

Obat Kardiovaskular

Penyaji kuliah

Prof. Dr. rer. nat. Effendy De Lux Putra, SU, Apt.

- Obat Kardiovaskular (KV) adalah seny yg digunakan utk mcegah or m'obati peny kardiovaskular (buluh jantung)
- Peny ini menempati urutan I sbg penyebab kematian di bnyk negara
- Di AS 51% kematian disebabkan oleh peny KV
- Utk p'obatan peny KV dpt digunakan: kardiotonik, O antiaritmia, O antihipertensi atau diuretika

- Utk p'obatan bbrp peny KV dpt dilakukan dgn cara :
 1. pembedahan
 2. Diberi O vasodilator
 3. Diberi O antihipertensi,
 4. Diberi O utk aterosklerosis or antilipemik,
 5. Diberi O antiangina & antikoagulan

- Bdsrk efek f'k'lgs OKV dibagi mjadi 6 kelompok:
 - A. Kardiotonik
 - B. O antiaritmia
 - C. O antihipertensi
 - D. O antiangina
 - E. Vasodilator
 - F. O antilipemik

A. Kardiotonik

- Kardiotonik (KT) : O yg dpt ↑ kekuatan kontraksi jantung & m'n'jukkan efek penting pd eksitabilitas (mudah dirangsang), automatisitas & kecepatan konduksi jantung
- KT trtm digunakan utk p'obatan pyah jantung kongestif, fibrilasi & denyut atrial serta p'obatan takikardia atrial paroksismal
- Tachy [Yun.tachys=cepat];
- Tachycardia = kerja jantung dgn kecepatan berlebihan; istilah ini biasa diterapkan utk kecepatan jantung di atas 100 per menit dan dpt dikelompokkan sbg atrial

- Pd p'obatan takiaritmia or kegagalan ventrikular akut, sbg O pilihan adalah Ouabain & deslanatosid C krn memp awal kerja cepat & dpt diberikan sec iv
- Utk keadaan yg kurang akut atau kronik diberikan daun digitalis atau digitoksin sec oral krn memp masa kerja yg panjang

- Digitoksin memp awal kerja & masa kerja yg cukupan (moderat)
- Indeks terapetik OKT relatif sama, memp batas keamanan yg sempit, dosis p'obatan 50-60% dosis toksik
- P'gunaan jangka pjg glikosida j'tung mn'bulkan intoksikasi digitalis dgn gejala awal penurunan nafsu makan, salivasi, mual, muntah & diare
- Side effect umum : timbulnya hipokalemia

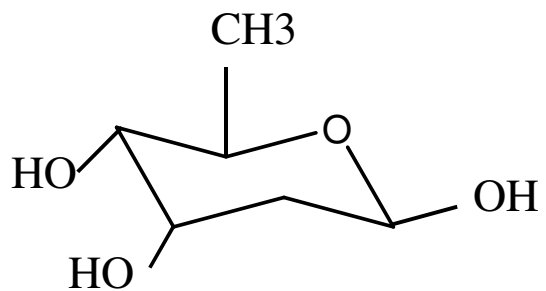
Mekanisme kerja

- Mekanisme kerja glikosida jantung masih belum sepenuhnya diketahui
- Ada 3 hipotesis ttg mekanisme kerja glikosida jantung, yi:
 1. mp'aruhi pgrkn ion Na & K dlm mlwti membran miokardial shg sel kehilangan ion K
 2. Bkerja sec lgsg pd **prot kontraktif**, yi pd **aktin** & **miosin** dari miokardial
 3. ↑ kdr ion Ca dlm sel dgn melepaskan kation tsb dari tempat ikatannya & ↑ pmsukan ion melalui membran sel

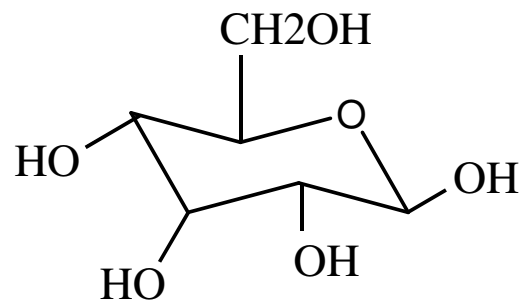
- Glikosida KT dpt m'habat Na^+ , K^+ -ATP-ase, suatu enzim yg btjwb utk mmlihara ktdkseimbangan distr ion Na & K dlm mlwti membran sel
- Kdr ion Na lbh bsr di luar sel
- Kdr ion K lbh bsr di dlm sel
- Prbhn depolarisasi pmeabilitas m.s. miokardial diikuti pgrakn sec cpt ion Na ke dlm sel mel dif psf & pgrakn ion K ke luar sel
- Pgrakn ini bsft reversible, disebut “pompa sodium”, yg dikatalisis oleh enzim Na^+ , K^+ -ATP-ase & mbtuhk energi yg dprleh dr hidrolisis ATP mjadi ADP

- P'hbtan enzim Na^+ , K^+ -ATP-ase mn'babk efek inotropik positif shg kdr aktivator ion $\text{Ca} \uparrow$
- Inotropic [ino + Yun trapein= membalik atau mempengaruhi]; mempengaruhi daya atau energi kontraksi otot.
- Negatively inotropic = memperlemah daya kontraksi otot
- Positively inotropic = meningkatkan kekuatan kontraksi otot

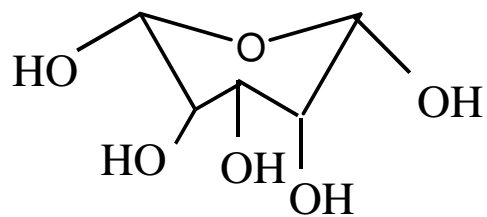
- Efek toksik glikosida jantung disebabkan oleh pemasukan ion Ca yg blbhn or kehilangan ion K yg blbhn, atau keduanya
- Sumber glikosida jantung dpt brsl dr tanaman Digitalis purpurea, Digitalis lanata, Strophanthus gratus & strophanthus kombe
- Str glikosida jantung tdd komponen karbohidrat (gula) contain 3 or 4 monosakarida & steroid (genin or aglikon) contain cincin lakton & terikat pd C-17
- Gula yg tdpt pd glikosida jantung antara lain: β -D-digitoksa, β -D-glukosa, β -L-ramnosa dan β -Dsimarosa



