OBAT ANTIPIRETIK DAN OBAT SISTEM RESPIRASI

dr. Dwi Soelistyoningsih, M. Biomed

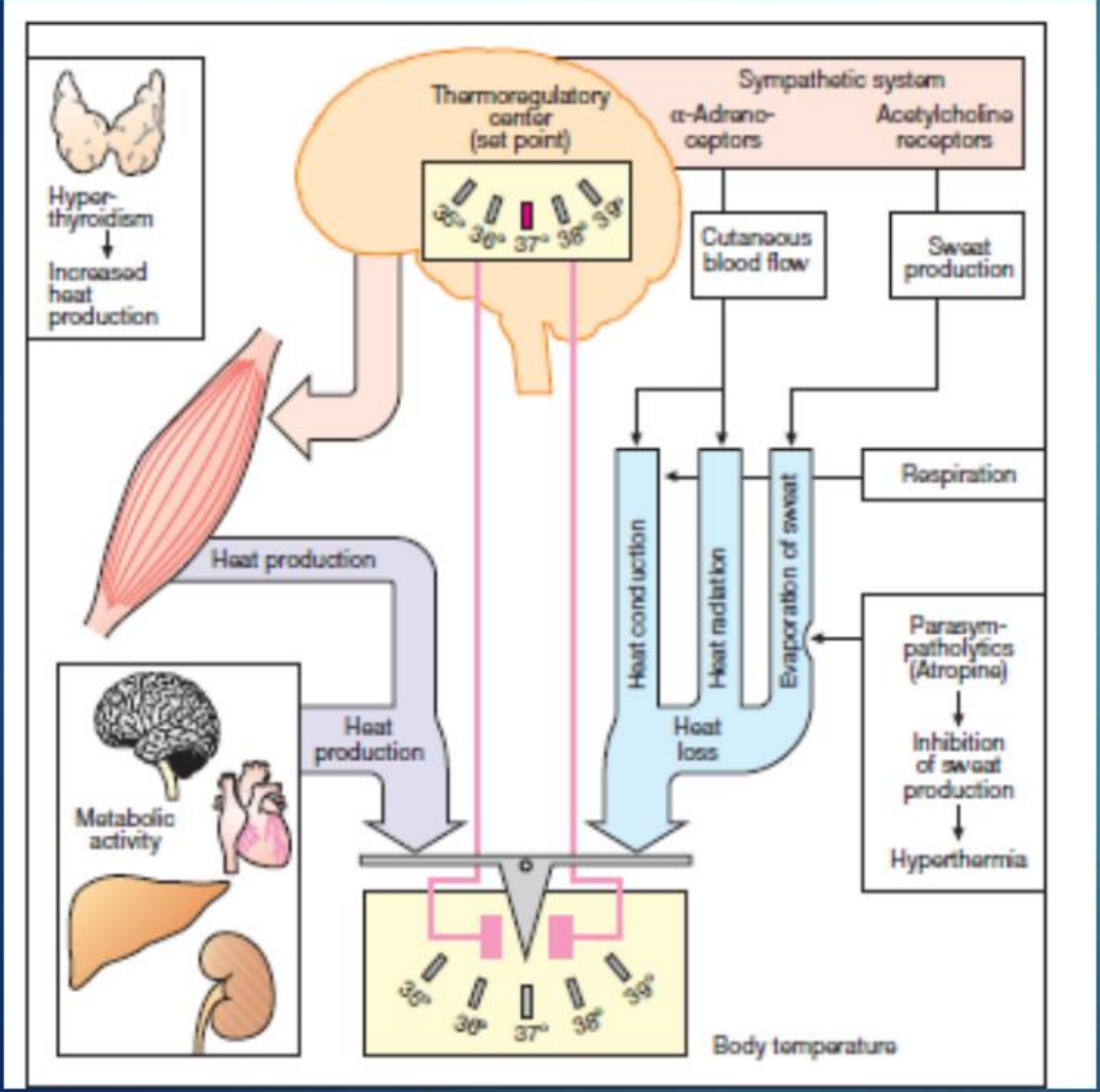
agenda

Introduction

Antipiretik : obat yang digunakan untuk menurunkan suhu tubuh bila terjadi demam.

