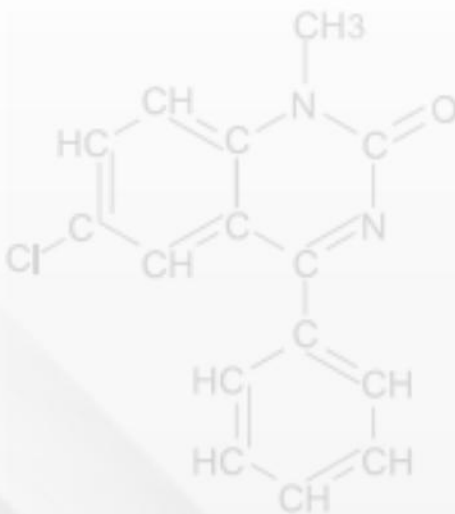




“

Kimia Medisinal

**“Hubungan Struktur Dengan Aktivitas Biologis
Senyawa Obat Kardiovaskular”**



Ghina Raudhatul Jannah, Dkk.

Kimia Medisinal
Hubungan Struktur Dengan
Aktivitas Biologis Senyawa
Obat Kardiovaskular

Kimia Medisinal

Hubungan Struktur Dengan

Aktivitas Biologis Senyawa

Obat Kardiovaskular

Ghina Raudhatul Jannah
Alfina Hidayati
Regina Oktavia
Novalina Rossa Ramadhan



Kimia Medisinal

Hubungan Struktur Dengan Aktivitas

Biologis Senyawa Obat Kardiovaskular

Penulis:

Ghina Raudhatul Jannah
Alfina Hidayati
Regina Oktavia
Novalina Rossa Ramadhan

Editor:

Erik Santoso

Layouter :

Tim Kreatif PRCI

Cover:

Rusli

Cetakan Pertama : Januari 2025

Hak Cipta 2025, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT

Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : www.rcipress.rcipublisher.org
E-mail : rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2024 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2025
; 14,8 x 21 cm
ISBN

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang
Hak Cipta Pasal 72

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga buku dengan judul *Kimia Medisinal: Hubungan Struktur dengan Aktivitas Biologis Senyawa Obat Kardiovaskular* ini dapat diselesaikan dengan baik. Buku ini hadir sebagai bentuk kontribusi penulis dalam memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai hubungan struktur kimia suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya, khususnya dalam konteks senyawa obat yang berperan dalam sistem kardiovaskular.

Sistem kardiovaskular merupakan salah satu sistem vital dalam tubuh manusia yang rentan terhadap berbagai penyakit degeneratif, seperti hipertensi, aterosklerosis, dan gagal jantung. Penemuan dan pengembangan senyawa obat untuk pengobatan penyakit-penyakit tersebut menjadi tantangan besar dalam bidang kimia medisinal. Oleh karena itu, pemahaman mendalam mengenai interaksi antara struktur molekul senyawa dengan target biologisnya sangat penting dalam mendukung upaya pengembangan obat yang lebih efektif dan aman.

Buku ini disusun dengan harapan dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi mahasiswa, dosen, peneliti, dan praktisi di bidang farmasi, kimia, dan biomedis. Adapun isi buku ini meliputi kajian teoritis dan praktis mengenai aspek-aspek struktur kimia, mekanisme aksi biologis, serta relevansi farmakologi senyawa obat yang berpengaruh pada sistem kardiovaskular. Penulis juga menyertakan contoh-contoh aplikasi senyawa obat kardiovaskular yang telah digunakan secara klinis, disertai dengan pembahasan

mengenai peluang dan tantangan dalam pengembangan senyawa baru.

Dalam proses penyusunan buku ini, penulis menyadari bahwa keberhasilan tidak terlepas dari bantuan dan dukungan banyak pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan inspirasi, masukan, dan dukungan, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam penyusunan buku ini.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk penyempurnaan edisi-edisi berikutnya. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat dan wawasan baru bagi pembaca, serta menjadi salah satu referensi yang berkontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kimia medisinal.