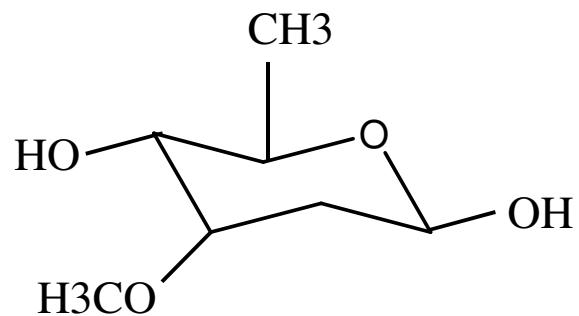
B-D-Digitoksa



B-D-Glukosa

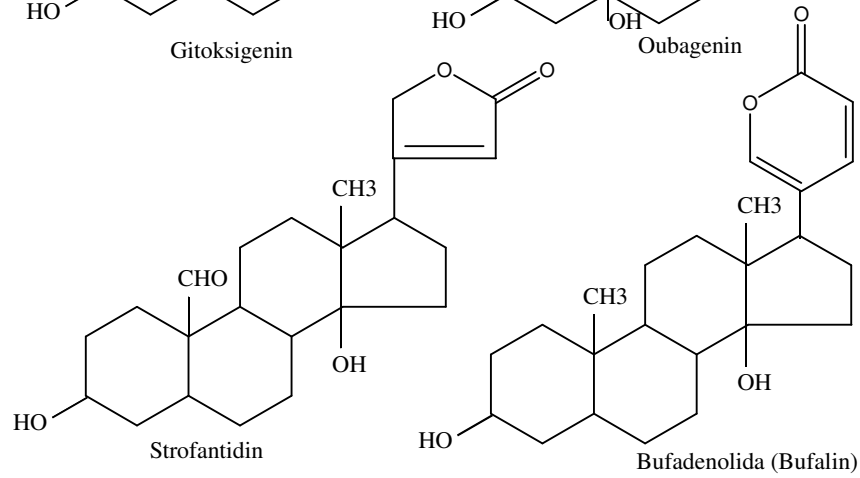
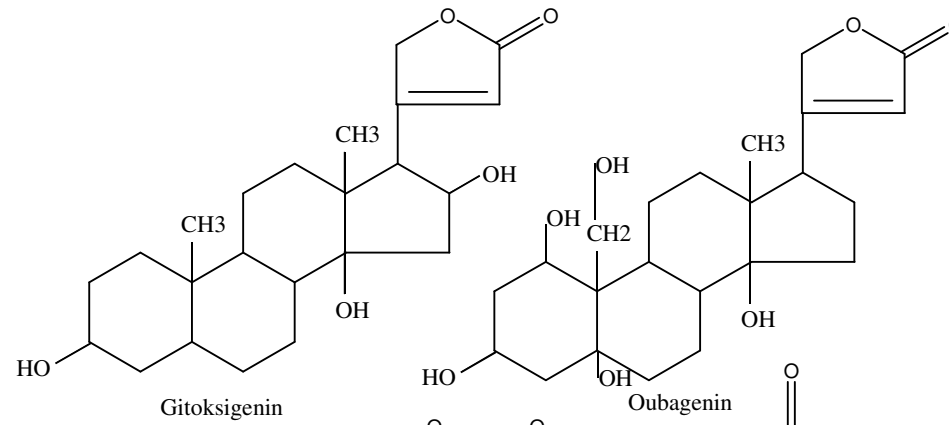
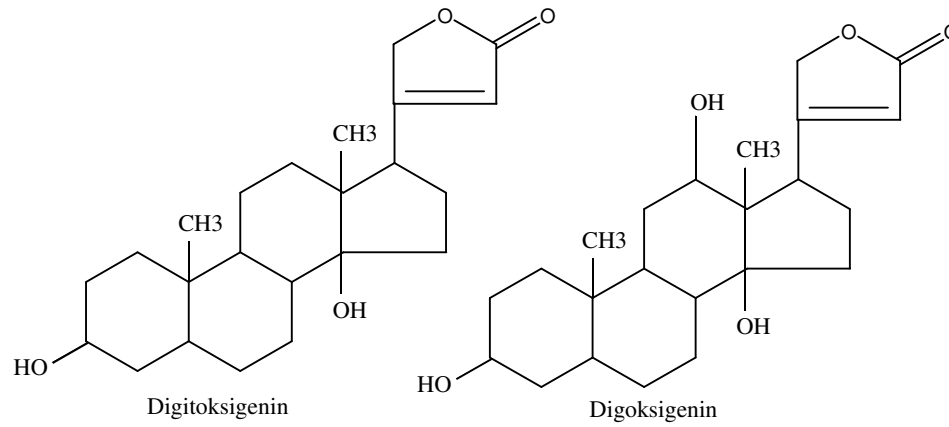