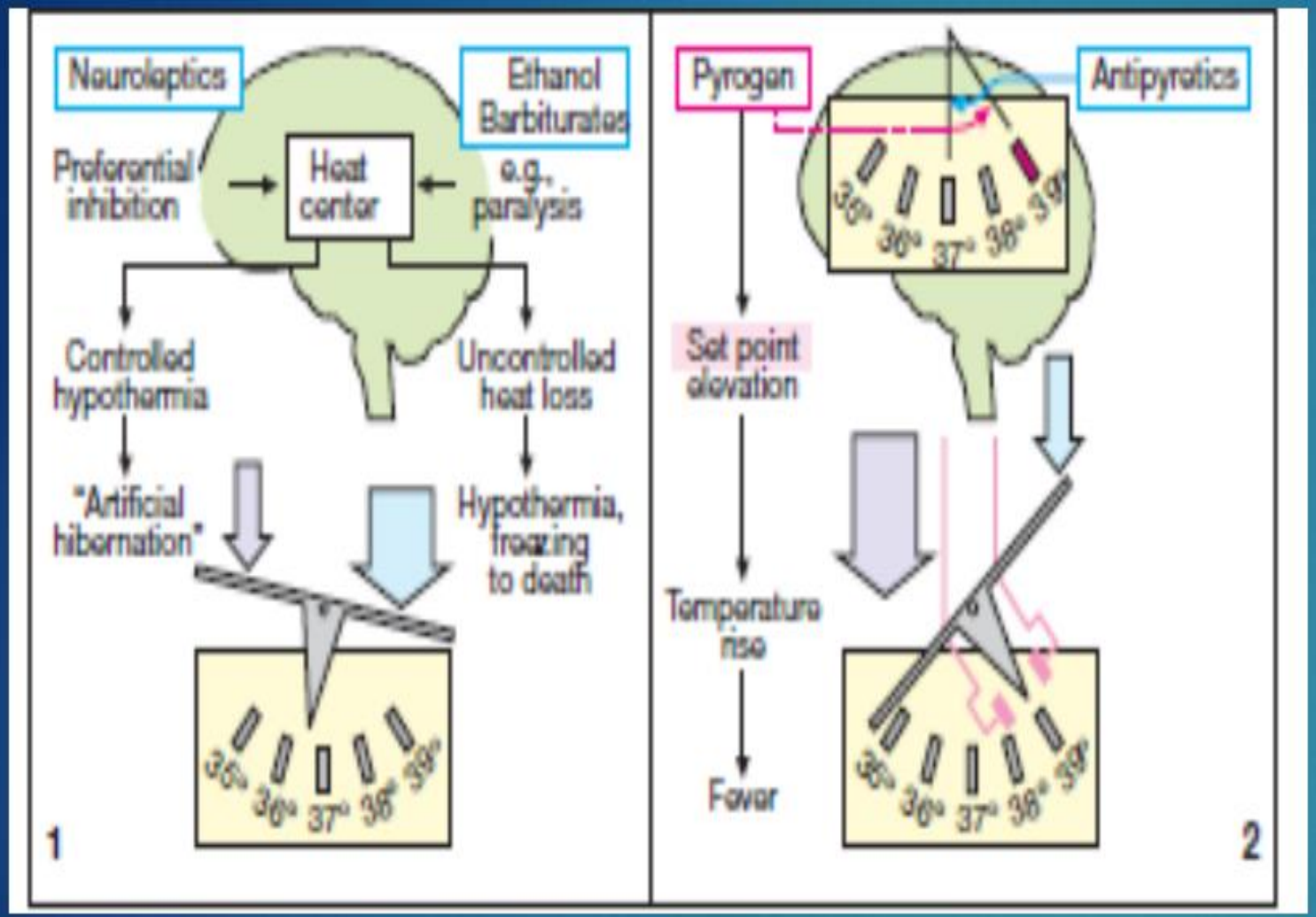
Obat antipiretik juga bersifat analgesic, maka sering disebut juga obat analgesic-antipiretik karena memiliki fungsi yang sama namun susunannya berbeda.

THERMOREGULASI



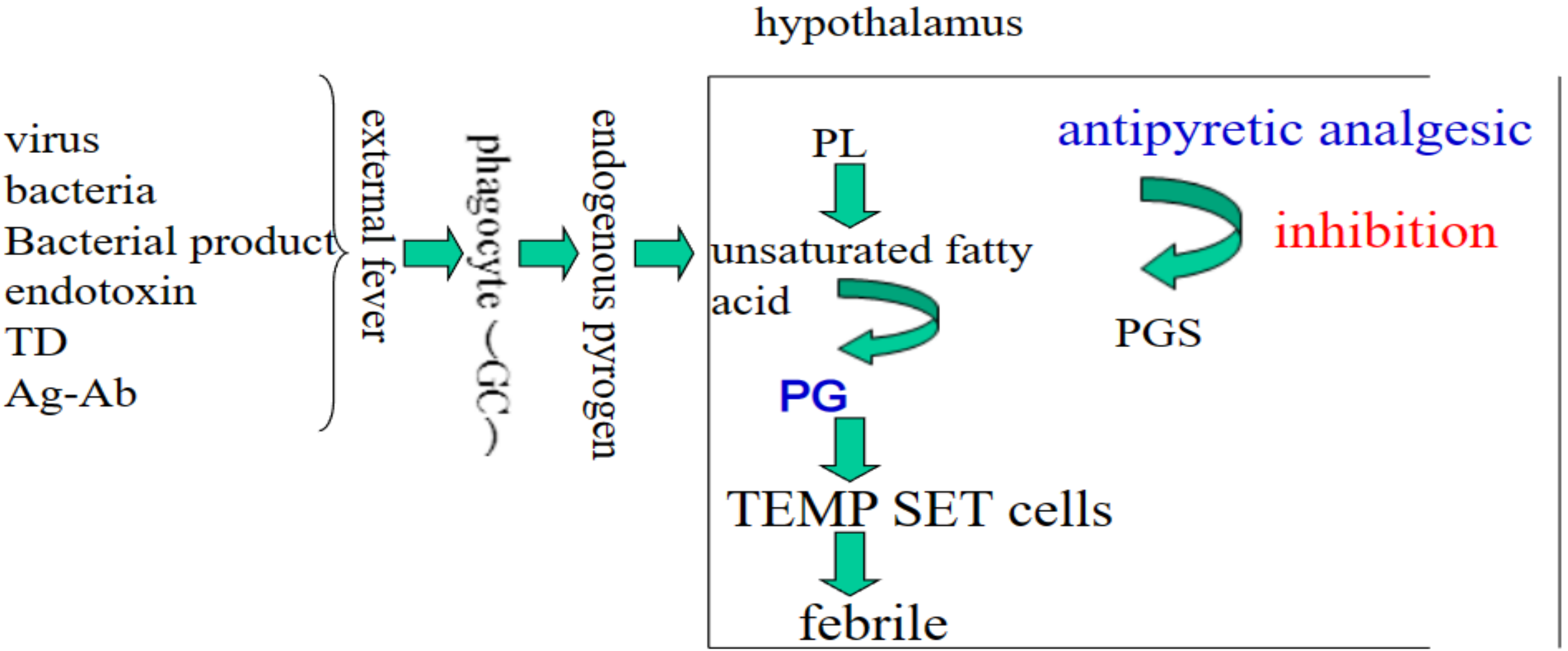
- Temperatur normal manusia 37°C ± 1°C
- In resting state, metabolic activity of vital organ contributes 60% (liver 25%; brain 20%; heart 8%; kidney 7%)total heat production.
- On exercise muscle can generate up to 90% heat production
- Set point temperature is programmed in the hypothalamic thermoregulatory center

