

Penggunaan Antagonis Kalsium dalam Penatalaksanaan Penyakit Jantung Koroner

Sutomo Kasiman, T. Bahry Anwar, T. Renardi Haroen
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

PENDAHULUAN

Antagonis kalsium yang relatif sudah lama dikenal penggunaannya sebenarnya sudah menjalani masa pengembangan yang cukup panjang. Berbagai penelitian/percobaan yang telah dilakukan antara lain sejak 1882, kira-kira 100 tahun yang lalu oleh Sidney Ringer telah menunjukkan peranan ion Ca^{2+} terhadap kontraksi miokard. Bukti-bukti lain menyusul dalam dua dekade ini mengenai pengaruh bahan-bahan obat terhadap peran ion Ca^{2+} ini seperti telah ditunjukkan oleh Prof. Albrecht Fleckenstein 1964 yang telah memberikan sumbangannya dalam pengembangan antagonis kalsium dalam klinik.

Kita belum lupa bahwa pengenalan konsep reseptor alfa dan beta adrenergik yang diawali oleh Raymond Ahlquist, pembagian subdivisi dari kedua reseptor di atas, konsep reseptor histamin H1 & H2 disusul dengan pengembangan obat-obat yang selektif dan bahkan spesifik yang bekerja pada reseptor-reseptor tersebut. Obat-obat tersebut di atas secara dramatis menunjukkan efek farmakologis yang positif. Pada dua dekade lalu kita melihat **obat-obat penghambat beta yang banyak dipakai, mula-mula sekali digunakan** untuk an tihipertensi dan *stable angina pectoris*, dan dalam beberapa **tahun berikutnya, digunakan untuk berbagai spektrum penyakit**. Pada dekade ini, dengan meningkatnya **pengetahuan** tentang mekanisme kontraksi dan relaksasi dari obat jantung, maka kita lebih mengetahui kaitan ion Ca^{2+} dalam proses tersebut.

Dan riwayat di atas tidak dapat dipungkiri lagi bahwa sejak tahun 1980 obat-obat antagonis kalsium ini sudah masuk dalam golongan obat-obat kardiovaskular. Misalnya nifedipin yang dibicarakan kali ini pada selesainya studi pertamapada tahun 1971, barn menunjukkan efek anti angina saja. Selain dari penggunaan **kardiovaskular**, berbagai penelitian sedang dijalankan terhadap **penggunaan** lain dari antagonis kalsium ini.

Bila dihadapkan pada hasil penelitian ilmiah, seringkali seorang dokter berada pada situasi yang agak sulit, karena bagaimanapun yang dihadapinya adalah bagaimana mengobati penderita. Klinisi ini harus melakukan dulu berbagai pemeriksaan mendalam dan atas dasar inilah ia membuat kesimpulan klinis. Tetapi sering kali juga ia dihadapkan pada keadaan dimana ia segera mengambil keputusan tanpa pemeriksaan yang lengkap. Untuk hal kedua inilah barangkali patut selalu diulang masalah konsep dasar beberapa obat yang banyak diteliti pada masa ini.

ISTILAH

Berbagai nama diberikan untuk kelompok antagonis kalsium ini; dimulai dengan *Calcium antagonist*, *Calcium channel blockers*, *Calcium blocking agents*, *Calcium influx blockers*, *Calcium entry blockers* ataupun *slow channel blockers*.

PERANAN Ca^{2+} ION PADA JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH

Fungsi optimum jantung dan pembuluh darah tergantung dari besarnya jumlah kalsium dalam sel miokard dan pembuluh darah. Sewaktu depolarisasi, peningkatan membran potensial yang tiba-tiba berhubungan dengan lewatnya Na^{+} dan Ca^{2+} ke dalam sel. Ion Ca^{2+} berasal dari ruang ekstra seluler atau dari tempat penyimpanannya di dalam membran.

Influx dari ion Ca^{2+} ini lebih lambat daripada ion Na^{+} dan melalui saluran khusus *Ca Channels*. Sebagian besar ion Ca^{2+} yang masuk ke dalam sel (mediator kalsium) langsung ke terminal *cistern* dari *sarcoplasmic reticulum*. **Banyaknya** ion Ca^{2+} yang **dilepaskan** ke dalam sel sesuai dengan **banyaknya** ion Ca^{2+} yang masuk ke membran sel tetapi sedikit lebih tinggi. Peningkatan ion Ca^{2+} intraseluler ini penting karena kontraksi terjadi

apabila konsentrasi Ca^{2+} mencapai 10^1 mole.

