



# CEREMAX<sup>®</sup>

## ( Nimodipine - Cerebral Vasodilator )

Vasospasme serebral merupakan kondisi yang berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas pasien SAH (*subarachnoid hemorrhage*). Vasospasme yang terjadi pada pembuluh darah serebral ini merupakan suatu kondisi yang terjadi pada sekitar 20% - 30% pasien SAH, biasanya terjadi pada hari ke-4 sampai hari ke-14; dengan kata lain vasospasme ini terjadi pada dua minggu pertama setelah SAH. Vasospasme serebral ini akan menyebabkan iskemia untuk kedua kalinya atau sering disebut sebagai iskemia sekunder pada jaringan serebral, yang turut berkontribusi terhadap peningkatan risiko kematian sekitar 3 kali lebih besar atau memperberat defisit neurologis yang sudah ada sebelumnya.

Mekanisme vasospasme ini belum diketahui pasti, namun adanya oxyhemoglobin (oxyHb) diperkirakan memberikan kontribusi terhadap terjadinya vasospasme yang akan menyebabkan perlambatan perbaikan defisit neurologis. Oxyhemoglobin (oxyHb) ini terbentuk akibat proses lisis bekuan darah di ruang subaraknoid yang terbentuk akibat ruptur aneurisma. Mekanisme oxyhemoglobin (oxyHb) dalam memberikan efek vasospasme belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan melalui kemampuan menekan aktivitas saluran kalium, meningkatkan masuknya kalsium, meningkatkan aktivitas protein kinase C, dan Rho kinase.

Gangguan sirkulasi akibat vasospasme serebral pasca SAH ini dapat diperbaiki dengan tindakan pembedahan atau medikamentosa atau kombinasi keduanya. Tindakan pembedahan memberikan efek yang permanen, namun keukurannya adalah hanya dapat dilakukan oleh tenaga ahli dan hanya pada daerah atau pembuluh darah besar dan mudah dicapai. Sedangkan secara medikamentosa dapat dengan obat-obat vasodilator khususnya yang mempunyai efek vasodilator serebral. Keuntungan pemberian medikamentosa yang mempunyai efek vasodilator ini adalah dapat mengenai ataupun memberikan efek terhadap tidak hanya pembuluh darah besar namun juga pada pembuluh darah kecil yang sulit dicapai dengan tindakan bedah. Salah satu terapi medikamentosa yang direkomendasikan untuk mencegah vasospasme pada pasien SAH adalah nimodipine, suatu antagonis saluran kalsium.

### CEREMAX<sup>™</sup>

#### Profil farmakologi

CEREMAX dengan kandungan zat aktif nimodipine merupakan penghambat saluran kalsium yang akan menghambat masuknya ion kalsium ke dalam sel otot polos pembuluh darah; hambatan saluran kalsium tersebut akan menghambat terjadinya vasospasme pada pembuluh darah. Sifat kelarutan nimodipine dalam lemak yang tinggi memungkinkan nimodipine bekerja pada pembuluh darah serebral. Selain itu nimodipine mempunyai afinitas dan selektivitas yang tinggi terhadap saluran ion kalsium pembuluh darah serebral yang ditunjukkan dengan IC<sub>50</sub> nimodipine yang sangat kecil jika dibandingkan dengan penghambat saluran kalsium lain, sehingga dapat dikatakan bersifat vasodilator serebral selektif. Dengan selektivitas yang tinggi inilah nimodipine juga memberikan efek menguntungkan yaitu meningkatkan perfusi serebral melalui vasodilatasi, dengan efek penurunan tekanan darah sistemik minimal.

