

Penggunaan Sildenafil pada Anak dengan Hipertensi Pulmonal

Sri Endah Rahayuningsih, Nono Sumarna, Armijn Firman, Dani Kurnia

Hipertensi pulmonal merupakan penyakit yang jarang akan tetapi mempunyai tingkat mortalitas yang tinggi. Peran vasodilator, menurut beberapa penelitian dapat meningkatkan *survival rate* pasien hipertensi pulmonal. Beberapa laporan kasus memperlihatkan efektifitas sildenafil sebagai PDE5 *inhibitor* dalam menurunkan tekanan rata-rata arteri pulmonal. Oleh karena itu sildenafil dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi untuk anak dengan hipertensi pulmonal

Kata kunci: sildenafil, hipertensi pulmonal

Hipertensi pulmonal merupakan suatu keadaan terjadinya peningkatan tekanan rata-rata arteri pulmonalis lebih dari 25 mmHg pada saat istirahat atau lebih dari 30 mmHg pada saat latihan.^{1,2} Pada keadaan normal tekanan arteri pulmonalis (sistolik/diastolik) anak dan dewasa adalah 20/12 mmHg dan tekanan rata-rata arteri pulmonalis adalah 15 mmHg.¹

Hipertensi pulmonal primer pada umumnya bersifat progresif dan berakibat fatal.⁴ Hipertensi pulmonal yang tidak teratasi (tanpa melihat etiologinya) dapat menimbulkan gagal jantung kanan.³ Akhir-akhir ini dengan semakin berkembangnya ilmu pengetahuan, teknologi dan tata laksana hipertensi pulmonal, tampak menunjukkan harapan hidup pada hipertensi pulmonal.^{3,5}

Selama dekade terakhir ini, vasodilator merupakan pilihan terapi yang utama sebagai obat penghambat vasokonstriksi arteri pulmonalis khususnya pada hipertensi pulmonal primer. Berbagai jenis obat-obatan dari kelas yang berbeda telah dipergunakan pada pasien hipertensi pulmonal seperti agonis adrenergik

(isoproterenol), vasodilator arteri (hidralazin), nitrat (nitrogliserin), *angiotensin converting enzyme inhibitor* (kaptopril) dan prostaglandin; tetapi sebagian besar dari obat tersebut telah ditinggalkan mengingat efek samping yang ditimbulkannya. Untuk itu para peneliti telah lama mencari vasodilator ideal yang bekerja spesifik pada pembuluh darah paru dan secara nyata menurunkan tekanan arteri pulmonal.^{6,7}

Sildenafil yang banyak dikenal sebagai obat disfungsi seksual ternyata mempunyai peran yang cukup besar dalam menurunkan tekanan arteri pulmonal melalui perannya sebagai vasodilator. Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, penggunaan sildenafil sebagai terapi tunggal maupun kombinasi memperlihatkan efek samping yang minimal dan efektifitas yang baik dalam terapi hipertensi pulmonal khususnya pada hipertensi pulmonal primer. Di dalam naskah ini akan dibahas penggunaan Sildenafil pada anak dengan hipertensi pulmonal.

Farmakokinetik Sildenafil

Sildenafil merupakan *phosphodiesterase-5* (PDE5) *inhibitor*. Dibandingkan organ lainnya, PDE5 ditemukan lebih banyak di paru. Selain aktivitas terhadap PDE5 sildenafil menunjukkan aktivitas terhadap PDE lainnya. Secara invitro, aktivitas sildenafil terhadap PDE5 10 kali lipat dibandingkan

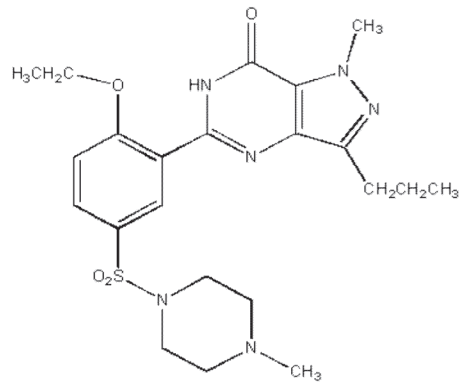
Alamat Korespondensi :

