



www.esaunggul.ac.id

OBAT ANTIANGINA DAN VASODILATOR

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

Kemampuan akhir yang diharapkan

- Mahasiswa mampu menguraikan obat antiangina dan vasodilator

Angina

- Suatu perasaan tidak enak di dada (chest discomfort) akibat iskemia miokard
- Berupa nyeri, rasa terbakar atau rasa tertekan, kadang-kadang tidak di dada, tapi di leher, rahang bawah atau di ulu hati

Patofisiologi Angina

- Suatu ketidakseimbangan antara kebutuhan oksigen jantung dengan jumlah oksigen yang dipasok ke jantung melalui pembuluh darah koroner

Penentu konsumsi oksigen miokardium

Mayor :

- Tekanan dinding : tekanan intra ventrikular, Volume ventrikular, ketebalan dinding
- Denyut jantung
- Kontraktilitas jantung

Minor

- Aktivitas
- Metabolisme

Endotel pembuluh darah

EDRF → relaksasi

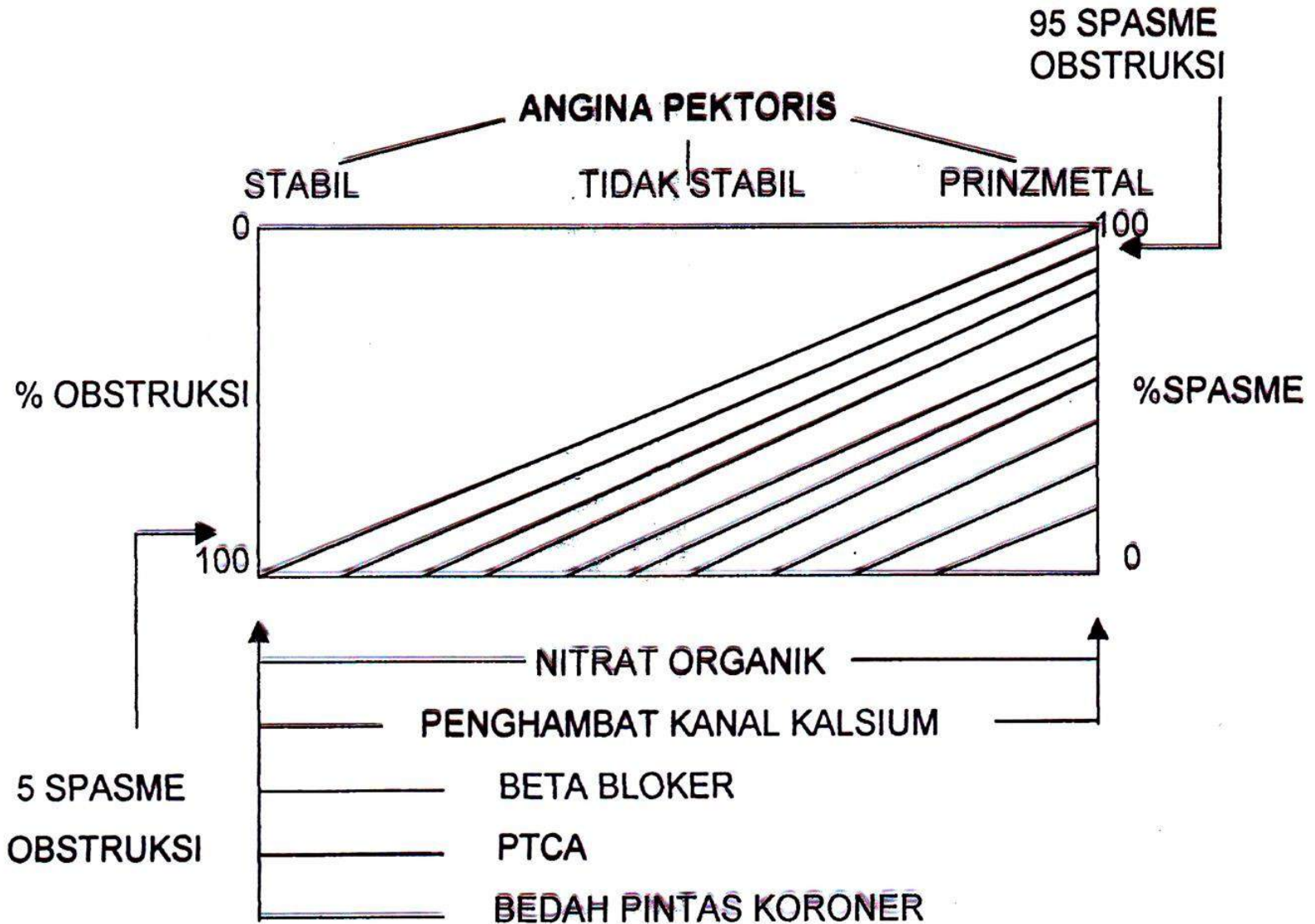
Pelepasan diatur oleh: A cholin
Via reseptor muskarinik, trombin,
ADP, adrenalin, serotonin &
vasopresin

EDCF → kontraksi

Pada kondisi patologi (mis :
aterosklerosis) → serotonin, ADP
dan A Ch justru merangsang
pelepasan EDCF ← hipoksia krn
aterosklerosis