Pada hewan coba, pemberian nimodipine pada iskemi serebral mampu memperbaiki defisit neurologi tanpa meningkatkan tekanan intrakranial dan kejadian edema serebri. Nimodipine 10 ug/kgBB yang diberikan intrakarotis meningkatkan aliran darah serebral sebesar 50%. Aliran darah serebral lebih tinggi jika dibandingkan dengan femoral. Dosis nimodipine 0,3 - 2,4 ug/ kgBB/menit selama 20 menit akan meningkatkan aliran darah serebral dengan efek penurunan darah sistemik minimal. Dosis 0,4 - 1 mg/jam memberikan efek penurunan tekanan darah rata-rata diastolik

sebesar 2 mmHg, sedang pada dosis 2 mg/ jam terjadi penurunan tekanan rata-rata diastolik sebesar 5 mmHg. Pada pasien SAH yang diberi nimodipine iv (2 mg/ kg/ menit) selama 7 hari dan dilanjutkan dengan peroral 60 mg 4 x sehari selama 7 hari diperoleh data: kadar nimodipine plasma: 36 - 72 ug/L, bioavailabilitas peroral diperkirakan sekitar 3%, Tmax: 1 jam (po), kadar dalam CSF : 0,3 ± 0,2 ug/ L, waktu paruh : 8 - 9 jam, dan eliminasi terutama melalui ginjal.

#### Indikasi

Ceremax<sup>™</sup> (nimodipine) diindikasikan untuk perbaikan neurologis dengan mengurangi insidens dan keparahan defisit iskemik pada pasien perdarahan subaraknoid baik akibat aneurisma intrakranial maupun akibat trauma (tingkat Hunt & Hess I – V).

#### Dosis dan Cara Penggunaan

Ceremax<sup>™</sup> harus diberikan secepat mungkin dalam waktu 4 hari setelah diagnosis SAH ditegakkan. Pemberian intravena dengan dosis awal 5 ml/jam (ekivalen dengan 1 mg Nimodipine)/jam selama 2 jam pertama atau kira-kira 15 mg/kgBB/jam. Bila tidak terjadi penurunan tekanan darah sistemik dosis dinaikkan menjadi 10 mL/jam IV. Co-infusion: 40 mL/jam. Infus diteruskan 7-10 hari. Pemberian perinfus ini dianjurkan menggunakan pompa infus untuk mendapatkan dosis yang lebih akurat dan sebaiknya dibarengi cairan penyerta dalam satu instalasi infus (*three way stopcock*), dengan perbandingan volume 1:4 untuk mencegah pengristalan. Dan karena nimodipine merupakan produk yang sensitif terhadap cahaya maka sebaiknya selang infus diganti setiap 24 jam. Setelah pemberian perinfus, dapat dilanjutkan pemberian nimodipine tablet.

#### Efek samping

Pemberian nimodipine (iv - vena perifer), dengan dosis 1 mg/ jam masih ditoleransi dengan baik. Efek samping penurunan tekanan darah sekitar 4%. Efek samping lain < 1%, di antaranya: gatal, berdebar-debar, mual, flushing, dsb.

#### Kesimpulan

Ceremax<sup>™</sup> dengan kandungan zat aktif nimodipine yang merupakan antagonis saluran kalsium merupakan preparat yang dapat digunakan untuk mencegah vasospasme serebral akibat SAH dengan efektivitas yang sudah terbukti serta dengan efek samping yang masih dapat ditoleransi. (TMB)

#### Referensi:

1. Sarrafzadeh AS, Haux D, Lüdemann L et al. Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Correlative Microdialysis-PET Study. *Stroke* 2004;35:638-643.
2. Link TE, Murakami K, Beem-Miller M, et al. Oxyhemoglobin-Induced Expression of R-Type Ca<sub>2+</sub> Channels in Cerebral Arteries. *Stroke* 2008;39:2122-2128.
3. Haws CW, Gourley JK, Heistad D. Effects of Nimodipine on Cerebral Blood Flow. *J. Pharmacol. and Experiment. Therapeut.* 1982;225(1):24-9.
4. Scriabine A, Schuurman T, Traber T. Pharmacological basis for the use of nimodipine in central nervous system disorders. *FASEB J* 1989; 3: 1799-1806.
5. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L. Intra-Arterial Nimodipine for the Treatment of Symptomatic Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Preliminary Results. *Am J Neuroradiol* 2004; 25:1067-1076.