Gangguan Thermoregulasi

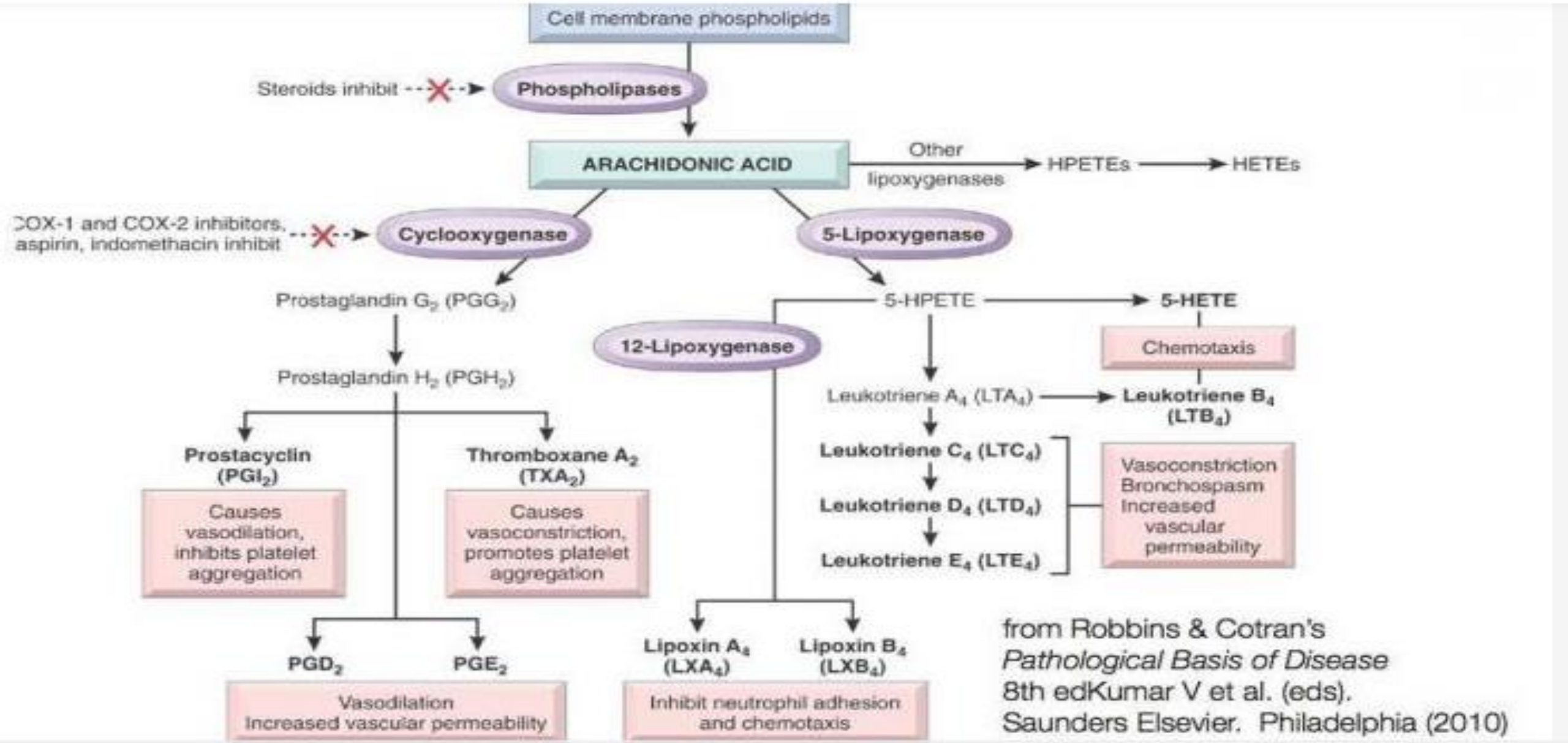


- High dose ethanol and barbiturate depress the termoregulatory center
- Pyrogen elevate the set poin of the hypothalamic temperature controller (through mediation PG or IL1)
- The body responds by restricting heat loss (cutaneous vasoconstriction → chills) and by elevating heat production (shivering), in order to adjust to the new set point **(fever).**

Mekanisme kerja obat analgesic-antipiretik



Anti-inflammation mechanism



from Robbins & Cotran's *Pathological Basis of Disease* 8th edKumar V et al. (eds). Saunders Elsevier. Philadelphia (2010)