Jika beban jtg ↑ → aliran drh koroner tdk mencukupi
suplai O₂ ke jtg → hipoksia → pelepasan vasoaktif &
EDCF ↑ → vasokonstriksi A koronaria → jtg jadi >
iskemik → perub glikolisis aerob jadi anaerob → sintesis
ATP ↓ & penimbunan asam laktat → produksi adenosin ↑
→ timbul nyeri dada angina → iskemik dlm jangka lama
→ timbul infark jantung

JENIS-JENIS ANGINA PEKTORIS



Angina stabil kronik / angina klasik/ effort induced angina

- Iskemia terjadi karena adanya sumbatan anatomik berupa aterosklerosis primer sehingga aliran kroner tidak dapat memenuhi kebutuhan otot jantung yg me ↑
- Terjadi setelah kerja fisik, emosi atau makan

Angina variantz atau Prinzmetal

- Terjadi karena vasospasme koroner (sumbatan fungsional)
- Timbul sewaktu istirahat
- Mengakibatkan berkurangnya suplai O₂ ke otot jantung

Angina tidak stabil

- Ditandai dg me ↑ lama & frekuensi serangan angina
- Diinduksi adanya stimulus ringan
- Terjadi baik pada waktu istirahat maupun kerja fisik

1. Meningkatkan cGMP : sehingga mempermudah defosforilasi light chain miosin & mencegah interaksi aktin dg miosin
2. Menurunkan Ca^{2+} intrase
 - CCB → vasodilatasi & me ↓ Ca intrasel
 - Betabloker → me ↓ aliran masuk Ca di otot
 - jantung → me ↓ kec kontraktilitas & kebut O_2

3. Stabilisasi atau pencegahan depolarisasi membran sel otot polos vaskular.

$P_e \uparrow$ permeabilitas K akan sebabkan potensial membran kembali ke potensial istirahat

mis : minoksidil (pembuka kanal K)

4. Meningkatkan cAMP pada sel-sel vaskular

cAMP \uparrow \rightarrow kec aktivasi rantai ringan

miosin \uparrow \rightarrow tidak terjadi interaksi antara aktin dg miosin

Farmakologi Dasar Obat antiangina

1. Me ↓ kebutuhan oksigen miokard melalui :
 - Pe ↓ denyut jantung
 - Pe ↓ volume ventrikel
 - Pe ↓ TD dan kontraktilitas miokard
2. Me ↑ suplai oksigen ke miokard atau dg memperbaiki spasme arteri koroner

Nitrat organik

- Prototip : nitrogliserin
- Mekanisme kerja : melepaskan nitrit oksida (NO) di otot polos vaskular → vasodilatasi
- Gejala AP hilang akibat menurunnya kerja jantung & konsumsi O₂ melalui dilatasi pembuluh darah sistemik & perbaikan sirkulasi koroner

Nitrat organik

- Pada dosis rendah : venodilatasi
- Pada dosis tinggi & cepat : venodilatasi & dilatas arteriol perifer → tek sistolik & diastolik ↓ , pengurangan curah jtg, frekuensi denyut jtg ↑ (reflek takikardi) → timbul hipotensi
- Tidak menimbulkan steal phenomenon → akibat dilatasi pembuluh darah koroner besar sehingga redistrib pd jar iskemik >> baik

