

Pengaruh Doxazosin terhadap Lemak Darah

Delvac Oceandy

Alumnus Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

PENDAHULUAN

Doxazosin adalah obat antihipertensi golongan penyekat reseptor α . Obat ini dilaporkan mempunyai efek terapeutik yang tinggi terhadap hipertensi dan mempunyai efek yang menguntungkan pada keseimbangan kadar lemak darah.

Telah diketahui bahwa peningkatan kadar kolesterol darah banyak dialami penderita hipertensi. Pada beberapa penelitian di Norwegia, Belanda, Selandia Baru dan Inggris, pada kurang lebih 5000 pasien hipertensi didapatkan sekitar 91% di antaranya mengalami hiperlipidemia⁽¹⁾.

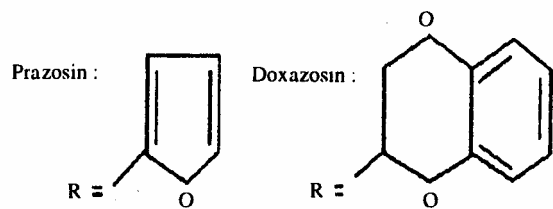
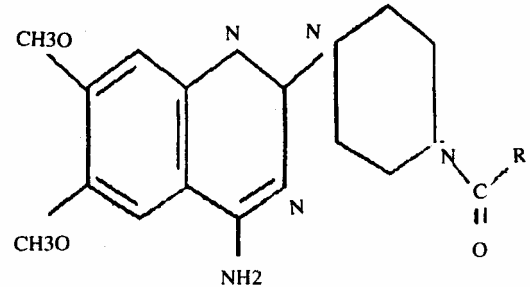
Hal ini semakin diperberat dengan banyaknya obat antihipertensi yang mempunyai efek meningkatkan kadar lemak darah seperti obat penyekat reseptor β dan diuretik⁽¹⁾. Lebih jauh lagi beberapa penelitian menunjukkan bahwa efek tidak diinginkan pada profil lemak darah dan suatu obat dapat meniadakan pengaruh keadaan normotensi terhadap pencegahan penyakit jantung koroner.

Efek yang tidak diinginkan dan obat-obat antihipertensi pada lemak darah dapat menerangkan mengapa pemakaian obat antihipertensi tidak dapat menurunkan angka kematian akibat penyakit jantung koroner. Meskipun dengan pengendalian hipertensi angka kematian akibat stroke bisa diturunkan sampai 38-43%, tetapi insiden penyakit jantung koroner hanya turun sebesar 8%. Pada kenyataannya kematian akibat penyakit jantung koroner masih tetap menduduki posisi pertama sebagai penyebab kematian penderita hipertensi. Oleh karena itu jelaslah bahwa tujuan akhir pengelolaan hipertensi seharusnya tidak hanya pada penurunan tekanan darah saja tetapi juga pengelolaan peningkatan kadar kolesterol darah.

FARMAKOLOGI

Doxazosin adalah derivat quinazoline yang struktur kimianya mirip dengan prazosin. Bekerja pada reseptor α_1 pos sinaptik

dan menurunkan tekanan darah dengan cara mengurangi tahanan vaskular perifer tanpa mengakibatkan reflex takhikardia. Dibandingkan dengan prazosin, doxazosin mempunyai *onset* aktivitas yang lebih lambat dan waktu paruh yang lebih panjang⁽²⁻⁴⁾.



Rumus Bangun Doxazosin dan Prazosin

Dalam dosis 1 mg sampai 16 mg per hari doxazosin dapat diterima tubuh dengan baik, tetapi beberapa penelitian lain menyebutkan bahwa doxazosin efektif dalam dosis 0,5 mg sampai 4 mg sehari. Karena waktu paruhnya yang panjang, maka sebaiknya digunakan dalam dosis satu kali sehari⁽⁵⁾.

Indikasi pemakaian doxazosin adalah keadaan hipertensi mulai hipertensi ringan, sedang sampai berat. Obat ini diindikasi-

kan juga untuk payah jantung kongestif akibat hipertensi⁽⁶⁾. Mekanisme kerjanya adalah dilatasi arteri dan vena perifer melalui penghambatan reseptor α_1 adrenergik. Tidak disebutkan adanya kontra indikasi khusus dalam pemakaian obat ini.

