



www.esaunggul.ac.id

Smart, Creative and Entrepreneurial

OBAT OTONOM: ADRENERGIK- ANTIADRENERGIK

Dr. Aprilita Rina Yanti Eff., M.Biomed., Apt
Prodi Farmasi
FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

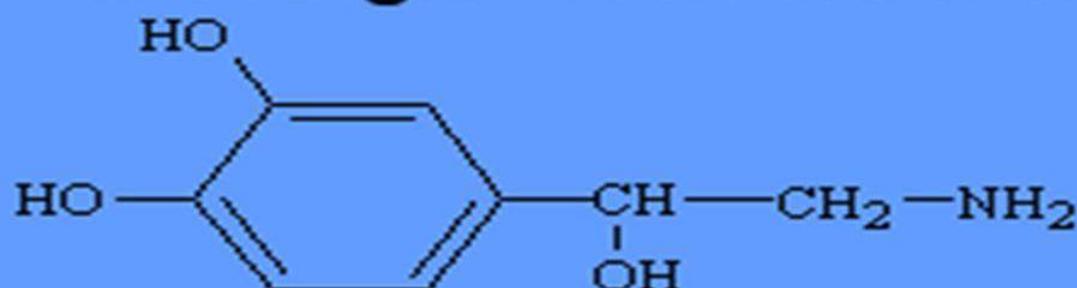
Sistem saraf

- Bag. Motor / eferen pada sistem saraf tdd atas 2 sub bagian : otonom & somatik
- SSO:
 - sifatnya independen (aktivitas tdk dipengaruhi kesadaran)
 - Terutama berkaitan dg fungsi fisiologis : curah jantung, aliran darah ke berbagai organ & sistem pencernaan

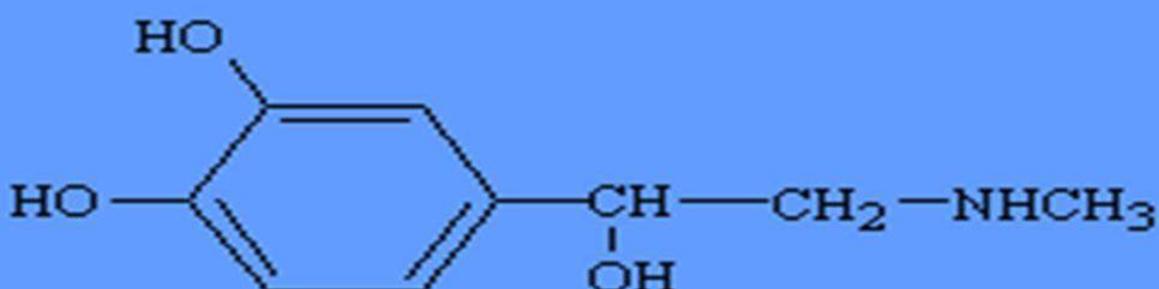
ADRENERGIK

- Efek yang ditimbulkan mirip perangsangan saraf adrenergik / neurotransmitter NE dan efinefrin
- Disebut juga simpatomimetik → kurang tepat

