

BUKU AJAR INTERAKSI OBAT



Dr. Apt. Diana Laila Ramatillah, M. Farm
Fakultas Farmasi

Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta

DAFTAR ISI

Kata Pengantar.....	3
BAB I Pendahuluan Interaksi Obat.....	4
BAB II Obat-Obat Yang Bersifat Toksik Karena Interaksi Obat.....	6
BAB III Obat-Obat Yang Bersifat ADR (Adverse Drug Reaction) dan Interaksi Obat Yang Membahayakan.....	10
BAB IV Reaksi Interaksi Obat.....	15
BAB V Interaksi Obat Antiplatelet dengan Herbal.....	29
BAB VI Interaksi Obat Pada Tahap Farmakodinamika.....	34
BAB VII Interaksi Obat Ketokonazol.....	48
DAFTAR PUSTAKA.....	64

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas tersusunnya Buku Ajar Interaksi Obat yang merupakan salah satu mata kuliah S1 Farmasi. Buku ini berisi penjelasan materi-materi perkuliahan yang dilengkapi dengan pertanyaan yang dapat digunakan oleh mahasiswa. Diharapkan buku ini dapat membantu mahasiswa dalam proses pembelajaran semua materi Interaksi Obat.

Selanjutnya kami ucapkan terima kasih. Semoga modul ini dapat memberikan manfaat bagi bagi seluruh mahasiswa yang mengikuti mata kuliah Interaksi Obat.

Jakarta, 13 Juli 2020

Dr. Apt. Diana Laila Ramatillah, M. Farm

BAB I PENDAHULUAN INTERAKSI OBAT

- Interaksi Obat adalah adanya efek yang ditimbulkan dari reaksi obat dengan benda lain (obat/herbal/makanan) (sumber :FDA Drugs Interaction)

1.1 Pembagian Interaksi Obat



Interaksi Farmakokinetik; Interaksi yang terjadi antara obat-obat atau obat-makanan baik pada proses absorbs, distribusi, metabolisme ataupun ekskresi dan interaksi ini akan mempengaruhi kadar obat di dalam darah. Contoh interaksi antibiotik dan makanan pada proses absorbs.

Interaksi Farmakodinamik; Interaksi yang terjadi antara obat-obat atau obat-makanan dalam berkompetisi menduduki reseptor. Interaksi ini tidak mempengaruhi kadar obat dalam darah. Contoh interaksi antara gemfibrozil dan Cerivastatin.

Efek yang ditimbulkan dari Interaksi Obat :

1. Penurunan efek

2.Peningkatan Efek

3. Toksisitas

Penurunan Efek

1. Konsentrasi obat dalam plasma menurun
2. Obat lebih banyak berikatan dengan albumin (Obat bebas menjadi berkurang sehingga efek juga berkurang)

Peningkatan Efek

1. Konsentrasi obat dalam plasma meningkat
2. Obat lebih sedikit berikatan dengan albumin (Obat bebas menjadi bertambah sehingga efek juga bertambah)

Toksisitas

1. Gangguan pada organ atau system tubuh yang lainnya
2. Kerusakan sementara/permanen

Jenis Interaksi Obat

- - Minor ; tidak significant
- - Moderat; Perlu monitoring
- - Mayor; Tidak boleh diberikan

Pertanyaan?

1. Apakah yang dimaksud dengan interaksi farmakokinetik?
2. Apakah yang dimaksud dengan interaksi farmakodinamik?
3. Sebutkan contoh interaksi farmakokinetik absorbs!
4. Apa saja efek yang ditimbulkan dari interaksi obat?
5. Sebutkan contoh interaksi farmakodinamik!

BAB II OBAT OBAT YANG BERSIFAT TOKSIK KARENA INTERAKSI OBAT

2.1 Interaksi Obat

- Interaksi Obat Secara farmakokinetik lebih mudah untuk ditebak dibandingkan interaksi obat secara farmakodinamika
- Interaksi Farmakodinamik terjadi pada saat obat kedua berkompetensi menduduki reseptor
- Ada beberapa contoh interaksi obat yang mengancam jiwa salah satu contohnya adalah aritmia yang fatal yang diakibatkan dari interaksi antara terfenadine dan ketoconazole

2.2 Epidemiologi

- Salah satu efek dari interaksi obat adalah munculnya ADR (adverse drug reactions) yang dikenal juga dengan reaksi obat yang merugikan
- ADR di US sekitar 4.2-6 % dari seluruh pasien yang masuk RS
- Interaksi obat yang terjadi juga tergantung dari jenis pasiennya dan obat yang diterima dari pasien itu sendiri sebagai contoh pasien HIV / AIDS akan beresiko untuk terjadi interaksi obat

2.3 Interaksi Minor

Interaksi obat minor biasanya memiliki konsekuensi klinis yang terbatas dan tidak memerlukan perubahan dalam terapi. Contoh interaksi minor adalah yang terjadi antara hidralazin dan furosemid. Efek farmakologis dari furosemide dapat ditingkatkan dengan pemberian hidralazin secara bersamaan, tetapi umumnya tidak pada tingkat yang signifikan secara klinis. Sementara interaksi obat minor umumnya dapat diabaikan ketika menilai rejimen obat

2.4 Interaksi Sedang

Interaksi sedang sering membutuhkan perubahan dalam dosis atau peningkatan pemantauan. Menggabungkan rifampisin dan isoniazid, misalnya, menyebabkan peningkatan kejadian hepatotoksisitas. Meskipun interaksi ini, kedua obat masih digunakan dalam kombinasi bersama dengan pemantauan enzim hati yang sering.

2.5 Interaksi Berat

Interaksi yang parah harus dihindari sebisa mungkin, karena dapat mengakibatkan toksisitas yang serius. Sebagai contoh, ketoconazole menyebabkan peningkatan yang nyata pada paparan cisapride, yang dapat menyebabkan pengembangan QT yang diperpanjang dan aritmia ventrikel yang mengancam jiwa. Dianjurkan agar obat ini tidak digunakan dalam kombinasi.

Interaksi farmakodinamik tidak melibatkan perubahan dalam konsentrasi obat dalam plasma atau di tempat aksi yang ditargetkan sedangkan interaksi farmakokinetik terjadi ketika satu obat mengubah penyerapan, distribusi, metabolisme, atau eliminasi obat lain, sehingga mengubah konsentrasinya dalam plasma dan, akibatnya, terjadi perubahan pada tempat tindakan yang

ditargetkan. Interaksi obat yang signifikan secara klinis paling sering disebabkan oleh perubahan dalam farmakokinetik sekunder akibat modulasi metabolisme obat.

Dalam beberapa kasus interaksi yang signifikan dapat dihasilkan dari kombinasi mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik. Sebagai contoh, interaksi antara cerivastatin dan gemfibrozil, yang telah mengakibatkan kasus-kasus rhabdomyolysis yang parah, kemungkinan disebabkan oleh penghambatan metabolisme cerivastatin oleh gemfibrozil (yaitu, interaksi farmakokinetik), di samping kecenderungan kedua obat tersebut menyebabkan keracunan otot rangka (yaitu interaksi farmakodinamik).

Interaksi obat dengan makanan biasanya bersifat farmakokinetik. Paling umum, makanan dapat mempengaruhi penyerapan obat-obatan. Contoh paling sederhana dari ini adalah ketika makanan menunda pengosongan lambung, memperlambat jalannya obat ke usus kecil, tempat utama untuk penyerapan obat. Namun, ada beberapa interaksi obat farmakodinamik penting yang melibatkan makanan. Salah satu contoh paling penting dari interaksi obat-makanan melibatkan warfarin antikoagulan dan interaksinya dengan sayuran berdaun hijau, yang mengandung vitamin K.

Alkohol

Peran alkohol dalam interaksi farmakokinetik berubah tergantung pada apakah penggunaannya kronis atau akut. Secara akut, etanol secara kompetitif menghambat enzim CYP450, sedangkan penggunaan kronis menyebabkan induksi CYP450 ketika tubuh mencoba meningkatkan kemampuannya untuk menghilangkan etanol.

Merokok

Merokok menginduksi enzim CYP450 sehingga dapat menyebabkan pengurangan efek obat khususnya untuk obat-obat yang dimetabolisme oleh enzim ini.

Pertanyaan

1. Seorang pasien 60 tahun diberikan prasugel dan warfarin dengan dosis lazim. Namun setelah beberapa jam pemakaian pasien tersebut mengalami pendarahan? Jelaskan apa yang terjadi?
2. Cari Interaksi Obat berikut ini :
 - Obat dengan St John's Wort (*Hypericum perforatum*)
 - Obat dengan Grapefruit (*Citrus paradisi*)
 - Obat dengan Echinacea (*Echinacea* spp.)
 - Obat dengan Ginkgo (*Ginkgo biloba*)
 - Obat dengan Ginseng
 - Obat dengan Garlic (*Allium sativum*)
 - Obat dengan Saw Palmetto (*Serenoa repens*)
 - Obat dengan Kava (*Piper methysticum*)
 - Obat dengan Ginger (*Zingiber officinale*)
 - Obat dengan Valerian (*Valeriana officinalis*)
 - Obat dengan Goldenseal (*Hydrastis canadensis*)
 - Obat dengan Green Tea (*Camellia sinensis*)
 - Obat dengan Curcumin (*Curcuma longa*)
 - Obat dengan Black Cohosh (*Actaea racemosa*)
 - Obat dengan Milk Thistle (*Silybum marianum*)

BAB III OBAT-OBAT YANG BERSIFAT ADR (ADVERSE DRUG REACTION) DAN INTERAKSI OBAT YANG MEMBAHAYAKAN

Definisi

- ADR adalah Reaksi yang sangat berbahaya atau tidak menyenangkan, yang dihasilkan dari intervensi yang terkait dengan penggunaan produk obat.

Tipe- Tipe ADR

- Reaksi tersebut saat ini dilaporkan dengan menggunakan istilah Reaksi Obat Yang Merugikan (ADR).
- Reaksi obat yang merugikan diklasifikasikan menjadi enam jenis:
 - ✓ terkait dosis (Augmented)
 - ✓ tidak terkait dengan dosis (Bizarre)
 - ✓ terkait dosis dan terkait waktu (Chronic)
 - ✓ terkait waktu (Delayed)
 - ✓ penarikan/ withdrawal (End of use), dan
 - ✓ kegagalan terapi (Failure).

Beberapa obat yang dapat menimbulkan toxicity

1. Obat-obat indeks terapi sempit
2. Obat-obat yang memperpanjang proses metabolisme oleh enzim tertentu di hati
3. Obat-obat yang menghambat metabolisme di hati dengan menghambat enzim tertentu

4. Obat-obat yang mempercepat metabolisme di hati dengan menginduksi enzim tertentu

Interaksi Obat

1. Quinidine menghambat metabolisme dari digoxin, tricyclic antidepressant dan codein
2. Cimetidine,azole antifungal dan CCB menghambat metabolisme dari quinidine
3. Cimetidine dan Trimetoprine menghambat ekskresi dari Procainamide
4. Dosis digoxin dan warfarin harus diturunkan setengahnya kalau digunakan bersama amiodarone

Antiaritmia (Michael, 2002)

- Obat antiaritmia kelas III dapat berinteraksi dengan obat lain melalui dua proses utama: interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik. Interaksi farmakodinamik terjadi ketika efek farmakologis dari obat objek distimulasi atau dihambat oleh obat pengendap. Interaksi farmakokinetik dapat disebabkan oleh gangguan penyerapan obat, metabolisme dan / atau eliminasi obat objek oleh obat pengendap.
- Di antara obat antiaritmia kelas III, amiodarone telah dilaporkan terlibat dalam sejumlah besar interaksi obat. Ini terutama dimetabolisme oleh sitokrom P450 (CYP) 3A4 dan merupakan inhibitor kuat CYP1A2, 2C9, 2D6 dan 3A4. Selain itu, amiodarone dapat berinteraksi dengan obat lain (seperti digoxin) melalui penghambatan sistem transporter membran P-glikoprotein, mekanisme farmakokinetik interaksi obat yang baru-baru ini dijelaskan. Bretylium yang merupakan obat antiaritmia tidak dimetabolisme, diekskresikan tidak berubah dalam urin. Oleh karena itu interaksi yang terjadi antara bretylium dan obat lain (termasuk obat antiaritmia lainnya) adalah interaksi melalui mekanisme farmakodinamik.

- Sotalol terutama diekskresikan tidak berubah dalam urin. Potensi untuk interaksi obat karena induksi atau penghambatan enzim hati tampaknya kurang mungkin. Namun, sejumlah obat (seperti digoxin) telah dilaporkan berinteraksi dengan sotalol secara farmakodinamik.

Obat Antineoplastik (Methothrexate)

- Pada leukemia limfositik akut, metotreksat diindikasikan dalam profilaksis leukemia meningeal dan digunakan dalam terapi pemeliharaan dalam kombinasi dengan agen kemoterapi lainnya. Metotreksat juga diindikasikan dalam pengobatan leukemia meningeal.
- Metotreksat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan agen antikanker lain dalam pengobatan kanker payudara, kanker epidermoid kepala dan leher, fungoides mikosis lanjut (limfoma sel T kulit), dan kanker paru-paru, terutama sel skuamosa dan tipe sel kecil. Metotreksat juga digunakan dalam kombinasi dengan agen kemoterapi lainnya dalam pengobatan limfoma non-Hodgkin stadium lanjut.
- Metotreksat dalam dosis tinggi yang diikuti oleh pemberian leucovorin dalam kombinasi dengan agen kemoterapi lainnya efektif dalam memperpanjang kelangsungan hidup bebas kambuh pada pasien dengan osteosarkoma non-metastasis yang telah menjalani reseksi bedah atau amputasi untuk tumor primer.