Doxazosin dapat diserap dengan baik oleh usus. Pada pemakaian oral hampir semua fraksi obat dapat diabsorpsi usus. Obat ini 90% terikat pada protein plasma dan mempunyai volume distribusi sebesar 1 L/kg⁽⁶⁻⁸⁾.

Pada pemakaian oral dengan dosis sekali sehari doxazosin mencapai konsentrasi puncak dalam plasma setelah 3 sampai 4 jam. Setelah itu obat ini mengalami metabolisme di hati dan hanya 5% yang diekskresi dalam bentuk yang tak berubah. Sedangkan bioavailabilitas obat ini adalah 65%. Ekskresi obat ini terutama melalui feses^(7,8).

Di antara obat-obat penyekat reseptor α_1 , doxazosin mempunyai waktu paruh terpanjang. Dari berbagai penelitian dilaporkan bahwa waktu paruh doxazosin mencapai 22 jam sehingga efektif pada pemakaian satu kali sehari⁽⁸⁾.

EFEK SAMPING

Hipotensi postural sering terjadi pada pemakaian awal, sehingga dianjurkan penderita sebaiknya berbaring dan diobservasi selama 2 jam pada pemakaian awal obat ini⁽⁶⁾.

Langdon melaporkan dan 4027 penderita yang diterapi dengan doxazosin terdapat 17,5% pasien yang mengalami efek samping obat dan 4,8% harus dihentikan pengobatannya. Pusing (dizziness) dialami oleh 5,8% pasien, disusul oleh nyeri kepala (4,2%), kelelahan (2,4%), mual (1,7%), palpitasi (1,6%), somnolensia (1,4%), edema (1,2%) dan hipotensi ortostatik (0,7%). Efek samping pada penderita usia tua tidak berbeda jauh dengan yang dialami oleh penderita muda⁽³⁾.

PENELITIAN-PENELITIAN KLINIS TENTANG PEMAKAIAN DOXAZOSIN

Beberapa penelitian klinis telah membuktikan bahwa selain menurunkan tekanan darah, doxazosin juga menurunkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida, serta menaikkan kadar HDL dan rasio HDL/kolesterol total.

Seperti diketahui LDL (*Low Density Lipoprotein*) adalah jenis lipoprotein yang berperan besar dalam pembentukan aterosklerosis (penimbunan lemak pada dinding pembuluh darah). Sedangkan HDL (*High Density Lipoprotein*) diketahui bersifat ateroprotektif, artinya HDL ini mampu membongkar timbunan lemak pada dinding pembuluh darah untuk dibawa ke hati dan dimetabolisir. Maka profil lemak darah ideal adalah yang mengandung LDL rendah dan HDL tinggi.

Di Norwegia telah dilakukan penelitian terbuka tanpa kelompok kontrol terhadap penderita hipertensi esensial yang mendapat terapi dengan doxazosin. Laporan awal setelah 12 minggu pengobatan pada 573 penderita memberikan hasil yang bermakna terhadap penurunan kolesterol total (-6,7%) dan trigliserida (-19,8%), serta peningkatan HDL (+2,5%) dan rasio HDL/total kolesterol (+9,7%). Tekanan darah turun secara bermakna (- 13/-9 mmHg)⁽⁹⁾.

Penelitian lain dilakukan di Inggris oleh Langdon dkk ter-

hadap 4027 pasien dengan hipertensi sedang. Setelah mendapat terapi dengan doxazosin selama 10 minggu terdapat perubahan bermakna yaitu penurunan total kolesterol (-4,1%), peningkatan HDL (+ 2,8%) dan penurunan trigliserida (-8,4%). Dan disimpulkan juga penurunan resiko penyakit jantung koroner dalam jangka waktu 10 tahun sebesar 20,48% dengan pemakaian obat ini⁽³⁾.

Demikian pula studi di Belanda pada 326 penderita hipertensi yang diterapi dengan doxazosin selama 10 minggu menunjukkan perbaikan profil lemak darahnya. Di samping itu dengan dosis rata-rata 2,6 mg per hari disebutkan pula bahwa obat ini efektif menurunkan tekanan darah sistolik/diastolik sebesar 16,4/13,5 mmHg⁽¹⁰⁾.