Sebelumnya kita melihat bahwa satuan fungsional dari sistem kontraksi miokard adalah sarkomer. Pada tiap sarkomer terdapat protein kontraktile yang tersusun berupa filamen tebal dan tipis yang dikenal sebagai myosin dan actin. Pada waktu kontraksi filamen actin bergeser ke dekat filamen myosin; perpindahan ini tergantung dari suatu interaksi biokemis. Untuk hal tersebut dibutuhkan suatu jembatan penghubung antara actin dan myosin. Energi yang dibutuhkan untuk itu dilepaskan pada waktu hidrolisis ATP. Untuk hal tersebut dibutuhkan pula ATP-ase yang terletak pada molekul myosin.

Induksi ion Ca^{2+} guna aktivasi dari ATP-ase myosin ini secara langsung dan sangat kompleks, termasuk di dalamnya interaksi antara ion Ca^{2+} dengan regulator protein yaitu troponin dan tropomyosin; bila kalsium kurang, regulator protein ini akan mencegah aktivasi ATP-ase myosin oleh actin. Bila jumlah Ca^{2+} cukup efek penghambatan dari troponin dan tropomyosin ini terhalang dan actin mengaktivasi enzim ini. Dengan cukupnya ATP untuk dihidrolisis, ATP-ase myosin diaktivasi dan dengan adanya berbagai co-faktor seperti Mg^{2+} , maka pertukaran dari diastole ke sistole tergantung sekali pada adanya Ca^{2+} ion yang bebas di dalam sel di atas kadar ambang tertentu.

Ion Ca^{2+} yang tersedia di dalam sel tidak saja mengubah sistole ke diastole dan sebaliknya, tetapi juga bertanggung jawab terhadap kuatnya kontraksi miokard. Pemecahan ATP untuk energi kontraksi bergantung pada konsentrasi ion Ca^{2+} . Ion Ca^{2+} ini dengan demikian mengatur proses pemecahan ATP, terutama metabolisme kerja oksidasi, juga jumlah oksigen yang dibutuhkan. Dengan meningkatnya kebutuhan oksigen, maka Ca intrasel dan juga kontraksi bertambah. Sebaliknya, pada insufisiensi koroner, suplai oksigen berkurang karena aliran darah kurang; dengan demikian pengurangan kebutuhan oksigen dengan mengurangi Ca intraseluler merupakan hal yang penting.

KONTRAKSI MIOKARD

Dengan antagonis kalsium hal tersebut terdahulu dapat dicapai dengan cara menghambat influx Ca^{2+} melalui membran. Selain itu antagonis kalsium ini melindungi sel miokard dari penumpukan Ca^{2+} dan dengan sendirinya mencegah peningkatan kebutuhan oksigen sewaktu *exercise* hal ini merupakan tambahan risiko pada penderita insufisiensi koroner.

KERJA ANTAGONIS KALSIMUM

Kerja utama antagonis kalsium adalah vasodilatasi arteriolar, efek inotropik-chronotropik negatif pada jantung, dan mempengaruhi konduksi atrioventrikular (tabel 1). Antagonis kalsium dapat juga menghambat agregasi *platelet* (Greer et al. 1986, Atkinson M.J. 1989) tetapi penggunaan klinisnya belum begitu jelas benar.

ANTAGONIS KALSIMUM DAN ISKEMI MIOKARD

Antagonis kalsium mempunyai cara yang kompleks sejauh yang dibicarakan mengenai pengurangan *ischemic-reperfusion-induced injury* :

Tabel 1. Kerja Antagonis Kalsium

Vasodilatasi arteriolar :	- Koroner
	- Perifer
	- Serebral
Inotropik negatif	
Chronotropik negatif	
Dromotropik negatif (Konduksi a-v)	
Inhibisi agregasi platelet	

- 1) Karena obat-obat ini adalah dilator koroner, is dapat memperbaiki suplai oksigen pada daerah yang cedera, serta memulai mengeluarkan H^+ dan produk samping lainnya dari glikolisis anaerobik.
- 2) Obat ini mempunyai efek *energy-sparing* karena: a) mendilatasi pembuluh perifer, b) mengurangi kontraktilitas, dan c) dengan phenylalkilamine dan benzothiazepine mereka mengurangi frekuensi denyut jantung.
- 3) Mengurangi kehilangan *adenosine precursors* (de Jong et al, 1982).
- 4) Mempunyai efek protektif langsung pada sel endotel.
- 5) Melambatkan pelepasan enzim lisosom. (Ichihara et al, 1987).
- 6) Inhibisi agregasi *platelet* (Ikeda et al, 1981).
- 7) Mengurangi *reperfusion induced arrhythmia*.
- 8) Menguatkan efek protektif langsung pada sarcolemma (Daly et al, 1985).
- 9) Melambatkan akumulasi Ca^{2+} selama *postischemic reperfusion* :
 - a. Bila digunakan sebagai profilaksis
 - b. Lamanya serangan *ischemic tidal* lebih dari 60 menit.
- 10) Mempunyai efek protektif pada mitochondria (Naylor et al, 1980).