B-D-Ramnosa



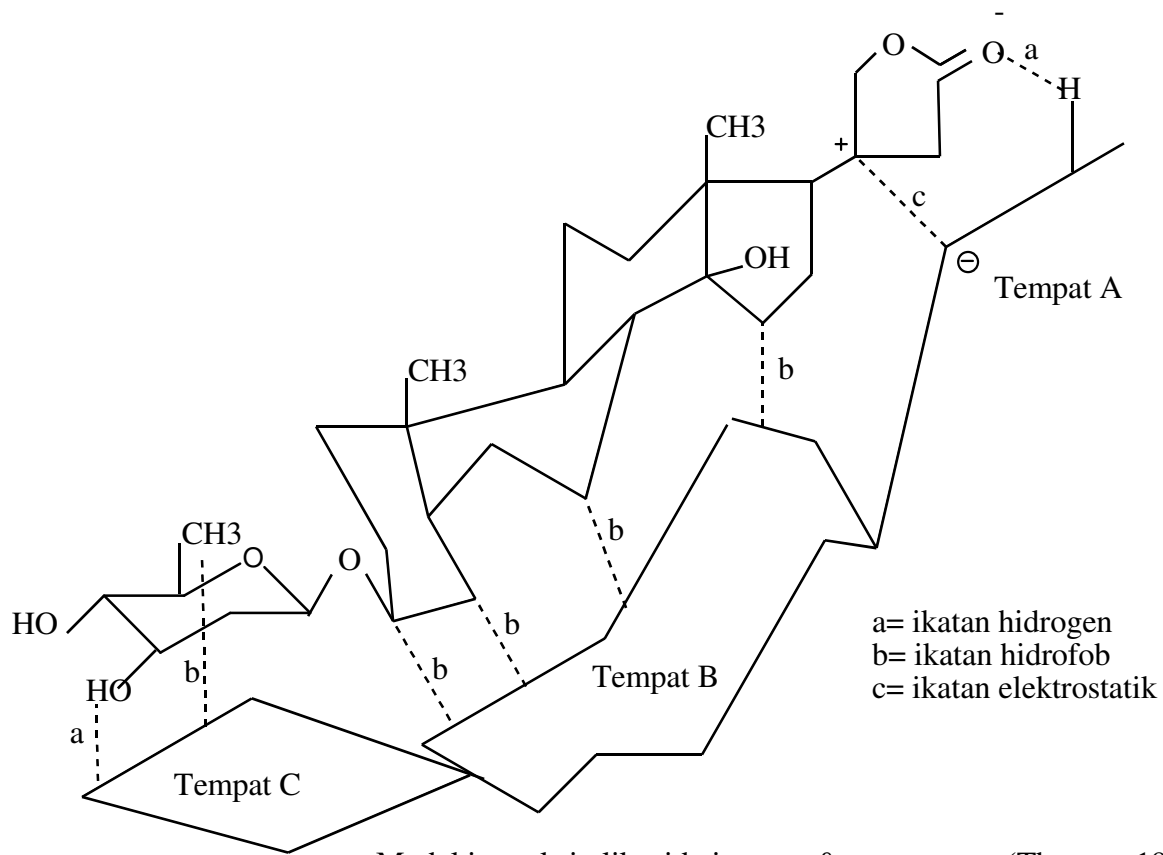
B -D-Simarosa

- Sbg aglikon antara lain adalah kardenolida, spt digitoksigenin, digoksigenin, gitoksigenin, ouabagenin atau strofantin, dan bufadienolida, spt bufalin
- Glikosida KT mnjukkan efek inotropik pstif, yi mn'katk kekuatan kontraksi otot jantung (miokardial)
- Pd payah jantung kongestif, glksd KT mn'bulk bbrp respon menguntungkan, yi ↑ keluaran jantung, ↓ tek vena & vol darah, ↓ ukuran jantung & me-i bengkak krn memp efek diuretik



- Utk aktivitas KT, bgn str glikosida jantung yg berperan adalah:
 1. β -lakton tdk jenuh pd posisi 17 β
 2. Ggs 14 β -hidroksi
 3. Konfigurasi cis diantara cincin A & B serta C & D
- Ggs gula meskipun krg ptg ttpi bperan dlm m'atur aktiv glikosida jantung
- **Thomas (1981)**, mbuat suatu model interaksi glikosida jantung & enzim Na⁺, K⁺-ATP-ase
- Cincin lakton, inti steroid & ggs gula akan m'ikat enzim shg mcegah ikatan ATP-enzim
- Sistem steroid b'interaksi pd btk stereokimia optimalnya yi pd p'aturan cis-trans-cis

Interaksi O-R, trtm mlbtk ik hidrogen, ik hidrofob & daya tarik menarik elektrostatik, spt Gbr berikut