Talseth dkk. di Norwegia membandingkan efek terapi doxazosin pada 83 pasien dengan atenolol (penyekat reseptor β) pada 81 pasien. Seluruh pasien menderita hipertensi ringan sampai sedang. Setelah 3 tahun pemakaian, atenolol secara bermakna mengakibatkan bradikardia, sementara doxazosin mampu mempertahankan denyut nadi pada batas normal. Doxazosin juga membuat profil lemak darah menjadi lebih baik pada tahun pertama, kedua maupun ketiga pemakaian obat ini. Pada akhir penelitian didapatkan kadar HDL pada kelompok doxazosin meningkat 3,7%, sedangkan pada kelompok atenolol menurunkan 11%. Trigliserida dan LDL pada kelompok doxazosin menurun sebesar 6,0% dan 3,3%, sementara itu pada kelompok atenolol meningkat 22,5% dan 0,4%. Untuk ratio HDL/total kolesterol kelompok doxazosin meningkat 6,0 dan menurun 10,0% pada atenolol. Data di atas menunjukkan bahwa efek doxazosin pada lemak darah juga terjadi pada pemakaian jangka panjang⁽¹¹⁾.

Tabel 1. Perbandingan efektifitas berbagai obat antihipertensi setelah 12 minggu pemakaian.

Obat	Tekanan sistolik (mmHg)	Tekanan diastolik (mmHg)
Chlorthalidone	↓ 22,0	↓ 13,1
Acebutolol	↓ 20,0	↓ 13,7
Enalapril	↓ 18,0	↓ 12,5
Amlodipine	↓ 17,6	↓ 12,8
Doxazosin	↓ 16,0	↓ 12,0

Pada **Tabel 1** dapat dilihat perbandingan efektifitas pemakaian beberapa obat antihipertensi terhadap penurunan tekanan darah. Sedangkan **Tabel 2** membandingkan pengaruh berbagai jenis obat antihipertensi terhadap profil lemak darah. Data tersebut merupakan rangkuman dan berbagai penelitian yang telah dilakukan.

PEMBAHASAN

Telah lama diketahui bahwa hipertensi dan hiperlipidemia adalah dua faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner di samping merokok, diabetes, dan obesitas. Faktor-faktor risiko yang disebutkan di atas tergolong faktor yang dapat dikendalikan, sehingga perlu dicari metode penanganan yang tepat untuk mengurangi risiko timbulnya penyakit jantung koroner.

Telah diketahui pula bahwa keadaan hiperlipidemia lebih sering didapatkan pada seseorang penderita hipertensi. Tetapi

Tabel 2. Pengaruh berbagai obat antihipertensi terhadap lemak darah

Obat	kol sterol	rigliserida	LDL	HDL	HDL/Total Kolesterol
Thiazide	↑	↑↑	↑	↓	↓
n-blocker	↔	↑↑↑	↔	↓↓	↓
ACE inhibitor	↔	↔	↔	↔	↔
Ca blocker	↔	↔	↔	↔	↔
ISA n-blocker	↔	↔	↔	↔	↔
a/(3-blocker	↔	↔	↔	↔	↔
a,-inhibitor	↓	↓↓	↓	↑	↑

ACE = *angiotensin converting enzyme*
ISA = *Intrinsic Sympatomimetic activity*

ternyata beberapa obat antihipertensi mempunyai efek meningkatkan kadar lemak darah seperti misalnya obat-obat gol thiazide dan penyekat reseptor β .

Doxazosin, obat golongan penyekat reseptor α adrenergik, memberikan keuntungan ganda dalam penanganan penderita hipertensi. ini disebabkan karena doxazosin selain menurunkan tekanan darah, juga memperbaiki profil lemak darah seseorang. Sehingga dengan doxazosin dapat mengendalikan dua faktor risiko penyakit jantung koroner secara bersamaan.

Didapatkan data dari berbagai kepustakaan yang melaporkan studi klinis penggunaan doxazosin di berbagai pusat penelitian di seluruh dunia. Penelitian-penelitian yang telah dilakukan melibatkan antara 100 sampai sekitar 4000 penderita hipertensi. Lama pengamatan antara 10 sampai 12 minggu dengan pemberian doxazosin 2-4 mg per hari. Penurunan tekanan darah sistolik maupun diastolik adalah sekitar 15-20 mmHg. Perubahan profil lemak darah ditunjukkan pada seluruh penelitian, yaitu penurunan LDL, penurunan yang tajam dan trigliserida dan peningkatan HDL. Perubahan ini jelas menurunkan risiko penyakit jantung koroner mengingat LDL bersifat aterogenik dan HDL bers protektif terhadap proses aterosklerotik.