Sri Endah Rahayuningsih, dr., Sp.A
Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FKUP/RSUP dr. Hasan Sadikin Jl.
Pasteur No. 38 Telp./Fax. 2034426-203595 Bandung 40161

terhadap PDE6, 4000 kali dibandingkan terhadap PDE3.⁷⁻¹²

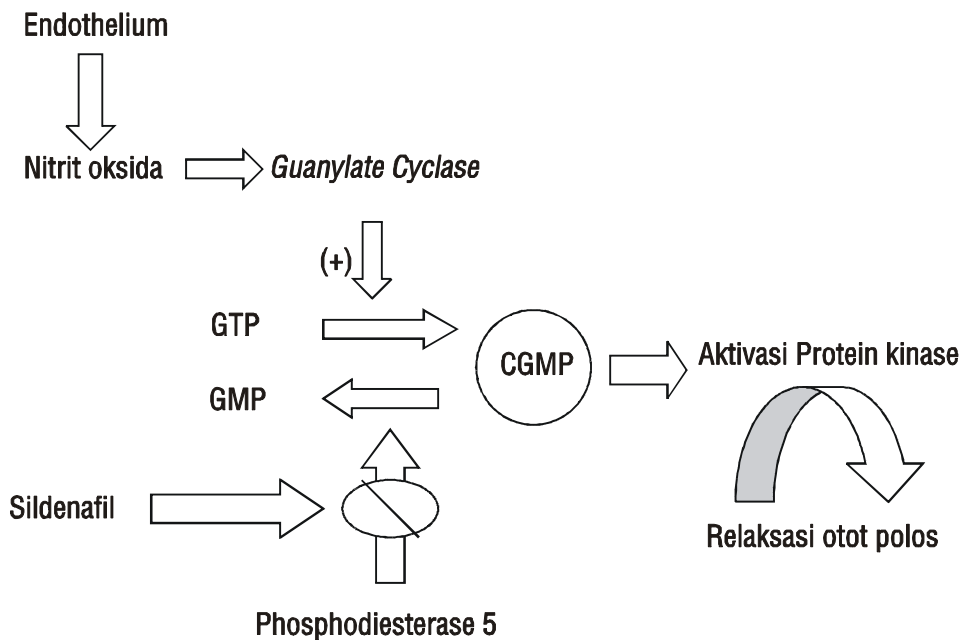
Nitrit oksida pertama kali merangsang *guanylate cyclase*. Enzim ini kemudian akan mengubah *guanosine triphosphate* (GTP) menjadi *cyclic 3'-5'- Guanosine monophosphate* (cGMP). cGMP kemudian mengaktifasi protein kinase yang akhirnya akan merelaksasi otot polos. Aktivitas cGMP tidak berlangsung terus menerus, tetapi mengalami perubahan menjadi *guanosine monophosphate* oleh PDE5 sehingga otot polos akan mengalami konstiksi. Sildenafil sebagai *phosphodiesterase-5 inhibitor* akan menghambat pemecahan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). Akumulasi cGMP akan menyebabkan relaksasi kembali otot polos vaskular.^{7,8,12}

Struktur kimia sildenafil terdiri dari 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-3-propyl-1 H-pyrazolol[4,3-d]pyrimidin-5-yl) -4- ethoxyphenylsulfonil -4- methyl-piperazine cictrate. Sildenafil di absorpsi secara cepat setelah pemberian peroral dengan bioavaibilitas sekitar 40%. Konsentrasi maksimum dalam plasma dicapai dalam waktu 30-120 menit (rata-rata 60 menit). Sildenafil dan metabolik utamanya (N-desmetil) keduanya mempunyai ikatan dengan protein plasma sebesar 90%. *Protein binding* ini tidak tergantung pada konsentrasi total obat.¹²