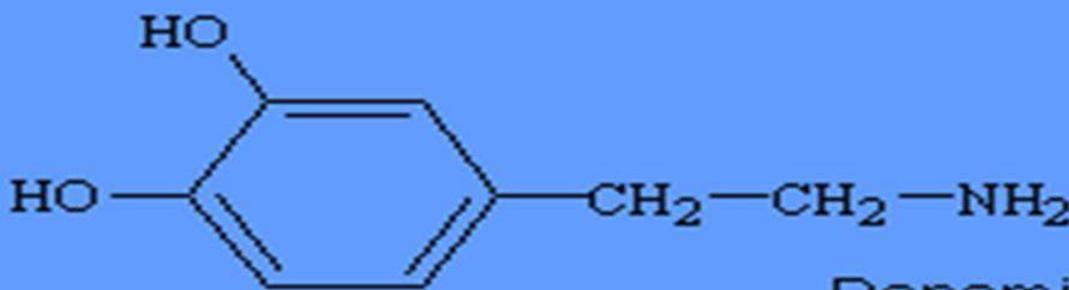
Adrenergic Neurotransmitters



Norepinephrine

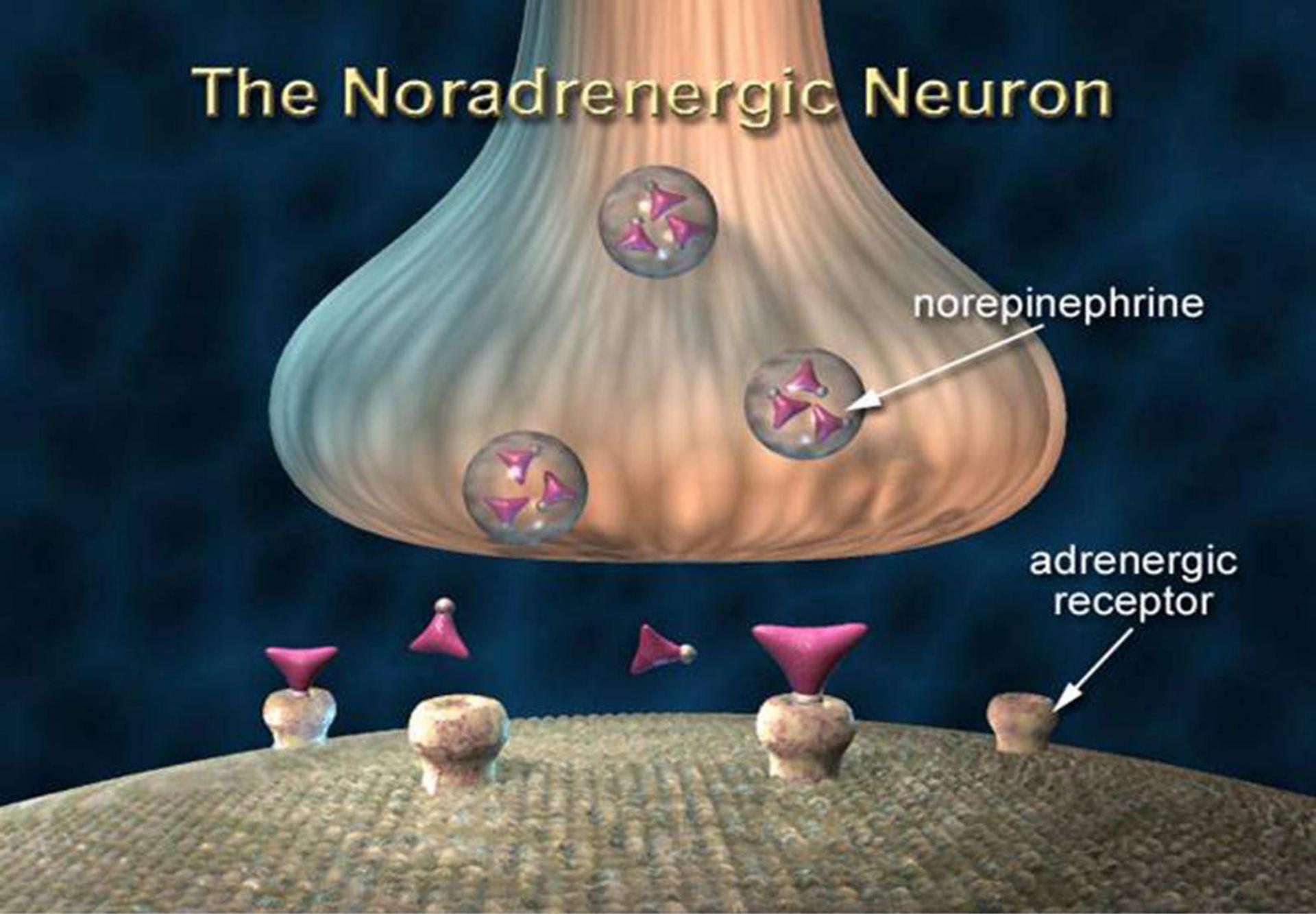


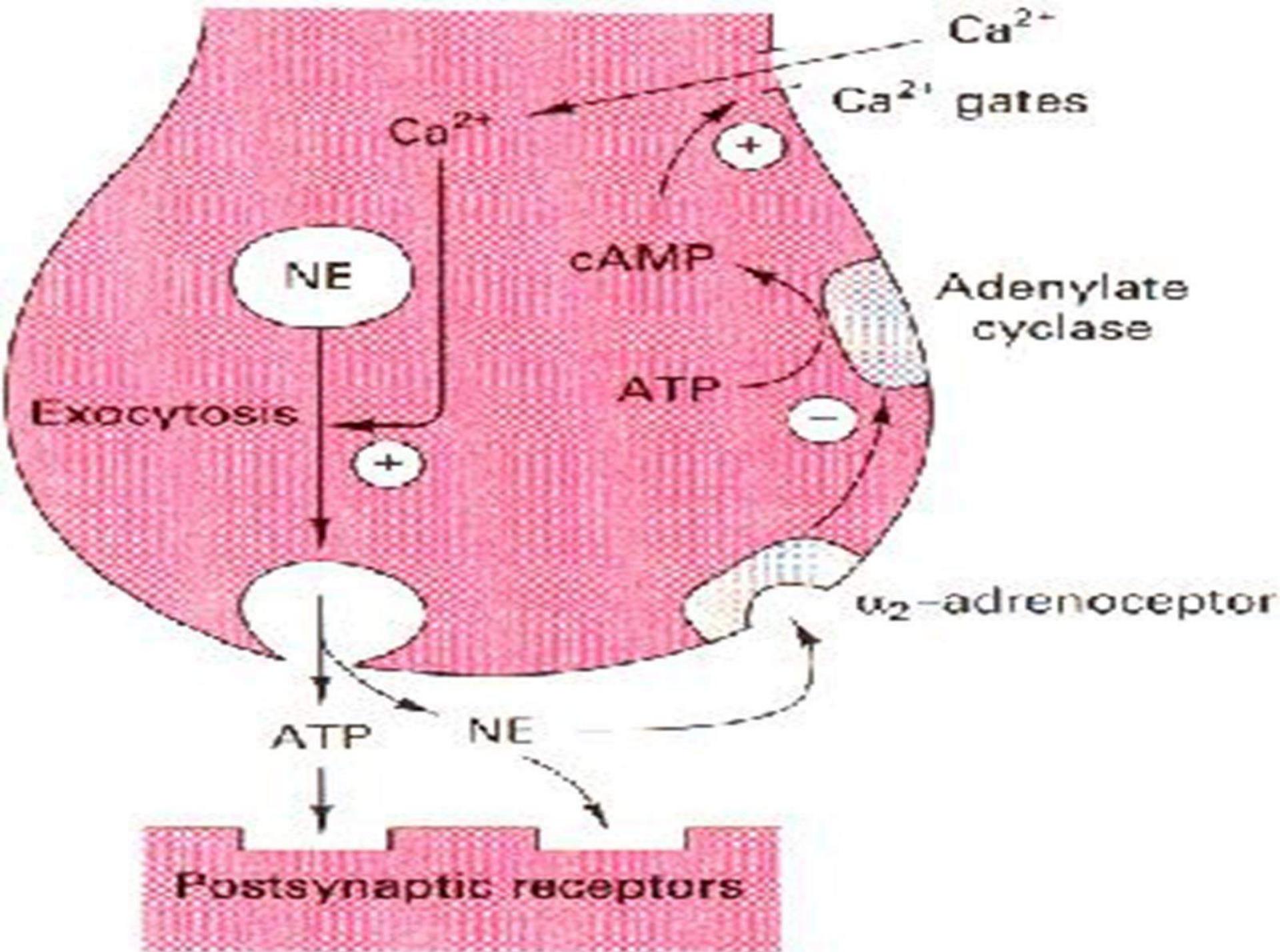
Epinephrine



Dopamine

The Noradrenergic Neuron





JENIS KERJA

1. Perangsangan perifer thdp otot polos pemb darah kulit & mukosa dan terhadap kelenjar liur dan keringat
2. Penghambatan perifer thdp otot polos usus , bronkus dan pemb darah otot rangka
3. Perangsangan jantung → pe ↑ denyut jantung & kekuatan kontraksi
4. Perangsangan SSP ; perangsangan pernafasan, aktivitas psikomotor, pe ↑ kewaspadaan dan pe (-) an nafsu makan

JENIS KERJA

5. efek metabolic : pe \uparrow glikogenolisis di hati dan otot, lipolisis dan penglepasan asam lemak bebas dari jaringan lemak
6. Efek endokrin : mempengaruhi sekresi insulin , hormon hipofisis dan rennin
7. Efek prasinaptik : hambatan atau pe \uparrow penglepasan NE dan Ach

Efek diperantarai oleh reseptor : α dan β

PENGGOLONGAN OBAT

1. Obat adrenergik kerja langsung : langsung bekerja pada reseptor adrenergik atau membran sel efektor, missal NE dan efinefrin
2. Kerja tidak langsung : menimbulkan efek adrenergik melalui penglepasan NE yang tersimpan di ujung saraf adrenergik

Kerja tidak langsung :