- Methotrexate diindikasikan dalam manajemen orang dewasa yang dipilih dengan parah, rheumatoid arthritis aktif (kriteria ACR), atau anak-anak dengan rheumatoid arthritis juvenile-kursus polyarticular aktif, yang memiliki respon terapi yang kurang memadai, atau tidak toleran terhadap, percobaan yang memadai pertama kali terapi lini termasuk obat antiinflamasi nonsteroid dosis penuh (NSAID). Aspirin, (NSAID), dan / atau steroid dosis rendah dapat dilanjutkan, meskipun kemungkinan peningkatan toksisitas dengan penggunaan NSAID bersamaan termasuk salisilat belum sepenuhnya dieksplorasi. Steroid dapat dikurangi secara bertahap pada pasien yang merespons metotreksat. Penggunaan kombinasi metotreksat dengan emas, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, atau agen sitotoksik, belum diteliti dan dapat meningkatkan kejadian efek samping.
- Antibiotik yang tidak dapat diserap dapat menurunkan penyerapan metotreksat. Obat-obatan nefrotoksik dapat menurunkan pembersihan ginjal metotreksat. Salisilat dan probenesid dapat menurunkan ikatan protein plasma dan sekresi metotreksat tubulus ginjal (Journal Reumath Supplem).

Digoxin

- Efek samping dari digoxin berpotensi oleh gangguan ginjal, yang mungkin sudah ada sebelumnya atau karena obat nefrotoksik seperti obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), inhibitor enzim pengonversi-angiotensin-converting-enzyme (ACE), antagonis reseptor angiotensin II dan ciclosporin ciclosporin. Beberapa obat yang diberikan bersama seperti makrolida dan obat kardiovaskular (terutama amiodaron) dapat menyebabkan overdosis digoxin melalui interaksi farmakokinetik. Mekanisme yang paling sering terlibat adalah penghambatan P-glikoprotein dimana digoxin merupakan substrat (Prescrire, 2010).
- Interaksi obat dengan digoxin penting karena digoxin adalah indeks terapi yang sempit. Di antara obat-obatan yang dapat mengurangi ketersediaan hayati digoxin adalah

cholestyramine, gel antacid, kaolin-pectate, obat antimikroba tertentu dan agen kemoterapi kanker. Pada pasien tertentu, antibiotik dapat meningkatkan bioavailabilitas digoxin dengan menghilangkan flora usus yang memetabolisme digoxin (Journal of American College of Cardiology).

- Obat antiaritmia, seperti quinidine dan amio-darone, dapat secara nyata meningkatkan kadar digoxin serum dalam keadaan stabil. Obat penghambat saluran kalsium tertentu, khususnya verapamil, memiliki efek yang serupa. Obat diuretik hemat kalium, seperti spironolactone, dapat mengubah farmakokinetik digoxin (Jurnal American College of Cardiology).
- Indometasin dapat menurunkan ekskresi digoxin pada bayi prematur. Akhirnya, rifampisin, antibiotik yang digunakan dalam pengobatan tuberkulosis, dapat menurunkan kadar digoxin serum pada pasien dengan penyakit ginjal berat (Journal of American College of Cardiology).

Pertanyaan

1. Sebutkan contoh beberapa obat yang menimbulkan toksisitas!
2. Apakah yang terjadi jika indometasin diberikan bersamaan dengan digoxin?
3. Apakah yang terjadi jika amiodaron diberikan bersamaan dengan digoxin?
4. Sebutkan 5 contoh obat indeks terapi sempit!
5. Jika terjadi toksisitas MTX maka dapat diberikan,....

BAB IV REAKSI INTERAKSI OBAT

Interaksi Obat dengan Obat

OBAT A	OBAT B	HASIL INTERAKSI
Bisoprolol	Calcium gluconate	Menurunkan efek bisoprolol
Bisoprolol	Candesartan	Risk of fetal compromise bila di konsumsi wanita hamil.
Bisoprolol	Irbesartan	Risk of fetal compromise bila di konsumsi wanita hamil
Bisoprolol	Ketorolac	Meningkatkan serum potassium
Bisoprolol	Teosal	Meningkatkan teosal dan toksisitas
Metformin	Amlodipin	amlodipine menurunkan efek metformin oleh antagonisme farmakodinamik. pasien harus diamati dengan cermat untuk hipoglikemia.
Metformin	Captopril	kaptopril meningkatkan toksisitas metformin oleh mekanisme interaksi yang tidak ditentukan. Meningkatkan risiko hipoglikemia dan asidosis laktik
Metformin	Cimetidine	cimetidine akan meningkatkan level atau efek metformin oleh kompetisi obat dasar (kationik) untuk pembersihan tubular ginjal. Gunakan Perhatian / Monitor.
Metformin	Ciprofloxacin	ciprofloxacin meningkatkan efek metformin oleh sinergisme

		farmakodinamik. Hiperin dan hipoglikemia telah dilaporkan pada pasien yang diobati secara bersamaan dengan kuinolon dan agen antidiabetik. Hati-hati pemantauan glukosa darah dianjurkan.
Metformin	Diltiazem	diltiazem menurunkan efek metformin oleh antagonisme farmakodinamik. Pasien harus diamati dengan seksama karena kehilangan kontrol glukosa darah; ketika obat ditarik dari pasien yang menerima metformin, pasien harus diamati dengan cermat untuk hipoglikemia
Metformin	Digoxin	digoxin, metformin. Baik meningkatkan tingkat yang lain dengan kompetisi obat dasar (kationik) untuk pembersihan tubular ginjal. Ukur konsentrasi digoxin serum sebelum memulai metformin. Pantau pasien yang menggunakan metformin dan digoxin untuk kemungkinan toksisitas digoxin dan asidosis laktat. Kurangi dosis digoxin dan / atau metformin seperlunya.
Metformin	Dexamethason	Dexamethasone menurunkan efek metformin oleh antagonisme farmakodinamik
Metformin	Furosemide	Metformin menurunkan tingkat furosemide oleh mekanisme interaksi yang tidak ditentukan.
Metformin	Ranitidine	Ranitidine akan meningkatkan tingkat atau efek metformin dengan mengurangi klirens ginjal.
Ranitidine	Ketokonazole	Ranitidine akan menurunkan tingkat atau efek ketoconazole dengan meningkatkan pH lambung. Hanya berlaku untuk bentuk oral dari kedua agen. Hindari atau Gunakan Obat Alternatif.
Asam mefenamat	Captopril	Farmakodinamik antagonisme, menurunkan fungsi ginjal,

		NSAID dapat mengurangi efek antihipertensi dari inhibitor ACE.
Asam mefenamat	Candersartan	Farmakodinamik antagonisme, NSAID menurunkan sintesis prostaglandin ginjal vasodilatasi, sehingga efek antihipertensi berkurang.
Azitromycin	Simarc 2	Menyebabkan peningkatan efek dari warfarin..
Azitromycin	Ondansentron	Meningkatkan perpanjangan interval Qt, dan brady aritmia
Atorvastatin	Recolfar	Farmakodinamik sinergi, meningkatkan toksitas dan rhabdomyolisis.
Atorvastatin	Mycoral	Meningkatkan efek atorvastatin dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP3A4 hati/ usus.
Allopurinol	Captopril	Resiko anaphylaxis, Stevens Jhonson syndroms.
Allopurinol	Simarc 2	Meningkatkan efek simarc.
Allopurinol	Teosal	Meningkatkan efek Teosal dengan menurunkan metabolisme
Amlodipin	Simvastatin	Meningkatkan efek dari simvastatin , sehingga berpotensi meningkatkan resiko myopathy atau rhabdomyolisis
Fluconazole	Terfenadine	Menyebabkan perpanjangan interval Qt.
Fluconazole	Cordarone	Menyebabkan perpanjangan interval Qt
Fluconazole	Haloperidol	Menyebabkan perpanjangan interval Qt
Fluconazole	Mycoral	Menyebabkan perpanjangan interval Qt
Fluconazole	Ondansetron	Menyebabkan perpanjangan interval Qt
Fluconazole	Simarc 2	Menyebabkan peningkatan efek warfarin dengan menurunkan metabolisme.
Ketorolac	Captopril	Farmakodinamik antagonis, menurunkan fungsi ginjal.
Ketorolac	Mefinal 500mg	Meningkatkan toksisitas (pharmakodinamik sinergi)
Cefixime 100mg	Simarc 2	Meningkatkan efek dari simarc2.

Cefotaxime	Simarc 2	Meningkatkan efek dari Simarc2
Ciprofloxacin 500mg	Teosal	Meningkatkan efek dari teosal dengan mempengaruhi enzim CYP1A2 di hati.
Ciprofloxacin 500 mg	Simarc2	Meningkatkan efek dari Simarc2 dengan mempengaruhi enzim CYP1A2 di hati
Actifed antitusif dan ekspektorant	Haloperidol	Meningkatkan sedasi
Actifed antitusif dan ekpectorant	Rhinos SR	Meningkatkan chlorpheniramine dalam aktifed, pseudoephedrin menurunkan sedasi
Candersartan 16	Propranolol	Meningkatkan serum potassium
Bisoprolol	Cordarone	Farmakodinamik resiko cardi toksit dengan bradycardia
Bisoprolol	Amlodipin	Meningkatkan antihipertensi channel bloking
Glibenklamid	Kloramfenikol	Menyebabkan hipoglikemia
Natrium diklofenak	Ascardia	Meningkatkan efek antikoagulasinya, mengiritasi lambung (pendarahan) sekaligus berpotensi meningkatkan kadar kalium serum
Natrium diklofenak	Captopril	Inhibitor saling meningkatkan toksisitas masing-masing, gangguan ginjal, hiperglikemia
Natrium diklofenak	Clopidogrel	Meningkatkan efek masing-masing clopidogrel dan oAINS dapat menghambat agregasi platelet sehingga risiko perdarahan meningkat
Natrium diklofenak	Bisoprolol	Menambah efek toksik pada ginjal retensi air, sintesis prostaglandin dengan menghambat sintesis prostaglandin di ginjal
Dextamin	fluconazole	flukonazol keduanya meningkatkan interval QTc.
Omeprazole	Ketokonazole	omeprazole akan menurunkan tingkat atau efek ketoconazole dengan meningkatkan pH lambung. Hanya berlaku untuk bentuk oral dari kedua agen. Hindari atau Gunakan Obat Alternatif.

Omeprazole	Clopidogrel	omeprazole menurunkan efek clopidogrel dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP2C19 hati. Hindari atau Gunakan Obat Alternatif. Keampuhan Clopidogrel dapat dikurangi dengan obat yang menghambat CYP2C19. Penghambatan agregasi trombosit oleh clopidogrel sepenuhnya karena metabolit aktif. Clopidogrel dimetabolisme menjadi metabolit aktif ini sebagian oleh CYP2C19.
Isoniazid	Omeprazole	isoniazid akan meningkatkan tingkat atau efek omeprazole dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP2C19 hati.
Amoxicicilin	Tetrasiklin	menurunkan efek amoxicillin oleh antagonisme farmakodinamik. Hindari atau Gunakan Obat Alternatif. Tetrasiklin dapat mengganggu aksi bakterisida penisilin. Pantau penurunan efek terapeutik penisilin jika digunakan secara bersamaan dengan tetrasiklin.
Metronidazole	Acetaminophen	metronidazole akan meningkatkan tingkat atau efek acetaminophen dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP2E1 hati. Minor / Signifikansi Tidak Diketahui.
Isoniazid	Acetaminophen	soniazid meningkatkan toksisitas acetaminophen oleh mekanisme yang tidak diketahui
Acetaminophen	Metocloperamide	metoclopramide meningkatkan kadar acetaminophen dengan meningkatkan penyerapan GI. Hanya berlaku untuk bentuk oral dari kedua agen.
Ranitidine	Ketokonazole	ranitidine akan menurunkan tingkat atau efek ketoconazole dengan meningkatkan pH lambung. Hanya berlaku untuk bentuk oral dari kedua agen. Hindari atau Gunakan Obat Alternatif

