

FARMAKOTERAPI PENYAKIT VASKULAR PERIFER

Charlie Hartadi dan Harro H. Liman***

Abstract

Peripheral Vascular Disease (PVD) is one of the common found in adult population, involving either arterial or venous systems of the lower limbs. The pathophysiology of PVD is also partly unclear, but many predisposing factors have been suggested such as heredity, previous pregnancy, working upright and obesity.

It's interestingly discusses the use of various drugs in the treatment of PVD to relieve symptoms and to improve patient quality of life. The role of pharmacotherapy are still debating, while in some countries no drugs have been approved especially for venous disorders, but in another country drugs are prescribed to most patient including phytopharmacology such as flavonoids. Some studies are needed to assess the potential benefit of the various kinds of drugs in the treatment of PVD.

Pendahuluan

Pengertian yang tercakup dalam Penyakit Vaskular Perifer di sini adalah penyakit- penyakit yang mengenai pembuluh darah arteri maupun vena tepi, baik pada dinding pembuluh darah dan komponen-komponen darahnya, terutama yang berkaitan dengan aspek hemoreologik, aterosklerosis, dan pelebaran pembuluh darahnya.

Penyakit Vaskular Perifer ini cukup sering dijumpai dalam praktek sehari-hari, walaupun insidens dan prevalensinya di Indonesia belum diketahui secara pasti.

Dampak klinis yang ditimbulkannya pun bervariasi dari yang ringan sampai menimbulkan kecacatan bahkan kematian tergantung pada bagian mana dari pembuluh darah yang terkena.

Pengetahuan mengenai patofisiologis penyakit vaskular perifer ini menjadi sangat penting karena selain membantu menegakkan diagnosis juga membantu penatalaksanaan baik farmakologik maupun nonfarmakologik termasuk pembedahan. Penyakit ini merupakan gangguan yang bersifat multidisiplin yang

* Dosen Departemen Farmakologi FK Ukrida

** Dosen FK Ukrida

melibatkan berbagai disiplin ilmu kedokteran seperti interna, hematologi, neurologi, kardiologi, obstetri ginekologi, oftalmologi, dermatologi, radiologi dan chirurgi.

Pembahasan dalam makalah ini hanya menyangkut farmakoterapi yang umum digunakan dalam penanganan penyakit tersebut.

Penyakit Vaskular Perifer

Ragam dan jenis penyakit vaskular perifer ini dikelompokkan menjadi 2 jenis, masing-masing penyakit vaskular perifer pada arteri dan pada vena. Pengetahuan mengenai etiologi dan patofisiologis dari kedua kelainan tersebut diperlukan, termasuk jenis gangguan, gejala dan komplikasinya, karena menyangkut pemilihan terapinya.

1. Penyakit Vaskular Perifer pada Arteri

Pada arteri, penyakit ini dikenal dalam kelompok *Peripheral Arterial Occlusive Disease* (PAOD) yang didasari oleh terbentuknya plak aterosklerotik.

Pada arteri besar, maka gangguan ini akan menyebabkan disabilitas permanen, seperti misalnya apabila mengenai arteri proksimal tungkai bawah pada arteri iliaka dan femoral akan menimbulkan gejala klaudikasio dan hemostasis.

Pada diabetes melitus, arteri kecil yang lebih distal juga akan kena.

PAOD umumnya lebih sering dijumpai pada pria dibanding wanita dengan prevalensi yang semakin meningkat dengan bertambahnya usia, yaitu 2 - 3 % pada usia di bawah 60 tahun menjadi 19% pada usia di atas 80 tahun. Mortalitasnya juga cukup tinggi seperti terlihat pada penelitian di Amerika Serikat selama 5 tahun, yaitu 29% pada klaudikasio yang memburuk.

Faktor risiko yang berkaitan dengan PAOD adalah merokok, hiperlipidemia, hipertensi (sebagai faktor risiko primer) serta diabetes melitus, kelamin pria, usia tua, hiperfibrinogenemia, hiperhomosisteinemia, lipoprotein (alfa), dan asimetrik dimetilarginine.