Gambar 2. Struktur kimia Sildenafil
Dikutip dari Prasad dkk. 2000¹¹

Sildenafil mengalami metabolisme melalui dua jalur yaitu jalur mayor dan minor. Jalur mayor melalui P450 2A4 dan jalur minor melalui 2C9 *hepatic microsomal isoenzymes*. Zat metabolik utama yang bersirkulasi berupa N-desmethyl. Metabolik ini mempunyai kemampuan potensi sekitar 50% dibandingkan sildenafil. Sesudah pemberian peroral, sildenafil di ekskresikan dalam feses (80% dari kadar peroral) dan urine (13% dari kadar peroral). Kadar sildenafil meningkat pada pasien dengan gangguan hati, gangguan ginjal dan pemberian bersama obat-obatan seperti eritromisin dan simetidin.¹²



Gambar 1. Mekanisme kerja Sildenafil
Sumber: Abrams D dkk, 2000

Penggunaan Sildenafil pada Anak dengan Hipertensi Pulmonal

Sebelum terapi dengan prostasiklin ditemukan, prognosis hipertensi pulmonal sangat buruk dengan median kelangsungan hidup 10 bulan. Infus prostasiklin tampaknya dapat mengurangi gejala dan mortalitas; tetapi pemberian prostasiklin intravena yang berlangsung terus menerus menimbulkan banyak efek samping sehingga diperlukan terapi oral. Sampai beberapa dekade yang lalu terapi oral yang efektif untuk hipertensi pulmonal adalah dengan pemberian nifedifin yang tidak selektif bekerja pada arteri pulmonalis. Saat ini telah ditemukan sildenafil yang relatif selektif bekerja pada arteri pulmonalis sehingga dapat dipertimbangkan sebagai terapi oral pada anak dengan hipertensi pulmonal, walaupun penelitian klinis terhadap penggunaan sildenafil pada anak dengan hipertensi pulmonal masih sedikit dan sebagian besar hanya berupa laporan kasus.⁷

Abrams dkk. melaporkan pemberian sildenafil (dosis 2 mg/kgBB/kali, 4 kali sehari) pada seorang anak perempuan berusia 4 tahun yang menderita hipertensi pulmonal primer. Pada awalnya pasien ini diobati dengan pemberian nitrit oksida dan prostasiklin. Tetapi tidak menunjukkan hasil yang memuaskan, sehingga kemudian diberikan sildenafil. Pemberian sildenafil (4 minggu) menunjukkan saturasi oksigen meningkat dan dapat mencapai 98% dan tidak mengalami penurunan pada saat menjalani tes jalan kaki selama 6 menit.⁸

Penelitian Mchelakis dkk. menunjukkan peran sildenafil dalam menurunkan tekanan arteri pulmonal rata-rata dan tidak mempunyai efek inotropik negatif. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa terapi kombinasi antara sildenafil dan nitrit oksida inhalasi yang bersifat vasodilator pulmonal tidak menyebabkan efek sistemik. Mekanisme ini berkaitan erat dengan efek sinergisme dalam meningkatkan kadar cGMP. Dosis sildenafil yang diberikan pada penelitian ini kurang dari 100 mg. Maksimal efek hemodinamik dicapai pada dosis 25 mg dengan durasi sekitar 30 menit.⁹

Kothari dan Duggal, melakukan penelitian terhadap 14 pasien dengan usia antara 5-30 tahun yang menderita hipertensi pulmonal (9 hipertensi pulmonal primer dan 5 pasca bedah penyakit jantung bawaan). Pemberian sildenafil dimulai dengan dosis kecil dan dinaikkan secara bertahap. Dosis rata-rata yang digunakan sebesar 87,5 mg/hari

pada anak dengan berat badan < 30 kg dan 150 mg/hari anak dengan berat badan > 30 kg. Parameter yang dinilai berupa kelas fungsional dari *New York Heart Association* (NYHA), tes berjalan selama 6 menit dan ekokardiografi. Dengan rata-rata pengamatan selama $7,3 \pm 2,4$ bulan (rentang waktu 3-14 bulan), terjadi penurunan kelas fungsional dari NYHA dari $3,31 \pm 0,75$ menjadi $2,0 \pm 0,71$ ($p < 0,002$). Terjadi peningkatan jarak tempuh berjalan selama 6 menit dari $264,1 \pm 193,7$ meter menjadi $408,2 \pm 156,97$ meter selama 3 bulan ($P < 0,001$) dan $453,2 \pm 159,81$ ($p < 0,0001$) selama 6 bulan. Tekanan sistolik ventrikel kanan menurun dari $112,40 \pm 45,21$ menjadi $101,86 \pm 47,86$ mmHg ($P < 0,002$). Rata-rata tekanan arteri pulmonal menurun dari 62 mmHg menjadi 47 mmHg pada 4 pasien dengan hipertensi pulmonal primer setelah pemberian selama 7 bulan sildenafil.¹³