Ciprofloxacin	Ondansetron	ciprofloxacin dan ondansetron keduanya meningkatkan interval QTc. Hindari atau Gunakan Obat Alternatif. Hindari dengan sindrom QT panjang bawaan; Pemantauan EKG direkomendasikan dengan obat bersamaan yang memperpanjang interval QT, kelainan elektrolit, CHF, atau bradikardia
Glimepirid	Captopril	Farmakodinamik sinergi, Meningkatkan efek glimepirid
Glimepirid	Ciprofloxacin	Farmakodinamik sinergi, Meningkatkan efek glimepirid
Glimepirid	Ibuprofen	Farmakodinamik sinergi, Meningkatkan efek glimepirid
Glimepirid	Asam mefenamat	Farmakodinamik sinergi, Meningkatkan efek glimepirid
Glimepirid	Meloxicam	Farmakodinamik sinergi, Meningkatkan efek glimepirid
Glimepirid	Keterorac	Farmakodinamik sinergi, Meningkatkan efek glimepirid
Glimepirid	Propranolol	Farmakodinamik antagonis, Menurunkan efek glimepirid
Glimepirid	Fluconazole	Farmakodinamik sinergi, Meningkatkan efek glimepirid
Rosuvastatin	Ketoconazol	Meningkatkan toksisitas rosuvastatin
Rosuvastatin	Alumunium Hidroksida	Menurunkan level rosuvastatin dengan cara menghambat absorpsi pada gastrointestinal
Rosuvastatin	Colchicine	Farmakodinamik sinergi, meningkatkan toksisitas dan rhabdomyolisis.
Isosorbide dinitrate	Captopril	Farmakodinamik sinergi, Meningkatkan efek satu sama lain
Lisinopril	Aspirin	Farmakodinamik antagonisme, NSAID menurunkan sintesis prostaglandin ginjal
Lisinopril	Candesartan	Farmakodinamik sinergi, meningkatkan toksisitas satu sama lain
Lisinopril	Ibuprofen	Farmakodinamik antagonisme, NSAID menurunkan sintesis prostaglandin ginjal

Lisinopril	Irbesartan	Farmakodinamik sinergi, meningkatkan toksisitas satu sama lain
Lisinopril	Ketorolac	Farmakodinamik antagonisme, NSAID menurunkan sintesis prostaglandin ginjal
Lisinopril	Losartan	Farmakodinamik sinergi, meningkatkan toksisitas satu sama lain
Lisinopril	Asam mefenamat	Farmakodinamik antagonisme, NSAID menurunkan sintesis prostaglandin ginjal
Lisinopril	Meloxicam	Farmakodinamik antagonisme, NSAID menurunkan sintesis prostaglandin ginjal
Lisinopril	Aluminium hidroksida	Menurunkan efek lisinopril
Lisinopril	Natrium diklofenak	Meningkatkan toksisitas satu sama lain
Lisinopril	Glimepirid	Farmakodinamik sinergi, Meningkatkan efek glimepirid
Lisinopril	Metformin	Meningkatkan toksisitas metformin
Lisinopril	Valsartan	Farmakodinamik sinergi, meningkatkan toksisitas satu sama lain
Cefadroxil	kloramfenikol	Farmakodinamik antagonis, Menurunkan efek cefadroxil
Cefadroxil	Natrium diklofenak	Meningkatkan efek Natrium diklofenak
Cefadroxil	Ibuprofen	Meningkatkan efek ibuprofen
Cefadroxil	Ketorolac	Meningkatkan efek ketorolac
Cefadroxil	Asam efenamat	Meningkatkan efek asam efenamat
Cefadroxil	Meloxicam	Meningkatkan efek meloxicam
Cefadroxil	Ketoprofen	Meningkatkan efek ketoprofen
Cefadroxil	Acyclovir	Meningkatkan efek acyclovir
Simvastatin	Carbamazepine	Menurunkan efek simvastatin
Simvastatin	Dexamethasone	Menurunkan efek simvastatin
Simvastatin	Methylprednisolone	Menurunkan efek simvastatin
Simvastatin	Atorvastatin	Meningkatkan efek atorvastatin
Simvastatin	Azithromycin	Meningkatkan efek Azithromycin
Simvastatin	Colchicine	Meningkatkan efek colchicine
Simvastatin	Valsartan	Meningkatkan efek valsartan
Loratadin	Carbamazepine	Menurunkan efek loratadin
Loratadin	Ketokonazol	Meningkatkan efek loratadin
Loratadin	Azithromycin	Meningkatkan efek azithromycin

Loratadin	Colchicine	Meningkatkan efek colchicine
Loratadin	Dexamethasone	Menurunkan efek loratadin
Loratadin	Fluconazole	Meningkatkan efek loratadin
Loratadin	Gentamicin	Meningkatkan efek gentamicin
Loratadin	Loperamid	Meningkatkan efek loperamid
Loratadin	Atorvastatin	Meningkatkan efek loratadin
Loratadin	Simvastatin	Meningkatkan efek loratadin
Metronidazole	Simvastatin	Meningkatkan efek simvastatin
Metronidazole	Atorvastatin	Meningkatkan efek atorvastatin
Metronidazole	Carbamazepine	Meningkatkan efek carbamazepine
Metronidazole	Colchicine	Meningkatkan efek colchicine
Metronidazole	Dexamethasone	Meningkatkan efek dexamethason
Fenofibrate	Atorvastatin	menaikkan efek samping kerusakan hati, rhabdomyolysis pada otot rangka
Fenofibrate	Simvastatin	rhabdomyolysis pada pemecahan jaringan otot skeletal. Rhabdomyolysis pada ginjal
Fenofibrate	Warfarin	meningkatnya resiko pendarahan
Vit b kompleks, Vit c , Vit d dan mineral	Efineprhrine / prillocaine	Pembentukan methemoglobin terkait dosis melalui metabolit orto toluidinnya
Ciprofloxacin	Tramadol	Kejang, tumor otak dan trauma dikepala
Ciprofloxacin	Betamethasone	Tendinitis dan pecahnya tendon
Ciprofloxacin	Dexamethasone	Tendinitis dan pecahnya tendon
Ciprofloxacin	Hydrocortisone	Tendinitis dan pecahnya tendon
Ciprofloxacin	Quinidine	Aritmia, gangguan ritme jantung
Ciprofloxacin	Warfarin	Terjadinya pendarahan
Calcium gluconat	Ceftriaxone	Membentuk kristal pada pembuluh darah dan organ paru-paru
Calcium gluconat	Digoxin	Aritmia

Candesrtan	Captopril	Menurunkan tekanan darah, menurunkan fungsi ginjal, hiperkalemia
Candesrtan	Diiltiazem	Menurunkan tekanan darah, menurunkan fungsi ginjal, hiperkalemia
Candesrtan	Lisinopril	Menurunkan tekanan darah, menurunkan fungsi ginjal, hiperkalemia
Candesrtan	Trimetroprim	Hiperkalemia , gagal ginjal , aritmia
Captopril	Allu[urinol	Meningkatnya alergi dan infeksi bagi tubuh, hipersensitiftas pada enzim ACE
Captopril	Valsartan	Menyebabkan hipotensi
Captopril	Candesartan	Menyebabkan hipotensi
Captopril	Losartan	Menyebabkan hipotensi dan hiperkalemia
Captopril	Spironolakton	Menyebabkan hipotensi dan hiperkalemia
Doxycycline	Isotretinoin	beberapa kasus dapat menyebabkan kehilangan pengelihatatan permanen.
Doxycycline	Acitretin	meningkatkan risiko kondisi yang jarang tetapi berpotensi serius yang disebabkan oleh peningkatan tekanan di otak.
<i>Levetiracetam</i>	Buprenorfin	menyebabkan efek samping yang serius seperti gangguan pernapasan, koma, dan bahkan kematian.
<i>Levetiracetam</i>	Propoxyphene	dapat menyebabkan efek samping yang serius

		termasuk kematian, dan risikonya mungkin lebih besar jika Anda memiliki riwayat gangguan emosional, pikiran untuk bunuh diri, atau penyalahgunaan alkohol dan narkoba.
Ketoprofen	Warfarin	dapat berkembang menjadi perdarahan hebat, kadang-kadang fatal.
Lansoprazole	Atazanavir	dapat menurunkan penyerapan dan tingkat atazanavir darah dan membuat obat kurang efektif terhadap HIV.
Lansoprazole	Citalopram	dapat meningkatkan tingkat citalopram darah dan meningkatkan risiko efek samping tertentu, termasuk irama jantung yang tidak teratur yang mungkin serius atau mengancam jiwa.
Norethisterone	Aminophilin	dapat mengurangi tingkat darah dan efek norethisterone. Jika menggunakan kontrasepsi oral dosis rendah, maka memungkinkan memiliki peningkatan risiko

		perdarahan terobosan dan kehamilan yang tidak diinginkan.
Norethisterone	Ephedrine	dapat mengurangi tingkat darah dan efek norethisterone. Jika menggunakan kontrasepsi oral dosis rendah, maka memungkinkan memiliki peningkatan risiko perdarahan terobosan dan kehamilan yang tidak diinginkan.
Tacrolimus	Ritonavir	dapat secara signifikan meningkatkan tingkat tacrolimus darah, yang dapat mengembangkan efek samping yang serius seperti demam, ruam, sakit kepala, tremor, mual dan muntah, peningkatan gula darah, kolesterol, atau konsentrasi trigliserida, mati rasa atau kesemutan di tangan dan kaki, pendarahan atau memar yang tidak biasa, darah tinggi tekanan, palpitasi, sensasi terbakar saat buang air kecil atau peningkatan urgensi untuk buang air kecil, menguningkan kulit, gejala anemia seperti sesak napas, kelelahan atau pusing, pembengkakan kaki atau kaki, nyeri otot, pneumonitis (radang paru-paru), benjolan atau tahi lalat baru, atau perubahan pada tahi lalat

		yang ada di mana pun di tubuh.
Tamsulosin	Cobicistat	dapat meningkatkan kadar darah dan efek tamsulosin. Ini dapat menyebabkan tekanan darah turun secara berlebihan dan detak jantung meningkat, terutama ketika Anda bangkit dari posisi duduk atau berbaring.
Chlocichin	Simvastatin	dapat meningkatkan risiko kondisi yang jarang tetapi serius dan berpotensi fatal yang mempengaruhi otot dan ginjal Anda.
Loratadine dan Pseudoephedrine	Benzoic acid, hyoscyamine, phenyl salicylate	Menggabungkan obat-obatan ini dapat menyebabkan tekanan darah tinggi yang berbahaya dan bahkan kematian.
Rivaroxaban	Acetaminophen, aspirin, caffeine	dapat meningkatkan risiko pendarahan, termasuk perdarahan berat dan kadang-kadang fatal.
Moxifloxacin	Azitromisin	dapat meningkatkan risiko irama jantung yang tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa.
Norethisterone	phenobarbital	dapat mengurangi tingkat darah dan efek

		norethisterone. Jika menggunakan kontrasepsi oral dosis rendah, maka memungkinkan memiliki peningkatan risiko perdarahan terobosan dan kehamilan yang tidak diinginkan.
Norethisterone	Mycophenolate mofetil	dapat menyebabkan keguguran pada trimester pertama dan juga cacat lahir pada bayi yang belum lahir
Ketorolac tromethamine	Warfarin	Menyebabkan mudah mengalami pendarahan. Ini lebih mungkin terjadi pada orang dewasa yang lebih tua atau mereka dengan kondisi yang lemah.
Ketorolac tromethamine	Aspirin	Menggunakan aspirin bersama ketorolac dapat menyebabkan mual, muntah, sakit perut, mengantuk, tinja berwarna hitam atau berdarah, batuk darah, buang air kecil kurang dari biasanya, dan pernapasan dangkal
Ketorolac tromethamine	Asam mefenamat	Menggunakan asam mefenamat bersama dengan ketorolac dapat menyebabkan mual, muntah, sakit perut, mengantuk, tinja berwarna hitam atau berdarah, batuk darah, buang air kecil kurang dari biasanya, dan pernapasan dangkal
Ketorolac tromethamine	Meloxicam	Menggunakan asam mefenamat bersama dengan ketorolac dapat menyebabkan mual, muntah, sakit perut, mengantuk, tinja berwarna hitam atau berdarah, batuk darah, buang air kecil kurang

		dari biasanya, dan pernapasan dangkal
Rifampisin	Warfarin	Kombinasi ini dapat mengurangi efek warfarin. Hubungi dokter Anda segera jika Anda memiliki tanda-tanda pembekuan darah seperti nyeri dada, sesak napas, kehilangan penglihatan mendadak, atau nyeri, kemerahan atau bengkak pada ekstremitas.
Rifampisin	Diltiazem	mengurangi tingkat diltiazem darah
Rifampisin	Nifedupin	mengurangi tingkat nifedipin darah
Rifampisin	Fluconazole	mengurangi tingkat fluoconazole darah
Rifampisin	Ketoconazole	mengurangi tingkat ketoconazole darah
Rifampisin	Simvastatin	dapat membuat obat kurang efektif dalam mengobati kolesterol

Pertanyaan

1. Sebutkan interaksi yang terjadi antara Rifampisin dan Warfarin!
2. Sebutkan interaksi yang terjadi antara Mofifloxacin dan Azithromicin!
3. Sebutkan interaksi yang terjadi antara Cholcisin dan Simvastatin!
4. Sebutkan interaksi yang terjadi antara Lansoprazol dan Citalopram!
5. Sebutkan interaksi yang terjadi antara Ketoprofen dan Warfarin!

V. INTERAKSI OBAT ANTIPLATELET DENGAN HERBAL

Antiplatelet adalah obat yang dapat menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan thrombus yang terutama sering ditemukan pada sistemarteri. Salah satu obat yang banyak digunakan sebagai antiplatelet adalah aspirin atau asetosal dengan efek terbukti pada *prevensi* thrombosis arteri.

Risiko yang dikaitkan dengan interaksi obat-ramuan, bahkan ketika diketahui, sering diabaikan atau diremehkan, terutama bagi mereka yang melibatkan obat anti-pembekuan dan obat-obatan herbal. Kelompok pasien yang berbeda diketahui menggunakan obat herbal dan obat-obatan konvensional secara bersamaan. Ini menimbulkan potensi risiko interaksi ramuan obat dengan mengubah farmakokinetik atau farmakodinamik obat.