Faktor risiko primer diketahui akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif pada endotelium arteri untuk selanjutnya membentuk anion superoksida. Adanya anion superoksida ini akan menyebabkan penurunan produksi oksida nitrat. Berkurangnya produksi oksida nitrat pada endotelium inilah yang mengakibatkan terbentuknya lesi aterosklerotik. Plak aterosklerotik ini selanjutnya akan menyebabkan PAOD baik melalui penyempitan lumen arteri yang bersifat gradual progresif atau ruptur plak yang diikuti dengan agregasi platelet sampai terbentuk trombus. Penyumbatan yang

FARMAKOTERAPI PENYAKIT

timbul inilah yang menyebabkan munculnya gejala 5 P pada PAOD berupa : *Pulselessness, Pallor, pain, Paresthesia, dan paralysis.*

2. Penyakit Vaskular Perifer pada Vena

Penyakit ini pada vena dikenal sebagai Penyakit Tromboembolik Vena dengan manifestasi *Deep-vein Thrombosis* [DVT] dan *Pulmonary Embolism* [PE].

Di rumah sakit PE lebih sering menyebabkan kematian dibanding DVT dan 80 - 90 % PE disebabkan oleh DVT pada ekstremitas bawah dan pelvis.

Umumnya patofisiologis dari DVT adalah didasarkan pada Trias Virchow berupa stasis vena, kerusakan endotel vena dan hiperkoagulabilitas.

Faktor risiko yang memicu munculnya trias ini adalah tindakan pembedahan mayor, keganasan, *leg injury*, imobilitas tungkai bawah untuk jangka panjang, kontrasepsi oral, stroke dengan paralisis tungkai, akibat perjalanan jarak jauh dengan tungkai yang tidak bergerak.

Manifestasi klinis yang muncul pada DVT berupa pembengkakan, nyeri tungkai dan *tenderness* pada tungkai, sedangkan pada PE berupa dispnea, hipotensi, nyeri dada, batuk dan kegagalan pernafasan.

Penatalaksanaan Penyakit Vaskular Perifer

1. Penatalaksanaan PAOD

Tujuan penatalaksanaan PAOD dan klaudikasio adalah memperbaiki kualitas hidup dan menghindari morbiditas dan mortalitas kardiak dan serebral yang ditimbulkan oleh kelainan tersebut.

Penatalaksanaan dibagi menjadi dua jenis, yaitu penatalaksanaan nonfarmakologis dan farmakoterapi.

Penatalaksanaan nonfarmakologik mencakup : pengendalian faktor risiko seperti stop rokok, turunkan hipertensi, hiperkolesterolemia, dan lain-lain serta *exercise training* yang memperbesar kemampuan jarak jalan.

Farmakoterapi PAOD mencakup pemberian beberapa jenis obat :

1.1. Terapi Antiplatelet

a. Aspirin

Aspirin akan mencegah agregasi platelet dan menurunkan kejadian vaskular serebral dan koroner.

Penelitian *The Antiplatelet Trialists' Collaboration* 1994 memperlihatkan penurunan sampai 25 % kejadian vaskular setelah penggunaan aspirin.

Dosis yang dianjurkan bervariasi 75 - 325 mg sekali sehari.

Beberapa penelitian menganjurkan kombinasi penggunaan obat ini dengan dipiridamol dalam dosis 3 kali 25 mg.

b. Ticlopidine

Ticlopidine bekerja mempengaruhi fungsi membran platelet dengan cara menghambat ADP platelet-fibrinogen *binding* dan mencegah agregasi platelet-platelet. Pemberian obat ini akan menurunkan kadar fibrinogen plasma dan viskositas darah. Penelitian memperlihatkan bahwa dosis 250 mg 2 kali sehari akan memperbaiki jarak jalan penderita klaudikasio dibandingkan dengan plasebo. Efek samping yang sering dijumpai berupa neutropenia, agranulositosis serta gangguan saluran cerna berupa mual, muntah, diare, dan gastralgia.

c. Clopidogrel

Obat ini memiliki mekanisme kerja yang mirip dengan ticlopidine tetapi tanpa efek samping neutropenia.

Dosis yang dianjurkan 75 mg per hari.

Dari penelitian terhadap 6452 pasien PAOD, 23,8 % memperlihatkan penurunan risiko relatif dari infark miokard, stroke iskemik dan kematian vaskuler.

1.2. Terapi Hemoreologik

Pentoksifilin

Obat ini diketahui memiliki efek farmakologik berupa penurunan viskositas darah, perbaikan fleksibilitas eritrosit, penurunan plasma fibrinogen serta menghambat agregasi platelet.

Penelitian memperlihatkan adanya perbaikan nyata pada penderita klaudikasio dalam jarak tempuh jalan.

Dosis yang dianjurkan adalah 3 kali 400 mg.

Efek samping yang dijumpai berupa mual dan muntah dan ini ditemukan pada kurang lebih 30 % pengguna obat. Umumnya obat ditoleransi dengan baik pada dosis 250 mg 3 kali sehari.