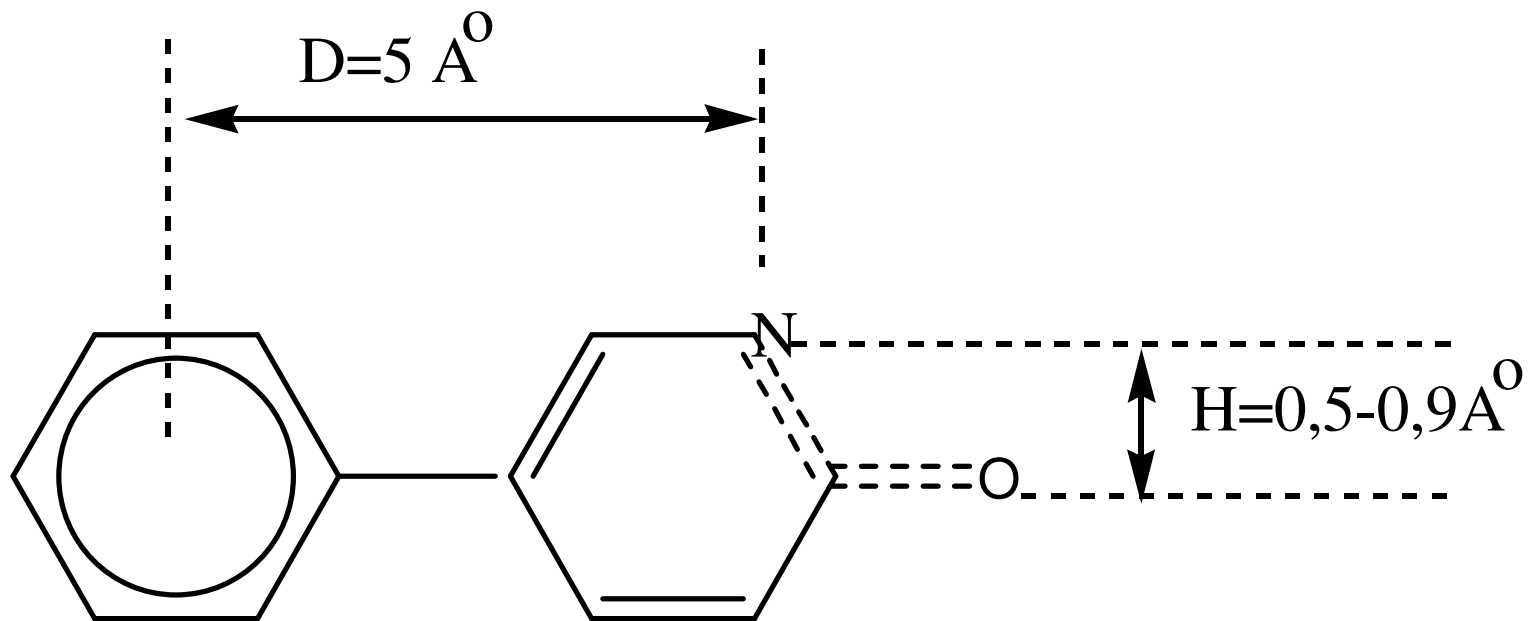


Model interaksi glikosida jantung & reseptornya (Thomas, 1981)

- Cincin laktone mengikat tempat R A melalui daya tarik menarik elektrostatis (ggs C=O) & ik hidrogen (ggs O-H), antiinflamasi mengikat tempat R B melalui ik van der Waals or ik hidrofob
- Ggs-ggs gula mengikat tempat R C via ik hidrofob & ik hidrogen (ggs OH) shg stabilitas kompleks cukup bsr & bsft irreversible yg semu
- Mknm kerja amrinon, sulmazol & seny KT nonsteroid yg lain tdk brhub dgn p'hbtan Na^+ , K^+ -ATP-ase maupun efek adrenergik, ttpi krn kemampuan seny utk m'hbt fraksi III enzim fosfodiesterase

- Menurut Leclere (1986), gambar struktur dasar untuk menunjukkan efek inotropik positif dari O jantung nonsteroid adalah daerah hidrofob aromatik & daerah elektronegatif yang disebabkan oleh gugus N-piridil or sistem amida, yang membuat tautomeri dengan jarak 5 \AA dari pusat aromatik & pada ketinggian $0,5-0,9 \text{ \AA}$ dari bidang datar

Gbrn str dsr seny KT nonsteroid agar memp
efek inotropik pstf



OKT dibagi menjadi 3 kelompok

1. Turunan kardenolida (Butenolida)
2. Perangsang β -adrenoseptor
3. Penghambat enzim fosfodiesterase

1. Turunan Kardenolida (Butenolida)

- Serbuk daun digitalis, digitoksin, digoksin, β -metildigoksin (Lanitop), lanatosid C, deslanatosid C dan Ouabain
- Hub str, koef part, ketersediaan hayati & dosis dr turunan kardenolida dpt dlht pd tabel 1

Tabel 1. Hub str, koef part, ketersediaan hayati & dosis dr turunan kardenolida

Nama Glikosida	Koef	Penyerapan (%)	Awal kerja (menit)I.V	Efek ttinggi (Jam)	Wkt paruh rata-2	Dosis loading (mg) Oral	Dosis loading (mg) I.V	Dosis pe meliharaan (mg)
Sbk daun Digitalis	-	±40	-	-	4-6 hari	800-1200	-	100
Lanatosid C	16,2	rendah				hari 1:3,5 hari 2:2,5 hari 3 :2	-	0,5-1,5
Deslanatosid C	rendah	-	10 – 30	1-2	33 jam	-	0,8	-
Asetildigoksin	98							
β-metildigoksin						0,3-0,6	-	0,1-0,2
Digoksin	81,5	55-75	15-30	1,5-5	36 jam	1,25-1,5	0,75-1	0,25-0,5
Digitoksin	96,5	90-100	25-120	4-12	4-6 hari	0,7-1,2	1	0,1
Ouabain	sgt rdh	-	5-10	0,5-2	21 jam	-	0,3-0,5	-

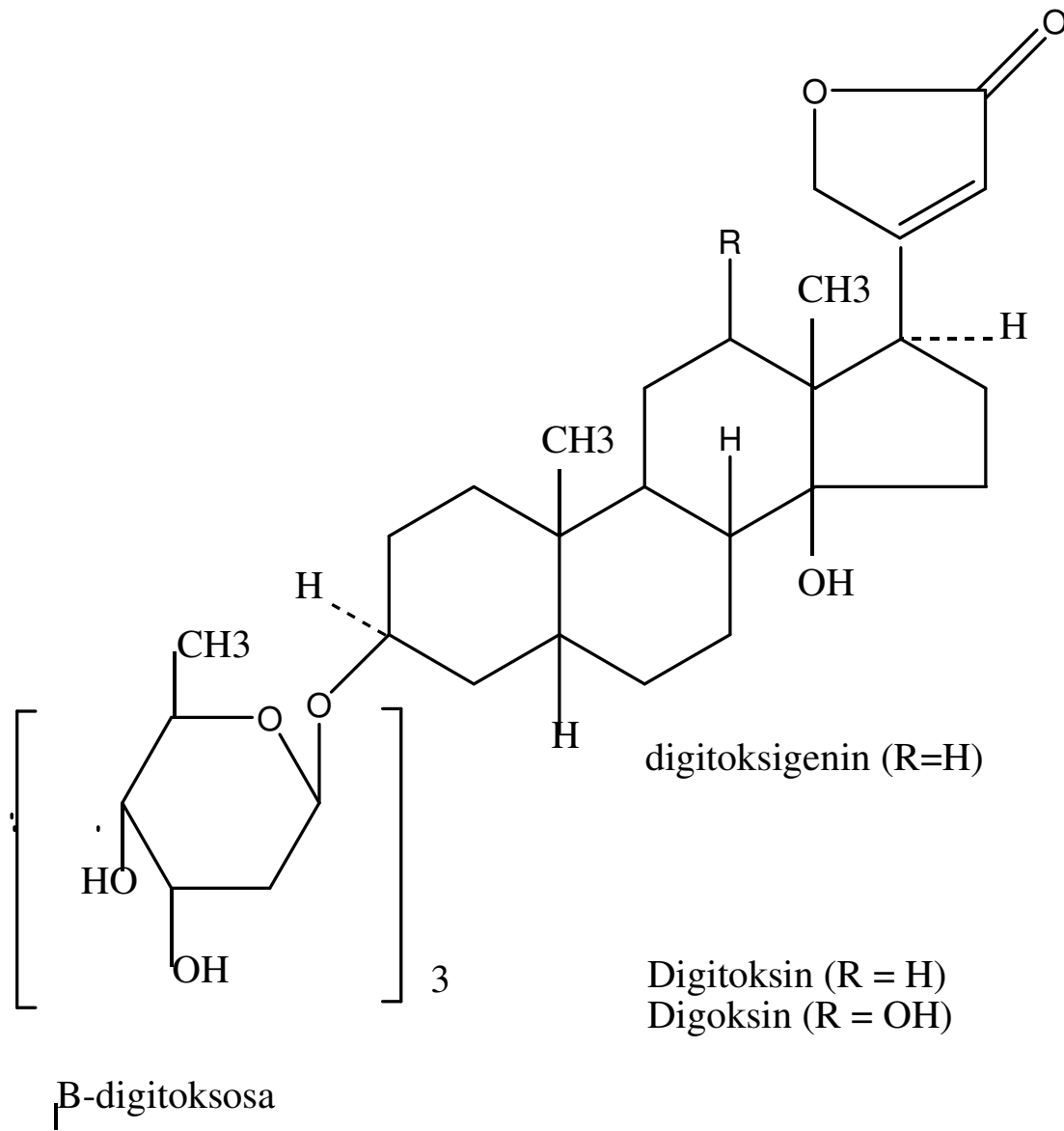
- Lanatosid C (glukosa-3-asetil-digitoksosa-digitoksosa2-digoksigenin)
- Deslanatosid C (desasetil lanatosid C)
- Asetildigoksin (3-asetilditoksosa-ditoksosa2-digoksigenin)
- β -metildigoksin (3-metildigitoksosa3-digoksigenin)
- Digoksin (3-digitoksosa3-digitoksigenin)
- Ouabain (ramnosa-ouabagenin)