ACTION OF NITRATES ON CIRCULATION

Opie 2004

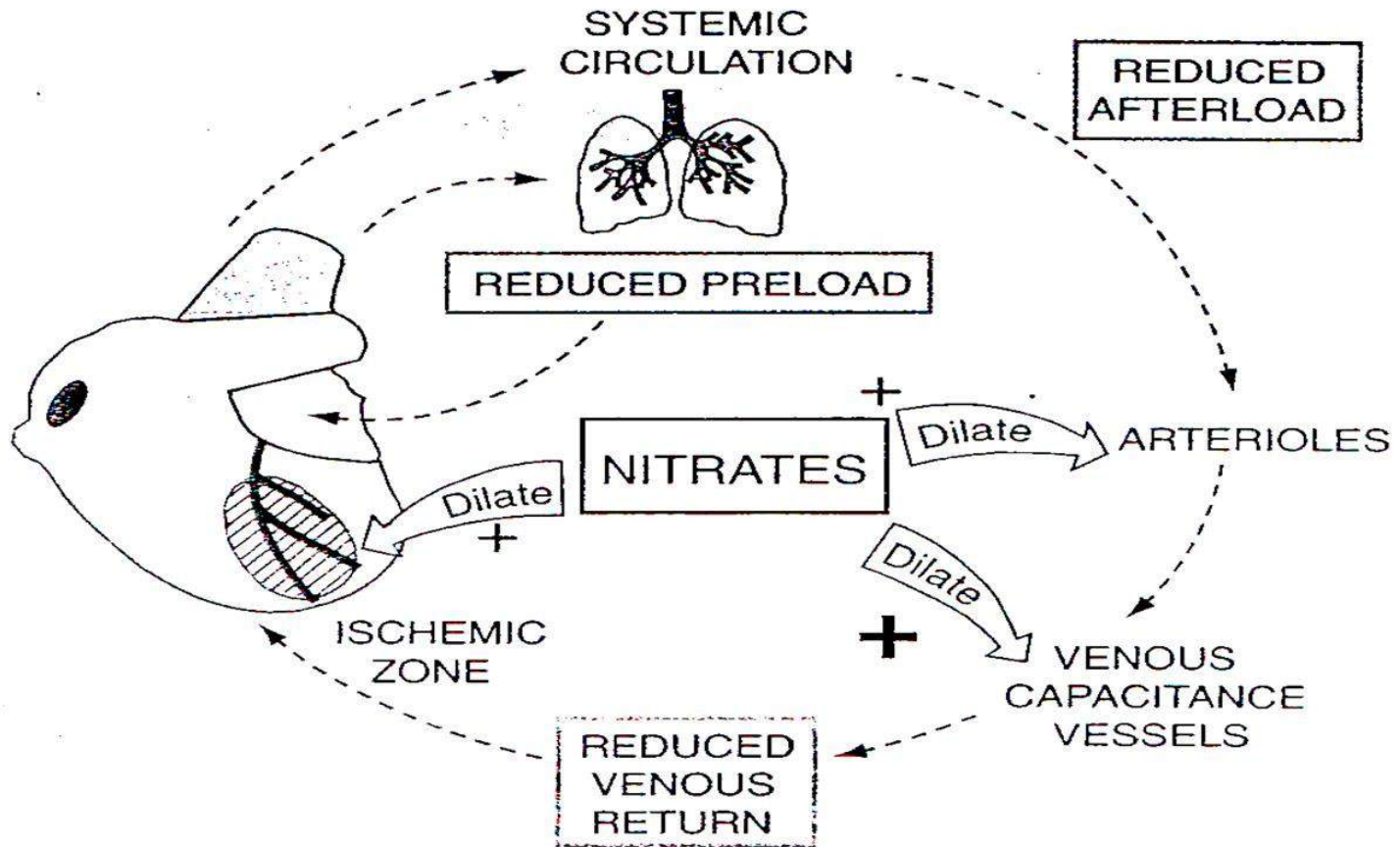


Figure 2-1 Schematic diagram of effects of nitrate on the circulation. The major effect is on the venous capacitance vessels, with additional coronary and peripheral arteriolar vasodilatory benefits. (Figure © LH Opie, 2005.)