PEMBULUH KORONER

Pada sel otot polos pembuluh darah koroner penghambatan influx Ca^{2+} pada transmembran oleh antagonis kalsium mengurangi tonus pembuluh darah. Dengan demikian antagonis kalsium ini mendilatasi bukan saja arteriolar tetapi juga pembuluh epikardial yang besar. Hal ini telah ditunjukkan oleh peneliti terdahulu pada model-model percobaan. Perlu diperhatikan pula bahwa bukan hanya arteriolar yang dilatasi tetapi juga dibutuhkan dilatasi dari pembuluh koroner utama, karena bila pembuluh yang lebih besar tidak turut dilatasi akan terjadi suatu pengurangan aliran ke daerah iskhemi yang menyebabkan kekurangan oksigen yang lebih banyak (*steal phenomenon*).

Beberapa antagonis kalsium mempunyai efek tersebut di atas sehingga sangat berguna untuk pengobatan spasme koroner.

PEMBULUH PERIFER

Pada otot polos pembuluh darah perifer antagonis kalsium mengurangi tonus pembuluh darah dan menimbulkan vasodilatasi. Akibat kurangnya tahanan pembuluh perifer, secara tidak langsung mempengaruhi pengurangan kebutuhan oksigen dengan mengurangi *afterload* dan secara langsung pada hipertensi menurunkan tekanan darah.

PEMBANGKIT DAN PENGHANTARAN RANGSANG

Pengertian tentang proses elektrofisiologi pada saat eksitasi sel sangat penting untuk memahami bagaimana terjadinya aritmia dan bagaimana obat-obat anti aritmia bekerja.

Dalam struktur jantung terdapat dua jenis *action potential* yang masing-masing berbeda peranannya, termasuk di dalamnya kecepatan konduksi dan kuatnya potensi rangsang. Hal tersebut tergantung dari arus ion yang berbeda yang mungkin juga mempergunakan *channel* yang berbeda pula (*fast and slow channels*) pada sel membran sehingga menghasilkan *fast and slow response action potential* juga.

Fast response action potential terutama sekali dibawa oleh ion Na⁺; hanya tampak pada sel dengan *resting potential* yang tinggi, sedang *slow response action potential*, tergantung sekali pada ion Ca²⁺, timbul hanya pada sel dengan *resting potential* yang rendah.

Secara fisiologis sistem Na yang cepat ini bertanggung jawab terhadap eksitasi dari miokard atrial dan ventrikel serta juga sistem konduksi interventrikel. Pada sel SA dan AV node influks kalsium yang lambat ini adalah yang menentukan kecepatan konduksi rangsang. Keadaan inilah yang memungkinkan adanya antiaritmia spesifik dari jenis-jenis antagonis kalsium.

Pada keadaan tertentu ion Ca²⁺ juga memainkan peranan penting dalam pengembangan potensial aksi pada *Purkinje Fibre* yang dapat menimbulkan berbagai aritmia (*extra systole, reentry tachycardia*). Dalam hal ini antagonis kalsium menghambat influks Ca²⁺ yang lambat sehingga dapat menekan *slow response action potential*.

JENIS-JENIS ANTAGONIS KALSIMUM

Telah disebut bahwa obat-obat kardiovaskular pada tahun 1990-an ini telah memasukkan antagonis kalsium di dalam deretannya sebagai satu kelas tersendiri. Sebagaimana dengan perkembangan berbagai jenis obat-obatan, keadaannya menjadi makin kompleks. Kita bukan saja membahas berbagai makalah mengenai hal ini tetapi juga menyangkut struktur kimiawi bahan ini; *space filling models*, sesuai dengan kelompoknya obat-obatan ini memberikan efek tertentu yang sama, tetapi kenyataan bahwa secara kualitatif dan kuantitatif masing-masing berbeda.

Di Amerika Serikat beberapa jenis kelompok ini yang diterima untuk dipasarkan yaitu Nifedipine, Verapamil, Diltiazem, Felodipine, Nicardipine dan lain-lain. Obat-obat ini dipergunakan untuk pengobatan *variant* (spasme) angina pectoris, dan juga *stable angina*. Selain ini verapamil telah diizinkan secara parenteral untuk dipakai pada *supraventricular arrhythmia*. Pemasaran obat ini tentulah setelah melihat data klinis kuantitatif. Secara eksperimental obat-obat ini telah digunakan untuk berbagai efek sebagaimana dapat kita lihat kemungkinan penggunaan pada Tabel 2.