Thrombosis yaitu proses pembentukan thrombus atau adanya thrombus dalam pembuluh darah atau ruang jantung. Thrombosis dapat terjadi pada arteri dan vena. Thrombosis pada arteri

disebut thrombus putih karena komposisinya selain fibrin didominasi oleh trombosit. Berbeda dengan thrombus pada vena disebut thrombus merah karena komposisinya selain fibrin didominasi oleh sel darah merah. Patogenesis thrombosis pada arteri dan vena berbeda, selain dari faktor aliran darah, faktor resiko dan pembuluh darah sendiri turut berperan. Pada tinjauan literatur ini pembahasan akan difokuskan pada patogenesis thrombus pada arteri.

Pada prinsipnya thrombus terjadi karena terdapat gangguan keseimbangan antara yang merangsang thrombosis dan yang mencegah thrombosis. Faktor merangsang atau faktor resiko thrombosis yaitu; endotel pembuluh darah yang tidak utuh, trombosit yang teraktivasi, defisiensi antipembekuan, klirens faktor pembekuan aktif berkurang, sistem fibrinolisis berkurang, stagnasi. Umumnya faktor yang mencegah trombosit merupakan kebalikan dari yang menstimulasi trombosit. Faktor lain yang berperan terhadap thrombosis arteri yaitu aterotrombosis. Faktor resiko atero thrombosis dapat digolongkan sebagai; umum yaitu umur dan obesitas, genetik, jenis kelamin, gaya hidup, diet, merokok, inflamasi (C-reactive protein, dan ligan CD 40, IL-6 meningkat, faktor protombotik dan fibrinogen meningkat) dan kondisi sistemik seperti hipertensi, hiperlipidemia, diabetes dan lain lain (Said, A.2011).

Antiplatelet adalah obat yang dapat menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan thrombus yang terutama sering ditemukan pada sistem arteri. Salah satu obat yang banyak digunakan sebagai antiplatelet adalah aspirin atau asetosal dengan efek terbukti pada prevensi trombosis arteri. Asetosal dalam dosis rendah berkhasiat merintang penggumpalan trombosit. Sejak akhir tahun 1980-an, asetosal mulai banyak digunakan untuk prevensi sekunder dari infark otak dan jantung. Resikonya diturunkan dan jumlah kematian karena infark kedua dikurangi sampai 25% .Obat herbal atau herbal medicine didefinisikan sebagai

bahan baku atau sediaan yang berasal dari tumbuhan yang memiliki efek terapi atau efek lain yang bermanfaat bagi kesehatan manusia; komposisinya dapat berupa bahan mentah atau bahan yang telah mengalami proses lebih lanjut yang berasal dari satu jenis tumbuhan atau lebih.

Interaksi obat dengan herbal dapat menyebabkan perubahan ketersediaan hayati (bioavailability) dan efikasi obat. Penggunaan obat herbal secara sering dapat menjadi penyebab terjadinya efek toksik yang tidak diketahui penyebabnya atau berkurangnya efikasi obat. Contoh interaksi obat-herbal yang dapat berakibat fatal misalnya interaksi antara aspirin dengan ginkgo, bawang putih (*Allium sativum*) dan Jahe (*Zingiber officinale*). Interaksi tersebut berpotensi menimbulkan perdarahan.

Berbagai penelitian tentang efektivitas pemberian antiplatelet sebagai terapi pencegahan stroke berulang telah dilakukan, antara lain penelitian CHARISMA (clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events) yang menunjukkan kombinasi aspirin dan klopidogrel tidak lebih efektif daripada aspirin dalam menurunkan kejadian stroke, infark miokard atau kematian karena penyakit kardiovaskular (Bhatt et al., 2006).

Penelitian CHANCE (clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischaemic attack) yang dilakukan di Cina menunjukkan bahwa pemberian kombinasi aspirin klopidogrel lebih efektif dalam mencegah stroke berulang dibandingkan dengan aspirin tunggal (8,2% vs 11,7%), namun tidak meningkatkan risiko perdarahan (Wang et al., 2013).

Hasil penelitian antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular event in patient with vascular disease a systematic review and meta analysis menunjukkan kombinasi terapi aspirin dan klopidogrel efektif menurunkan risiko stroke iskemik dibandingkan aspirin tunggal sebesar 20% (Gouya et al., 2014).

Hasil sebuah studi dari CAST menunjukkan bahwa aspirin menurunkan risiko stroke iskemik berulang dari 2,1% menjadi 1,6%, namun risiko dari semua rekurensi stroke (hemoragik atau iskemik) tidak secara signifikan berkurang. Demikian pula, IST menyatakan bahwa aspirin secara signifikan mengurangi tingkat rekurensi stroke iskemik dari 3,9% menjadi 2,8%. Sebaliknya heparin, unfractionated heparin dan LMW heparin, bila digunakan dalam waktu 48 jam onset pada pasien dengan stroke iskemik akut, tidak terbukti mengurangi tingkat rekurensi stroke. Tidak ada kasus besar yang secara simptomatik menunjukkan perdarahan intraserebral pada hari ke 5 pengobatan dengan aspirin atau bahkan untuk 3 bulan dalam kelompok perlakuan dalam uji coba abciximab. Kasus pemberian aspirin tunggal pada hari ke 5 pada grup the Multicenter Acute Stroke Trial–Italy tidak dijumpai perdarahan intrakranial (Coull BM et al 2002).

Pemberian terapi antiplatelet pada pasien stroke iskemik dapat mencegah kejadian stroke berulang. Hasil penelitian terkait efektivitas pemberian terapi antiplatelet kombinasi aspirin dan klopidothrel dibandingkan dengan aspirin tunggal berbeda-beda. Penelitian ini termasuk penelitian observasional dengan metode kohort retrospektif yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Kelompok pertama adalah pasien stroke iskemik yang mendapatkan terapi antiplatelet aspirin tunggal sebanyak 77 subyek. Kelompok kedua adalah pasien stroke iskemik yang mendapatkan terapi antiplatelet kombinasi aspirin-klopidothrel sebanyak 70 pasien. Outcome penelitian ini yaitu kejadian stroke berulang dalam kurun waktu 6 bulan setelah kejadian stroke pertama. Data diperoleh dari data sekunder yaitu rekam medik dan follow-up kejadian stroke berulang sebagian dilakukan dengan menghubungi pasien atau keluarga pasien. Stroke berulang terjadi pada 8,6% pasien stroke yang mendapatkan terapi antiplatelet kombinasi aspirin-klopidothrel dibandingkan 13,0% pasien pada kelompok yang mendapatkan terapi antiplatelet aspirin tunggal (RR 1,22; 95%CI 0,807 – 1,850; p=0,391). Kejadian stroke berulang 6 bulan setelah serangan stroke iskemik pertama di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, antara pasien yang

mendapatkan terapi antiplatelet kombinasi aspirin-klopidogrel dan antiplatelet aspirin tunggal tidak berbeda. (Fatoni,L. et al 2014)

KESIMPULAN

- Terapi antiplatelet kombinasi aspirin-klopidogrel dan antiplatelet aspirin tunggal tidak berbeda.
- Bawang putih sangat umum digunakan untuk sifat karminatif dan termogenik. Interaksi antara bawang putih dan antiplatelet adalah jenis moderat dari interaksi obat herbal. Ketika bawang putih diambil dengan antiplatelet meningkatkan risiko perdarahan dan dapat berakibat fatal bagi pasien.
- Clopidogrel dengan curcumin : pemberian kurkumin secara bersamaan meningkatkan konsentrasi plasma talinolol.
- St John's wort dan clopidogrel : SJW secara signifikan menurunkan reaktivitas platelet dan meningkatkan inhibisi platelet pada pasien stent pasca koroner dengan sensitivitas rendah pada clopidogrel.
- Ginkgo biloba dengan aspirin : yang berfungsi untuk menghambat (faktor pengaktifan platelet) dengan dengan obat yang memiliki efek sebagai anti koagulan atau anti platelet. Dengan aspirin dapat memperhebat terjadinya perdarahan.

Pertanyaan

1. Sebutkan interaksi yang terjadi antara garlic dan warfarin!
2. Sebutkan interaksi yang terjadi antara ginseng dan warfarin!
3. Sebutkan interaksi yang terjadi antara aspilet dan warfarin!
4. Apakah yang terjadi jika aspilet diberikan kepada pasien tukak lambung?
5. Sebutkan interaksi yang terjadi antara garlic dan aspilet!

VI. INTERAKSI OBAT PADA TAHAP FARMAKODINAMIKA

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).

Interaksi obat adalah perubahan efek suatu obat akibat pemakaian obat lain (interaksi obat-obat) atau oleh makanan, obat tradisional dan senyawa kimia lain. Interaksi obat yang signifikan dapat terjadi jika dua atau lebih obat digunakan bersama-sama.

Interaksi obat dan efek samping obat perlu mendapat perhatian. Sebuah studi di Amerika menunjukkan bahwa setiap tahun hampir 100.000 orang harus masuk rumah sakit atau harus tinggal di rumah sakit lebih lama dari pada seharusnya, bahkan hingga terjadi kasus kematian karena interaksi dan/atau efek samping obat. Pasien yang dirawat di rumah sakit sering mendapat terapi dengan polifarmasi (6-10 macam obat) karena sebagai subjek untuk lebih dari satu dokter, sehingga sangat mungkin terjadi interaksi obat terutama yang dipengaruhi tingkat keparahan penyakit atau usia.

Interaksi obat secara klinis penting bila berakibat peningkatan toksisitas dan/atau pengurangan efektivitas obat. Jadi perlu diperhatikan terutama bila menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit (indeks terapi yang rendah), misalnya glikosida jantung, antikoagulan dan obat-obat sitostatik. Selain itu juga perlu diperhatikan obat-obat yang biasa digunakan bersama-sama. Kejadian interaksi obat dalam klinis sukar diperkirakan karena :

- a. Dokumentasinya masih sangat kurang
- b. Seringkali lolos dari pengamatan, karena kurangnya pengetahuan akan mekanisme dan kemungkinan terjadi interaksi obat. Hal ini mengakibatkan interaksi obat berupa peningkatan toksisitas dianggap sebagai reaksi idiosinkrasi terhadap salah satu obat, sedangkan interaksi berupa penurunan efektivitas dianggap diakibatkan bertambah parahny penyakit pasien
- c. Kejadian atau keparahan interaksi obat dipengaruhi oleh variasi individual, di mana populasi tertentu lebih peka misalnya pasien geriatric atau berpenyakit parah, dan bisa juga karena perbedaan kapasitas metabolisme antar individu. Selain itu faktor penyakit tertentu terutama gagal ginjal atau penyakit hati yang parah dan faktor-faktor lain (dosis besar, obat ditelan bersama-sama, pemberian kronik).

Interaksi obat adalah perubahan efek suatu obat akibat pemakaian obat lain (interaksi obat-obat) atau oleh makanan, obat tradisional dan senyawa kimia lain. Interaksi obat yang signifikan dapat terjadi jika dua atau lebih obat digunakan bersama-sama. Interaksi obat terbagi menjadi dua yaitu interaksi Farmakokinetik dan interaksi Farmakodinamik. Pada kali ini yang akan di bahas adalah interaksi obat secara farmakodinamik. Interaksi farmakodinamik singkatnya adalah interaksi yang terjadi pada reseptor. Suatu interaksi terjadi ketika efek suatu obat diubah oleh kehadiran obat lain, obat herbal, makanan, minuman atau agen kimia lainnya dalam lingkungannya. Klasifikasi interaksi dibagi menjadi tiga kelompok yaitu interaksi minor, moderat dan mayor. Inteaksi minor adalah interaksi yang masih dalam tolerir karena jika ditemukan dalam lembar resep maka dalam terapi tidak perlukan adanya perubahan, interaksi moderat adalah interaksi yang mungkin terjadi dalam terapi dan memerlukan perhatian medis, sedangkan pengertian dari interaksi mayor adalah interaksi antar obat yang dapat menimbulkan konsekuensi klinis hingga kematian.

Sebuah penelitian melaporkan terjadinya interaksi obat dengan obat di departemen kardiologi di rumah sakit di India. Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya interaksi obat di rumah sakit adalah usia, jenis kelamin, jumlah obat yang diresepkan, lamanya tinggal di rumah sakit dan biaya.

Interkasi obat yang terjadi antara lain :

1. Heparin dengan obat-obat berikut :

Aspirin : mengakibatkan perdarahan

Streptokinase : mencegah atau menurunkan terjadinya perdarahan

Warfarin : mengakibatkan perdarahan

2. Aspirin dengan obat-obat berikut :

Diltiazem : meningkatkan memperparah atau perdarahan

Eptifibatide : mengakibatkan perdarahan

Insulin : mengakibatkan hipoglikemia

Captopril : menurunkan efek farmakologi Captopril

Furosemide : menurunkan efek farmakologi Furosemide

3. Warfarin dengan obat-obat berikut :

Clopidogrel, Amoxicillin, Aspirin, Atenolol, Phenytoin mengakibatkan perdarahan.