Mekanisme kerja obat antipiretik, analgesic, NSAID's

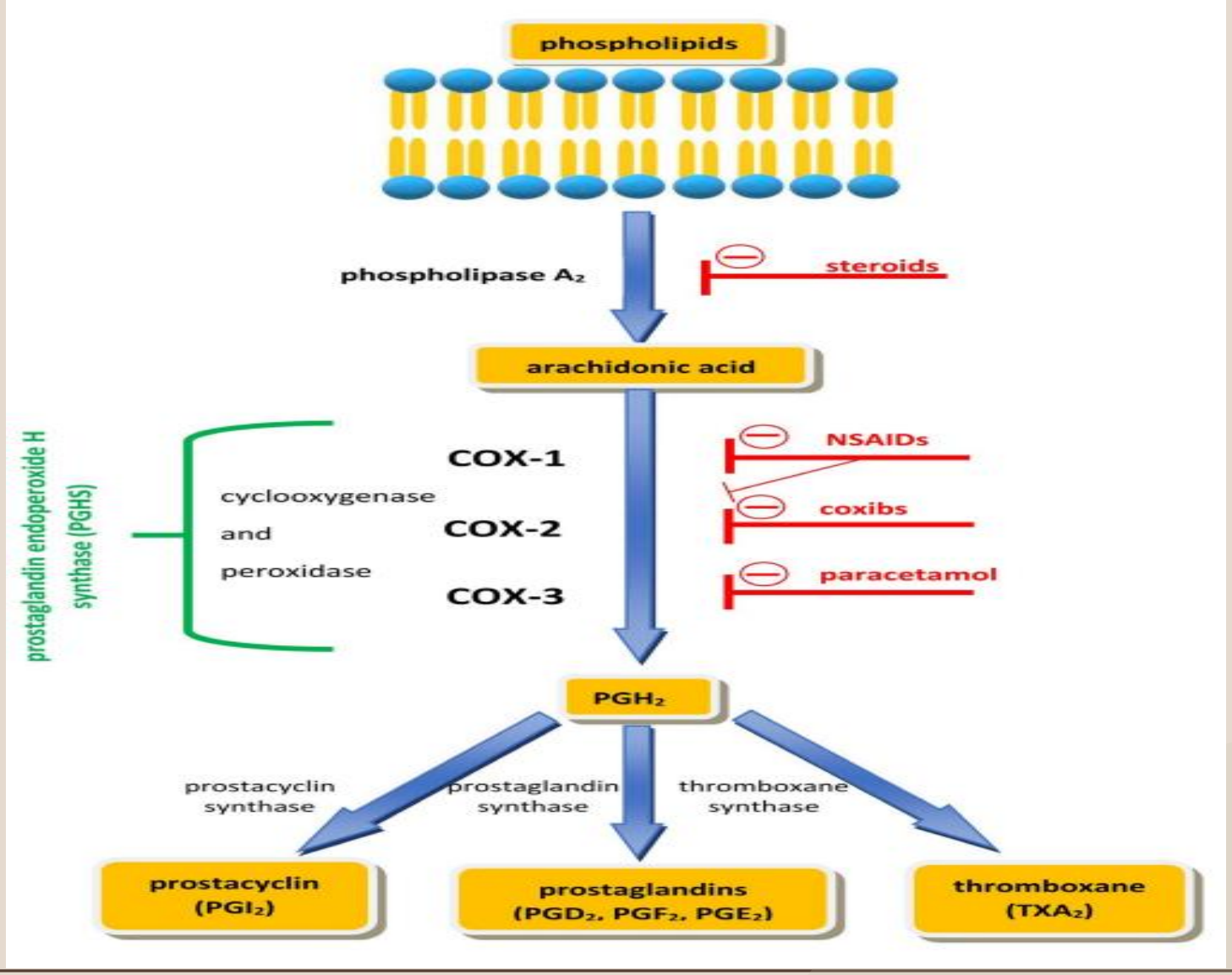


FIGURE 1 Simplified peripheral schematic diagram of arachidonic acid metabolism, showing that prostaglandin endoperoxide-H synthase (PGHS) consists of two enzymes: a clinically more important cyclooxygenase part and peroxidase. The conversion of AA involves first cyclization to unstable 15-hydroxyperoxide (PGG_2) by cyclooxygenase, and then the peroxidase (POX) activity reduces the generated PGG_2 to PGH_2. Prostaglandin H undergoes further transformation in tissues into different endogenous regulators: prostaglandins of the D (PGD_2), E (PGE_2), and F (PGF_2) series, prostacyclin (PGI_2), and thromboxane (TXA_2)

Przybyła et al. Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action . *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020;00:1–17. https://www.researchgate.net/publication/343506762_Paracetamol_-_An_old_drug_with_new_mechanisms_of_action

TABLE 1 Receptors of prostaglandins, prostacyclins, and thromboxanes and their proposed physiological effects, based on articles[189,190]:

Main products of the arachidonic acid (AA) conversion	Receptors	Function	Localization of activity
Prostacyclin (PGI_2)	IP	Arterial vasodilatation,[191] inhibition of platelet aggregation [192]	Cardiovascular system
		Bronchodilation [193]	Respiratory system
		Cytoprotection [194]	Gastrointestinal system
Prostaglandin E_2 (PGE_2)	EP_1, EP_3	Gastrointestinal tract smooth muscle contraction	Gastrointestinal system
	EP_2	Gastrointestinal tract smooth muscle relaxation [195,196]	
	EP_1	Cytoprotection,[197,198]	
	EP_3	↓ Gastric acid secretion [199]	
	EP_4	↑ Gastric acid secretion [200]	
	Female: EP_2, EP_4; Male: EP_1, EP_3	Regulation of blood pressure [201]	Cardiovascular system
	EP_2, EP_4	Vasodilatation [202,203]	
	EP_4	Neonatal adaptation of circulatory system [204]	
	EP_2	Bronchodilatation [205]	Respiratory system
	EP_3	Uterine contraction (when pregnant) [206,207] oxytocic action [208,209]	Female reproductive organs
	EP_2	Fertility [203,210]	Male reproductive organs
	EP_3	Regulation of neurotransmitters release [211,212] fever generation [213,214]	Nervous system
	EP_3, EP_1	Pain [215,216]	
	EP_2, EP_4	Renin release [217]	Renal system
	EP_1, EP_3	Inhibition of Na reabsorption in kidney [218]	
	EP_3,	Inhibition of vasopressin-stimulated water reabsorption [218]	
	EP_4	Regulation renal blood flow and glomerular filtration rate [218]	
	EP_2	Inhibition of T lymphocyte activation and proliferation [219–221]	Immune system
	EP_2,EP_4	Promotes differentiation of B-cell immunoglobulin [222]	
	EP_2, EP_4	Regulate antigen presenting cells functions [221]	
Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)	Not specified FP	Hyperalgesia,[223] pyrogenic [224]	Nervous system
		Uterine contraction, oxytocic action [225]	Female reproductive organs
		Fertility [226]	Male reproductive organs
		Bronchoconstriction [227]	Respiratory system
		Venous vasoconstriction [228]	Cardiovascular system
		↓ Intraocular pressure [229]	Eyes
Prostaglandin D_2 (PGD_2)	DP_1, DP_2	Platelet inhibition [230,231]	Cardiovascular system
	DP_1	Vasorelaxation [232]	
	TP	Bronchoconstriction, cough [233,234]	Respiratory system
	DP_1	Regulation of eosinophil activity [235]	Immune system
	DP_2	Chemoattraction,[235] leukocyte activation [236,237]	
	DP_1, DP_2	Activation of Th2 lymphocytes,[238,239] initiation and maintenance of allergic diseases [235,240]	
Thromboxane A_2 (TXA_2)	TP	Vasoconstriction, platelet activation,[241] thrombosis[242]	Cardiovascular system
		Bronchoconstriction [243]	Respiratory system