1.3. Terapi dengan Agen Metabolik

Propionyl - L - carnitine

Obat ini masih dalam Uji Klinik fase III untuk pengobatan klaudikasio.

Carnitine penting untuk metabolisme obat dalam keadaan stres. Diketahui bahwa pada penderita PAOD kadar carnitine esternya lebih tinggi dari normal dan akan lebih meningkat lagi selama *exercise*. Diduga propionyl - L - carnitine bekerja meningkatkan jumlah carnitine bebas dalam otot sehingga mempercepat produksi energi.

Dosis yang dianjurkan berkisar 1000 - 2000 mg per hari terbagi atas 2 kali pemberian.

1.4. Terapi dengan Vasodilator

Tujuan pengobatan dengan vasodilator adalah untuk meningkatkan suplai darah ke daerah yang mengalami iskemia. Dalam hal ini perlu diwaspadai kemungkinan timbulnya fenomena *steal*, sehingga malah dapat memperberat gejala iskemianya.

Penelitian Bagger dkk 1985 memperlihatkan bahwa penggunaan verapamil mampu meningkatkan kapasitas ekstraksi oksigen oleh tungkai bawah yang mengalami iskemia. Afikasinya masih memerlukan penelitian lanjutan.

Dosis yang dianjurkan adalah 120 - 420 per hari.

1.5. Terapi dengan Inhibitor Fosfodiesterase

Cilostazol

Obat ini bekerja menghambat agregasi platelet dan menimbulkan vasodilatasi.

Studi klinis dari Beebe dkk 1997 dan Money dkk 1998 memperlihatkan adanya efek perbaikan fungsi fisik dibandingkan dengan plasebo.

Dosis yang dianjurkan adalah 100 mg kali sehari.

1.6. Terapi dengan Prostagladin

Penelitian dengan prostagladin telah dilakukan bertahun-tahun pada PAOD.

Penderita dengan gangguan berat memperlihatkan efek perbaikan yang terbatas, sedangkan penelitian pada klaudikasio sendiri masih sedikit.

a. Beraprost

FARMAKOTERAPI PENYAKIT

Merupakan suatu analog prostasiklin yang digunakan secara oral. Efek yang dimiliki adalah vasodilatasi dan penghambatan agregasi platelet.

Dosis yang digunakan adalah 20, 40 dan 60 mcg 3 kali sehari. Perbaikan yang dihasilkan akan terlihat pada minggu ke 12.

b. Prostaglandin E 1

Merupakan preparat yang diberikan melalui suntikan intravena (5 hari/minggu, selama 4 minggu, kemudian disusul 2 hari/minggu). Hasilnya juga cukup memuaskan.

1.7. Terapi dengan Antiserotonin

Naftidrofuryl

Preparat ini merupakan antagonis serotonin 2 spesifik yang bekerja memperbaiki fleksibilitas eritrosit, mencegah agregasi platelet, melindungi endotel dan vasodilatasi.

Dosis yang dianjurkan 300-600 mg per hari, terbagi atas 2-3 kali pemberian.

1.8. Terapi dengan Fitofarmaka

Ginkgo biloba

Ekstrak ginkgo biloba mengandung bahan aktif ginkgoflavonglikosid yang diduga memiliki beberapa efek farmakodinamik terhadap vaskuler berupa vasodilatasi, antiagregasi platelet dan antiradikal bebas. Bahan ini juga digunakan untuk gangguan vaskuler perifer pada arteri. Akhir-akhir ini dilansir penemuan bahwa obat ini dalam dosis besar dapat memicu terjadinya perdarahan.

Dosis yang dianjurkan adalah 3 kali 40 mg.

1.9. Terapi kelasi (*Chelation Therapy*)

Terapi ini masih bersifat kontroversial. Beberapa ahli mendeteksi adanya perbaikan tapi banyak pula yang meragukannya.

Zat yang digunakan adalah Na₂ EDTA untuk mengikat kalsium pada penderita aterosklerosis.

2. Penatalaksanaan Penyakit Tromboembolik Vena

Antikoagulan merupakan preparat terpilih utama untuk pencegahan dan pengobatan DVT dan PE, dengan prinsip eliminasi trombus. Selain itu dapat juga dilakukan evakuasi melalui pembedahan.

Preparat yang digunakan umumnya adalah heparin dan warfarin untuk trombusnya, dan masih lagi dikombinasikan dengan preparat yang mempengaruhi dinding vena, berupa pelebaran dan pengaruh terhadap fungsi dan struktur kapiler untuk perbaikan permeabilitas.