Akhir kata, penulis berharap agar buku ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya bagi kemajuan dunia pendidikan, penelitian, dan pengembangan obat di Indonesia.

“Daftar Isi

DAFTAR ISI.....	i
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Pengertian Kardiovaskular.....	1
BAB 2 PENYAKIT SISTEM KARDIOVASKULAR.....	2
2.1 Hipertensi.....	2
2.2 Aritmia.....	3
2.3 Angina.....	3
2.4 Gagal Jantung.....	3
2.5 Stroke.....	4
BAB 3 HUBUNGAN STRUKTUR SENYAWA OBAT KARDIOVASKULAR.....	5
3.1 Obat Kardiotonik.....	5
3.2 Obat Antiaritmia.....	8
3.3 Obat Antihipertensi.....	12
3.4 Obat Antiangina.....	38
3.5 Obat Vasodilator.....	39
3.5 Obat Antilipemik.....	50
Daftar Pustaka.....	51

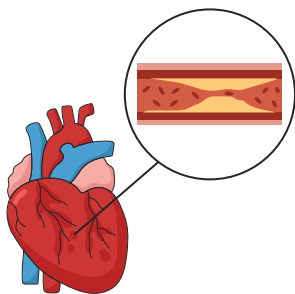
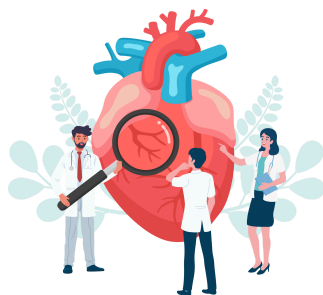
Pendahuluan

BAB 1

1.1

Pengertian Kardiovaskular

Menurut World Health Organization (WHO) definisi **kardiovaskular** adalah penyakit yang **disebabkan** oleh **gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah**. Ada banyak macam penyakit kardiovaskular, tetapi yang paling umum dan paling terkenal adalah penyakit jantung koroner dan stroke. Untuk pengobatan beberapa penyakit pembuluh darah dapat dilakukan dengan cara pembedahan dan diberikan vasodilator, obat antihipertensi, obat untuk arteriosklerosis atau antilipemik, obat antiangina dan antikoagulan. Berdasarkan efek farmakologisnya obat kardiovaskular dibagi menjadi enam kelompok yaitu kardiotonik, obat antiaritmia, obat antihipertensi, obat antiangina, vasodilator dan antilipemik.

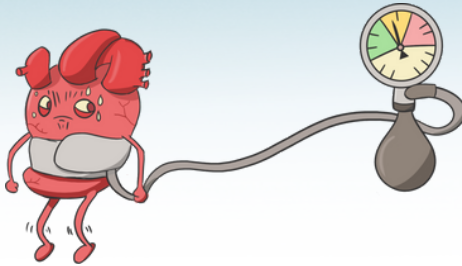


Menurut kemenkes tahun 2023 **kardiovaskular** merupakan sebuah kondisi di mana terjadi penyempitan atau penyumbatan pembuluh darah yang dapat menyebabkan serangan jantung, nyeri dada (angina), atau stroke. Penyakit kardiovaskuler termasuk kondisi kritis yang butuh penanganan segera. Pasalnya, jantung adalah organ vital yang berfungsi untuk memompa darah ke seluruh tubuh. Jika jantung bermasalah, peredaran darah dalam tubuh bisa terganggu. Tanpa pertolongan medis yang sesuai, penyakit kardiovaskuler bisa mengancam jiwa dan menyebabkan kematian.