- melalui pemindahan katekolamin yg disimpan dari ujung saraf adrenergik, mis : amfetamin dan tiramin
- Penghambatan katekolamin yg sudah dikeluarkan : cocaine dan Anti depresan trisiklik (ADTs)

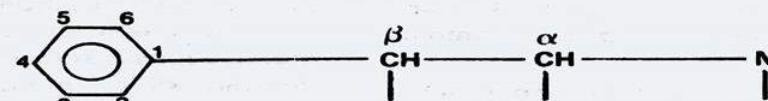
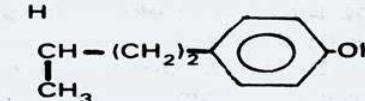
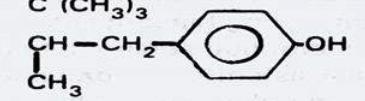
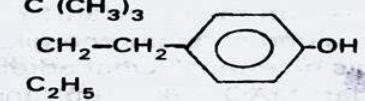
Tabel : Tipe dan subtipe adrenoreseptor

| Reseptor | agonis | antagonis |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Tipe alfa 1 | | |
| Alfa 1A | fenilefrin, metoksamin | prazosin, corinantine, Kloretiklonidin WB 101 |
| Alfa 1B | | |
| Alfa 1D | | |
| Tipe alfa 2 | | |
| Alfa 2A | Klonidin, BHT920 Oksimetazolin | Rauwolscine Yohimbin |
| Alfa 2B | | Prazosin |
| Alfa 2C | | Prazosin |
| Tipe Beta | Isopreterenol | Propranolol |
| Beta 1 | Dobutamin | Betaxolol |
| Beta 2 | procaterol, terbutalin | Butoxamin |
| Beta 3 | BRL37344 | |
| Tipe Dopamin | Dopamin | |
| D1 | Fenoldopam | |
| D2 | Bromokriptin | |
| D3 | Quinpirol | |
| D4 | | Klozapin |
| D5 | | |

KIMIA

Struktur dasar : beta feniletilamin, yg tdd intiaromatis (cincin benzen) dan bagian alifatis berupa etilamin → gol. Katekoamin dan non katekolamin

Tabel 5-1. STUKTUR KIMIA OBAT-OBAT ADRENERGIK

| |  | | | |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Feniletilamin | | H | H | H |
| Tiramin | 4-OH | H | H | H |
| Epinefrin (Adrenalin) | 3-OH, 4-OH | OH | H | CH ₃ |
| Norepinefrin (Noradrenalin) | 3-OH, 4-OH | OH | H | H |
| Etilnorepinefrin | 3-OH, 4-OH | OH | CH ₂ CH ₃ | H |
| Isoproterenol (Isoprenalin) | 3-OH, 4-OH | OH | H | CH(CH ₃) ₂ |
| Isoetarin | 3-OH, 4-OH | OH | CH ₂ CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ |
| Dopamin | 3-OH, 4-OH | H | H | H |
| Dobutamin | 3-OH, 4-OH | H | H |  |
| Amfetamin | | H | CH ₃ | H |
| Metamfetamin | | H | CH ₃ | CH ₃ |
| Efedrin | | OH | CH ₃ | CH ₃ |
| Fenilpropanolamin | | OH | CH ₃ | H |
| Mefentermin | | H | C(CH ₃) ₂ | CH ₃ |
| Hidroksiamfetamin | 4-OH | H | CH ₃ | H |
| Metaraminol | 3-OH | OH | CH ₃ | H |
| Fenilefrin | 3-OH | OH | H | CH ₃ |
| Metoksamin | 2-OCH ₃ , 5-OCH ₃ | OH | CH ₃ | H |
| Metaproterenol (Orsiprenalin) | 3-OH, 5-OH | OH | H | CH(CH ₃) ₂ |
| Terbutalin | 3-OH, 5-OH | OH | H | C(CH ₃) ₃ |
| Fenoterol | 3-OH, 5-OH | OH | H |  |
| Salbutamol (Albuterol) | 3-CH ₂ OH, 4-OH | OH | H | C(CH ₃) ₃ |
| Ritodrin | 4-OH | OH | CH ₃ |  |
| Fenfluramin | 3-CF ₃ | H | CH ₃ | C ₂ H ₅ |

KATEKOLAMIN

- Substitusi gugus OH pada C 3 dan C 4 dari cincin benzen
- Substitusi gugus OH pada cincin benzen atau C beta :
 - Mengurangi kelarutan dalam lemak
 - Memberi aktivitas untuk bekerja langsung pada reseptor adrenergik
 - Sukar masuk SSP → efek sentral lemah
 - Tidak efektif pada pemberian oral , masa kerja singkat krn merupakan substrat utk enzim COMT yg trdpt pd dinding usus dan hati

