
Amrinon :

obat kardiotonik baru

Meskipun tahun-tahun terakhir ini pengetahuan kita mengenai perubahan-perubahan biokimia dan perubahan fisiologi pada kegagalan jantung maju dengan pesat, pengembangan obat kardiotonik tidak demikian halnya:

Lebih dari 200 tahun telah lewat sejak W: Withering pertama kali menuliskan sifat-sifat farmakologik *Digitalis purpurea* dan menggunakannya dalam klinik. Kini keadaannya belum banyak berubah. Glikosida digitalis masih merupakan obat kardiotonik yang paling banyak dipakai dalam klinik, namun obat ini terbatas penggunaannya karena efek sampingnya:

Obat kardiotonik lain yang bekerja pada reseptor- β adrenergik miokardium seperti katekolamin, terbatas penggunaannya dalam pengobatan kegagalan jantung kronik karena tidak dapat dipergunakan per oral, lama kerjanya pendek serta mempunyai sifat aritmogenik:

Pencarian obat kardiotonik yang aktif pada penggunaan per oral dan mempunyai sifat-sifat unik mencapai tahap baru dengan ditemukannya senyawa-senyawa biperidin, salah satu diantaranya ialah amrinon.

Farmakologi

Efek inotropik positif amrinon didemonstrasikan pertama kali dalam percobaan *in vitro* menggunakan atrium kucing dan otot-otot papiler yang diisolasi. Mula kerja amrinon adalah 1 menit dan efek tertinggi (peak) pada 2 menit, sedang lama kerjanya lebih dari 1 jam. Pemberian amrinon berulang kali pada preparat yang sama tidak menunjukkan takifilaksis pada respons obat.

Efek inotropik juga ditemukan pada percobaan *in vivo* menggunakan anjing. Injeksi amrinon IV dengan dosis tunggal 0,1 – 1 mg/kg mengakibatkan peningkatan yang tergantung-pada-dosis dalam kekuatan kontraksi jantung tanpa diikuti dengan perubahan yang berarti pada tekanan darah atau denyut jantung. Dengan dosis yang lebih tinggi, amrinon menyebabkan penambahan lebih jauh pada kekuatan kontraksi jantung dan penurunan tekanan darah sistolik & diastolik, serta peningkatan denyut jantung, tetapi tidak menyebabkan aritmia.

Pemberian amrinon (2 – 10 mg/kg) pada anjing yang tidak dianestesi menyebabkan peningkatan kekuatan kontraksi jantung, dengan efek minimal terhadap denyut jantung, tekanan darah dan EKG. Mula kerja obat ini pada pemberian per oral ialah dalam 15 menit dengan puncak pada 1 jam serta lama kerja lebih dari 5 jam:

Dalam dosis inotropik, amrinon tidak menyebabkan perubahan yang berarti pada aliran darah koroner, ginjal maupun aorta, serta tidak menyebabkan perubahan fungsi ginjal, plasma atau elektrolit-urin pada anjing yang dianestesi.

Mekanisme kerja amrinon

Meskipun mekanisme kerja yang tepat belum diketahui, percobaan-percobaan menunjukkan hal-hal sbb.

1. Amrinon bukan suatu β -agonist karena efek inotropiknya tidak dihambat oleh penghambat adrenergik- seperti propranolol atau practolol.
2. Amrinon bukan suatu c-AMP modulator.
3. Tidak seperti glikosida jantung, amrinon tidak menghambat (Na + K)-ATP ase
4. Efek inotropik positif amrinon tidak disebabkan karena stimulasi reseptor histamin.
5. Hipokalsemia meningkatkan efek inotropik, sedang hiperkalsemia menghambatnya.

Dari berbagai hasil penyelidikan itu disimpulkan bahwa amrinon mempunyai mekanisme kerja yang lain dari obat-obat jantung lainnya

Evaluasi klinik

- *Keamanan dan toleransi:* – untuk menguji keamanan obat amrinon ini telah dilakukan percobaan pada orang-orang percobaan: Pada pemberian I.V. amrinon menyebabkan pengurangan yang tergantung-dosis pada *pre-ejection period*, *left ventricular ejection period* dan lama sistole elektromekanik total. Denyut jantung sedikit meningkat (16/menit), tekanan diastolik sedikit menurun (7 mmHg) dan tekanan sistolik sedikit meningkat: Tidak ditemukan perubahan-perubahan hematologi atau biokimia darah.

Pemberian oral (0,3 - 2,4 mg/kg) pada sukarelawan-sukarelawan yang sehat menyebabkan peningkatan tekanan nadi (pulse pressure) dan pengurangan interval waktu sistolik tanpa perubahan yang berarti pada denyut jantung dan atau tekanan darah: Tapi dengan dosis 2,4 – 3,4 mg/kg tekanan darah akan menurun dan denyut jantung meningkat.

- *Pada penderita kegagalan jantung.* – Amrinon telah dicoba pada penderita kegagalan jantung Kelas III–IV (the New York Heart Ass. Classification) penderita lelaki maupun wanita, umur antara 45 – 82 tahun. Kegagalan jantung mereka terutama akibat kardiomiopati idiopatik atau penyakit pembuluh darah koroner: Kegagalan jantung tsb. tidak dapat dikontrol dengan terapi konvensional (diuretik, digitalis, vasodilator) Meskipun demikian, obat-obat jantung tsb. (digoxin, diuretika, kalium, antiaritmia, antikoagulansia dll.) tetap diberikan, tetapi ditambah dengan amrinon. Pemberian secara IV bolus 0,75 – 3,5 mg/kg menyebabkan meningkatkan *cardiac output*, *left ventricular dp/dt* dan *stroke work index*: Tekanan ventrikel kiri dan tekanan diastolik, pulmonary capillary wedge pressure dan tekanan atriurn kanan, semua menurun. Pemberian oral pada pasien-pasien di atas juga memberikan respons hemodinamik yang memuaskan.

Pada beberapa penderita kegagalan jantung yang berat sekali, pemberian amrinon dalam dosis tinggi menyebabkan trombositopenia: Efek samping ini hilang setelah pemberian obat dihentikan: Diperkirakan bahwa efek samping ini disebabkan karena formulasi amrinon yang kurang stabil, maka kini terus dicari formulasi yang tepat untuk obat kardiotonik ini:

(*Trends in Pharmacological Sciences February 1980, 143–145*)