INDIKASI PEMAKAIAN KLIMS

Pada tabel 2 ditunjukkan indikasi klinik dari penggunaan antagonis kalsium yang sudah kita kenal berdasar kerja dari antagonis kalsium yang telah diuraikan di atas. Pengobatan hipertensi merupakan kegunaan utama saat ini dari antagonis

Tabel 2. Aplikasi Antagonis Kalsium

Indikasi klinis yang dikenal :

1. Hipertensi dan kegawatan hipertensi
2. Sindrom iskemi miokard
 - a. *Angina Prinzmetal*
 - b. *Unstable angina*
 - c. *Chronic stable angina*
3. Aritmi jantung
4. Hipertrofi jantung
5. Kardio proteksi
6. Hipertensi pulmonal dan pengurangan *afterload*
7. Migraine dan sakit kepala
8. Penyakit pembuluh darah perifer
9. *Raynaud's phenomen*
10. Insufisiensi serebral
11. Gangguan multilitas
12. *Exercise-induced bronchospasm*
13. Pencegahan aterosklerosis

kalsium sebagaimana halnya vasodilator, tetapi kali ini kita melihat manfaatnya pada penyakit jantung koroner sebagaimana dibicarakan di atas tadi.

Peningkatan kalsium intraseluler merupakan hal yang bertanggung jawab terhadap terjadinya kerusakan miokard yang mengalami iskemi (Katz dan Reuter, 1979). Selain itu semua kelompok antagonis kalsium: dihidropyridine, papaverine, dan diltiazem dipergunakan; juga pada sindrom iskemi miokard (*angina Prinzmetal, unstable angina, dan chronic stable angina*). Beberapa aritmi jantung dapat diatasi dengan verapamil dan obat-obat *verapamil-like* tetapi tidak oleh dihidropyridine secara umum (Singh et al 1983). Antagonis kalsium dipergunakan juga pada hipertrofi jantung (Lida et al 1983) tetapi pengalaman klinis di bidang ini sangat terbatas.

PENUTUP

Banyak alasan mengapa antagonis kalsium dipergunakan pada penyakit jantung koroner. Obat ini bersifat hemat energi, memperlambat masuknya Ca²⁺, mengurangi kelebihan noradrenalin, merupakan dilator koroner, menghambat agregasi *platelet*, dan melindungi integritas mikrovaskular. Berbicara mengenai sifat-sifat ini semua, tampaknya antagonis kalsium mampu untuk menghambat proses kerusakan akibat iskemi; hasilnya adalah :

- a. mengurangi luasnya infark; dan
- b.. memanjangkan waktu bagi intervensi lainnya - termasuk penggunaan trombolitik; dan angioplasti - dapat dilaksanakan.

KEPUSTAKAAN

1. Fleckenstein A. History of calcium antagonists. *Circ Res* 1983; (suppl. 1): 3-16.
2. Greer IA, Walker JJ, McLaren M, Calder AA, Forbes CD. Inhibition of whole blood platelet aggregation by nicardipine, and synergism with prostacyclin in vitro. *Thromb Res.* 1986; 41: 509-18.
3. Russi EW, Ahmad T. Calcium and calcium antagonists in airway disease. A Review. *Chest* 1984; 86: 475-82.
4. Singh BN, Nadamane K, Baky SH. Calcium antagonist: Clinical use in the treatment of arrhythmias. *Drugs* 1983; 25: 125-53.

5. Willis AL, Nagel B, Churchill V. et al. Antiatherosclerotic effects of nicardipine and nifedipine in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1985; 5: 250-5.
6. Sorkin, EM, Clissold SP, Brogden RN. Nifedipine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in ischemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs* 1985; 30: 182-274.
7. Sutomo Kasiman. Penggunaan antagonis kalsium secara klinis. Naskah Simposium Kalsium Antagonis. Medan, 19 Nop. 1984.
8. Lichtlen PR. The role of calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. Naskah Simposium Kalsium Antagonis. Medan 19 Nop. 1984.
9. Atkinson MJ (ed). Calcium Antagonists and Atherosclerosis. 4th International Symposium on Calcium Antagonists. Round table discussion. Florence 25 May 1989.
10. Nayler WG (Ed). Calcium Antagonists. Academic Press 1988.
11. Omae T, Zanchetti A (Eds). How should elderly hypertensive patients be treated? Tokyo: Springer Verlag, 1989.