2

Penyakit Sistem Kardiovaskular

BAB



2.1

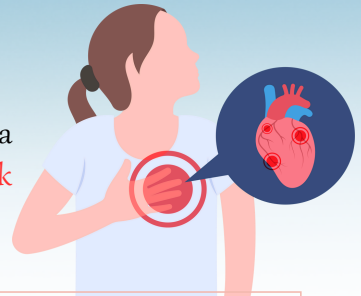
Hipertensi

Hipertensi atau penyakit tekanan darah tinggi adalah faktor risiko utama terjadinya penyakit kardiovaskular aterosklerotik, gagal jantung, stroke, dan gagal ginjal. Suatu keadaan kronis yang ditandai dengan meningkatnya tekanan darah pada dinding pembuluh darah arteri. Keadaan tersebut mengakibatkan jantung bekerja lebih keras untuk mengedarkan darah ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah. Penyakit hipertensi dapat menyebabkan penyakit degeneratif, hingga kematian, oleh sebab itu hipertensi dijuluki sebagai *silent killer* atau penyakit yang membunuh secara diam-diam dan dapat menyerang siapa saja serta tidak memiliki tanda yang spesifik.

2.2

Aritmia

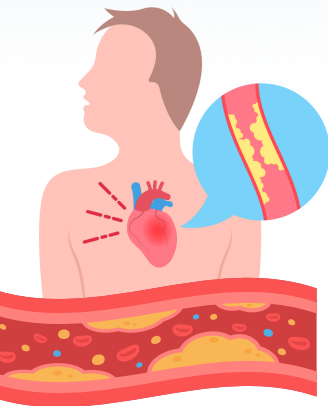
Aritmia adalah gangguan irama jantung, aritmia terjadi akibat irama jantung lambat, cepat dan tidak teratur.



2.3

Angina

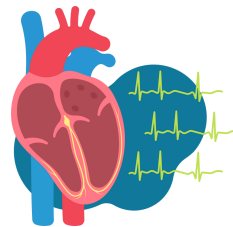
Unstable angina pectoris adalah nyeri dada atau ketidaknyamanan yang disebabkan oleh penyakit arteri koronari dan biasanya digambarkan sebagai rasa tertekan, rasa penuh, diremas, berat atau nyeri.



2.4

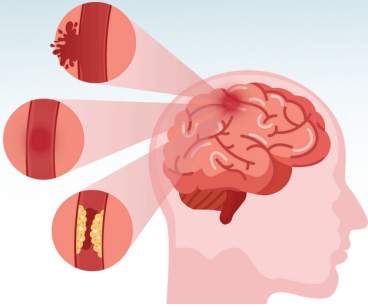
Gagal Jantung

Gagal jantung adalah suatu sindrom kompleks yang terjadi akibat gangguan jantung yang merusak kemampuan ventrikel untuk mengisi dan memompa darah secara efektif serta merupakan penyebab utama kematian atau sangat berperan pada kematian. Menurut World Health Organization (WHO) pada tahun 2020 penyakit kardiovaskular atau gagal jantung adalah penyebab kematian nomor 1 di dunia dan merenggut sekitar 17,9 juta nyawa setiap tahun.

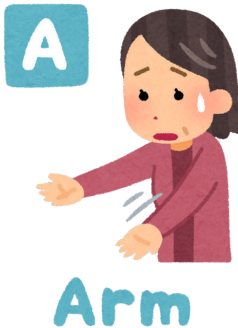


2.5

Stroke



Stroke menurut World Health Organization (WHO, 2005) adalah **suatu sindrom yang ditandai dengan gejala dan atau tanda klinis yang berkembang dengan cepat yang berupa gangguan fungsional otak fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam (kecuali ada intervensi bedah atau membawa kematian), yang tidak disebabkan oleh sebab lain selain penyebab vaskuler**. Definisi ini mencakup stroke akibat infark otak (stroke iskemik), pendarahan intraserebal (PIS) non traumatic, pendarahan intraventrikuler dan beberapa kasus pendarahan subarachnoid (PSA) (Soeharto, 2004).