Note: AA, arachidonic acid; DP_1, prostanoid receptor 1; DP_2, prostanoid receptor 2; EP_1, prostaglandin E_2 receptor 1; EP_2, prostaglandin E_2 receptor 2; EP_3, prostaglandin E_2 receptor 3; EP_4, prostaglandin E_2 receptor 4; FP, prostaglandin F receptor; IP, prostaglandin I2 receptor; PGD_2, prostaglandin D2, $PGF_{2\alpha}$, prostaglandin F2α; PGI_2, prostacyclin; TP, thromboxane receptor; TXA_2, thromboxane A2.

BEDA MEKANISME KERJA ANALGESIC, ANTIPIRETIK, DAN ANTI-INFLAMASI

Analgesic	Antipyretic	Anti-Inflam.
• **Centrally** • inhibition of COX enzymes in CNS • **peripherally** • Anti-Inflammatory action	• **Centrally** inhibition of COX enzymes • **in CNS** • **inhibition of interleukin-1**	• **Peripherally** inhibition of COX enzymes • **Antioxidant effect**

CONTOH OBAT ANTIPIRETIK

A. PARASETAMOL

B. ASPIRIN

A. PARASETAMOL

- Sinonim : P – asetamidofenol; P – asetamino – fenol; P – asetilaminofenol; P-hidroksi asetanilida; **Asetaminofen.**
- Asetaminofen adalah derivat P-aminofenol / asetanilida / anilin.
- Asetaminofen → **metabolit fenasetin** dg efek analgetik & antipiretik yg sama dg senyawa induknya.
- Sebagai analgetik-antipiretik paling aman untuk swamedikasi / pengobatan sendiri.
- **Indikasi** : nyeri ringan – sedang (sakit kepala, gigi, perut, *dysmenorroe* / nyeri haid), dan demam (influenza & setelah vaksinasi).

Farmakodinamik parasetamol

- Mekanisme efek analgetik : menghambat biosintesis prostaglandin (PG) perifer secara lemah yg berperan sebagai mediator nyeri.

- Mekanisme efek antipiretik : menghambat biosintesis PG (yang dibentuk sbg reaksi terhadap zat pirogen dari infeksi bakteri) di dalam hipotalamus (sbg pusat pengatur suhu & termoregulasi), menyebabkan vasodilatasi perifer di kulit dengan bertambahnya pengeluaran kalor & keluar keringat yang banyak.

- Parasetamol tidak memiliki efek anti-inflamasi yang signifikan. Hal ini terjadi karena di hipotalamus rendah kadar peroksida (yang memicu terbentuknya PGE2 / PGF2 sebagai mediator peradangan), sedangkan lokasi inflamasi banyak peroksida yang dihasilkan leukosit sehingga efek anti-inflamasi parasetamol tidak ada dan tidak digunakan untuk anti-rematik

Farmakokinetik Parasetamol

- Absorpsi : cepat & sempurna melalui saluran cerna (p.o).
- Distribusi : secara luas, menembus plasenta, masuk ASI.
- Metabolisme : di hati oleh enzim mikrosomal hati.

  Parasetamol (80%) berkonjugasi dg asam glukuronat, sebagian kecil dg asam sulfat. Metabolit parasetamol dapat bersifat toksik pd keadaan overdosis.

  Fenasetin → hidroksilasi → metabolitnya menyebabkan "methemoglobinemia & hemolisis eritrosit". Antidot methemoglobin, injeksi i.v. reduktor biru toluidin (metilen blue) atau asam askorbat.
- Ekskresi : metabolit melalui ginjal.
- **Plasma t ½** = 1 – 4 jam.

Efek samping Parasetamol

- Reaksi hipersensitifitas & kelainan darah
- Pd penggunaan kronis 3 – 4 g sehari → kerusakan hati
- Dosis > 6 g → **necrosis hati reversibel.**

  Hepatotoksis ini disebabkan oleh metabolitnya yg pd dosis normal dapat ditangkal oleh glutathion (tripeptida dg – SH).
- Dosis > 10 g : persediaan glutathion habis → metabolitnya mengikatkan diri pada protein dg –SH di sel-sel hati → **nekrosis hepatik irreversibel.**
- Dosis 20 g → fatal.
- Gejala over dosis : mual, muntah, anoreksia
- Penanggulangan : bilas lambung, beri zat penawar (**asam amino N-asetilsistein, sisteamin, atau metionin**) CITO !

  (8 – 10 jam setelah intoksikasi)

- ♀ **hamil & laktasi :** aman menggunakan parasetamol

Interaksi

- Pd dosis tinggi : memperkuat efek antikoagulansia, pd dosis biasa tidak interaktif.
- Memperpanjang t ½ kloramfenikol
- Kombinasi dg obat AIDS (zidovudin) meningkatkan resiko neutropenia
- Parasetamol vs fenotiazin (antipsikotik) → hipothermia berat.
- Parasetamol vs alkohol (zat hepatotoksik lain) → efek hepatotoksik bertambah.