1. Digitoksin

- Ddpt dr Digitalis lanata & Digitalis purpurea
- used utk p'obatan payah jantung kongestif & takiaritmia supraventrikular
- Absorpsi O dlm sal cerna ckp baik, 90% t'ikat oleh prot plas
- Dtuh m'alami siklus enterohepatik shg masa kerjanya sgt pjg
- Wkt paro 4-6 hari

2. Digoksin (Lanoxin, Fargoxin)

- Ddpt dr Digitalis lanata
- Used utk p'obatan payah jantung kongestif, sering dikombinasi dgn diuretik, p'obatan takiaritmia supraventrikular
- Absorpsi O dlm sal cerna ckp baik, 20-30% t'ikat oleh prot plas
- 50-75% diekskresi dlm btk tak brubah via urin
- Awal kerja O cpt, masa kerja relatif singkat
- Bts keamanan sempit & toksisitas tinggi shg penggunaannya hrs dikontrol sec ketat



3. Lanatosid C (Cedilanid)

- Adalah glikosida yg ddpt dr daun Digitalis lanata
- Absorpsi O dlm sal cerna rdh
- Deasetilasi dlm suasana basa akan mhslk deslanatosid C (Cedilanid D)
- Lanatosid C used utk keadaan darurat pd payah jantung kongestif akut, krn memp masa kerja cepat & dpt dberi sec i.V

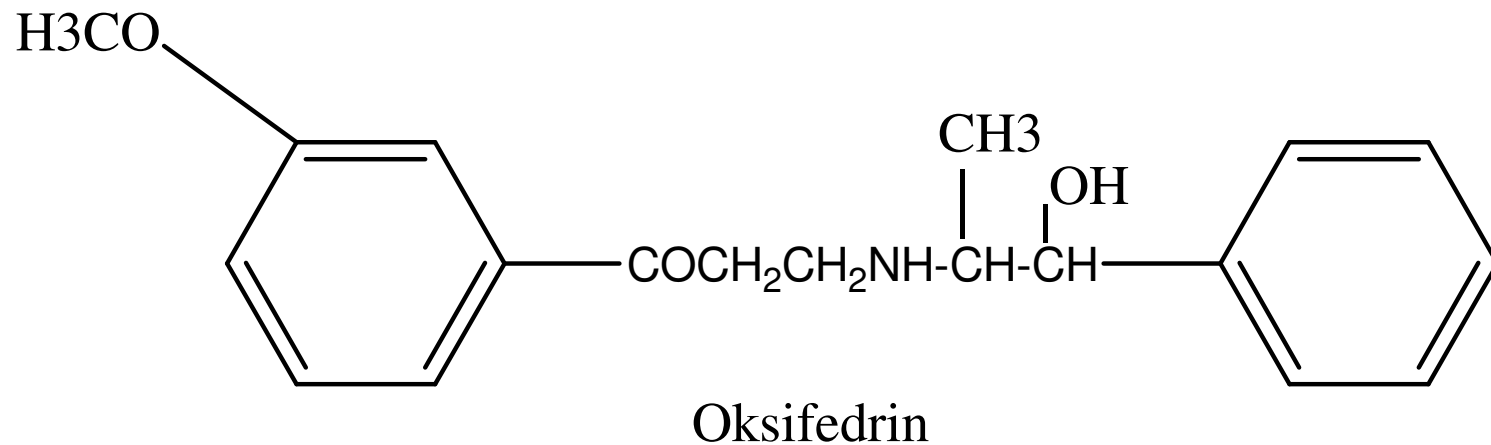
4. Ouabain (G-Strofantin)

- Adalah glikosida yg ddpt dr biji Strophantus gratus & kayu Acokantera schimperii
- P'gunaannya hpr sama dgn deslanatosid C