4. Clopidogrel dengan obat-obat berikut :

Heparin, Anoxapirin, dan Aspirin mengakibatkan perdarahan Torsemide mengakibatkan toksisitas Torsemide

[Mateti UV, Rajakannan T, Nekkanti H, Rajesh V, Mallaysamy SR, Ramachandran P. Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients. J Young Pharmacists 2011;3:329-33.]

Dalam kasus TdP arrhythmia, perpanjangan interval QT dapat digunakan sebagai indikator yang relatif aman dari hasil interaksi obat PD, meskipun sejumlah kombinasi obat yang mungkin terlibat dalam perpanjangan QT praktis tidak terbatas dan tidak mungkin untuk secara komprehensif menilai semuanya. Contohnya :

1. Penggunaan Terfenadine dan Ketoconazole dapat menyebabkan kematian akibat pemanjangan interval QT
2. Penggunaan Amiodaron dapat meningkatkan konsentrasi Quinidin yang signifikan yang menyebabkan pemanjangan interval QT
3. Kombinasi Flecainide dengan amiodarone menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam konsentrasi plasma flecainide dan perubahan QTcF

[Wiśniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacology & Toxicology*. 2016;17:12. doi:10.1186/s40360-016-0053-1.]

Interaksi obat yang signifikan secara klinis dapat terjadi ketika dua atau lebih obat diambil dalam kombinasi. Dengan terus meningkatnya daftar obat yang mampu berinteraksi, deteksi interaksi ini dari resep menjadi lebih penting untuk memastikan perawatan pasien yang efektif. Berikut interaksi obat yang serius dalam peresepan obat antidiabetes :

1. Interaksi moderate

- a. Glibenclamide dan Diklofenak : peningkatan efek glibenclamide
- b. Glibenclamide dan Ranitidine : peningkatan efek gmlibenclamide
- c. Glibenclamide dan hidro cortison : mengurangi efek Glibenclamide
- d. Glimepiride dan budesonide : penurunan efek glimepiride
- e. Glimepiride dan Aspirin : peningkatan efek glimepiride
- f. Metformin dan Budesonide : pengurangan efek metformin
- g. Insulin dan Aspirin : peningkatan efek insulin
- h. Insulin dan levofloxacin : Levofloxacin mengganggu hemostasis glukosa darah
- i. Insulin dan Metoprolol : peningkatan efek insulin

[Sankar V, Saaed Y, Joseph RM, Azizi H, Mariyam Thomas P. Serious Drug-Drug Interactions in the Prescriptions of Diabetic Patients. Chang Y-J, ed. *Medical Sciences*. 2015;3(4):93-103. doi:10.3390/medsci3040093.]

Pada penelitian yang dilakukan oleh Choon Ok Kim dkk, dilakukan evaluasi interaksi farmakokinetik antara Rosuvastatin dan Glimepirid dalam rangka peningkatan pengobatan penyakit kardiovaskular. Perbandingan PK dan keamanan masing-masing obat saja dengan obat-obatan dalam kombinasi menunjukkan bahwa baik glimepiride dan rosuvastatin tidak berinteraksi satu sama lain dan memiliki profil keamanan yang dapat ditoleransi pada semua subjek.

[KimCO ,Oh ES, KimH, Park MS. Pharmacokinetic interactions between glimepiride and rosuvastatin in healthy Korean subjects. Dove Medical Press. 2017;Volume11:503-512]

Dalam jurnal mikrobiologi dan penyakit menular dilaporkan sebuah kasus dimana seorang wanita berusia 59 tahun menderita sioris akibat virus Hepatitis C dan dia juga menderita hipertensi terkendali dengan pemberian kombinasi dosis tetap Valsartan 160 mg dan Amlodipine 5 mg (tanpa terlihat efek samping pada penggunaan hampir tiga tahun). Dua hari kemudian setelah memulai boceprevir, hipotensi telah berkembang. Penjelasan yang mungkin dari situasi ini adalah penghambatan sistem enzim CYP3A4 oleh boceprevir, dan secara tidak langsung meningkatkan konsentrasi amlodipine dalam sirkulasi darah. Tetapi tidak ditemukan efek buruk boceprevir pada jantung dalam dua bulan tindak lanjut dengan menggunakan elektrokardiografi dan ekokardiografi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas efek jantung jangka panjang.

[Çiğdem Kader, Hüseyin Ede, Hüseyin Ede, Hüseyin Ede, Drug interaction of boceprevir and amlodipine in a patient with hepatitis C : A Cardiovascular follow-up. Association of Health Investigations. 2015;5(1):32-35 DOI [10.5799/ahinjs.02.2015.01.0172](https://doi.org/10.5799/ahinjs.02.2015.01.0172)]

Berikut beberapa interaksi obat lain secara farmakodinamik :

- Salbutamol dan Propanolol : Salbutamol jika dikonsumsi bersamaan dengan propanolol akan meningkatkan resistensi saluran nafas dan mengurangi bronkodilatasi akibat blokade reseptor beta-2 adrenergik. Akibat efek ini dapat menyebabkan penyempitan saluran udara, yang dapat memperburuk masalah pernapasan atau memicu serangan asma parah.
- Metformin dan Captopril : Jika metformin diberikan secara bersamaan dengan captopril dapat menyebabkan peningkatan potensi terjadinya hipoglikemi dan asidosis laktat. Captopril bekerja sebagai ACE-I sehingga dapat menyebabkan jumlah gula dalam darah berkurang terlalu banyak
- Hidroklortiazid dan NSAID : dapat menyebabkan retensi garam dan air, yang berlawanan dengan efek diuretik
- ACE-I (Captopril) dan NSAID : menyebabkan aksi hipotensi dari ACE-I yang mungkin melibatkan prostaglandin, dan NSAID dengan menghambat sintesis prostaglandin dapat secara parsial mengantagonis efek ACE-I
- Captopril dan Telmisartan : dapat meningkatkan resiko tekanan darah rendah, gangguan fungsi ginjal, dan hiperkalemia karena efek aditif atau sinergis pada sistem renin-angiotensin.
- Aspirin dan Clopidogrel : interaksi antara asam asetil salisilat dan clopidogrel merupakan interaksi farmakodinamik sinergis yang signifikan (perlu monitoring secara ketat), clopidogrel mempotensiasi penghambatan agregasi platelet akibat aspirin aktivitas antikoagulan di tingkatkan dimana interaksi keduanya dapat menimbulkan pendarahan.
- Captopril dan Candesartan : pemberian bersama ACE-I dengan antagonis reseptor angiotensin II dapat meningkatkan risiko hiperkalemia, hipotensi, sinkop, dan disfungsi ginjal karena efek aditif atau sinergis pada renin-angiotensin

- Lisinopril dan valsartan : pemberian ACE-I dalam kombinasi dengan antagonis reseptor angiotensin II dapat meningkatkan risiko hiperkalemia, hipotensi, dan disfungsi ginjal karena aditif atau efek sinergis pada sistem renin-angiotensin
- Amitriptylin dan HCT : pemberian bersama obat antihipertensi, dalam vasodilator dan alfablocker tertentu, dapat mengakibatkan efek aditif pada tekanan darah.
- Glimepiride dan ranitidine : H₂ antagonis penghambatan sulfonilurea metabolisme hepatic mengakibatkan akumulasi sulfonilurea atau peningkatan penyerapan karena pH lambung diubah.
- ARB dengan meloksikam dan natrium diklofenak : menghambat sintesa dari prostaglandin di dalam jaringan tubuh.
- Metformin dan ACE-I dapat meningkatkan resiko hipoglikemia. Metformin dan Captopril menyebabkan kadar glukosa dalam darah naik. Penggunaan metformin dengan furosemid akan menyebabkan kadar metformin dalam plasma meningkat hingga 22%, tanpa mengubah klirens metformin disertai dengan penurunan kadar puncak dan waktu paruh eliminasi furosemid hingga 31-32%
- Tricyclic antidepressant dengan diphenhydramine menimbulkan atropine-like effect yang berlebihan karena mempunyai efek memblok reseptor muscarinik
- NSAID dapat menurunkan efek antihipertensi ACE-I dengan menurunkan eliminasi sodium via renal.
- INH dan rifampisin : menyebabkan hepatotoksisitas, hepatotoksik yang mungkin terjadi meningkat dibanding penggunaan obat masing-masing
- Amlodipine dan Bisoprolol : meliputi aditif perlambatan di AV konduksi, mengurangi komtraktilitas jantung sekunder beta-blokade, dan penurunan resistensi pembuluh darah perifer sekunder ke saluran kalsium blokade. Selain itu beberapa calcium channel blockers

dapat menghambat metabolisme CYP450 dan hepatically dimetabolisme beta blockers, sehingga konsentrasi serum meningkat.

- Aspirin dan warfarin : dapat meningkatkan risiko pendarahan pada pasien antikoagulan oral dengan menghambat agregasi platelet, memperpanjang waktu pendarahan, dan mendorong lesi gastrointestinal.
- Insulin dan HCT : dapat menurunkan sensitivitas jaringan insulin, menurunkan sekresi insulin, atau meningkatkan kehilangan kalium, menyebabkan hiperglikemia.
- Captopril dengan furosemid: Efek antihipertensi sinergis dari captopril dan furosemid. Efeknya Menyebabkan hipotensi dan memperburuk fungsi ginjal.
- Amlodipin dengan captopril: Efek antihipertensi sinergisdari captopril dan amlodipin. Efeknya Meningkatkan risiko hipotensi.
- Captopril dengan insulin: Captopril meningkatkan sensitivitas insulin. Menyebabkan hipoglikemia.
- Domperidon dengan pct: Domperidone meningkatkan kecepatan absorpsi paracetamol
- Captopril dengan Suplemen kalium: menurunkan sekresi aldosteron sehingga menyebabkan retensi kalium. Menyebabkan hiperkalemia.
- Amlodipin dengan aspirin: Terjadinya perubahan sifat pembuluh darah sehingga menyebabkan penurunan efek amlodipin
- Allopurinol dengan captopril: Meningkatkan risiko hipersensitivitas.
- Bicnat dengan Sukralfat: Efek pengikatan sukralfat pada dinding GI menurun karena adanya perubahan pH oleh antacid. Efek sukralfat menurun.
- Captopril dengan digoksin: Captopril mengurangi sekresi tubular digoxin. Efek Kadar digoxin dalam plasma meningkat

- Captopril dengan Spironolakton: Efek sinergis diuretik hemat kalium spironolakton dengan captopril dapat menurunkan level aldosteron dan menyebabkan retensi kalium. Menyebabkan hiperkalemia
- Ondansetron dengan tramadol: Ondansetron mengantagonis efek serotonin- mediated tramadol. Efek analgesik tramadol menurun
- Amiodaron dengan warfarin: Amiodaron menghambat metabolisme warfarin. Efek warfarin meningkat dan meningkatkan risiko perdarahan
- Captopril dengan Ketorolac: Ketorolac menginduksi penghambatan sintesis prostaglandin sehingga menurunkan efek antihipertensi captopril. Dapat memperburuk fungsi ginjal.
- Furosemid dengan warfarin: Furosemid menggantikan warfarin pada tempat ikatannya dengan protein plasma. Efek warfarin meningkat.
- Captopril dan potassium chloride penggunaan bersamaan inhibitor enzim pengubah angiotensin (ACE) dan diuretik dapat meningkatkan risiko hiperkalemia.
- Captopril + spironolakton: Hiperkalemi. ACEi dapat menyebabkan hiperkalemia karena produksi aldosteron yang menurun, pemberian suplemen kalium dan penggunaan diuretik hemat kalium harus dihindari jika pasien mendapat terapi ACEi.
- Digoksin dan furosemid: Furosemid menyebabkan gangguan elektrolit, sehingga mempengaruhi digoksin menginduksi terjadinya aritmia, interaksi tersebut termasuk interaksi farmakodinamik dengan onset lambat.
- Digoksin dan amiodaron: menyebabkan level serum dari digoksin meningkat.
- Aminoglikosida parenteral atau neomisin oral dalam kombinasi dengan obat golongan diuretik kuat : dapat mempotensiasi risiko terjadinya ototoksisitas atau nefrotoksisitas karena memiliki efek farmakologis secara aditif atau sinergis dari kedua obat.
- Aminoglikosida dengan manitol intravena : dapat meningkatkan risiko nefrotoksisitas

- Candesartan dengan spironolakton : memiliki efek yang berpotensi mengancam nyawa atau mampu menyebabkan kerusakan permanen.
- Antasida dengan azithromycin : mengurangi puncak tingkat azithromycin karena terjadi penurunan penyerapan pada saluran pencernaan.
- Cotrimoxazol dengan rifampisin : menimbulkan penurunan level cotrimoxazol dan meningkatkan serum rifampisin.
- Glibenclamid dengan valsartan : glibenclamid dapat mengurangi efek utama dari valsartan.
- Metformin dengan natrium levotiroksin : dapat mengurangi efek metformin dalam menurunkan produksi glukosa di hati.
- Metformin dengan glimepirid : menurunkan glukosa darah puasa, glukosa darah post prandial, kadar HbA1c, dan kadar Hcy (homocysteine). Selain itu juga mampu menurunkan kolesterol total dan trigliserid.