NITRATE MECHANISMS

Opie 2004

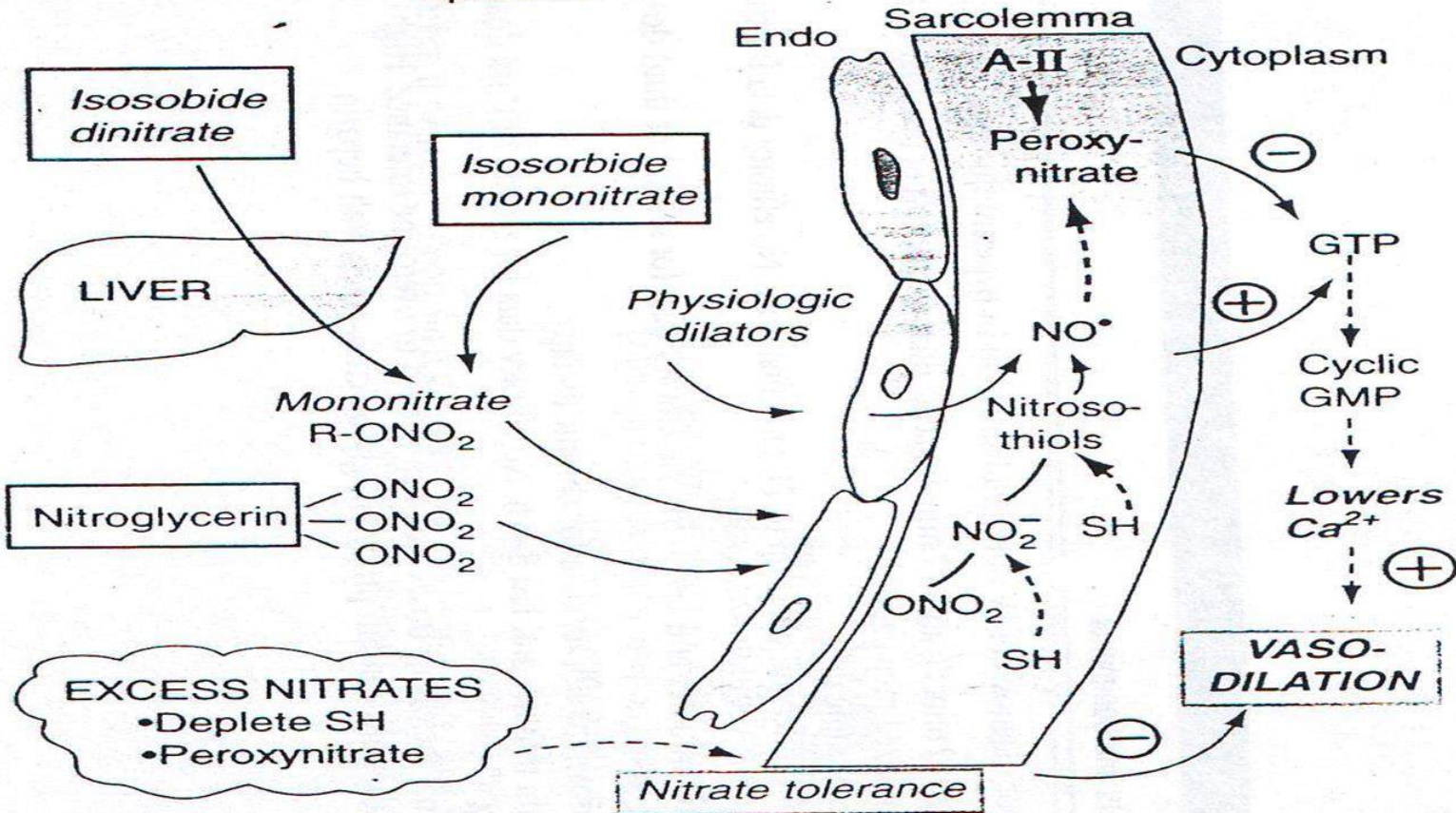


Figure 2-2 Effects of nitrates in generating NO* and stimulating guanylate cyclase to cause vasodilation. Note role of cysteine cascade in stimulating guanylate cyclase. Previously SH depletion was thought to explain nitrate tolerance. Current emphasis is on the generation of peroxynitrite, which in turn inhibits the conversion of GTP to cyclic GMP. Note that mononitrates bypass hepatic metabolism. GMP = guanosine monophosphate; GTP = guanosine triphosphate; SH = sulfhydryl. (Figure © LH Opie, 2005.)

Farmakokinetik

- Mengalami reduksi oleh enzim glutation nitrat organik reduktase di hati
- Metabolitnya lebih mudah larut dalam air & efek vasodilatasinya >> lemah
- Bioavailabilitas ditentukan oleh biotransformasinya
- Pemberian ISDN oral : seb bsr dr dosis dimetabolisme lintas 1 di hati → ba rendah
- Eksresi terutama dlm bentuk glukuronid & metabolit denitrat via ginjal

SERIOUS NITRATE INTERACTION

Opie 2004

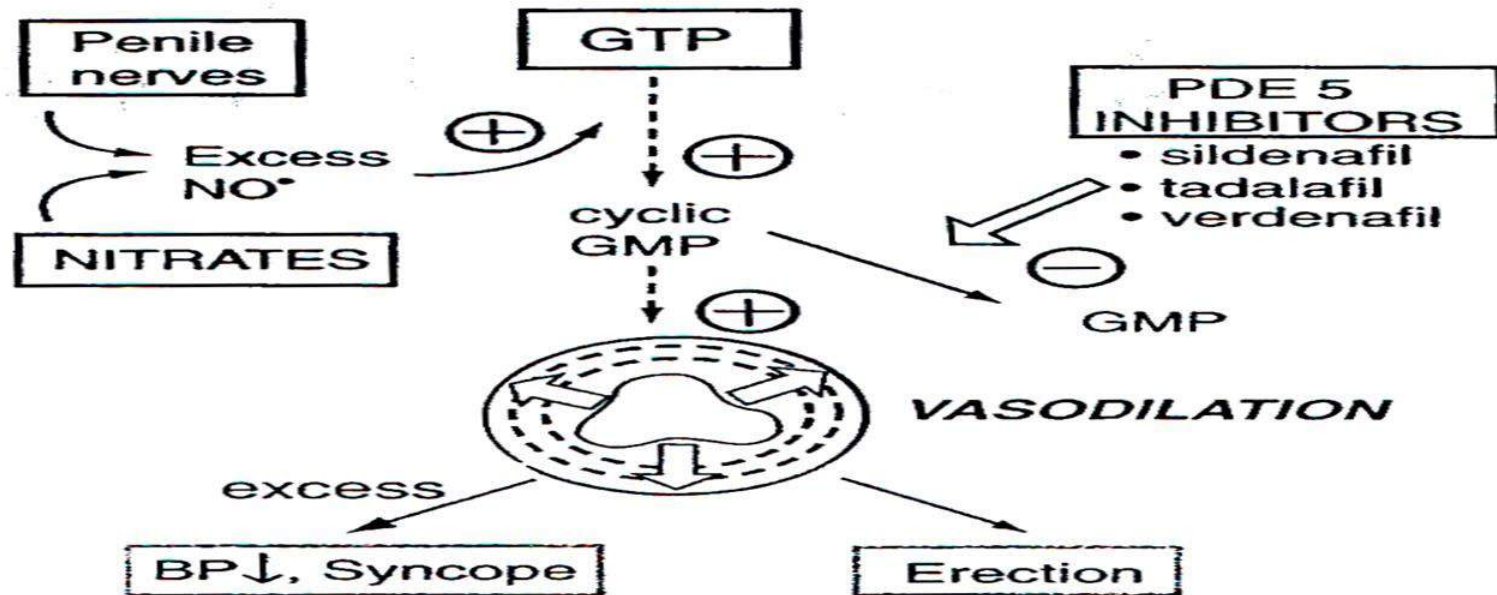


Figure 2-3 A serious nitrate drug interaction. The mechanism of normal erection involves penile vasodilation mediated by GTP and cyclic GMP. The phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE 5) such as sildenafil (Viagra) act by inhibiting the enzymatic breakdown of penile cyclic GMP to GMP with increased vasodilation. This is not confined to the penis, and peripheral vasodilation added to that caused by nitrates gives rise to an excess fall of blood pressure (BP) and possible syncope. Hence the use of PDE 5 inhibitors in any patient taking nitrates is contraindicated. GMP = guanosine monophosphate; GTP = guanosine triphosphate. (Figure © LH Opie, 2005.)