Kontraindikasi

- Hipersensitif terhadap parasetamol & defisiensi *Glukose-6-fosfat dehidrogenase*.
- Tidak boleh digunakan pada penderita dg gangguan fungsi hati

Peringatan & perhatian :

- Pemberian harus hati-hati pada penderita dg gangguan ginjal, gangguan fungsi hati, penggunaan jangka lama pada pasien anemia, penyalahgunaan alkohol kronis.
- Jangan melampaui dosis yg disarankan

Dosis & cara pemberian Parasetamol

1. Dewasa & anak > 12 th (PO) :

   325 – 1000 mg tiap 4 – 6 jam sesuai kebutuhan (tidak boleh lebih dari 4 gram / hari, atau 2,6 gram/hari kronis).
2. Anak 11 – 12 tahun (PO / Rektal) :

   480 mg tiap 4 – 6 jam sesuai kebutuhan.
3. Anak 9 – 11 tahun (PO / Rektal) :

   400 mg tiap 4 – 6 jam sesuai kebutuhan.
4. Anak 6 – 9 tahun (PO / Rektal) :

   320 mg tiap 4 – 6 jam sesuai kebutuhan.
5. Anak 4 – 6 tahun (PO / Rektal) :

   240 mg tiap 4 – 6 jam sesuai kebutuhan.
6. Anak 2 – 4 tahun (PO / Rektal) :

   160 mg tiap 4 – 6 jam sesuai kebutuhan

B. ASAM ASETIL SALISILAT (ASPIRIN)

- **Sinonim** : Asetosal, Aspirin, Aspilets, Ascardia, Naspro, Saridon, Inzana, dll
- Analgetik-antipiretik-antiinflamasi tertua di dunia (1899). Penggunaan sangat luas & golongan obat bebas.
- Sebagai prototipe, juga standar dalam menilai efek obat sejenis.
- Asam salisilat → iritatif → hanya untuk obat luar.
- Untuk sistemik → substitusi pd gugus hidroksil (-OH) → ester salisilat (mis. Asetosal).

- **Indikasi :**
  - Sebagai analgetik & anti-inflamasi & obat reuma (artritis reumatoid, osteoartritis).
  - Pengobatan nyeri ringan sampai sedang.
  - Penurun demam.
  - Profilaksis serangan iskemik transien (*transient ischemic attack* / TIA).
  - Profilaksis infark miokard.

Farmakodinamik aspirin

A. **Mekanisme kerja sbg analgetik-antipiretik-antiinflamasi (umum)** : aspirin menghambat biosintesis enzim siklooksigenase menjadi endoperoksida, shg menurunkan atau bahkan menghambat sintesis prostaglandin (PG), tromboxan A2 (TX-A2), tetapi tidak menurunkan leukotrien.

B. **Mekanisme Efek Analgetik :**

aspirin menghambat PG secara perifer dan juga menekan rangsang nyeri di level sub-korteks; efektif untuk meredakan nyeri ringan – sedang (nyeri otot, pembuluh darah, gigi, post persalinan, artritis).

C. Mekanisme Efek Antipiretik :

Demam yg menyertai infeksi peradangan akibat 2 hal yaitu :

1). Pembentukan PG di dalam SSP sbg respon terhadap bakteri pirogen.

2). Efek interleukin-1 (IL-1) di hipotalamus; IL-1 dihasilkan makrofag untuk aktivasi limfosit & dilepaskan selama peradangan.

Aspirin menghambat keduanya sehingga dapat mengatur kembali termoregulator di hipotalamus, sehingga terjadi pelepasan panas secara vasodilatasi & disertai pembentukan banyak keringat.

D. Mekanisme Efek Antiinflamasi :

akibat gagalnya produksi PGE2 / PGF2 sebagai mediator radang.

Lanjutan...

E. Mekanisme Efek Antitrombotis :

Aspirin memblokir *iso-enzim cyclooxygenase* (COX-1) secara sementara (seumur hidupnya trombosit) shg sintesa tromboxan A-2 (TX A-2) tidak terjadi. TX A-2 bersifat trombotis dan vasokonstriktif. Dengan demikian aspirin menghambat agregasi trombosit shg banyak digunakan sebagai alternatif pd antikoagulansia untuk obat pencegah serangan infark miokard dan TIA (*Transient Ischemic Attact*=stroke ringan)

Farmakokinetik aspirin

1. **Absorpsi** : sempurna dari usus halus bagian atas; karena bersifat asam, absorpsi juga terjadi di lambung; mengalami FPE & hidrolisa selama absorpsi shg BA menurun.
2. **Distribusi** : cepat & luas, menembus plasenta & masuk ASI.
3. **Metabolisme** : oleh hati.
4. **Ekskresi** : metabolit inaktif melalui ginjal.
5. **Waktu paruh** : 2 – 3 jam (dosis 1 – 3 gram/hari).

Efek samping aspirin

1. **Iritasi mukosa lambung** bahkan perdarahan GI, karena asetosal bersifat asam → dikurangi melalui kombinasi dg antasidum (MgO, AlOH3, CaCO3)/garam kalsiumnya (carbasalat, ascal).
2. Pada dosis besar menghilangkan efek pelindung dari prostasiklin (PGI2) terhadap mukosa lambung (sintesa PGI2 dihambat oleh blokade siklo-oxigenase), shg terjadi dispepsia, *heart burn*, mual, muntah, anoreksia, nyeri perut.
3. Anemia hemolitis.
4. Tinitus(=telinga berdenging), kehilangan pendengaran.
5. Pada **pasien asma** (meskipun dosis kecil) dapat terjadi **efek serius**, yaitu kejang bronchi hebat yg memicu serangan asma.
6. Reaksi alergi kulit bahkan anafilaksis.