Hubungan Struktur Senyawa Obat Kardiovaskular

BAB 3

3.1 Obat Kardiotonik

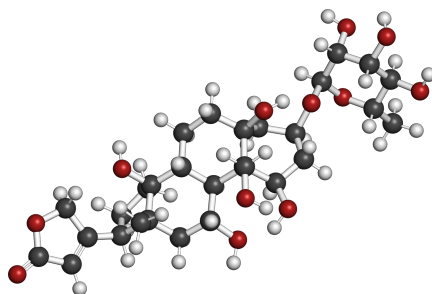
Kardiotonik adalah obat yang dapat meningkatkan kekuatan kontraksi jantung dan menunjukkan efek penting pada eksitabilitas, automatisitas dan kecepatan konduksi jantung. Kardiotonik terutama digunakan untuk pengobatan payah jantung kongestif, fibrilasi dan denyut atrial serta pengobatan takikardia atrial paroksismal. Efek samping umum adalah timbulnya hipokalemi.

Mekanisme kerja glikosida jantung yaitu :

- Senyawa obat mempengaruhi pergerakan ion Na dan K dalam melewati membrane miokardial sehingga sel kehilangan ion K;
- Senyawa obat bekerja secara langsung pada protein kontraktile, yaitu pada aktin dan miosin dari miokardial;
- Senyawa obat meningkatkan kadar ion Ca dalam sel dengan melepaskan kation tersebut dari tempat ikatannya dan meningkatkan pemasukan ion melalui membrane sel.

Struktur glikosida jantung yang berperan adalah :

1. α , β -laktone tidak jenuh pada posisi 17 β ;
2. Gugus 14 β -hidroksi;
3. Konfigurasi cis diantara cincin A, B, C dan D;
4. Turunan Kardenolida (Butenolida).



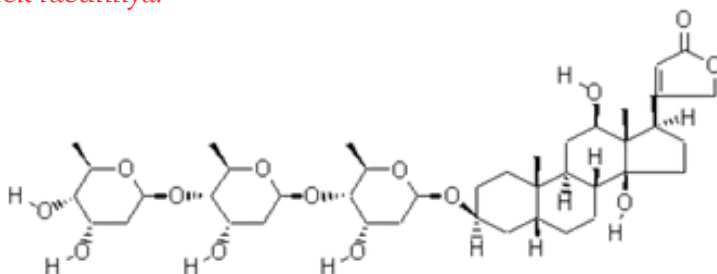
3.1 Obat Kardiotonik

3.1.1 Turunan Kardenolida (Butenolida)

Digoxin

Didapat dari *Digitalis Lanata* dan digunakan untuk pengobatan payah jantung kongestif, sering dikombinasi dengan diuretik dan pengobatan takiaritmia supraventricular. Digoksin memiliki massa molekul 780,938 g/mol. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk analisis digoksin menggunakan alat HPLC (High Performance Liquid Chromatography) dengan menggunakan detektor UV.

Digoksin digunakan sebagai obat untuk manajemen kegagalan jantung. Fungsi utamanya adalah untuk menjaga stabilitas klinis dan kapasitas latihan pada pasien dengan gagal jantung simptomatik. Untuk pasien dengan sinus, biasanya digoksin digunakan sebagai second-line drug setelah diuretik. Hingga saat ini mekanisme aksi dari digitalis (digoksin) dalam hati manusia telah dipelajari secara ekstensif, termasuk dasar klinis dan molekuler dari terapeutik dan efek racunnya.



3.1 Obat Kardiotonik

3.1.2 Perangsang β -Adrenoreseptor

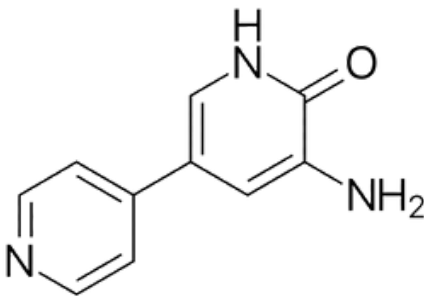
Oksifedrin

Obat ini digunakan sebagai antiangina dan pengobatan gangguan coroner. Dimana senyawa ini memiliki cara kerja yang khas pada penyakit jantung iskemik, yaitu dengan cara memperbaiki mikrosirkulasi miokardial, fungsi ventrikel kiri, dan mengurangi fungsi oksigen.