Indikasi

- Angina Pektoris (AP)
- Penggunaan lain : gagal jantung kronik, Infark jantung

Efek samping

- Sakit kepala
- Syncope & hipotensi
- Takikardi

Betabloker

Mekanisme antiangina:

- Me ↓ kebutuhan O₂ miokard dg cara : me ↓ frekuensi denyut jantung, kontraktilitas miokard dan TD sewaktu kerja fisik
- Me ↑ suplai O₂ ke miokard dg cara me(-i) tegangan dinding ventrikel selama sistol (beban hilir)
- Memperlambat denyut jtg sehingga perfusi di subendokard menjadi lebih baik

ISCHEMIC OXYGEN BALANCE

Opie 2004

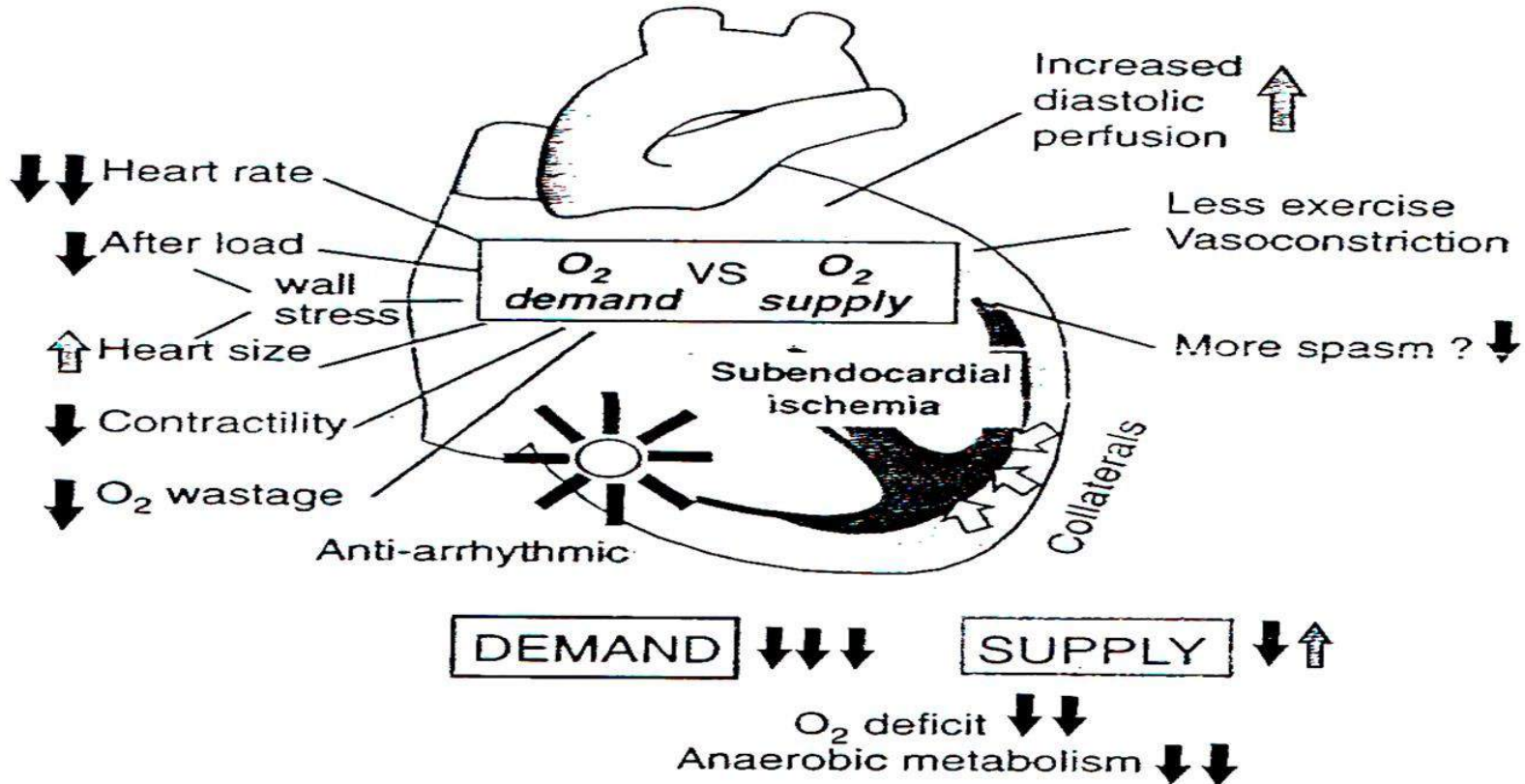


Figure 1-4 Effects of β -blockade on ischemic heart. β -Blockade has a beneficial effect on the ischemic myocardium, unless there is vasospastic angina in which case spasm may be promoted in some patients. Note proposal that β -blockade diminishes exercise-induced vasoconstriction. (Figure © LH Opie, 2005.)

