dari 47 jam menjadi 18 jam.
- B. Efek warfarin dosis tunggal pada prothrombin time dalam keadaan normal dan setelah pemberian rifampicin.

Induksi enzim juga digunakan untuk terapi bayi prematur, yaitu diberikan **phenobarbital** untuk menginduksi glucuronyltransferase, sehingga meningkatkan konjugasi bilirubin dan menurunkan risiko kernicterus.

Inhibisi enzim

Inhibisi enzim, terutama sistem P450, akan memperlambat metabolisme sehingga meningkatkan efek obat lain yang dimetabolisme dengan enzim tersebut. Antara lain: cimetidine, disulfiram, erythromycin,

furanocoumarins (pada jus anggur), ketoconazole, propoxyphene, quinidine, ritonavir, dan sulfonamide. Efek ini penting pada terapi pasien infeksi human immunodeficiency virus (HIV) yang diberi 3-4 obat, karena beberapa protease inhibitor merupakan inhibitor poten enzim P450. Contoh lainnya adalah interaksi antara antihistamine non-sedasi **terfenadine** dan antifungi imidazole

seperti **ketoconazole** dan obat lain yang meng-inhibisi CYP3A subfamily enzim P450. Hal ini dapat menyebabkan perpanjangan **Q-T interval** pada electrocardiogram dan menyebabkan ventricular tachycardia pada pasien tertentu. Jus anggur menurunkan metabolisme terfenadine dan obat lainnya, termasuk **ciclosporin** dan beberapa calcium channel antagonist.

Tabel 3. Obat inhibisi enzim metabolisme

Obat yang inhibisi enzim	Obat yang metabolismenya dipengaruhi
Allopurinol	Mercaptopurine, azathioprine
Chloramphenicol	Phenytoin
Cimetidine	Amiodarone, phenytoin, phethidine
Ciprofloxacin	Theophylline
Corticosteroids	Tricyclic antidepressants, cyclophosphamide
Disulfiram	Warfarin
Erythromycin	Ciclosporin, theophylline
Monoamine oxidase inhibitors	Pethidine
Ritonavir	Saquinavir

Yang lebih rumit lagi, beberapa inhibitor metabolisme obat mempengaruhi metabolisme stereoisomer yang berbeda secara selektif. Misalnya, obat yang

meng-inhibisi metabolisme active (S)- dan less active (R)-isomer warfarin, seperti pada Table. 4.

Tabel 4. inhibisi stereoselective dan non-stereoselective metabolisme warfarin

Inhibisi metabolisme	Obat
Stereoselective for (S)-isomer	Phenylbutazone Metronidazole Sulfinpyrazone Trimethoprim-sulfamethoxazole Disulfiram
Stereoselective for (R)-isomer	Cimetidine Omeprazole
Non-Stereoselective effect on both isomer	Amiodarone

Efek terapeutik beberapa obat merupakan akibat dari inhibisi enzim (mis, xanthine oxidase inhibitor allopurinol, yang digunakan untuk prevensi gout). Xanthine oxidase me-metabolisme beberapa obat cytotoxic dan immunosuppressant, termasuk **mercaptopurine** (yang

merupakan metabolit azathioprine), efek ini di-potensiasi dan diperpanjang oleh allopurinol. **Disulfiram**, suatu inhibitor aldehyde dehydrogenase digunakan untuk melawan reaksi terhadap ethanol, juga meng-inhibisi metabolisme obat lain, termasuk **warfarin**, sehingga efeknya

meningkat. **Metronidazole**, suatu antimikroba yang digunakan untuk terapi infeksi bakteri anaerobik dan beberapa penyakit protozoa, juga meng-inhibisi enzim ini, maka pasien dilarang minum alkohol.

Inhibisi enzim bukan mekanisme utama suatu obat. **Steroid** dan **cimetidine** meningkatkan efek antidepresan dan cytotoxic.

Apabila MAO-inhibitor (efeknya mem-blok metabolisme senyawa endogen sehingga meningkatkan simpanannya) diberikan bersama dengan simpatomimetik indirek (mis, amphetamine, phenylpropanolamine-obat flu, decongestan) dapat terjadi reaksi hipertensi.

Efek Hemodinamik

Obat yang menurunkan aliran darah hepatic (mis, propranolol atau lidocaine) dapat menurunkan klirens obat yang dimetabolisme di liver, yaitu morphin dan verapamil, yang keduanya merupakan flow-limited hepatic clearance.

Penurunan cardiac output dapat menurunkan aliran darah, jadi inotropik negatif (mis, propranolol) menurunkan kecepatan metabolisme lidocaine dengan mekanisme ini.

Ekskresi Obat

Ekskresi obat melalui ginjal dapat dipengaruhi oleh obat yang :

- menurunkan aliran darah renal (mis, α -bloker)
- meng-inhibisi mekanisme transport renal spesifik (mis, efek aspirin pada sekresi asam urat pada segmen S2 tubulus proksimalis)
- mempengaruhi pH urin dapat mempengaruhi ionisasi obat asam lemah atau basa lemah, menyebabkan perubahan reabsorpsi pada tubulus renalis.
- mempengaruhi ikatan protein, sehingga meningkatkan filtrasi

Inhibisi sekresi tubulus

Probenecid meng-inhisi sekresi **penicillin** sehingga memperpanjang efeknya. Ia juga meng-inhibisi ekskresi obat lain, seperti **zidovudine**. Beberapa obat lain mempunyai efek seperti probenecid sehingga meningkatkan efek obat yang eliminasinya melalui sekresi tubulus. Lihat Table 51.5. karena diuretik bekerja pada lumen tubulus, maka obat yang meng-inhibisi sekresi ke dalam cairan tubulus, seperti NSAID, efeknya akan berkurang.