NON KATEKOLAMIN

- Tidak ada atau hanya 1 substitusi OH pada cincin benzen atau OH pada posisi 3 dan 5
- Bukan substrat enzim COMT → efektif diberikan peroral dan masa kerja obat >> panjang, misal : efedrin, terbutalin

Tabel 9-1. Berbagai Tipe dan Subtipe Adrenoseptor

| Reseptor | Agonis | Antagonis | Efek | Gen dalam kromosom |
|------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------|
| Tipe Alfa₁ | Phenylephrine, methoxamine | Prazosin, corynanthine WB101, prazosin CEC (ireversibel) | ↑ IP ₃ , DAG lazim untuk semua | C5 |
| Alfa _{1A} | | WB4101 | | C8 |
| Alfa _{1B} | | | | C20 |
| Tipe Alfa₂ | Clonidine, BHT920 oxymetazoline | Rauwolscine yohimbine | ↓ cAMP lazim untuk semua | C10 |
| Alfa _{2A} | | | ↓ cAMP; "≤kanal K ⁺ ; ↓ kanal Ca ²⁺ | |
| Alfa _{2B} Alfa _{2C} | | Prazosin | ↓ cAMP; ↓ kanal Ca ²⁺ | C2 |
| | | Prazosin | ↓ cAMP | C4 |
| Tipe Beta | Isoproterenol | Propranolol | ↑ cAMP lazim untuk semua | |
| Beta ₁ | Dobutamine | Betaxolol | ↑ cAMP | C10 |
| Beta ₂ | Procaterol, terbutaline | Butoxamine | ↑ cAMP | C5 |
| Beta ₃ | BRL37344 | | ↑ cAMP | C8 |
| Tipe Dopamine | | | | |
| D ₁ | Fenoldopam | | ↑ cAMP | C5 |
| D ₂ | Bromocriptine | | ↑ cAMP; ≤" kanal K ⁺ ; ↑ kanal Ca ²⁺ | C11 |
| D ₃ | Quinpirol | AJ76 | ↑ cAMP; ≤" kanal K ⁺ ; ↑ ≤kanal Ca ²⁺ | C3 |
| D ₄ | | Clozapine | ↑ cAMP | C11 |
| D ₅ | | | ↑ cAMP | C4 |

Kunci:

BRL37344 = Sodium-4-(2-[2-hydroxy-(3-chlorophenyl)ethylamino]propyl)phenoxyacetate

BHT920 = 6-Allyl-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo-[4,5-d]-azepine

CEC = Chloroethylclonidine

DAG = Diacylglycerol

 IP₃ = Inositol trisphosphate

WB4101 = N-[2-(2,6-dimethoxyphenoxy)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-methanamine

Tabel 9-2. Selektivitas Relatif dari Agonis Adrenoseptor

| | Afinitas Relatif Reseptor |
|----------------------------------------|------------------------------------|
| Agonis alfa | |
| <i>Phenylephrine, methoaxamine</i> | $\alpha_1 > \alpha_2 >>> \beta$ |
| <i>Clonidine, methylnorepinephrine</i> | $\alpha_2 > \alpha_1 >>> \beta$ |
| Agonis gabungan alfa dan beta | |
| <i>Norepinephrine</i> | $\alpha_1 = \alpha_2 ; >> \beta_2$ |
| <i>Epineprine</i> | $\alpha_1 = \alpha_2 ; = \beta_2$ |
| Agonis beta | |
| <i>Debutamine¹</i> | $\beta_1 > \beta_2 >>> \alpha$ |
| <i>Isoproterenol</i> | $\beta_1 = \beta_2 >>> \alpha$ |
| <i>Terbutaline, metaproterenol</i> | $\beta_2 > \beta_1 >>> \alpha$ |
| <i>albuterol, ritodrine</i> | |
| Agonis dopamine | |
| <i>Dopamine</i> | $D_1 = D_2 >> \beta >> \alpha$ |
| <i>Fenoldopan</i> | $D_1 >> D_2$ |

EFINEFRIN

Farmakodinamik

1. Kardiovaskular :

- Aktivasi reseptor alfa → konstriksi pemb darah kulit, mukosa & ginjal
- Aktivasi reseptor beta → dilatasi pemb darah otot rangka
- Dosis ↑ : bekerja langsung pada reseptor alfa dan beta