Lanjutan ...

7. Sindrom Rye pd anak-anak kecil penderita cacar air / flu / selesma → hindari pemberian aspirin, parasetamol > aman!

   Ciri sindrom Rye : muntah hebat, termangu-mangu, gangguan pernafasan, konvulsi, koma.

NOTE :

- ♀ **hamil tidak dianjurkan menggunakan asetosal** (dosis tinggi), terutama pd triwulan terakhir & sebelum persalinan → lama persalinan & kehamilan diperpanjang, peningkatan perdarahan.
- Laktasi → asetosal masuk ASI, dapat digunakan tapi insidentil.

Interaksi Obat

1. Aspirin meningkatkan kerja antikoagulan oral, heparin, atau zat trombolitis.
2. Aspirin menaikkan efek penisilin, fenitoin, metotreksat, asam valproat, antidiabetik oral, & sulfonamid.
3. Aspirin menurunkan efek probenesid ,sulfinpirazon, diuretik, dan antihipertensi.
4. Kadar salisilat serum diturunkan oleh glukokortikoid.
5. Antasida (alkalinisasi urin) dosis besar, menaikkan ekskresi serta menurunkan konsentrasi salisilat serum.
6. Asidifikasi urin (mis. Mengkonsumsi makanan yg mengasamkan urin : keju, telur, ikan, biji-bijian, daging, unggas) dapat memperbesar absorpsi & konsentrasi salisilat dalam serum.
7. Aspirin vs NSAIDs / alkohol, meningkatkan risiko iritasi GI.
8. Aspirin vs vankomisin, menaikkan risiko ototoksisitas.

Kontraindikasi & Perhatian

1. Hipersensitivitas terhadap aspirin dan derivatnya.
2. Dapat terjadi alergi silang dg gol.NSAIDs lainnya.
3. Penderita tukak lambung, hemofilia, trombositopenia, dan Penderita yg pernah/sering mengalami perdarahan di bawah kulit.
4. Penderita asma & alergi.
5. Penderita yg mendapat terapi antikoagulan.
6. Gunakan hati-hati pada pasien riwayat perdarahan GI atau penyakit ulkus, penyakit hati & ginjal berat.
7. Satu minggu sebelum pencabutan gigi (geraham bungsu) → penggunaan asetosal dihentikan karena efek antitrombotis → meningkatkan resiko perdarahan.

Dosis & cara pemberian obat Aspirin

- Analgetik & antipiretik

1. Dewasa (PO, Rektal) :
   325 – 1000 mg tiap 4 – 6 jam sesuai kebutuhan (tidak lebih dari 4 gram/hari).
2. Anak 2 – 11 tahun (PO, rektal) :
   60 – 80 mg/kg/hari dalam 4 – 6 dosis terbagi.

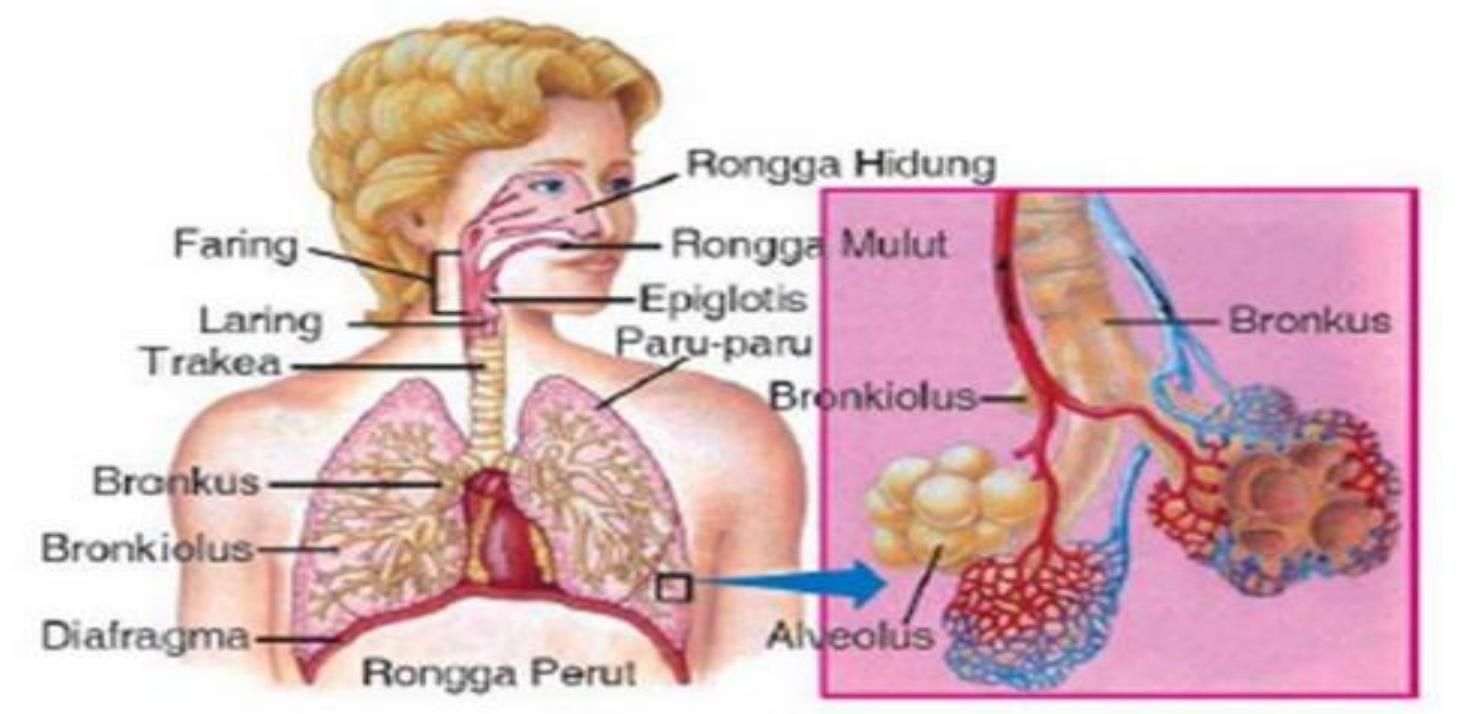
- Antiinflamasi

1. Dewasa (PO) : 2,6 – 6,2 gram/hari dalam dosis terbagi.
2. Anak-anak (PO) : 60 – 110 mg/kg/hari dalam dosis terbagi.

- Pencegahan TIA
  Dewasa (PO) : 1,3 gram/hari dalam 2 – 4 dosis terbagi.