Pada jurnal “*A Comprehensive review of drug drug Interaction with Metformin*” Metformin yang termasuk golongan biguanid bekerja memperbaiki sensitivitas insulin, menghambat pembentukan glukosa dalam hati, dapat menurunkan kolesterol Low Density Lipoprotein (LDL) dan trigliserida serta berdaya menekan nafsu makan sehingga menjadi obat pilihan untuk mengobati DM tipe 2. Akarbose bekerja menghambat enzim glucosidase dengan demikian pembentukan dan penyerapan glukosa diperlambat, sehingga fluktuasi gula darah menjadi kecil. Insulin dan antidiabetik oral seringkali berinteraksi dengan obat-obatan lain yang diberikan secara bersamaan. Interaksi ini dapat mengakibatkan terjadinya efek potensiasi atau efek inhibisi. Pada penelitian yang dilakukan pada jurnal “*Evaluasi Penggunaan Obat Antidiabetik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 di Suatu Rumah Sakit Pemerintah Kota Padang - Sumatera Barat*” ditemukan interaksi farmakodinamik antara lain terjadi antara insulin dengan ACE-inhibitor (ramipril dan katopril), yang akan meningkatkan efek

hipoglikemik insulin, insulin dengan deksametason (kortikosteroid) yang akan menurunkan efek hipoglikemik insulin, insulin dengan betabloker (propranolol) yang akan meningkatkan efek hipoglikemik insulin. Sedangkan interaksi farmakokinetik terjadi antara metformin dengan akarbose (Glucobay®), dimana akarbose dapat menunda absorpsi metformin sehingga akibatnya terjadi penurunan onset metformin.

Di jurnal "*Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes*" membahas mengenai interaksi farmakodinamik dapat menguntungkan juga merugikan terhadap pasien. Contoh yang bermanfaat adalah penurunan tekanan darah aditif efek ketika inhibitor ACE di tambahkan ke calcium channel blocker (CCB). Demikian juga tekanan darah yang sinergis menurunkan dapat di lihat jika diuretic di tambahkan ke inhibitor ACE. Kemudian contoh Interaksi farmakodinamik yang merugikan pada saat alcohol dan obat yang menyebabkan sedasi di gabungkan, aditif tidak di inginkan sedasi dapat terjadi. Efek antagoni juga dapat di temukan, seperti dengan kombinasi inhibitor kolinesterase asetil untuk myasthenia gravis atau penyakit Alzheimer dengan amitriptyline untuk DM yang menyakitkan neuropati perifer. Inhibitor kolinesterase asetil meningkat kadar asetilkolin, sedangkan amitriptyline memiliki efek antikolinergik antagonis.

Menurut Jurnal yang di publish oleh *Nicholas Moore, dkk* ada beberapa obat-obat nonsteroid (NSAID) seperti ibuprofen yang berkhasiat sebagai obat analgesic atau antipiretik paling sering digunakan dalam kehidupan sehari-hari baik pada obat peresepan maupun over the counter (OTC). Mekanisme kerja dari semua NSAID sendiri melalui penghambatan enzim cyclooxygenase yang reversibel. Reaksi obat yang merugikan (ADRs) termasuk perdarahan gastrointestinal serta efek kardiovaskular dan ginjal banyak di laporkan mengalami interaksi obat dengan NSAID. Contohnya DDI yang sering digunakan bersamaan dengan aspirin, alcohol, obat antihipertensi, dan obat antidepresan. Selain itu juga pada Jurnal yang di publish

oleh *Srinivas Nalamachu, dkk* obat NSAID untuk menghilangkan nyeri jika di berikan bersamaan dengan aspirin dosis rendah (LD-ASA) untuk cardioprotection akan menjadikan NSAID bersaing secara kompetitif dengan asam amino, kritis residu pada enzim cyclooxygenase (COX) dan mengganggu mekanisme aktivitas antiplatelet LD-ASA.

KESIMPULAN

Interaksi obat adalah perubahan efek suatu obat akibat pemakaian obat lain (interaksi obat-obat) atau oleh makanan, obat tradisional dan senyawa kimia lain. Interaksi obat yang signifikan dapat terjadi jika dua atau lebih obat digunakan bersama-sama. Interaksi obat secara farmakodinamik yaitu interaksi yang menimbulkan efek melalui interaksi dengan reseptornya pada sel organisme. Interaksi obat ini mencetuskan perubahan biokimiawi dan fisiologi yang merupakan respon khas untuk suatu obat.

Pertanyaan

1. Sebutkan interaksi yang terjadi antara Terfenidin dan Ketokonazol!
2. Apakah efek Ketokonazol pada fungsi hati?
3. Sebutkan interaksi yang terjadi antara Metformin dan Glimepirid!
4. Sebutkan interaksi yang terjadi antara Captopril dan Spirinolakton!
5. Sebutkan interaksi yang terjadi antara Insulin dan HCT!

VII. INTERAKSI OBAT KETOKONAZOL

Ketokonazol diperkenalkan untuk pertama kalinya pada tahun 1977 dan merupakan golongan imidazole pertama yang digunakan secara oral. Ketokonazol merupakan zat antijamur sintetik golongan azol yang merupakan turunan imidazol. Ketokonazol praktis tidak larut dalam air dan ketersediaan hayati melalui rute oral sangat beragam tergantung dari kondisi pH saluran pencernaan. Ketokonazol digunakan untuk pengobatan dermatofitosis, pitiriasis versikolor, kutaneous kandidiasis dan dapat juga untuk pengobatan seborrheic dermatitis. Ketokonazol tersedia dalam bentuk topikal dan sistemik.

Mekanisme kerja ketokonazol yaitu melalui perubahan membran sel. Pada konsentrasi tinggi ketokonazol mempunyai efek fisiko kimia langsung dengan membran sel jamur yang menyebabkan ketokonazol bersifat fungisid. Ketokonazol merupakan derivat dari imidazol. Mekanisme kerjanya berdasarkan pengikatan pada enzim sitokrom P450, sehingga sintesa ergosterol yang perlu untuk pembentukan membran sel jamur, dirintangi dan terjadi kerusakan membran itu. Bekerja fungistatis terhadap dermatofit dan ragi, juga bakteristatis lemah terhadap kuman gram-positif.

Ketokonazole adalah salah satu obat antifungi yang dapat mengobati penyakit kandidiasis vulvovaginalis. Penyakit kandidiasis vulvovaginalis merupakan infeksi genitalia pada wanita yang sering menimbulkan keluhan dan perasaan tidak nyaman,

yang dapat dialami oleh wanita di seluruh dunia, terutama di daerah yang beriklim tropis. Ketokonazol bersifat fungistatik, tetapi pada konsentrasi tinggi bersifat fungisid.

Mekanisme kerja derivat azol berdasarkan pada inhibisi jalur biosintesis ergosterol, yang merupakan komponen utama membran sel jamur. Obat ini bekerja dengan menghambat 14- α -demethylase, sebuah enzim sitokrom P450 mikrosomal pada membran sel jamur. Enzim 14- α -demethylase diperlukan untuk mengubah lanosterol menjadi ergosterol. Akibatnya, terjadi gangguan permeabilitas membran dan aktivitas enzim yang terikat pada membran dan berujung pada terhentinya pertumbuhan sel jamur. Ketokonazol dalam bentuk *cream*, *shampoo*, dan *foam* sudah terbukti efektif dalam mengobati pitiriasis versikolor sedangkan ketokonazol oral sudah tidak disarankan karena memiliki efek hepatotoksik.

Ketokonazol mempunyai spektrum yang luas dan efektif terhadap *histoplasmosis*, *blastomycosis*, and *paracoccidioidomycosis* tetapi perannya sudah mulai digantikan dengan itrakonazol karena lebih sedikit efek samping yg ditimbulkan. Ketokonazol juga efektif terhadap dermatofit tetapi tidak efektif terhadap *Aspergillus* spesies dan *Zygomycetes*.

Ketokonazol yang diberikan secara oral, mempunyai bioavailabilitas yang luas antara 37-97% di dalam darah. Puncak waktu paruh yaitu 2 jam dan berlanjut 7-10 jam. Ketokonazol mempunyai daya larut yang optimal pada pH dibawah 3 dan lebih mudah diabsorpsi. Penyerapannya bervariasi antar individu. Obat ini menghasilkan kadar

plasma yang cukup untuk menekan aktivitas berbagai jenis jamur. Penyerapan melalui saluran cerna akan berkurang pada pasien dengan pH lambung yang tinggi, pada pemberian bersama

antagonis atau bersama antasida. Pengaruh makanan tidak begitu nyata terhadap penyerapan ketokonazol.

Pasien yang menderita achlorhydia, harus mengkonsumsi ketokonazol bersama dengan cairan yang asam dan pada pasien yang mendapat obat-obat seperti antasid, antikolinergik, antiparkinson dan antagonis H₂ (Hidrogen) reseptor sebaiknya mengkonsumsi ketokonazol 2 jam sebelumnya oleh karena dapat mengurangi absorpsi ketokonazol.

Setelah pemberian per oral, obat ini ditemukan dalam urin, kelenjar lemak, liur, juga pada kulit yang mengalami infeksi, tendo, cairan sinovial dan cairan vaginal. Kadar ketokonazol dalam cairan otak sangat kecil. Dalam plasma 84% ketokonazol berikatan dengan protein plasma terutama albumin 15% berikatan dengan eritrosit dan 1% dalam bentuk bebas. Sebagian besar dari obat ini mengalami metabolisme lintas pertama. Sebagian besar ketokonazol diekskresikan bersama cairan empedu ke lumen usus dan hanya sebagian kecil saja yang dikeluarkan bersama urin, semuanya dalam bentuk metabolit yang tidak aktif. Gangguan ginjal dan fungsi hati yang ringan tidak mempengaruhi kadarnya dalam plasma.

Pemberian ketokonazol bersama dengan obat yang menginduksi enzim mikrosom hati (rifampisin, isoniazid, fenitoin) dapat menurunkan kadar ketokonazol. Sebaliknya, ketokonazol dapat meningkatkan kadar obat yang dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) antara lain siklosporin, warfarin, midazolam, indinavir. Ketokonazol juga dapat memperpanjang waktu paruh seperti terfenadin, astemizol dan cisaprid sehingga sebaiknya tidak diberikan bersama, dan juga dapat memberikan efek kardiovaskuler yaitu memperpanjang Q-T interval.

Interaksi dalam metabolisme suatu obat dapat dipercepat oleh adanya induktor enzim metabolisme (fenobarbital, fenitoin, rifampisin, karbamazepin, etanol, fenilbutazon, dan lain-lain). Selain itu metabolisme juga dapat diperlambat oleh adanya inhibitor enzim (eritromisin, ketokonazol, kloramfenikol, dikumarol, disulfiram, simetidin, dan propoksiten). Hal ini juga dapat mengakibatkan penurunan atau peningkatan kadar obat yang berefek dalam plasma.

Interaksi akibat perubahan dalam penyerapan di gastrointestinal adalah tingkat penyerapan obat setelah pemberian oral dapat mungkin untuk diubah oleh agen obat lainnya. Penyerapan obat merupakan fungsi dari kemampuan obat untuk berdifusi dari lumen saluran pencernaan ke dalam sirkulasi sistemik. Perubahan pH usus dapat sangat mempengaruhi difusi obat serta pelarutan bentuk sediaan. Sebagai contohnya penyerapan ketokonazole menjadi kurang karena adanya pemberian antasida atau antagonis H₂ yang mengurangi pelarutan tablet ketokonazole.

Farmakokinetik di dalam gagal ginjal terjadi pada pasien absorpsi pasien dengan gagal jantung mengalami diare dan usus edema yang menyebabkan malabsorpsi obat, ini diperburuk oleh obat anti inflamasi non steroid (NSAID). Peningkatan urea saliva pada pasien dengan gagal ginjal, oleh urea lambung akan berefek menjadi ammonia yang meningkatkan pH lambung dan menyebabkan penurunan penyerapan zat besi, ketoconazole, itraconazole dan obat yang lain yang membutuhkan media asam untuk absorpsi.

Interaksi ketoconazole dengan siklosporin, menghasilkan metabolisme cyclospor- yang tertunda. Potensi untuk efek nefronik yang diinduksi siklosporin telah dijelaskan dengan baik. Kunci untuk pemberian aman dari dua agen ini dalam kombinasi adalah penyesuaian yang tepat dari dosis siklosporin. Kedua obat ini telah digunakan secara aman untuk jangka waktu selama 47 bulan. Penggunaan ketoconazole yang disengaja untuk mengurangi kebutuhan siklosporin bukanlah hal baru, tetapi sangat relevan karena tingginya biaya siklosporin. Butman et al. menggunakan ketoconazole pada pasien dengan transplantasi jantung enam bulan atau lebih setelah transplantasi dan membandingkan hasilnya dengan kontrol historis.

Kebutuhan untuk siklosporin berkurang hingga 88 persen. Tidak ada efek toksik yang terlihat dalam lebih dari dua tahun masa tindak lanjut. Pertama, dkk. melaporkan temuan serupa dalam penelitian acak penerima transplantasi ginjal Keuntungan teoritis lainnya dari ketoconazole termasuk pengurangan tingkat infeksi karena efek

antimikroba obat yang luas. Juga, penurunan tingkat kolesterol low-density lipoprotein (LDL) mengurangi tingkat siklosporin yang terikat LDL, meninggalkan tingkat yang lebih tinggi dari siklosporin bebas. Penurunan kadar kolesterol serum secara teoritis dapat menurunkan peran apa pun yang mungkin dimiliki kolesterol dalam perkembangan penyakit arteri koroner pada transplantasi. Kemungkinan kerusakan meliputi hepatotoksisitas ketoconazole yang diketahui (terutama karena siklosporin sendiri sedikit hepatotoksik) dan kemungkinan munculnya strain jamur dan ragi yang resisten.