EFINEFRIN

Farmakodinamik

1. Kardiovaskular :

- Arteri koroner : pe ↑ aliran darah koroner
- Jantung : aktivasi reseptor beta 1 di miokardium sel pacu jantung & jaringan konduksi → inotropik dan kronotropik positif
- Tekanan darah : pe ↑ TD akibat perangsangan jantung dan konstriksi arteriol kulit , mukosa ginjal dan vena

2. Otot polos

Saluran cerna

- melalui reseptor alfa 1 dan beta 2 → relaksasi otot polos saluran cerna
- Melalui reseptor alfa 2 → hambatan pelepasan asetilkolin
- Melalui reseptor alfa 1 → konstriksi pada sfingter pylorus dan ilosekal

2. Otot polos

Uterus

- Otot polos uterus memiliki reseptor beta 2 dan alfa 1
- Respon : tgt pada fase kehamilan.
Melalui reseptor beta 2 → menghambat kontraksi uterus

2. Otot polos kandung kemih

- melalui reseptor beta 2 → relaksasi otot destrusor
- melalui reseptor alfa 1 → kontraksi otot trigon & sfingter

2. Otot polos Pernafasan

- melalui reseptor beta 2 → relaksasi bronkus & menghambat pelepasan mediator inflamasi
- Melalui reseptor alfa 1 → mengurangi sekresi bronkus

3. Proses metabolismik

- Melalui reseptor beta 2 → glikogenolisis di hati & otot rangka, menstimulasi sekresi insulin
- Melalui reseptor alfa 2 → menghambat sekresi insulin
- Mata : midriasis

Farmakokinetik

- Absorpsi : oral dirusak oleh MAO dan COMT , SK absorpsi lambat
- Biotransformasi : degradasi oleh COMT dan MAO

Intoksikasi, ES dan KI

- Perasaan takut, khawatir , gelisah dan tegang
- Aritmia ventrikel
- Kontraindikasi pada penderita yg mendapat alfa bloker non selektif

Penggunaan

- bronkokonstriksi
- mengatasi reaksi hipersensitivitas
- memperpanjang masa kerja anestesi local

ADRENERGIK LAIN

1. Norepinefrin/noradrenalin

- Bekerja terutama pada reseptor alfa, tapi efek lebih lemah disbanding epinefrin
- Efek beta 1 pada jantung sebanding dengan epinefrin

2. Isopreterenol

- Kerja paling kuat pada semua reseptor beta & hampir tidak bekerja pada reseptor alfa

3. Dopamin

- Prekusor NE
- Bekerja langsung pada reseptor dopaminergik & melepaskan NE endogen
- Kadar rendah → bekerja langsung pada reseptor dopaminergik D1 pembuluh darah terutama ginjal , mesenterium dan pemb darah koroner

4. Dobutamin

- Efek inotropik >>> daripada kronotropik dibandingkan isoproterenol → karena vaso konstriksi melalui reseptor alfa 1 diimbangi oleh vasodilatasi melalui reseptor beta 2.

5. Amfetamin

- Paling kuat dalam merangsang SSP
- Mempunyai kerja perifer pada reseptor alfa dan beta melalui penglepasan NE endogen
- Merangsang pusat nafas pada medulla oblongata
- Efek psikis → pe \uparrow kewaspadaan , hilangnya rasa ngantuk, berkurangnya rasa lelah, perbaikan mood, pe \uparrow konsentrasi dan euphoria
- Efek anoreksia

6. Efedrin

- Efek farmakodimik mirip efinefrin, perbedaannya dengan efinefrin :
 - Efedrin efektif pada pemberian peroral
 - Masa kerja lebih panjang
- Efek sentral lebih kuat
- Perlu dosis lebih besar dr pd efinefrin
- Bekerja pada reseptor alfa, beta1 dan beta 2

7. Metoksamin

- Agonis reseptor alfa 1 murni, kerja langsung
- Tidak mempengaruhi R beta 1 dan beta 2 dan tdk punya efek sentral
- Digunakan utk pengobatan hipertensi

8. Fenilefrin

- Agonis selektif R alfa 1
- Sebagai dekongestan nasal dan midriatikum

AGONIS SELEKTIF RESEPTOR BETA 2

BETA 2 AGONIS

- metapreterenol
- fenoterol
- salbutamol
- Ritordrin
- Terbutalin
- pirbuterol

- Dosis kecil bekerja pada reseptor beta 2 lebih kuat dr pd R beta 1, dosis di ↑ selektivitas hilang
- Melalui R beta 2 → relaksasi otot polos , bronkus dan pembuluh darah otot rangka