2.1 Heparin

a. *Unfractionated Heparin* (UH)

UH pertama kali diisolasi tahun 1922 dan sudah digunakan secara klinis bertahun-tahun. Preparat ini memiliki struktur kimia glikosaminoglikan dengan rantai residu D-glukosamin dan asam iduronat. Berat molekul berkisar antara 5.000 - 30.000 Da dengan rata-rata 12.000 Da.

UH diberikan secara intravena. Pada DVT apabila pemberian UH gagal menghasilkan kadar terapeutik aPTT (*activated Partial Thromboplastin Time*) dalam 24 jam biasanya menyebabkan rekurensi sampai 20-25 %.

Keberhasilan terapi dapat dicapai apabila pemberian UH ini mengikuti protokol standar pengobatan. Efek samping yang sering dijumpai berupa perdarahan dan trombositopenia yang diinduksi oleh heparin (HIT). Literatur terakhir juga menyebutkan timbulnya trombosis akibat penggunaan heparin.

b. *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH)

Preparat ini sudah digunakan di Amerika Serikat untuk tromboembolisme vena dan sindrom koroner akut.

Pembuatannya berasal dari heparin yang dipecah dengan metode kimiawi organik atau heparinase.

Berat molekulnya berkisar 4.000 - 6.500 Da dengan efek samping perdarahan dan HIT yang lebih kecil dibandingkan UH.

Pemberiannya melalui suntikan subkutan 1 atau 2 kali sehari.

Preparat yang digunakan antara lain : enoxaparin, Delteparin, tinzaparin, ardeparin, nadroparin, reviparin dan danaparoid.

Ada dua preparat yang beredar di Indonesia yaitu : enoxaparin dengan dosis 1 mg/kg dua kali sehari ; dan nadroparin dosis dua kali sehari yang disesuaikan dengan berat badan sebagai berikut :

- < 50 kg : 4.100 anti-Xa U,
- 50 - 70 kg : 6.150 anti - Xa U,
- > 70 kg : 9.200 anti - Xa U.

2.2. Antikoagulan Oral

Antikoagulan oral yang digunakan sekarang ini merupakan derivat dari 4 - OH coumarin termasuk di sini adalah sodium warfarin, phenprocoumon dan acenocoumarol.

a. Sodium warfarin

Obat ini diserap dengan cepat dan sempurna. Dosis yang dianjurkan 2 - 10 mg.

Efek samping yang muncul berupa perdarahan dan nekrosis kulit.

b. Anisindione

Umumnya digunakan pada pasien yang tidak dapat menoleransi penggunaan warfarin.

Dosis yang dianjurkan adalah 25 - 250 mg/hari.

2.3. Bioflavonoid

Bioflavonoid dulu juga dikenal dengan nama Vitamin P yang diduga bekerja memperbaiki permeabilitas dinding pembuluh darah serta digunakan di klinik untuk menghentikan perdarahan dan mengurangi pelebaran pembuluh vena.

Bioflavonoid berasal dari jeruk lemon dan paprika. Bahan ini mulai dipopulerkan oleh Scent-Gyorgyi pada tahun 1936 berupa substansi citrin, suatu ekstrak lemon.

Pada awalnya obat ini banyak digunakan untuk banyak indikasi, antara lain hemofilia, diabetik retinitis, hipertensi, varises vena dan hemoroid, tapi akhir-akhir ini hanya digunakan untuk penyakit vaskuler perifer saja, termasuk varises dan hemoroid.

FARMAKOTERAPI PENYAKIT

a. Troxerutin

Dikenal juga dengan nama hidroksietilrutosid yang merupakan salah satu derivat rutin. Obat ini digunakan secara oral dan menghasilkan kadar puncak dalam dua jam setelah pemberian. Metabolisme di hati dengan jalur ekskresi melalui urin.

Penelitian memperlihatkan adanya efek farmakodinamik pada dinding vaskuler dan platelet dengan indikasi klinis untuk penatalaksanaan insufisiensi vena kronis, ulcerasi tungkai akibat statis pembuluh darah dan kegagalan fungsi vena pada pemakai kontrasepsi oral serta diabetik retinopati.

Dosis yang digunakan adalah 100 - 3.000 mg tiga kali sehari.

b. Diosmin

Merupakan suatu resin *buchu* yang disebut juga dengan nama barosmin. Bahan aktif ini berasal dari daun Barosma atau Diosma serratifolia yang termasuk dalam familia *rutaceae*. Preparat ini bekerja secara spesifik pada sistem vena dan mikrosirkulasi.