3.1.3 Penghambat Enzim Fosfodiesterase

Amrinon laktat

Obat ini merupakan senyawa obat glikosida jantung yang termasuk dalam kelompok penghambat enzim fosfodiesterase. Obat ini juga merupakan vasodilator inotropik yang kuat, yang digunakan sebagai pengobatan payah jantung kongestif kronik berat dan payah jantung akut yang disebabkan oleh kegagalan jantung.

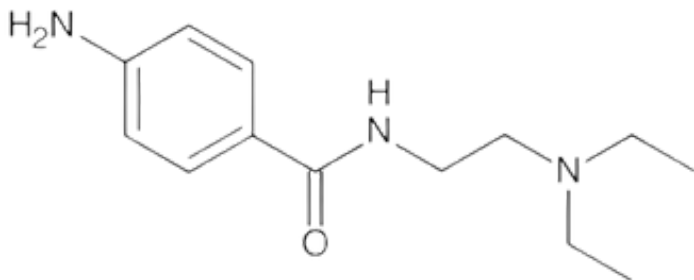


3.2 Obat Antiaritmia

Aritmia disebabkan karena aktivitas pacu jantung yang abnormal atau penyebaran impuls abnormal. **Pengobatan aritmia bertujuan mengurangi aktivitas pacu jantung ektopik dan memperbaiki hantaran atau pada sirkuit reentry yang membandel ke pergerakan melingkar yang melumpuhkan.**

Berdasarkan pengaruh pada potensial kerja jantung, obat aritmia dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu:

- Obat yang bekerja dengan cara berkumpul pada daerah tertentu membran sel miokardial, menyebabkan peningkatan tekanan permukaan dalam membran dan menghambat fungsi biologis komponen membran normal. Contoh: **Prokainamid** adalah benzamida yang merupakan 4-aminobenzamida yang disubstitusi pada amida N oleh gugus 2-(dietilamino)etil. **Obat ini merupakan agen antiaritmia farmasi yang digunakan untuk pengobatan medis aritmia jantung. Obat ini berperan sebagai penghambat saluran natrium, obat antiaritmia, dan penghambat agregasi trombosit.**

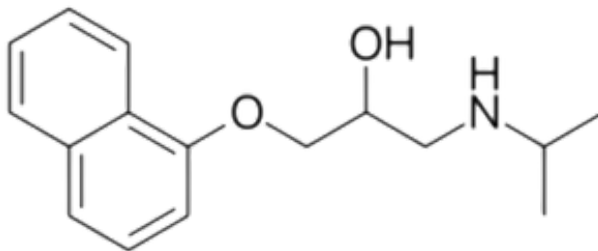




3.2 Obat Antiaritmia

- Senyawa pemblok β -adrenergik β -bloker menimbulkan efek antiaritmia dengan jalan memblok β -adrenoseptor jantung sehingga menghambat respon katekolamin pada miokardial. Efek pertama yang dihasilkan adalah menekan automatisitas, mengurangi kecepatan jantung dan kontraksi miokardial, dan memperpanjang waktu konduksi atrioventrikular. Pada umumnya β -bloker lebih banyak digunakan sebagai antianginal dan anti hipertensi.