AGONIS SELEKTIF RESEPTOR ALFA 2/ ALFA 2 AGONIS

1. Klonidin

- Efek anti hipertensi akibat perangsangan reseptor alfa 2 di SSP
- Efek antihipertensi dapat dihambat oleh yohimbin

2. Guanfasin

- Alfa2 agonis yg lebih selektif disbanding klonidin
- Me \downarrow TD melalui aktivasi reseptor alfa 2 sentral → sehingga mengurangi aktivitas simpatik

3. Guanabenz

Kerja mirip dengan guanfasin & klonidin

4. Metildopa : efek antihipertensi berdasarkan efek sentral

SIMPATOMIMETIK SPESIAL

1. Cocain

- Anestesi local dg kerja simpatomimetik perifer
- Bekerja dg menghambat reuptake transmitter di sinap noradrenergik
- Dapat memasuki SSP & menghasilkan efek spt amfetamin
- Kerja utama di SSP : menghambat reuptake dopamine ke dalam neuron di pusat kesenangan pd otak → sering disalahgunakan

2. Tiramint

- merupakan produk normal dari metabolisme tirosin dl tbh
- Ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada makanan yg tinggi fermentasi, misal : keju
- Dimetabolisme oleh MAO di hati & menjadi tdk aktif peroral karena tingginya metabolisme lintas pertama
- Pemberian parenteral : punya kerja simpatomimetik tdk langsung akibat pelepasan KA yang tersimpan → spectrum kerja sama dg NE

2. Tiramint

- Pada pasien yg diberikan MAO inhibitor : efek tiramin semakin kuat. Tiramin yg terbentuk dlm sal cerna shrsnya dirusak oleh MAO di usus & hati shgga tdk masuk ke sirkulasi → tiramin masuk ke sirkulasi & dibawa ke ujung saraf adrenergik → diubah menjadi oktopamin & disimpan dlm gelembung sinap → mengurangi transmisi adrenergik.
- Pemberian MAOI bersama makanan yg kaya akan tiramin → krisis hipertensi

PENGGUNAAN KLINIK

1. Berdasarkan efek kardiovaskular

- Syok
- Hipotensi
- Hipertensi
- Aritmia jantung
- Gagal jantung
- Efek vasokonstriktor local :
efinefrin
- Dekongestan nasal : beta 1
agonis

PENGGUNAAN KLINIK

- Asma bronkiale: Beta 2 agonis
- Reaksi alergi : Syok anafilaktik : Epi SK, reaksi alergi : Epi & efedrin
- Mata : berdasarkan efek midriatikumnya : efedrin & fenilefrin

PENGGUNAAN KLINIK

5. Berdasarkan efek sentral

- Narkolepsi : efedrin, amfetamin, metamfetamin
- Parkinson : dekstroamfetamin
- Obesitas : metamfetamin & dekstroamfetamin

6. Keracunan depresan SSP

Sindrom hiperkinetik pada anak

Penghambat adrenergik

Penggolongan berdasarkan tempat kerjanya:

1. Antagonis adrenoreseptor (adreno reseptor bloker)
 - Bekerja dengan menduduki adrenereceptor sehingga menghalanginya untuk berinteraksi dengan reseptor adrenergik
 - → menghalangi kerja obat adrenergik pada sel efektor

Penggolongan berdasarkan tempat kerjanya:

2. Penghambat saraf adrenergik

- Bekerja dengan mengurangi respon sel efektor terhadap perangsangan saraf adrenergik .
- Tempat kerja : pada ujung saraf adrenergik dengan mengganggu pelepasan atau penyimpanan NE

ADRENERESEPTOR BLOKER

1. Alfa Bloker

1. Alfa Bloker non selektif :

a. Derivat halo alkilamin : dibenamin, fenoksibenzamin

- Bekerja dengan mengurangi jumlah reseptor alfa yang tersedia untuk dirangsang
- Digunakan untuk pengobatan freokmositoma

Alfa Bloker non selektif :

- b. Derivat imidazolin : fentolamin, tolazolin
- c. Alkaloid ergot : ergotamin, ergonovin, ergotoksin

2. Alfa 1 bloker selektif

Derivat kuinazolin :

- prazosin (prototype)
- Pentazosin
- Doksazosin
- trimazosin
- bunazosin

Penggunaan :

- Hipertensi
- Gagal jantung kongestif
- Penyakit vascular perifer
- Hipertropi prostat