Dari berbagai studi *in vitro* maupun *in vivo* disebutkan bahwa pengaruh doxazosin pada metabolisme lemak adalah sebagai berikut⁽¹⁾ :

- Meningkatkan aktivitas LDL reseptor di hati
- Menurunkan sintesis LDL seluler
- Mengurangi sintesis dan sekresi VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*)
- Meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase
- Menurunkan absorpsi kolesterol intestinal

Dengan peningkatan aktivitas LDL reseptor hati, berkurangnya sintesis VLDL oleh hati, serta menurunnya sintesis LDL seluler ekstra hepatic maka kadar LDL pada darah akan diturunkan. Hal ini dapat ditimbulkan doxazosin dengan jalan mempengaruhi metabolisme asam lemak di hati yaitu dengan menghambat aktivitas enzim HMG CoA reduktase dan pergantian

sintesis lemak hepatic menjadi oksidasi asam lemak⁽¹⁾.

Efek samping pemakaian doxazosin walaupun ada namun hanya menyerang sebagian kecil pemakainya. Dan hanya 2-6% saja yang harus menghentikan pemakaian karena efek yang tak diinginkan.

RINGKASAN

Tujuan akhir penatalaksanaan hipertensi seharusnya bukan hanya untuk menurunkan tekanan darah saja, tetapi juga bagaimana menanggulangi secara efektif peningkatan kadar kolesterol dan faktor-faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner lainnya.

Pada beberapa penelitian klinis, diperlihatkan bahwa doxazosin mempunyai efektifitas menurunkan tekanan darah. Dan dalam pemakaiannya doxazosin dapat menurunkan kadar LDL, kadar trigliserida serta meningkatkan kadar HDL darah.

Doxazosin menghambat timbulnya penyakit jantung koroner dengan mengendalikan dua faktor risiko secara bersamaan, yaitu hipertensi dan dislipidemia.

KEPUSTAKAAN

1. Pool JL. Effects of doxazosin on serum lipids A review of the clinical data and molecular basis for altered lipid metabolism. *Am Heart J* 1991; 121: 251-60.
2. Corral JL, Lopez NC, Pecorelli A, Rincon LA, Teran VD. Doxazosin in the treatment of mild or moderate essential hypertension: An echocardiographic study. *Am Heart J* 1991; 121: 352
3. Langdon CG. Doxazosin : A study in a cohort of patidnts with hypertension in general practice-an interim report. *Am Heart J* 1991; 121: 268-73.
4. DiBianco R, Parker JO, Chakko 5, et al. Doxazosin for the treatment of chronic congestive heart failure : Results of a randomized double-blind and placebo-controlled study. *Am Heart J* 1991; 121: 372-80.
5. Fukiyama K, Omae T, limura O, et al. A double blind comparative study of doxazosin and prazosin in the treatment of essential hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 317-22.
6. Olson JM. *Clinical pharmacology made ridiculously simple*. Int. ed Singapore: McGraw Hill. 1993; 63-4.
7. Miura Y, Watanabe M, Yoshinaga K. An evaluation of the efficacy and safety of doxazosin in hypertension associated with renal dysfunction. *Am Heart J* 1991; 121: 381-8.
8. Silva H, Fonseca R, Marshall D. Doxazosin in the treatment of essential hypertension in general medical practice in Latin America. *Am Heart J* 1991; 121: 329-35.
9. Holme IM, Fauchal P, Rugstad HE, Stokke HP. Preliminary results at the Norwegian doxazosin postmarketing surveillance study: a 12-week experience. *Am Heart J* 1991; 121: 260-7.
10. Naber RBV. An open noncomparative study of doxazosin in essential hypertension: experience in general practice in the Netherlands. *Am Heart J* 1991; 121: 273-9.
11. Talseth T, Westlie L, Daae L. Doxazosin and atenolol as monotherapy in mild and moderate hypertension: a randomized, parallel study with a 3-year follow up. *Am Heart J* 1991; 121: 280-5.

Even a hair casts a shadow