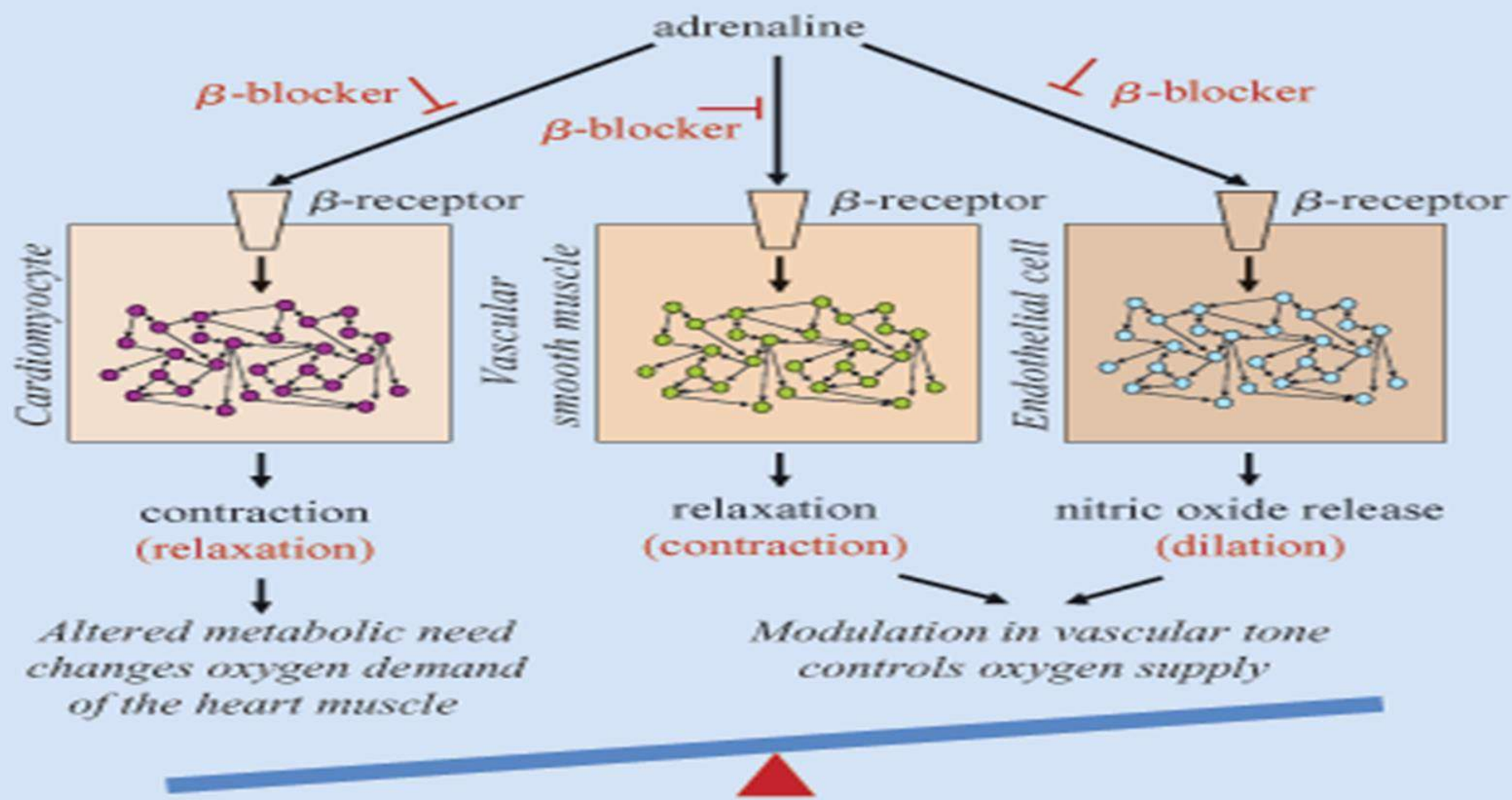


Figure 5

Schematic representation of multiscale computational approach capable of integrating gene-network-level data with cell behaviors and with tissue-level function for the purpose of understanding the mechanisms behind beta-blocker therapy in coronary heart disease.

Indikasi

- Untuk angina stabil & tidak berguna untuk angina karena vasospasme koroner
- Betabloker dg ISA efektif untuk pengobatan angina dengan gangguan sirkulasi perifer
- Betabloker + digitalis : memperburuk konduksi AV dan dapat terjadi henti jantung
- Penghentian pengobatan harus dilakukan hati2 dan bertahap → mencegah terjadinya rebound & infark miokard

Penghambat kanal kalsium (CCB)

Mekanisme kerja :

Menghambat masuknya ion kalsium melalui slow channel yg terdapat pada sarkolema →

- terjadi inotropik dan kronotropik negatif
- Terjadi hambatan konduksi AV akibat terhambatnya ion Ca msk ke dlm sel jtg

CCB menghambat kontraksi ot polos & jtg tapi tdk menghambat kontraksi otot rangka

CCB lebih efektif mendilatasi arteriol dibandingkan vena

Klasifikasi Berdasarkan struktur kimianya

1. Dihidropiridin(DHP) : nifedipin, nikardipin, felodipin , amlodipin
2. Difenilalkilamin : verapamil, galaopamil, tiapamil
3. Benzotiazepin : diltiazem
4. Piperazin : sinarizin, flunarizin
5. Lain-lain : prenilamain, preheksilin

- Verapamil & diltiazem mempunyai efek hambatan yg bermakna pada nodus SA dan AV
- Golongan DHP bersifat vaskuloselektif → lebih aktif menghambat kontraksi otot polos vaskular dibandingkan otot jantung