2. Perangsang β -adrenoseptor

- Cth: salbutamol, dobutamin HCl, dopamin HCl (Oridrop), oksifedrin & terbutalin sulfat
- **Oksifedrin (Ildamen)**, mrpk agonis parsial β -adrenergik, dpt mn'bulk efek vasodilatasi koroner & inotropik pstf
- Seny ini memp model kerja yg khas sbg dsr p'obatan peny jantung iskemik, yi mp'baiki mikrosirkulasi miokardial, fungsi ventrikular kiri & mengurangi konsumsi oksigen

- Oksifedrin used sbg antiangina & p'obatan g'guan koroner
- Dosis awal: 16mg 3dd, pemeliharaan: 8mg 3dd



3. Penghambat Enzim Fosfodiesterase

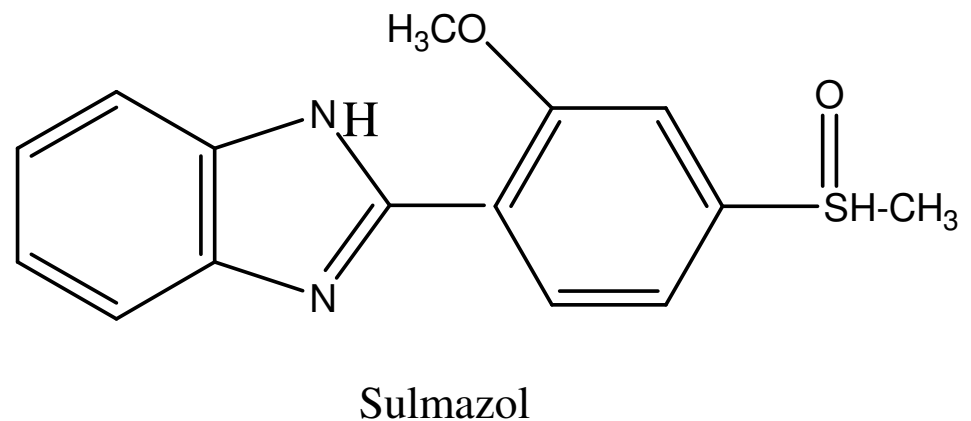
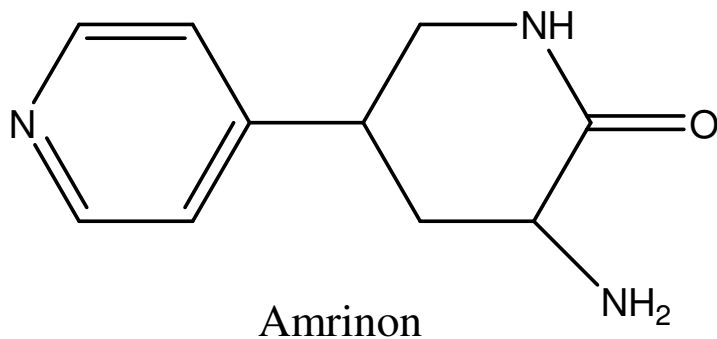
Cth: amrinon laktat, sulmazol & teofilin

1. Amrinon laktat (Inocor)

- Mrpkn vasodilator inotropik yg kuat
- Used sbg p'obatan payah jantung kongestif kronik berat & payah jantung akut yg disebabkan oleh kegagalan jantung
- Pd pbrian sec oral, amrinonnmemp masa kerja 6 jam
- Pemakaian jk pjg mn'bulk efek s'ping ckp berat, spt g'guan sal cerna, trombositopenia, hipotensi & ↓ fungsi hati
- P'berian iv need phatian khusus utk m'hindari ekstrasvagensi (keroyalan, keborosan)
- Dosis awal iv: 0,75mg/Kg bb, sampai 2-3 menit kmd 5-10 mg/Kg bb/menit, maksimal 10 mg/kgbb/hari

2. Sulmazol

- Memp efek inotropik pstf & vasodilator
- Sgt baik utk p'obatan payah jantung kongestif krn reaksi sampingnya lbh ringan



B. Obat Antiaritmia

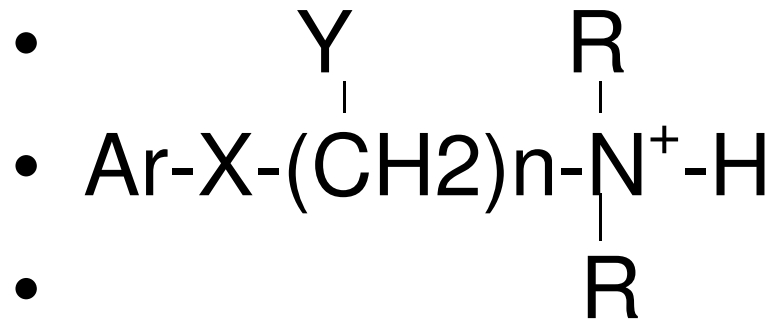
- Adalah seny yg digunakan utk mp'baiki or memodifikasi irama jantung shg mjadi normal
- Aritmia jantung disebabkan oleh kelainan pbtkn rangsangan elektrik & g'guan konduksi r'sangan via miokardium
- Kerja O antiaritmia adalah dgn memodifikasi sec l'sung or tdk l'sung makromolekul yg mengontrol aliran ion transmembran miokardial

- Bdsrk kegunaannya O antiaritmia dibagi 2 :
 1. Seny yg digunakan utk p'obatan takiaritmia, cth: glikosida digitalis, disopiramid, prokainamid, kuinidin, lidokain, verapamil, β -bloker, bretilium, penghambat kolinesterase & vasokonstriktor
 2. Seny yg digunakan utk p'obatan bradiaritmia, cth: atropin & isoproterenol

- Bradikardia = perlambatan denyut jantung, spt tampak pd kecepatan pulsa kurang dari 60
- Bradiaritmia = bradikardia yg disertai dgn iregularitas pd irama jantung
- Takikardia = percepatan denyut jantung menaik
- Arrhythmia = berbagai variasi dari irama normal detak jantung, tmsk aritmia sinus, denyut prematur, blok jantung
- Antiarrhythmic = yg mencegah atau yg meredakan aritmia jantung
- Ischemia [Yun ischein menekan + haima darah+ ia] defisiensi darah pada suatu bagian, akibat kontriksi fungsional atau obstruksi aktual pembuluh darah
- Myocardial ischemia = defisiensi aliran darah ke otot jantung, akibat obstruksi atau konstiksi arteria koroner