Contoh: **Propranolol** memiliki afinitas yang sama terhadap β_1 - dan β_2 -reseptor, tidak memiliki aktivitas simpatomimetik intrinsik (ISA), dan tidak memiliki aktivitas reseptor α -adrenergik. Obat ini merupakan β -bloker yang paling larut dalam lemak dan umumnya memiliki efek samping sistem saraf pusat yang paling banyak. Metabolisme hati lintas pertama (90%) sangat tinggi, sehingga memerlukan dosis oral yang jauh lebih tinggi daripada dosis intravena untuk efek farmakodinamik.

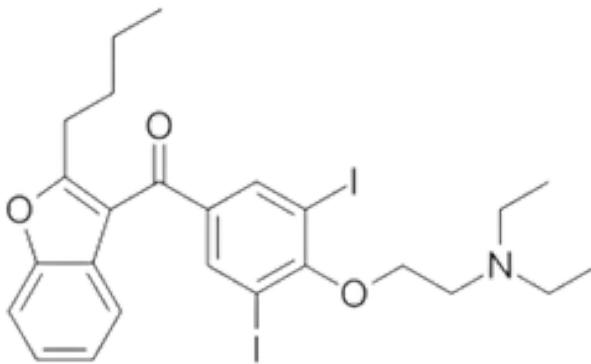




3.2 Obat Antiartimia

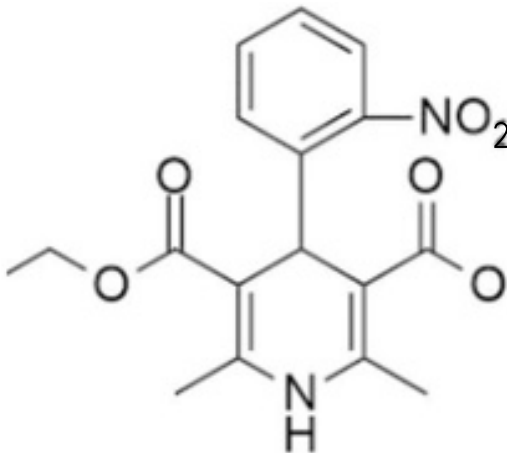
- Obat yang memperpanjang potensial kerja dengan cara menimbulkan efek antiaritmia menekan sinus atrial dan fungsi atrioventricular nodal dengan meningkatkan waktu konduksi sinoatrial dan waktu rekoveri sinus nodal, menimbulkan periode refraktori atrial, dan memperlambat konduksi atrioventricular nodal.

Contoh: Amiodaron juga meliputi aktivitas obat aritmia kelas I, II, dan IV sehingga disebut sebagai obat aritmia dengan spektrum luas dan cukup efektif digunakan pada berbagai macam aritmia.¹ Di antaranya adalah paroksismal supraventrikuler aritmia sebagai agen pilihan kedua setelah adenosin dan calcium channel blocker nondihidropiridin, sebagai obat kardioversi untuk fibrilasi atrium, dan sebagai pilihan utama untuk takikardia ventrikuler.



3.2 Obat Antiaritmia

- Antagonis kalsium selektif, menimbulkan efek antiaritmia dengan cara memblokir pengangkutan atau aliran ion kalsium melalui membran sel miokardial sehingga kadar kalsium dalam sel otot polos vaskular koroner dan perifer berkurang. Pada umumnya antagonis kalsium selektif digunakan sebagai antianginal. Contoh: **Nifedipine** bekerja dengan cara menghambat kalsium untuk masuk ke dalam sel-sel pembuluh darah dan jantung. Dengan dihambatnya kalsium, pembuluh darah akan lebih terelaksasi dan bisa lebih melebar. Dengan begitu, aliran darah akan lebih lancar dan beban kerja jantung juga menjadi lebih ringan (Kemenekes RI, 2017).