Perbaikan mikrosirkulasi ini dihasilkan dari efeknya terhadap fungsi kapiler serta pengaruh hemoreologik.

Preparat ini terdapat dalam bentuk *micronized* dengan dosis penggunaannya 450 mg 2-3- kali sehari.

2.4. Fitofarmaka

Di Indonesia preparat tradisional juga banyak digunakan untuk kasus gangguan vena adalah *Graphthophyllum pictum* dan *Hammamelis virginiana*. Diketahui bahan ini mengandung zat aktif yang menghentikan perdarahan pada hemoroid, pengurangan sekret eksudatif dan perlindungan pada mukosa anus.

Penatalaksanaan nonfarmakologik DVT dan PE dapat berupa pemakaian *stocking* atau balutan elastis pada tungkai bawah.

Penggunaan *compression bandage* atau *compression stocking* ini bertujuan menyeimbangkan tekanan intravaskular yang meninggi yang menyebabkan edema dan varises vena. Pengobatan ini bukan termasuk pengobatan kausal, tapi simptomatik. Umumnya standar kompresi berkisar antara 14 - 35 mmHg tergantung pada indikasi klinis.

Penutup

Dari uraian di atas dapat disimpulkan bahwa pengobatan penyakit vaskular perifer berbeda untuk masing-masing gangguan pada arteri atau vena karena setiap obat memiliki efek farmakodinamik yang berbeda pula. Pengobatan yang dilaksanakan bisa dalam bentuk farmakoterapi tapi juga tidak terlepas dari pengobatan nonfarmakologik.

Umumnya obat-obat yang digunakan mempunyai efek berupa antiagregasi platelet, vasodilatasi dan pengaruh pada hemoreologik serta perbaikan mikrosirkulasi pada arteri, sedangkan pada vena adalah untuk melisis trombus yang terbentuk serta mengurangi gangguan yang menyertai kelainan tersebut.

Keberhasilan terapi tergantung pada ketepatan dosis yang digunakan dan standar pengobatan yang dianjurkan, khususnya pada penggunaan heparin dan warfarin termasuk penggunaan LMWH.

Sebenarnya masih banyak penelitian yang bisa dilakukan untuk membuktikan manfaat lanjut dari obat-obat yang ada melalui suatu penelitian yang didesain dengan baik dan penilaian yang lebih objektif.

Kepustakaan

1. Ballard, JO., "Anticoagulant-Induced Thrombosis", *JAMA*, Vol. 282, No. 4 : 310 - 312, July 28, 1999
2. Birdwell, BG. and Whitsett, TL., Venous Tromboembolic Disease", Dalam : *Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology*, Fourth Edition, hal : 214 - 228, 2000.
3. Frampton, JE., and Brogden, RN., "Pentoxifylline (Oxpentifylline) : A Review of Its Therapeutic Efficacy in the Management of Peripheral Vascular and Cerebrovascular Disorders", *Drugs and Aging*, 7th ed., 480 503, 1995.
4. Henwood, J., "Ginkgo biloba for Neurological Vascular Disorders", *Medical Progress*, 43 - 45, Dec 1999.
5. Hollenberg, NK., and Nie Q., "The Effect of naftidrofuryl", a 5 - HT2 antagonist, on collateral vascular responses to serotonin and pletelet activation, *J. Cardiovasc, Pharmacol*, 16(S3) : 36 -39, 1990.
6. Sardjono, OS., dan Dzulkarnain, B., "Penelitian Toksisitas Daun Handeuleum dan Observasi Klinis Manfaatnya Terhadap Hemoroid

FARMAKOTERAPI PENYAKIT

Eksternum", *Majalah Farmakologi Indonesia dan Terapi*, 2nd ed., 73 - 76, 1985.

7. Schreiber, TL., "Aspirin and Thrombolytic Therapy", Routine Combination Therapy for MI, *Medical Progress*, 59 -64, July 1990.
8. Tambunan, L. Karmel, : The Rational Therapy of Microcirculation Disorders Based on Hemorheology Concept, FKUI, 2000.
9. *The Royal Society of Medicine*, "Hydroxyethylrutosides in Vascular Disease", Series Number 42, 1981.
10. Whitsett, TL., "Peripheral Arterial Occlusive Disease", Dalam : *Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology*, Fourth Edition, hal : 207 - 213, 2000.