Penggunaan ketoconazole setelah transplantasi jantung menghasilkan persyaratan yang lebih rendah untuk siklosporin, biaya lebih rendah, dan mengurangi tingkat penolakan dan infeksi. Ide untuk mengeksploitasi interaksi antara ketoconazole dan cyclosporine bukanlah hal baru, tetapi telah menjadi lebih relevan karena pertimbangan ekonomi telah semakin membatasi praktek medis. Mekanisme interaksi tidak jelas tetapi diduga karena pengikatan kuat ketoconazole ke sistem enzim mikrosom mono-oksigenase sitokrom P-450, yang menghambat metabolisme siklosporin. Ketoconazole diketahui dapat menghambat metabolisme methohexital dan acenocoumarol pada tikus. Penghambatan metabolisme siklosporin oleh ketoconazole telah ditunjukkan pada anjing dan tikus, dan agen terkait, itraconazole, bertindak serupa pada manusia, dengan pengurangan dosis yang diperlukan siklosporin. Mekanisme lain yang diusulkan dari interaksi ketoconazole- cyclosporine termasuk penyerapan penyerapan siklosporin, persaingan untuk ekskresi, perubahan volume distribusi siklosporin, dan pengikatan protein yang berubah.

Diltiazem juga memblokir metabolisme siklosporin oleh oksidase sitokrom. Dalam percobaan prospektif acak pada diltiazem pada pasien dengan transplantasi jantung, kami menemukan penurunan 33 persen dalam biaya siklosporin pada tahun pertama dan pengurangan 39 persen pada tahun kedua. Ada juga pengurangan yang signifikan dalam tekanan darah sistemik selama periode dari 3 hingga 18 bulan setelah transplantasi dan peningkatan yang signifikan dalam fungsi ginjal. Selanjutnya, diltiazem melemahkan perkembangan hiperkolesterolemia. Laporan oleh Schroeder et al. menunjukkan penurunan perkembangan penyakit arteri koroner pada transplantasi jantung adalah alasan lebih lanjut untuk memasukkan diltiazem dalam rejimen medis setelah transplantasi.

Ketoconazole berbeda dari diltiazem karena efek cyclo-sporine-sparing-nya dimulai dengan cepat. Dengan diltiazem, efeknya tidak terlihat sampai hari ke 4 sampai 7. Dosis cy-closporine harus dikurangi sedini satu hari setelah dimulainya terapi ketoconazole. Satu masalah praktis adalah dosis siklosporin sangat kecil sehingga pasien kembali Setelah ketoconazole harus mengambil siklosporin dalam larutan untuk memungkinkan fleksibilitas dosis yang cukup. Efek samping terkait ketoconazole termasuk muntah, flap, diare, ginekomastia, pruritus, dan penurunan kadar kolesterol serum. Efek samping ini tidak terlihat pada dosis rendah yang kami gunakan. Peningkatan sementara pada aminotransferase hati, kolestasis, dan efek hepatotoksik campuran (reversibel dalam beberapa bulan setelah penghentian obat) juga dikaitkan

dengan ketoconazole. Kolestasis asimtomatik memang terjadi, tetapi itu dipecahkan sepenuhnya oleh 12 bulan setelah transplantasi tanpa penghentian terapi ketoconazole.

Ketoconazole dosis rendah dapat digunakan dengan aman sebagai agen cypathosin sparing sejak saat transplantasi, sehingga terjadi pengurangan substansial pada dosis sorbidporin setelah 12 bulan. Manfaat tambahan termasuk penurunan tingkat penolakan pada bulan pertama, penundaan dalam episode penolakan pertama, dan pengurangan persyaratan untuk agen sitolitik. Tingkat infeksi bakteri, jamur, dan virus juga berkurang, mungkin melalui pengurangan tingkat penolakan atau oleh efek spesifik timbalrobal. Dua dorongan terakhir yang mendorong ini membutuhkan konfirmasi dalam uji coba di masa depan. Efek toksik dari ketoconazole terbatas pada kolestasis transien, yang menormalkan tanpa perlu menghentikan pengobatan. Sebagai hasil dari penelitian ini, kami sekarang menggunakan ketoconazole untuk mengobati semua penerima transplantasi jantung.

Temsirolimus, penghambat baru target mamalia rapamycin (mTOR), meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas pada pasien dengan karsinoma sel ginjal lanjutan dibandingkan dengan interferon. Ruam, edema perifer, hiperglikemia, dan hipertrigliserida lebih sering terjadi pada pasien RCC lanjut yang menerima temsirolimus, sedangkan asthenia terjadi lebih sering pada pasien yang menerima interferon. Secara *in vitro*, aktivitas temsirolimus difasilitasi oleh pengikatannya dengan protein pengikat FK506 cytosolic, yang pada gilirannya

berikatan dengan mTOR dan menghambat aktivitas kinase. Target mamalia rapamycin adalah pengatur sentral berbagai jalur sinyal-transduksi, mengendalikan sintesis protein yang dibutuhkan untuk proliferasi sel, pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan respon terhadap stres hipoksia. Penghambatan mTOR oleh temsirolimus sebagai strategi mekanistik baru untuk pengobatan keganasan lanjut lainnya, termasuk limfoma sel mantel, secara aktif sedang dipelajari dalam beberapa uji klinis.

Metabolisme utama dari intravena (i.v.) temsirolimus pada manusia adalah sirolimus, yang juga menunjukkan aktivitas penghambatan mTOR. Paparan farmakokinetik klinis (PK) yang relevan dengan i.v. temsirolimus dianggap sebagai gabungan dari kedua temsirolimus dan sirolimus. Temsirolimus dan sirolimus dimetabolisme oleh sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzim ini bertanggung jawab untuk pembentukan lima metabolit temsirolimus. Karena CYP3A4 adalah isozim CYP yang paling melimpah pada manusia dan jalur yang bertanggung jawab untuk metabolisme banyak xenobiotik, potensi interaksi obat ada. Menggunakan sistem mikrosom hati in vitro, ketoconazole, penghambat CYP3A4 yang ampuh, menurunkan pembentukan metabolit temsirolimus menjadi 10 - 20% tingkat kontrol. Ketoconazole juga menghambat metabolisme sirolimus. Pemberian sirolimus oral menunjukkan interaksi obat PK yang substansial dengan ketoconazole, menghasilkan peningkatan paparan darah secara keseluruhan terhadap sirolimus. Analog struktural oral sirolimus juga substrat CYP3A4 dan menunjukkan interaksi obat yang kuat dengan ketoconazole.

Ketoconazole memiliki banyak efek samping serius, misalnya pemanjangan interval QT, sehingga penggunaannya tidak disarankan jika terapi antifungal lain tersedia. Interaksi obat di antaranya dengan rifampisin dan isoniazid berupa peningkatan risiko hepatotoksik dan penurunan konsentrasi ketoconazole. Pada efek samping di Kardiovaskuler ketokonazol dapat menyebabkan pemanjangan interval QT sehingga berisiko menyebabkan gangguan irama jantung yang berbahaya, misalnya dapat meningkatkan risiko torsade de pointes, yang parah (Torsade de Pointes (TdP) adalah gangguan irama jantung, tipe polymorphic takikardia ventrikel, dengan kontraksi ventrikel yang tidak teratur lebih dari 200-250 per menit, dan sumbu QRS menunjukkan berliku-liku poin).

Senyawa ini baru-baru ini disetujui untuk pengobatan Sindrom Cushing (Sindrom Cushing adalah kumpulan gejala yang muncul akibat kadar hormon kortisol yang terlalu tinggi dalam tubuh. Kondisi ini dapat terjadi seketika atau bertahap, dan bisa semakin memburuk jika tidak ditangani) Untuk mengontrol kadar kortisol di kelenjar adrenal, jenis obat yang umumnya digunakan adalah ketoconazole, mitotane, dan metyrapone. Pada sebuah penelitian yang mengevaluasi apakah pemberian ketoconazole mempengaruhi interval QT mereka dan untuk menilai interval QT pada pasien dengan penyakit Cushing selama pemberian ketoconazole dalam jangka panjang. Kesimpulannya, penelitian tersebut menunjukkan bahwa ketoconazole jangka panjang untuk pasien dengan penyakit Cushing tidak terkait dengan perpanjangan interval QT yang signifikan. Pengamatan itu memberikan informasi keamanan yang signifikan tentang penggunaan ketoconazole pada pasien. Pengawasan EKG selama

pengobatan menggunakan ketoconazole pada pasien dapat mengikuti rekomendasi seperti untuk obat QT memperpanjang jangka panjang yang berisiko.

Ketoconazole oral baru-baru ini menjadi subjek peringatan keamanan pengaturan karena hubungannya dengan peningkatan risiko menginduksi cedera hati. Namun, relatif hepatotoksisitas agen antijamur belum jelas. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan hepatotoksisitas yang diinduksi oleh lima agen antijamur oral yang biasa diresepkan. Tikus diobati dengan terapi oral dosis griseofulvin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, dan terbinafin. Setelah 14 hari, hanya ketoconazole yang secara signifikan tingkat ALT yang lebih tinggi ($= 0,0017$) dan tingkat AST ($= 0,0008$) daripada kelompok kontrol. Setelah 28 hari, tingkat ALT tertinggi di tikus diobati dengan ketoconazole diikuti oleh itrakonazol, flukonazol, griseofulvin, dan terbinafine, masing-masing. Tingkat AST tertinggi pada tikus yang diobati dengan ketoconazole diikuti oleh itrakonazol, flukonazol, terbinafin, dan griseofulvin, masing-masing. Semua obat meningkatkan kadar ALP secara signifikan setelah 14 hari dan 28 hari pengobatan ($< 0,0001$).

Tingkat enzim hati menyarankan bahwa ketoconazole memiliki risiko tertinggi dalam menyebabkan kerusakan hati diikuti oleh itrakonazol, flukonazol, terbinafin, dan griseofulvin. Namun, perubahan histopatologi mengungkapkan bahwa flukonazol adalah yang paling hepatotoksik, diikuti oleh ketoconazole, itraconazole, terbinafine, dan griseofulvin, masing-masing. Mengingat korelasi yang buruk antara enzim hati dan

tingkat kerusakan hati, itu penting untuk mengkonfirmasi kerusakan hati melalui pemeriksaan histologis.

Senyawa yang mengandung Imidazole seperti 4,5-substitusi imidazole cimetidine, antagonis reseptor H₂, dan agen antijamur tersubstitusi N, seperti ketoconazole, menikmati penggunaan luas dalam kedokteran klinis. Kedua senyawa itu ketika diberikan bersama dengan obat lain menimbulkan secara klinis interaksi obat yang relevan (Somogyi dan Gugler 1982; Daneshmend dan Wamock 1988). Interaksi ini diyakini hasil dari penghambatan oleh imidazol dari mikrosomal sitokrom P-450 tergantung hati sistem oksidase campuran fungsi yang menonaktifkan obat. Dua mekanisme tampaknya bertanggung jawab untuk penghambatan, yaitu inhibisi kompetitif pada substratebinding situs, dan interaksi imidazole dengan haem bagian dari sitokrom P-450, mencegah pengikatan dan aktivasi oksigen dan akibatnya menghambat metabolisme obat yang diresepkan bersamaan (Rodrigues et al. 1987a, b). Banyak kasus interaksi antara ketoconazole dan cyclosporin, immunosupresan yang secara ekstensif digunakan dalam pasien transplantasi, telah dilaporkan (Dieperink dan Moiler 1982; Ferguson dkk. 1982; Morgenstern et al.1982). Interaksi ini ditandai dengan plasma tinggi konsentrasi siklosporin yang kemudian meningkat untuk nefrotoksisitas dan disfungsi hati (Charles et al. 1989). Pada tikus, efek immunosupresif dan toksisitas siklosporin yang diperkuat oleh ketoconazole (Anderson et al. 1987). Baru-baru ini telah disarankan bahwa interaksi ketoconazole dengan siklosporin dapat dieksploitasi secara klinis untuk mengurangi dosis yang mahal immunosupresan (First et al. 1989).

Aksi fungistatik ketoconazole dikaitkan dengan kemampuannya untuk menghambat cytochrome P-450-dependent 14c ~ - demetilasi lanosterol menjadi ergosterol, yang mengarah ke membran gangguan dan akhirnya terhambatnya pertumbuhan jamur (Henry dan Sisler 1984). Namun, ketoconazole juga menghambat bentuk-bentuk mamalia yang nyata dari sitokrom (Rodrigues et al. 1987a, b) dan ini "tidak selektif" tindakan yang bertanggung jawab atas yang diamati interaksi obat. Siklosporin secara luas dimetabolisme pada hewan dan manusia (Maurer et al. 1984; Venkataramanan et al. 1988) oleh sitokrom P-450 sistem (Bertault-Peres et al. 1987) dan dapat disimpulkan bahwa tingginya kadar siklosporin pada pasien yang menerima ketoconazole mencerminkan penghambatan cytochrome P-450- tergantung metabolisme dari immunosupresan, sejak itu obat ini sangat buruk dihilangkan melalui ginjal. Kesimpulan serupa dicapai dalam studi tentang interaksi antara cyclosporin dan cimetidine, imidazole- lain mengandung obat (D'Souza et al. 1988). Meskipun dosis tunggal ketoconazole digunakan dalam hal ini belajar dapat dianggap tinggi, harus menunjukkan hal itu ketoconazole secara klinis diberikan berulang kali dan merupakan a senyawa yang sangat lambat dimetabolisme yang eliminasiwaktu paruh meningkat setelah pemberian berulang (Huang et al.1986). Sebagai akibatnya, kadar darah tinggi sering dicapai.