3.3 Obat Antihipertensi

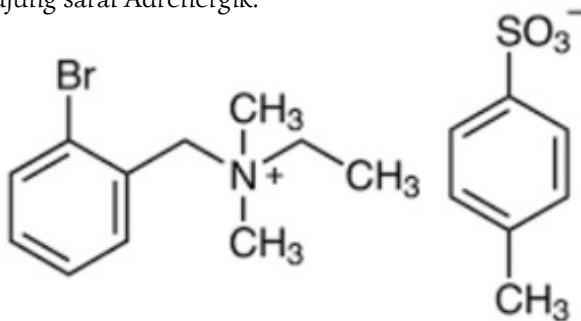
Obat antihipertensi adalah obat yang digunakan untuk menurunkan tekanan darah tinggi hingga mencapai tekanan darah normal. Semua obat antihipertensi bekerja pada satu atau lebih tempat kontrol anatomis dan efek tersebut terjadi dengan mempengaruhi mekanisme normal regulasi TD.

Secara garis besar obat antihipertensi dibagi menjadi lima kelompok sebagai berikut:

3.3.1 Senyawa Penekan Simpatetik

Senyawa penekan simpatetik salah satunya yaitu senyawa pemblok transmisi saraf efektor.

Contoh: Bretylium tosilate adalah senyawa amonium kuartier dengan kelas III aktivitas antiaritmia yang memperpanjang durasi potensi aksi dan periode refraktori yang efektif dalam serat Purkinje dan jaringan ventrikel. Terakumulasi dalam ganglia simpatik dan Adrenergik postganglionik neuron, menyebabkan pelepasan awal norepinefrin dan berikutnya blokade transmisi Adrenergik dengan mencegah rilis lebih lanjut dari ujung saraf Adrenergik.



3.3 Obat Antihipertensi

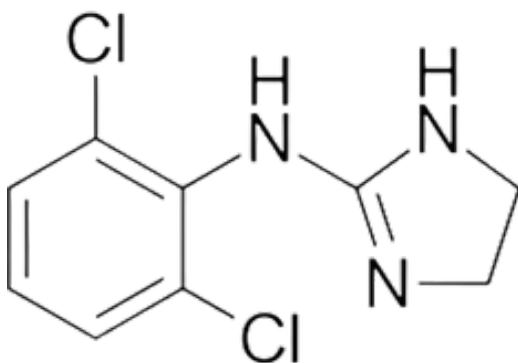
A. Senyawa Efek Sentral

Klonidin HCl

Mekanisme kerja antihipertensi clonidine ini diduga melalui dua jalan, efek sentral dan efek perifer (Kobinger et al., 1967):

Efek sentral: bekerja sedatip di sentrum vasomotor dengan memodifikasi impuls aferen yang menyebabkan outflow dari saraf simpatik menurun, sedang parasimpatik naik. Refleks simpatik tetap intak (tidak berubah).

Efek perifer: bekerja di tunica media pembuluh darah, walaupun efek ini baru tampak setelah beberapa hari pengobatan. Scriabine et al. (1970) menduga efeknya seperti preparat beta-blocker, karena dapat menyebabkan bradikardia, di samping efek clonidine menjadi hilang dengan pemberian alpha-blocker, sedang Nayler et al. (1971) berpendapat bahwa penurunan output jantung dan detak jantung juga merupakan manifestasi stimulasi sentral dan bukan merupakan efek inotropik negatif.

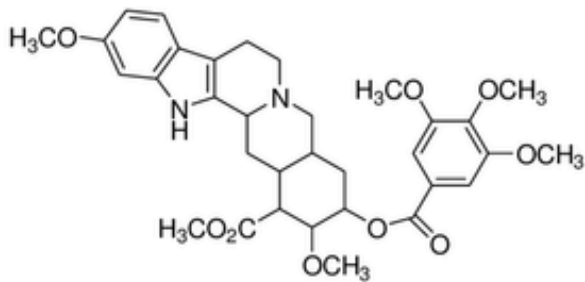


3.3 Obat Antihipertensi

B. Senyawa Efek Sentral & Perifer

Reserpin

Reserpin secara ireversibel memblokir transporter monoamina vesikular, yang mengangkut dopamin intraseluler bebas, serotonin, norepinefrin, dan epinefrin di terminal saraf presinaptik ke dalam vesikel presinaptik untuk pelepasan selanjutnya ke celah sinaptik (Carlsson et al., 1957; Steg, 1964).