Carroll dan Dhillon (2003) melaporkan tiga anak dengan hipertensi pulmonal masing-masing akibat penyakit jantung bawaan, pneumonitis interstitial, dan bayi berat badan lahir rendah ternyata menunjukkan penurunan tekanan arteri pulmonalis yang berbeda-beda, walaupun dua diantara pasien tersebut meninggal. Carroll mengemukakan efek sildenafil terhadap penurunan rata-rata tekanan arteri pulmonalis tidak tergantung pada penyakit dasarnya. Atas dasar itu Carol dan Dhillon mengemukakan kemungkinan penggunaan sildenafil pada anak dengan hipertensi pulmonal akibat berbagai keadaan, khususnya hipertensi pulmonal primer, kelainan paru kronik berat dan hipertensi pulmonal persisten pada bayi baru lahir.¹⁴

Dosis yang direkomendasikan untuk bayi maupun anak-anak adalah dosis permulaan yang diberikan 0,5 mg/kgBB setiap 6 jam dengan peningkatan dosis 0,5 mg/kgBB/dosis sampai tercapai dosis 2 mg/kgBB tiap 6 jam. Walaupun waktu paruh sildenafil relatif pendek tetapi tidak dianjurkan untuk meningkatkan frekuensi pemberian sildenafil.¹⁴

Sampai saat ini masih belum banyak penelitian tentang penggunaan sildenafil pada anak dengan hipertensi pulmonal maka perlu dilakukan *multicentre randomised controlled trial* untuk menentukan keamanan dan efektivitasnya. Walaupun demikian dengan mempertimbangkan prognosis yang buruk dan terapi oral lain yang terbukti kurang efektif, tampaknya pada saat ini sildenafil dapat dipertimbangkan sebagai terapi hipertensi pulmonal pada anak.¹⁴

Daftar Pustaka

1. Park MK. Pulmonary hypertension. Dalam : Pediatric cardiology for practitioners. Edisi ketiga. St Louis : Mosby, 2002. h. 417-26.
2. Barst RJ. Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46:331-41.
3. Nauser TD. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *American family physician* 2001; 63:1789-98.
4. Kinsella JP, Neish SR, Abman S, Wolfe R. Therapy for pulmonary hypertension. Dalam : Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR, penyunting. *The science and practice of pediatric cardiology*. Edisi kedua. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. h. 2345-65.
5. Rich S. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France, september 6-10, 1998, disponsori oleh the World Health Organization. <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>.
6. Kulik TJ. Pulmonary hypertension. Dalam: Fyler DC, penyunting. *Nadas pediatric cardiology*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1992. h. 83-100.
7. Mehta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: Exciting, but protection required. *Chest* 2003; 123:989-92.
8. Abrams D, Neick IS, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84:1-2
9. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2002; 105:2398.
10. Hoepfer MM, Galie N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatment for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1209-13.
11. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2000; 343:1342.
12. Cheitlin MD, et al. Use of Sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 99:167-77.
13. Kothari SS, Duggal B. Chronic oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Indian Heart J* 2002; 54:404-9.
14. Carroll WD, Dhillon R. Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 2003; 88:827-8.
15. Grossman W, Braunwald E. Pulmonary hypertension. Dalam : Braunwald E, penyunting. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Edisi ke-4. Philadelphia : Saunders, 1992. h. 790 - 816.
16. Barst RJ. Medical therapy of pulmonary hypertension. An overview of treatment and goals. *Clin Chest Med* 2001. <http://www.mdconsult.com>
17. McLaughlin VV, Rich S. Severe pulmonary hypertension: critical care clinics. *Crit Care Clin* 2001. <http://www.mdconsult.com>
18. Kulik TJ. Pulmonary hypertension. Dalam: *Pediatric cardiac intensive care*. Pine JW, penyunting. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. h. 497-606.