Penelitian yang sedang dibahas adalah obat-obat terlarang studi interaksi di mana efek ketoconazole, a penghambat CYP450 3A4 ampuh, pada farmakokinetik dari Glivec (imatinib) diselidiki. Sebanyak 14 subyek sehat (13 laki-laki, 1 perempuan) terdaftar di ini belajar. Setiap subjek menerima satu dosis oral imatinib 200 mg saja,

dan satu dosis imatinib oral 200 mg bersamaan dengan dosis oral tunggal ketoconazole 400 mg menurut crossover dua periode Desain. Urutan perawatan secara acak dialokasikan. Dosis imatinib subterapeutik dan pendek paparan diuji agar tidak overexpose sukarelawan sehat. Ada pencucian minimal 7 hari periode antara dua urutan. Sampel darah untuk penentuan konsentrasi plasma diambil hingga 96 jam setelah pemberian dosis. Imatinib dan CGP74588 (utama metabolit dari imatinib) konsentrasi diukur menggunakan metode LC / MS / MS dan farmakokinetik parameter diperkirakan oleh non-kompartemen analisis. Setelah administrasi ketoconazole, yang berarti imatinib Cmax, AUC (0-24) dan AUC (0- ∞) meningkat secara signifikan sebesar 26% (P <0,005), 40% (P <0,0005) dan 40% (P <0,0005), masing-masing. Ada statistik penurunan yang signifikan dalam clearance jelas (CL / f) dari imatinib dengan pengurangan rata-rata 28,6% (P <0,0005). Itu berarti Cmax dan AUC (0-24) dari CGP74588 metabolit menurun secara signifikan sebesar 22,6% (P <0,005) dan 13% (P <0,05) setelah pengobatan ketoconazole, meskipun AUC (0- ∞) CGP74588 hanya mengalami penurunan sebesar 5% (P = 0,28). Pemberian bersama ketoconazole dan imatinib menyebabkan peningkatan 40% dalam paparan imatinib pada sukarelawan yang sehat. Diberikan yang sebelumnya ditunjukkan profil keamanan, ini meningkatkan paparan imatinib adalah mungkin hanya signifikan secara klinis pada dosis tinggi. Ini interaksi harus dipertimbangkan ketika melakukan administrasi inhibitor dari keluarga CYP3A dalam kombinasi dengan imatinib.

Pada penelitian interaksi obat ketokonazol dengan minyak atsiri sereh, ditentukan efektivitas antijamur kombinasi ketokonazol dengan minyak atsiri sereh wangi terhadap jamur penyebab dermatofitosis. Ekstraksi minyak atsiri menggunakan

metode destilasi uap air. Uji efektivitas antijamur kombinasi ketokonazol dengan minyak atsiri sereh wangi dengan metode difusi agar. Hasil penelitian kombinasi ketokonazol dengan minyak atsiri menunjukkan efek sinergis, karena diameter zona hambat ketokonazol mengalami peningkatan setelah dikombinasikan dengan minyak atsiri. Diameter zona hambat ketokonazol tunggal *Tricophyton rubrum* ATCC 28188 13, 26 mm setelah dikombinasikan menjadi 24, 9 mm, *Microsporum canis* ATCC 32699 12, 8 mm setelah dikombinasikan menjadi 22, 56 mm, *Epidermophyton floccosum* ATCC 52066 12, 76 mm setelah dikombinasikan menjadi 19, 5 mm. Hal ini disebabkan karena mekanisme kerja yang sinergis dari minyak atsiri sereh wangi (*Cymbopogon nardus* L. Rendle) dan ketokonazol.

Riociguat adalah guanylate cyclase stimulator terlarut untuk pengobatan hipertensi pulmonal yang terutama dimetabolisme melalui jalur sitokrom P450 (CYP). Tiga studi pada laki-laki yang sehat menyelidiki interaksi farmakokinetik potensial antara riociguat dan inhibitor CYP (ketoconazole, klaritromisin, dan midazolam). Dalam dua penelitian, subjek diberi pretreatment dengan ketoconazole 400 mg sehari sekali atau klaritromisin dua kali sehari 500 mg selama 4 hari sebelum pengobatan dengan ketoconazole 0,5 mg ± ketoconazole 400 mg atau riociguat 1,0 mg ± klaritromisin 500 mg. Dalam studi ketiga, subjek menerima riociguat 2,5 mg 3 kali sehari (tid) selama 3 hari, diikuti dengan cotreatment dengan riociguat 2,5 mg tid ± midazolam 7,5 mg. Parameter farmakokinetik, efek merokok pada farmakokinetik riociguat, keamanan, dan tolerabilitas dinilai. Pra-dan cotreatment dengan ketoconazole dan klaritromisin menyebabkan paparan riociguat meningkat. Pre- dan cotreatment dengan riociguat tidak berpengaruh signifikan terhadap konsentrasi

plasma midazolam. Dalam semua penelitian, bioavailabilitas riociguat berkurang pada perokok karena pembukaannya ke metabolit M1 meningkat. Riociguat ± ketoconazole, klaritromisin, atau midazolam secara umum ditoleransi dengan baik. Efek samping yang paling sering timbul akibat pengobatan (TEAEs) di semua penelitian adalah sakit kepala dan dispepsia. Satu TEAE serius dilaporkan dalam penelitian midazolam. Karena potensi hipotensi, penggunaan riociguat bersamaan dengan inhibitor multipathway, seperti ketoconazole, harus didekati dengan hati-hati. Pemberian bersama riociguat dengan inhibitor CYP3A4 yang kuat, misalnya, klaritromisin, tidak memerlukan penyesuaian dosis tambahan.

Penelitian yang berbeda melaporkan dua studi fase I obat-obat interaksi (DDI) dengan bitopertin pada sukarelawan pria yang sehat. Tujuan utamanya adalah untuk menentukan efek ketoconazole beberapa dosis, agen antijamur imidazol yang poten dan inhibitor CYP3A4 yang kuat, dan eritromisin multipel dosis, agen antibiotik yang banyak digunakan dan inhibitor CYP3A4 moderat prototipikal, pada dosis tunggal. farmakokinetik bitopertin. Tujuan sekunder termasuk evaluasi keamanan dan tolerabilitas dari bitopertin yang diberikan dalam kombinasi dengan ketoconazole atau erythromycin, untuk mengeksplorasi konsentrasi plasma dari metabolit yang relevan dari bitopertin, dan untuk mengeksplorasi efek dari dosis tunggal bitopertin pada farmakokinetik eritromisin pada kondisi tunak. Hasil dari penelitian ini dibandingkan dengan prediksi berdasarkan pemodelan farmakokinetik berdasarkan fisiologis (PBPK) untuk menginformasikan rekomendasi dosis untuk bitopertin ketika diberikan bersamaan dengan inhibitor CYP3A4.

KESIMPULAN

1. Ketokonazol merupakan zat antijamur sintetik golongan azol yang merupakan turunan imidazol.
2. Ketokonazol bekerja dengan menghambat 14- α -demethylase, sebuah enzim sitokrom P450 mikrosomal pada membran sel jamur.
3. Ketokonazol yang diberikan secara oral, mempunyai bioavailabilitas yang luas antara 37-97% di dalam darah.
4. Interaksi antara ketokonazol dengan antasid, antikolinergik, antiparkinson dan antagonis H₂ (Hidrogen) reseptor dapat mengurangi absorpsi ketokonazol.
5. Pemberian ketokonazol bersama dengan obat yang menginduksi enzim mikrosom hati (rifampisin, isoniazid, fenitoin) dapat menurunkan kadar ketokonazol.
6. Ketokonazol dapat meningkatkan kadar obat yang dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) antara lain siklosporin, warfarin, midazolam, indinavir.
7. Ketokonazol dapat memperpanjang waktu paruh seperti terfenadin, astemizol dan cisaprid sehingga sebaiknya tidak diberikan bersama, dan juga dapat memberikan efek kardiovaskuler yaitu memperpanjang Q-T interval.
8. Ketoconazol menghambat metabolisme siklosporin dengan menghambat sistem enzim mikrosom mono-oksigenase sitokrom P-450.

Pertanyaan!

1. Apakah yang akan terjadi jika Ketokonazol diberikan pada pasien TB?
2. Apakah yang akan terjadi jika Ketokonazol diberikan pada pasien HIV AIDS?
3. Apakah yang akan terjadi jika Ketokonazol diberikan pada pasien Hepatitis?
4. Apakah yang akan terjadi jika Ketokonazol diberikan pada pasien yang mendapatkan asam nikotinat?
5. Apakah yang akan terjadi jika Ketokonazol diberikan bersamaan dengan Terfenadin?

DAFTAR PUSTAKA

- Bhatt, D.L., Fox, K.A.A., Hacke, W., Berger, P.B., Black, H.R., Boden, W.E., *et al.*, 2006. Clopidogrel and Aspirin Versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events, *The New England journal of medicine*, 354: 1706– 1717.
- Çiğdem Kader, Hüseyin Ede, Hüseyin Ede, Hüseyin Ede, Drug interaction of boceprevir and amlodipine in a patient with hepatitis C : A Cardiovascular follow-up. Association of Health Investigations. 2015;5(1):32-35 DOI [10.5799/ahinjs.02.2015.01.0172](https://doi.org/10.5799/ahinjs.02.2015.01.0172)
- Coull BM, Williams IS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, *et all.*2002. Anticoagulants and Antiplatelet Agents in Acute Ischemic Stroke : Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a Division of the American Heart Association). *Journal of the American heart association.* , 33:1934-1942.
- Coull BM, Williams IS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, *et all.*2002. Anticoagulants and Antiplatelet Agents in Acute Ischemic Stroke : Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a Division of the American Heart Association). *Journal of the American heart association.*, 33:1934-1942.
- Drug Interactions Checker Software
- Drugs Interaction-Overview Elsevier
- Djuv, Ane. (2013). *The Co-Use Of Conventional Drugs And Herbs Among Patients In Norwegian General Practice: A Cross-Sectional Study. The Official Journal Of The International Society for Complementary Medicine Research (ISCMR)*.
- Fatoni, R. Gofir, A. Sugiyanto.2014. Perbandingan manfaat antiplatelet kombinasi aspirin danklopidogrel dengan aspirin tunggal pada stroke iskemik. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. Vol:4 No. 4.
- Gouya, G., Arrich, J., Wolzt, M., Huber, K., Verheugt, F.W.A., Gurbel, P.A., *et al.*, 2014. Antiplatelet Treatment for Prevention of Cerebrovascular Events in Patients with Vascular Diseases A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 45: 492–503.
- Hooda, Reena. (2016). *Review Article : Herbal Drug Interactions-A Major Safety Concern*. Maharshi Dayanand University, Rohtak, 124001, India.
- KimCO ,Oh ES, KimH, Park MS. Pharmacokinetic interactions between glimepiride and rosuvastatin in healthy Korean subjects. Dove Medical Press. 2017;Volume11:503-512
- Lim, Zia Wei., dkk. (2018). *Traditional Chinese Medicine: Herb-Drug Interactions With Aspirin*. University Medicine Cluster, National University Health System, Singapore.

Mateti UV, Rajakannan T, Nekkanti H, Rajesh V, Mallaysamy SR, Ramachandran P. Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients. *J Young Pharmacists* 2011;3:329-33

Medscape

Nor, Nurul Huda Mohd., dkk. (2016). *Review Article : Medicinal Herbals with Antiplatelet Properties Benefit in Coronary Atherothrombotic Diseases*. Universiti Putra Malaysia, 43400 Serdang, Selangor, Malaysia.

Posadzki, Paul. (2012). *Herb-Drug Interactions : An Overview Of Systematic Reviews*.

Said, A, F. 2011. Penggunaan antiplatelet (aspirin) pada akut stroke iskemik. Co-ass Clinical at neurology departement dr. Zainoel Abidin Teaching Hospital, Faculty of Medicine University of Syiah Kuala.

Sankar V, Saaed Y, Joseph RM, Azizi H, Mariyam Thomas P. Serious Drug-Drug Interactions in the Prescriptions of Diabetic Patients. Chang Y-J, ed. *Medical Sciences*. 2015;3(4):93-103. doi:10.3390/medsci3040093.

Tsai, Hsin-Hui., dkk. (2013). *A Review of Potential Harmful Interactions between Anticoagulant/Antiplatelet Agents and Chinese Herbal Medicines*. University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States of America.

Wang, Zhi-Yu., dkk. (2016). *Pharmacokinetic Drug Interactions With Clopidogrel: Updated Review And Risk Management In Combination Therapy*.

Wang, Y., Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., Wang, D., Wang, C., *et al.*, 2013, Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*, 369: 11–19.

Wiśniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacology & Toxicology*. 2016;17:12. doi:10.1186/s40360-016-0053-1.]