Table 5. Obat yang meng-inhibisi sekresi tubulus renalis

Obat yang menyebabkan inhibisi	Obat yang dipengaruhi
Probenecid Sulfinpyrazone Phenylbutazone Sulfonamides Aspirin Thiazide diuretics Indometacin	Penicillin Azidothymidine Indometacin
Verapamil Amiodarone Quinidine	Digoxin
indometacin	Furosemide (frusemidc)
Aspirin Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Methotrexate

Perubahan aliran dan pH urine

Diuretik meningkatkan ekskresi urin obat lain, tetapi hal ini secara klinis tidak bermakna. Sebaliknya diuretik loop dan thiazide secara tidak langsung meningkatkan reabsorpsi proximal tubular **lithium** (hal yang sama juga terjadi pada Na⁺) dan hal ini dapat menyebabkan toksisitas pada pasien yang diberi lithium carbonate untuk mood disorder. Efek pH urin pada ekskresi asam lemah dan basa lemah digunakan untuk terapi keracunan.

INTERAKSI OBAT HERBAL DENGAN OBAT

Kini makin banyak orang menggunakan obat herbal, sehingga juga terjadi peningkatan interaksi obat. Lihat Table 6. Obat herbal kini makin gencar promosinya, tanpa mengindahkan keamanan atau efikasinya. Obat herbal dapat meningkatkan efek anticoagulant atau antiplatelet, antara lain: anise, arnica, capsicum, celery, chamomile, clove, feverfew, garlic, ginger, horseradish, meadowsweet, onion, passion flower, turmeric, dan wild lettuce.

Tabel 6. Interaksi obat dengan herbal

Herbal	Obat	Interaksi
Dong quai	Warfarin	Increased anticoagulant effect of warfarin; bleeding
Garlic, ginkgo	Anticoagulants, antiplatelet agents	Increased risk of bleeding
Ginseng	Antidepressants	Increased antidepressant effect, mania
Kava	Sedative-hypnotics	Additive sedation
Liquorice root	Aldosterone, anti hypertensive drugs	Liquorice root extract (not candy) increases salt retention; hypertension
Ma huang, other ephedra preparations	Sympathomimetics	Ephedrine in ma huang is additive with other preparations sympathomimetics; hypertension, stroke
St. John's wort	Oral contraceptives, cyclosporine, digoxin, HIV protease inhibitors, warfarin	Increased metabolism of drug, decreased efficacy
	Antidepressants	Increased antidepressant effect; serotonin syndrome with selective serotonin reuptake inhibitors

Resumé

- Banyak sekali jenis interaksi obat; prinsip pokok adalah : bila meragukan – cek kembali.
- Interaksi dapat berupa farmakodinamik atau farmakokinetik
- Interaksi farmakodinamik dapat dilihat dari efek obat yang berinteraksi.
- Interaksi farmakokinetik dapat terjadi saat :
 - Absorpsi
 - Distribusi (kompetisi ikatan protein)
 - Metabolisme hepatic (induksi atau inhibisi)
 - Ekskresi renal.

Daftar Pustaka:

- ✓ Ashraf Mozayani and Lionel P. Raymon, Handbook of drug interactions: A Clinical and Forensic guide, 2004
- ✓ Auer J, Berent R, and Eber B. Lessons learned from trials with statins. Clin Card 24:277-280 (2001)
- ✓ Bailey D G, Malcolm J, Arnold O, Spence J D 1998 Grapefruit juice-drug interactions. Br J Clin Pharmacol 46: 101-110 (Review)
- ✓ Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor. Basic and clinical pharmacology. McGraw-Hill Medical, 2009.
- ✓ Fugh-Berman A, Ernst E 2001 Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. Br J Clin Pharmacol 52: 587-595 (Warfarin the most common drug, St John's wort the most common herb. More data needed! See also Fugh-Berman A 2000 Lancet 355: 134-138)
- ✓ Hanratty C G, McGlinchey P, Johnston G D, Passmore A P 2000 Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. Drugs Aging 17: 353-362 (Reviews pharmacokinetics of digoxin in relation to age, concomitant disease and interacting drugs)
- ✓ Humphrey P. Rang, Maureen M. Dale, James M. Ritter. Pharmacology. 7th edition, 20017.
- ✓ Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y 1998 Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interactions in the liver. Pharmacol Rev 50. 387-411 (Can one predict pharmacokinetic changes from findings in isolated human hepatocytes? Reviews influences of plasma protein binding, hepatic uptake, transport systems etc.)
- ✓ Sproule B A, Hardy B G, Shulman K 2000 Differential pharmacokinetics in elderly patients. Drugs aging 16: 165-177 (reviews age-related changes in pharmacodynamics as well as pharmacokinetics and drug interactions, all of which are clinically important)