CARDIAC VS VASCULAR SELECTIVITY

Opie 2004

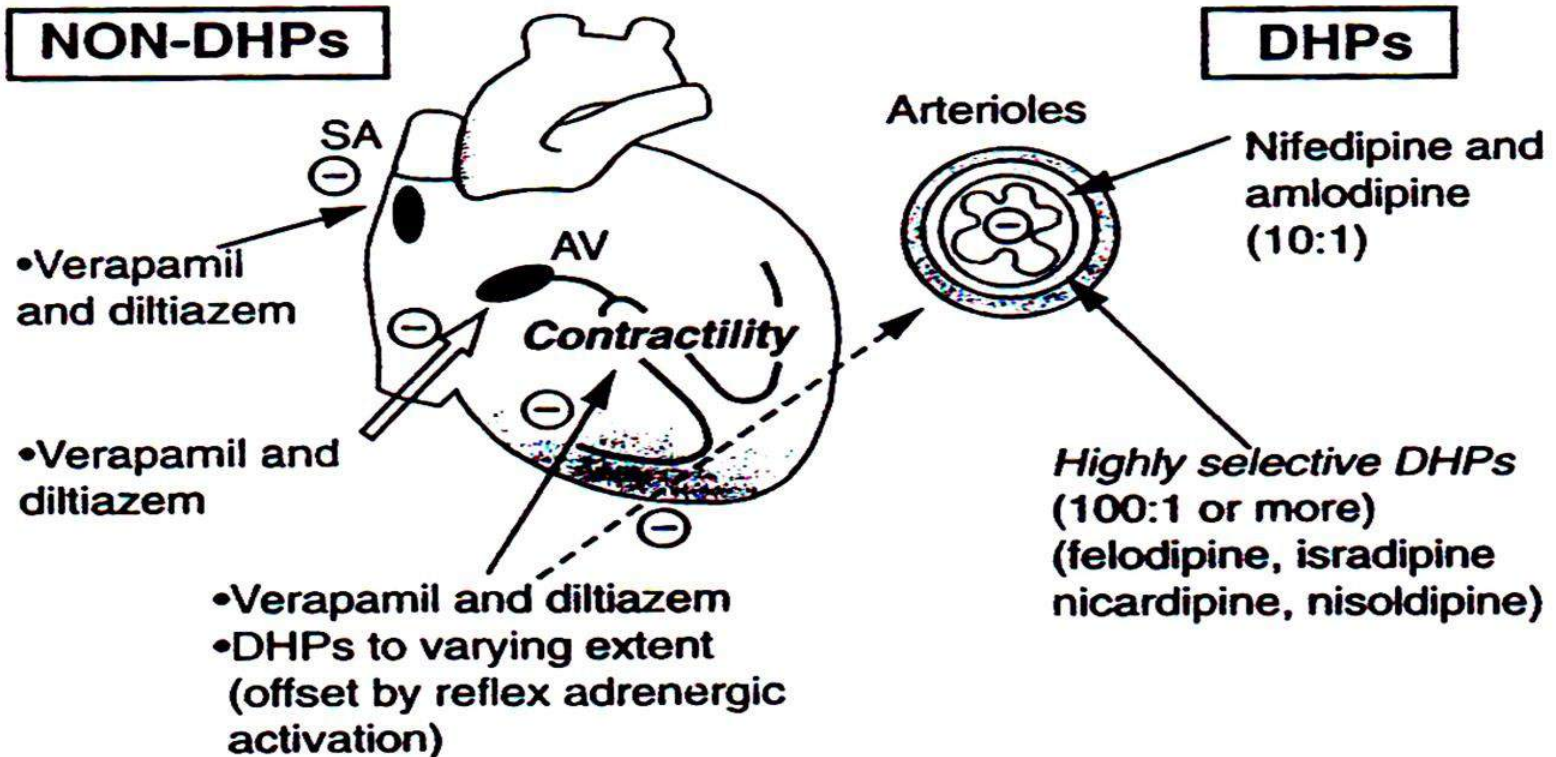


Figure 3-5 As a group, the DHPs (dihydropyridines) are more vascular selective, while the non-DHPs verapamil and diltiazem act equally on the heart and on the arterioles. (Figure © LH Opie, 2005.)

Keuntungan vaskuloselektif

1. Pada pengobatan hipertensi : me ↓ tahanan tepi tanpa efek samping pada jtg dan relatif aman jika dikombinasikan dg beta bloker
2. Pengobatan angina : mengurangi serangan angina tanpa efek samping pada jantung & relatif aman jika dikombinasikan dg beta bloker
3. Pasien dg gangguan fungsi jantung : >> aman

Mekanisme antiangina

1.CCB me ↓ kebut O2 miokard melalui:

- Vasodilatasi perifer terutama arteriol → terjadi $p_e \downarrow$ after load ($N > V > D$)
- Penurunan kontraktilitas miokard ($V > D$)
- Penurunan frekuensi denyut jantung ($D > V$)

Mekanisme antiangina

2. CCB me \uparrow suplai O₂ ke miokard melalui :

- Dilatasi langsung arteri epikardial sehingga mengatasi vasospasme koroner pd angina vasospastik
- Me \downarrow TD \rightarrow \downarrow teg dinding ventrikel selama sistol perfusi sub endokard \uparrow
- Dilatasi arteri epikardial & arteri koroner \rightarrow aliran darah miokard \uparrow terutama di daerah iskemik
- Pe \downarrow denyut jtg \rightarrow mengurangi waktu diastolik \rightarrow pe \uparrow perfusi subendokard