- Bdsrk tipe kerjanya O antiaritmia dibagi 2:
 1. O yg bstr khas, yi O yg bkerja dgn mbtk kompleks dgn reseptor. cth: β -bloker
 2. O yg bstr tdk khas, yi O yg bkerja dgn cara bkumpul pd daerah ttt membran sel miokardial, menyebabkan peningkatan tekanan permukaan dlm membran & m'hbt fungsi biologis komponen membran normal

- O yg bstr tdk khas memp str umum:



- Str umum di atas mirip str O anestesi lokal or β -bloker
- Ar : cincin aromatik bsft lipofil, dpt b'interaksi dgn rantai alkil fosfolipid membran via ikatan hidrofob & van der Waals

- Rantai alkil : contain substituen bsft polar yg dpt mbtk ik hidrogen dgn bgn polar fosfolipid membran
- Ggs amino kationik yg t'ionisasi pd pH tubuh dpt b'interaksi dgn ggs anionfosfolipid or polipeptida membran
- Interaksi O yg bstr tdk khas dgn bgn ttt membran miokardial mn'babk akumulasi O sec selektif pd membran, mn'babk penekanan & hbtn tdk khas bbrp fungsi membran
- Cth: kuinidin & prokainamid

- **Kuinidin**


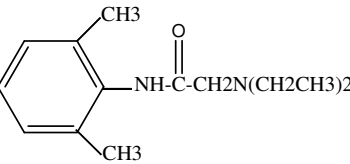
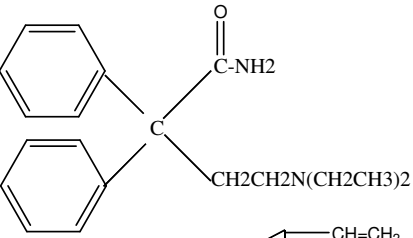
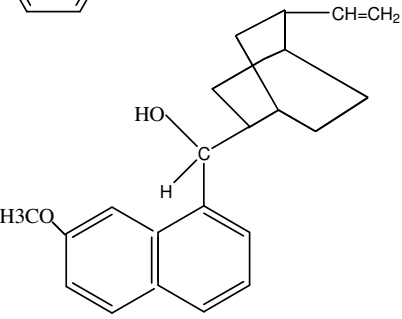
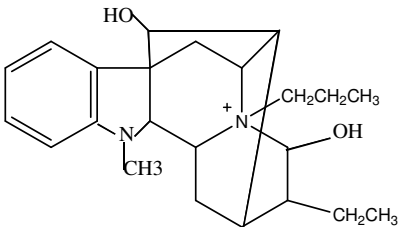
- bekerja sec lgsg pd m.s. miokardial yi dgn me-i pmskn Na^+ & pengeluaran K^+ yg mlwti membran, sec tdk lgsg krn mn'bulkn efek antikolinergik
- Efek antiaritmia adalah menekan automatisitas, me-i keceptn konduksi & memperpjg potensial aksi, dgn dmkian efektif thd periode refraktori jrgn miokardial

- Bdsrk pengaruh pd potensial kerja jantung, O antiaritmia dibagi 4 kelompok:
 1. O yg mstabilkan membran
 2. Seny pemblok β -adrenergik
 3. O yg m'p'pjpg potensial kerja
 4. Antagonis kalsium selektif

1. Obat yang menstabilkan membran

- Adalah seny yg berstr tdk khas
- Bekerja dgn cara bkumpul pd daerah ttt m.s. miokardial, mny'babkan \uparrow tek perm dlm membran & m'hbt fugsi biologis komponen membran normal
- Cth: glikosida, digitalis, disopiramid fosfat, prokainamid HCl, kuinidin sulfat, prajmalium bitartrat, lidokain HCl & tokainid HCl

Tabel2. Struktur Kimia Obat Antiaritmia yg bekerja dgn menstabilkan membran

Struktur	Nama Obat	Dosis
	Procainamid	Awal: 1,25 g, diikuti 0,75g/jam pemeliharaan:0,5-1g 5dd
	Lidokain	I.V.: 50-300 mg/jam
	Disopiramid	100-200 mg 4 dd
	Kuinidin	200-800 mg 5 dd
	Prajmalium	Awal: 20 mg 3-4 dd pemeliharaan : 10 mg 2-3 dd

Disopiramid fosfat

- (norpace, Rythmodan, Rytmilen)
- Bkerja sec lgsg
 - mnimbulk depolarisasi membran jantung,
 - mnekan otomatisitas,
 - ↓kecep konduksi &
 - mp'panjang periode refraktori.
 - Mnimbulk efek sec tdk lgsg krn struk mirip dgn O antikolinergik
 - Trtm used utk p'obatan refraktori & takiaritmia ventrikular
 - Abs O dlm sal cerna cpt, 50% trkat pd prot plasma
 - Kdr plsm ttggi dcapai dlm 2 jam stlh pemb oral
 - Wkt paro 6,7 jam

Prokainamid HCl

- (Gyma), bekerja secara langsung dgn
 - menimbulkan depolarisasi membran jantung
 - Mempunyai efek anestetik
 - Dapat menekan otomatisitas
 - ↓ kecepatan konduksi &
 - memperpanjang periode refraktori jantung
 - Used untuk pd takiaritmia supraventrikular & ventrikular yg berat
 - Absorpsi dalam saluran cerna cepat, didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh
 - 15% terikat oleh protein plasma
 - Ketersediaan hayati 75%, waktu paruh 3 jam

Kuinidin sulfat

- Bkerja sec lgsg dgn mnimbulk depolarisasi membran jantung
- Tdk lgsg bkerja sbg antikolinergik
- Dpt mnekan automatisitas
- ↓kecep konduksi &
- mp'pjpg periode refraktori jantung
- Used trtm pd takiaritmia supraventrikular & ventrikular yg berat
- Abs O dlm sal cerna cpt, 80-90% trkt pd plsm
- Ketersediaan hayati 80%, kdr plsm ttiggi dcapai dlm 1,5 jam stlh pemb oral, wkt paro 6-8 jam