3. Alfa 2 bloker selektif : Yohimbin

- Tidak punya peran klinis yang pasti
- Secara teori dapat digunakan pada ketidakcukupan otonomik (autonomic insufficiency)
- Dapat memperbaiki fungsi seksual pada laki-laki → bukti efek pada manusia masih terbatas

Kegunaan klinis obat-obat golongan alfa bloker

- freokmositoma : fenoksibenzamin, fentolamin
- Keadaan darurat hipertensi : Fentoalamin (jarang digunakan)
- Hipertensi kronis : prazosin & antagonis alfa 1 selektif . Efek buruk : hipotensi postural

Kegunaan klinis obat-obat golongan alfa bloker

- Penyakit vascular perifer : fentolamin, prazosin & fenoksibenzamin → tdk terlalu bermanfaat (CCB tetap menjadi pilihan)
- Kelebihan vasokonstriktor local : fentolamin
- Obstruksi urin ? hiperplasia prostat : fenoksibenzamin, prazosin, doksazosin, terazosin
- Disfungsi seksual laki-laki: kombinasi fentolamin dg papaverin

2. Beta bloker

Prototip : propranolol

- Menghambat secara kompetitif efek obat adrenergik baik NE dan epinefrin endogen maupun obat adrenergik eksogen
- Penghambatan bersifat kompetitif
- Asebutolol, metoprolol, atenolol & bisoprolol
→ beta bloker kardioselektif (afinitas terhadap reseptor beta 1 >>> Beta 2)

2. Beta bloker

Prototip : propranolol

- Pindolol, oksprenolol, alprenolol dan asebutolol memiliki aktivitas simpatomometik intrinsic (ISA) → menimbulkan efek adrenergik lemah
- Propranolol, oksprenolol, alprenolol, asebutolol, metoprolol, pindolol & labetolol memiliki aktivitas MSA (quinidine like actions)

Farmakokinetik

1. Absorbsi : sebagian besar diabsorpsi dg baik setelah oral, C max: 1-3 jam stelah diminum
2. Bioavailabilitas : propranolol mengalami metabolisme ekstensif di hati (b.a relatif rendah)
3. Distribusi dan klirens : terdistribusi dg cepat & VD besar. Propranolol & penbutolol cukup lipofilik & mudah menembus sawar darah otak

Farmakodinamik

1. Efek pada system kardiovaskular

- Me ↓ TD pada pasien hipertensi, faktor yang terlibat : efek pd jantung & pemb datah, system rennin angiotensin dan SSP
- Efek inotropik dan kronotropik negatif

Farmakodinamik

2. Efek pada saluran pernafasan : bronkokonstriksi
3. Efek pada mata : me ↓ tekanan intraokuler terutama pada glaucoma

Farmakodinamik

4. Efek metabolic dan endokrin :

- Propranolol menghambat stimulasi system saraf simpatis & lipolisis
- Melalui hambatan reseptor beta 2 → hambatan glkogenolisis
- Penggunaan jangka panjang : ↑ konsentrasi plasma VLDL , dan ↓ HDL, konsentrasi LDL tdk berubah → resiko timbulnya penyakit arteri koronaria

Kegunaan klinis

- Hipertensi
- Penyakit jantung iskemik : me ↓ frekuensi serangan angina dan me ↑ exercise tolerance pd angina
- Aritmia jantung
- Kerusakan kardiovaskular lainnya: melalui pe ↑ isi sekuncup pada pasien yg mengalami kardiomiopati obstruktif

Kegunaan klinis

- Glaukoma : pe ↓ tekanan intra okuler
- Hipertiroidisme (kelebihan katekolamin)
- Penyakit neurologis : propranolol dapat me ↓ frekuensi & intensitas migrein , mengatasi kecemasan performa, mengobati penghentian alcohol

Toksisitas Klinis

- Efek sistemik saraf pusat : sedasi, sulit tidur & depresi
- Memburuknya penyakit asma
- Hipoglikemik
- Menutupi tanda-tanda klinis hipertiroidisme

PENGHAMBAT SARAF ADRENERGIK

Mekanisme :

Menghambat aktivitas saraf adrenergik berdasarkan gangguan sintesis atau penyimpanan dan penyimpanan neurotransmitter di ujung saraf adrenergik.

Guanetidin & Guanadrel

- Prototipe : Guanetidin
- Guanetidin & Guanadrel berbeda pada farmakokinetiknya

Reserpin

Sebagai antihipertensi

Metyrosin

Menghambat enzim tirosin hidroksilase (tirosin → DOPA)