- Pencegahan infark miokard
  Dewasa (PO) : 300 – 325 mg/hari.

OBAT SISTEM RESPIRASI



ANTITUSIF

- Antitussives are drugs that suppress the cough reflex
- Persistent coughing can be exhausting and can cause muscle strain and further irritation of the respiratory tract.
- Sediaan :
  - traditional antitussive :
    - Gol. Narkotika(Opioid) : codeine (generic only), hydrocodone (*Hycodan),*
    - *Gol.Non-Narkotika (Non-opioid) : dextromethorphan, Noskapin, difenhidramin*
  - New drug : Benzonatate (*Tessalon) acts as a local anesthetic* on the respiratory passages, lungs, and pleurae, blocking the effectiveness of the stretch receptors that stimulate a cough reflex

Farmakokinetik

- Codeine, hydrocodone, and dextromethorphan are rapidly absorbed, metabolized in the liver, and excreted in urine.
- They cross the placenta and enter breast milk.

Kontraindikasi

- Antitussives are contraindicated in patients who need to cough to maintain the airways (e.g., postoperative patients and those who have undergone abdominal or thoracic surgery) *to avoid respiratory distress.*
- *Careful* use is recommended for patients with asthma and emphysema *because cough suppression in these patients could lead to an accumulation of secretions and a loss of respiratory reserve.*
- *Caution should also be used in patients* who are hypersensitive to or have a history of addiction to narcotics (codeine, hydrocodone). *Codeine is a narcotic and has addiction potential.*

Efek Samping

- Traditional antitussives have a drying effect on the mucous membranes and can increase the viscosity of respiratory tract secretions.
- Because they affect centers in the brain, these antitussives are associated with CNS adverse effects, including drowsiness and sedation.
- Their drying effect can lead to nausea, constipation, and complaints of dry mouth .
- The locally acting antitussives are associated with gastrointestinal (GI) upset, headache, feelings of congestion, and sometimes dizziness.

Interaksi Obat

- Dextromethorphan should not be used with monoamine oxidase (MAO) inhibitors; hypotension, fever, nausea, myoclonic jerks, and coma could occur

EXPECTORANTS

- **Expectorants increase productive cough to** clear the airways. They liquefy lower respiratory tract secretions, reducing the viscosity of these secretions and making it easier for the patient to cough them up.
- Sediaan : guaifenesin (*Mucinex and others).*

Kerja Obat dan Indikasi

- Guaifenesin enhances the output of respiratory tract fluids by **reducing the adhesiveness and surface tension** of these fluids, allowing easier movement of the less viscous secretions. The result of this thinning of secretions is a more productive cough and thus decreased frequency of coughing.

MUCOLYTICS

- Mucolytics increase or liquefy respiratory secretions to aid the clearing of the airways in high-risk respiratory patients who are coughing up thick, tenacious secretions.
- Patients may be suffering from conditions such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cystic fibrosis, pneumonia, or tuberculosis. Mucolytics include acetylcysteine (*Mucomyst and others) and dornase*alfa (*Pulmozyme).*
- Gol. Obat Mucolytic *:*
  - *Bromhexin*
  - *Ambroxol*
  - *N-acetyl cystein*

Efek samping

- The most common adverse effects associated with expectorants are GI symptoms (e.g., nausea, vomiting, anorexia).
- Some patients experience headache, dizziness, or both; occasionally, a mild rash develops.

Kerja Obat dan Indikasi

- Acetylcysteine is used orally to protect liver cells from being damaged during episodes of acetaminophen toxicity because it normalizes hepatic glutathione levels and binds with a reactive hepatotoxic metabolite of acetaminophen.

- Acetylcysteine affects the mucoproteins in the respiratory secretions by splitting apart disulfide bonds that are responsible for holding the mucus material together. The result is a decrease in the tenacity and viscosity of the secretions.
- Dornase alfa is a mucolytic prepared by recombinant DNA techniques that selectively break down respiratory tract mucus by separating extracellular DNA from proteins. It is used in cystic fi brosis, which is characterized by thick, tenacious mucous production.

Farmakokinetik

- The medication may be administered by nebulization or by direct instillation into the trachea via an endotracheal tube or tracheostomy.
- Acetylcysteine is metabolized in the liver and excreted somewhat in urine. It is not known whether it crosses the placenta or enters breast milk.
- Dornase alfa has a long duration of action, and its fate in the body is not known.

Lanjutan...

Kontraindikasi dan Kehati-hatian

- Hati-hati penggunaannya pada kasus bronkospasme akut, ulkus peptikum, dan varises esopagus karena peningkatan sekresi dapat memperberat penyakit.
- Belum ada data tentang penggunaan obat pada ibu hamil danmenyusui.

Adverse Effects

- Adverse effects most commonly associated with mucolytic drugs include GI upset, stomatitis, rhinorrhea, bronchospasm, and occasionally a rash.

Summary

Obat antipiretik juga dapat sebagai obat analgesic

Obat Sistem respirasi dapat dikelompokkan menjadi 3 :

- Antitusif
- Expectorant
- Mukolitik

Thank you

SELAMAT BELAJAR