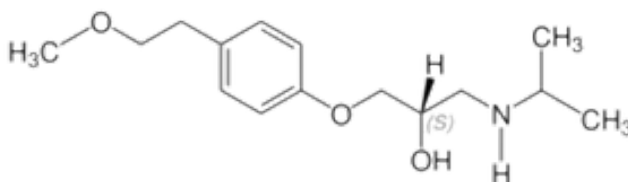
3.3 Obat Antihipertensi

C. Senyawa Pemblok β -adrenergik

Metoprolol

Metoprolol adalah obat cardioselektif β -blocker yang bekerja pada β -1 reseptor adrenergik di jantung dan mengurangi efek katekolamin (seperti adrenalin dan noradrenalin) pada fungsi jantung. Mekanisme kerjanya yaitu, berikatan dengan reseptor adrenergik β -1 pada permukaan sel jantung, terutama di sinoter sinoat, nodus atrioventrikuler, dan miokardium ventrikel, kemudian metoprolol memblokir aktivasi reseptor katekolamin dengan bersaing untuk reseptor yang sama; ini mengurangi jalur pensinyalan intraseluler yang dimediasi oleh cyclic adenosine monofosfat dan protein kinase A (PKA).

Dengan mekanisme ini, metoprolol mengurangi beban kerja dan permintaan oksigen jantung dan menurunkan tekanan darah; ini mengurangi gejala berbagai kondisi kardiovaskular, seperti hipertensi, angina, gagal jantung, dan aritmia.

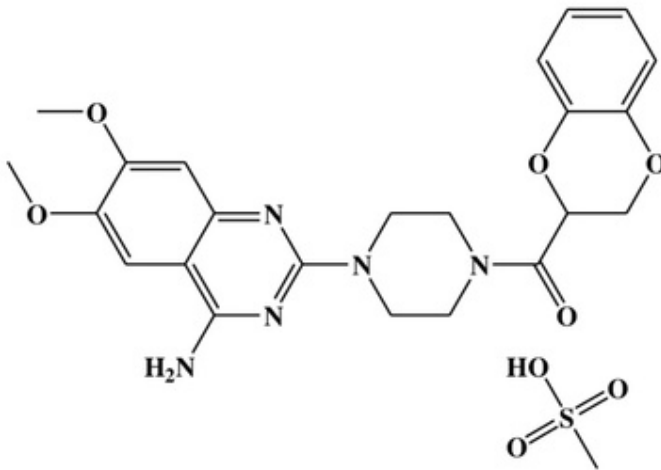


3.3 Obat Antihipertensi

D. Senyawa Pemblok α -adrenergik

Doksazosin Mesilat

Doxazosin secara kompetitif menghambat reseptor alfa1-adrenergik pasca-sinaptik yang menyebabkan vasodilatasi arteriol dan vena, yang mengakibatkan penurunan resistensi perifer total dan tekanan darah.



3.3 Obat Antihipertensi

E. Senyawa Penghambat Monoamin Oksidase

Pargyline HCl

Pargyline adalah penghambat monoamine oxidase (MAO) dengan aktivitas antidepresan. Pargyline secara selektif menghambat MAO tipe B, enzim yang mengkatalisis deaminasi oksidatif dan inaktivasi katekolamin tertentu, seperti norepinefrin dan dopamin, di dalam terminal saraf presinaptik. Dengan menghambat metabolisme amina biogenik ini di otak, pargyline meningkatkan konsentrasi dan pengikatannya ke reseptor postsinaptik. Peningkatan stimulasi reseptor dapat menyebabkan penurunan regulasi reseptor sentral yang dapat dikaitkan dengan efek antidepresan pargyline.