Prajmalium bitartrat (Neo lurytmal)

- Memp efek antagonis natrium
- Dpt mhbt sec cpt pmskn ion Na kdlm sel miokardial
- Me – kcptn krja potensial pd atrial, ventrikular miokardium & pd sistem konduksi khas
- Phbtn ion Na jg ↑ ambang rangsangan, ↓eksitabilitas, ↓kecpt konduksi & mp'pjpg periode refraktori efektif
- 80% O diserap dlm sal cerna pd pemb oral
- Kdr plsm ttiggi dcpai stlh 1 jam, wkt paro 6-7 jam

Lidokain HCl (Xylocain)

- Adalah anestika
- Dpt ↓kecpt maks depolarisasi membran &
- ↓masa kerja potensial
- Used utk mnekan aritmia ventrikular krn memp awal kerja cpt
- Dbrikn sec i.v.
- Sdkt trkat oleh prot plasm & cpt dimetabolisis
- Wkt paro pendek antara 15-30 menit

2. Senyawa Pemblok β -Adrenergik

- β -bloker mnbulk efek antiaritmia dgn memblok β -adrenoseptor jantung shg mhbt respons katekolamin pd miokardial
- Pd dosis bsr β -bloker mnbulk efek stabilisasi membran
- Efek I yg dhslk : mnekan automatisitas, me – kcptn jantung & kontraksi miokardial, mp'pjpg wkt konduksi atrioventrikular
- β -Bloker trtm used as antiangina & antihipertensi

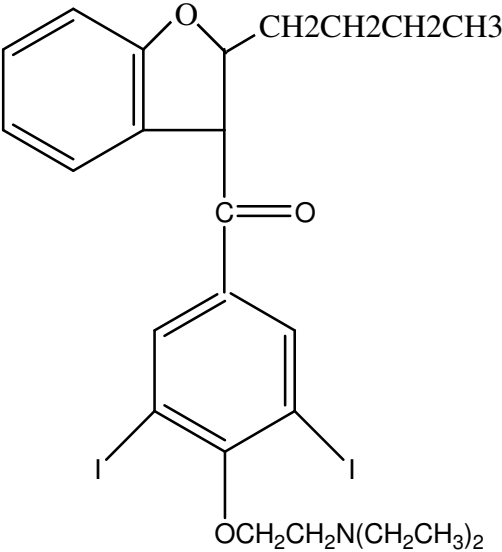
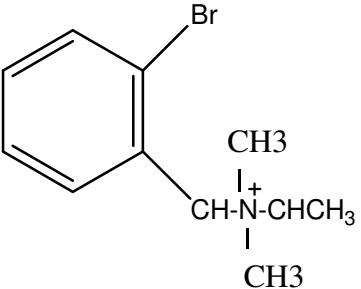
- Cth:
- Asebutolol (Corbutol, Sectral)
- Alprenolol (Alpresol),
- Atenolol (Betablock, Tenormin, Farnormin),
- Karteolol (Mikelan),
- Propranolol (Blocard, Inderal),
- Metoprolol tartrat (Cardiosel, Lopresor, Seloken),
- Nadolol (Corgard, Farmagard),
- Oksprenolol (Trasicor)
- Pindolol (Decreten, Visken)

3. Obat yg memperpanjang Potensial Kerja

Gol ini mnimbulk efek antiaritmia dgn cara:

- a. Menekan sinus atrial & fungsi atrioventrikular nodal dgn \uparrow wkt konduksi sino-atrial & wkt rekoveri sinus nodal
 - b. \uparrow periode refraktori atrial
 - c. \downarrow konduksi atrioventrikular nodal
- Cth: amiodaron & bretilium tosilat

Tabel 3. Struktur Kimia Obat Antiaritmia yg bekerja dgn memperpanjang potensial kerja

Struktur	Nama Obat	Dosis
	<p>Amidaron</p>	<p>oral: 200 mg 3 dd, selama 8-10 hari i.v.: 10-20mg/kg bb</p>
	<p>Bretilium</p>	<p>i.v.: 5 mg/kg bb, diulang tiap 1-2 jam</p>

Amiodaron HCl (Cordarone)

- Memp efek antiadrenergik, antiangina & antiaritmia
- Used sec oral utk p'obatan aritmia ventrikular & supraventrikular refraktori serta utk profilaksis angina pektoris
- Amiodaron dpt ↑ aliran darah koroner, me- konsumsi oksigen miokardial & mengontrol keluaran jantung
- Stl diserap & ddistr kslrh tbh, kdr plsm ttggi 7 jam stlh pemb oral
- O trkt kuat pd jrgn shg memp awal kerja sgt lmbt & masa kerja yg pjg
- Wkt paro 28 – 50 hari

Bretilium tosilat

- Adalah seny pemblok saraf adrenergik yg pd awalnya used sbg antihipertensi
- Skrg lbh banyak used sbg antiaritmia krn dpt memperpanjang periode refraktori efektif relatif shg mp'pjpg potensial kerja
- Tdk menekan depolarisasi membran

4. Antagonis Kalsium Selektif

- Gol ini menimbulkan efek antiaritmia dgn memblok p'angkutan or aliran ion kalsium melalui membran sel miokardial shg kdr kalsium dlm sel otot polos vaskular koroner & perifer berkurang
- Gol ini menunjukkan efek lgsg dgn mplmbt transmisi rangsangan melalui atrioventrikular nodal & menekan sinus nodal
- Pd umumnya antagonis kalsium selektif used sbg antiangina

- Cth:
- Diltiazem HCl (Dilticor, Farmabes, Herbesser)
- Felodipin (Munobal),
- Nikardipin (Loxen)
- Nifedipin (Adalat, Coronipin, Farmalat, Nifecard, Vasdalat),
- Nimodipin (Nimotop)
- Amlodipin (Norvask)
- Verapamil (Isoptin)