ISCHEMIC HEART: CCB EFFECT

Opie 2004

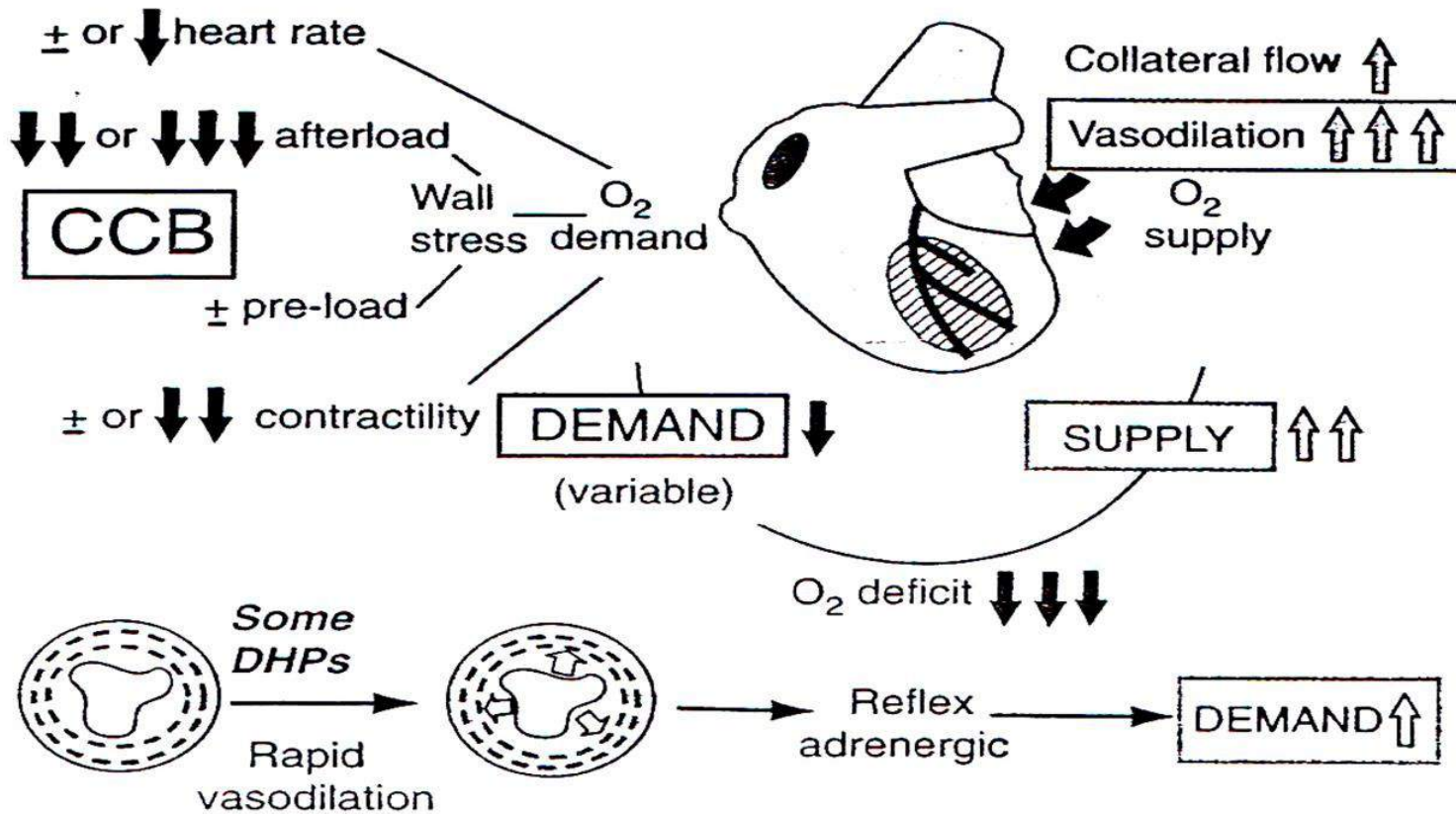


Figure 3-6 Mechanisms of anti-ischemic effects of calcium channel blockers. Note that the rapid arteriolar vasodilation resulting from the action of some short-acting dihydropyridines (DHPs) may increase myocardial oxygen demand by reflex adrenergic stimulation. (Figure © LH Opie, 2005.)

Farmakokinetik

- N, V dan D mudah larut dalam lemak sehingga diabsorpsi pada oral dan SL
- Mengalami metabolisme lintas pertama di hati sehingga bioav rendah terutama V dan D
- Pemberian berulang dpt me ↑ bioav
- Pemberian bersama digoksin → kadar serum digoksin ↑

Efek samping

Merupakan kelanjutan efek farmakologi

- Sakit kepala akibat vasodilatasi berlebihan
- Efek inotropik negatif
- Depresi konduksi AV
- Depresi nodus SA

Perhatian dan KI

- Nifedipin dan DHP lain paling aman untuk penderita gagal jantung, aman dikombinasikan dg digitalis atau betabloker karena tdk berefek pada nodus SA
- Verapamil & diltiazem dikontraindikasikan pd gagal jtg berat, hipotensi atau syok kardiogenik dan AV blok dan tdk boleh diberikan bersama beta bloker

Indikasi

1. Angina stabil kronik, angina varian & angina tdk stabil
2. Hipertensi
3. Takiaritmia supraventrikular
4. Gagal jantung kiri
5. Fenomen Raynaud : nifedipin