

METABOLISME OBAT PADA PENYAKIT KARDIOVASKULER

Halia Winadiatri

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar
Jl. Unizar No. 20 Turida Mataram
Email: dr.halia.wd@gmail.com

ABSTRAK

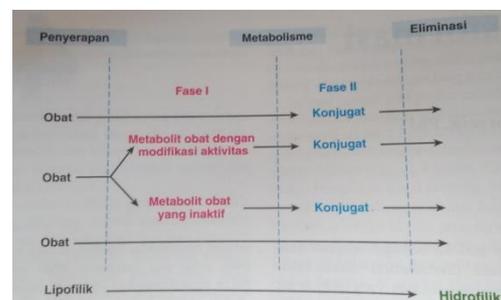
Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian terbanyak di dunia, sekitar 30% menyebabkan kematian. Obat-obatan kardiovaskular menunjukkan prevalensi terbanyak dalam kategori farmakologi di polypharmacy cohort dan menduduki 20 besar obat-obatan yang sering diresepkan di US (antiplatelet, statin, β -blockes, dan renin-angiotensin system inhibitors). Polifarmasi dengan obat-obatan ini meningkatkan resiko interaksi obat dan efek samping obat. Faktanya, obat-obatan kardiovaskular sering menyebabkan efek samping pada pasien dengan usia lanjut. Farmakokinetik dan farmakodinamik obat-obatan kardiovaskular bisa berubah karena penyakit kardiovaskular itu sendiri. Perubahan fisiologis juga memegang peranan penting, terutama umur. Sebagai contoh, perubahan farmakokinetik yang tampak pada pasien orang tua: berkurangnya fungsi ginjal, metabolisme hati, berkurangnya ikatan protein, meningkatnya lemak tubuh, dan sedikitnya sel reseptor target yang bisa dikaitkan.

Kata Kunci : Kardiovaskular, Obat, Umur.

PENDAHULUAN

Proses-proses farmakokinetik penyerapan, distribusi, metabolisme dan eliminasi menentukan seberapa cepat dan berapa lama obat akan ada di organ sasaran. Setelah obat diserap menembus dinding usus, obat akan disalurkan oleh darah porta ke hati sebelum masuk ke sirkulasi sistemik. Pada umumnya, hati lah yang bertanggung jawab dalam metabolisme sebelum obat mencapai sirkulasi sistemik. Secara umum, xenobiotika lipofilik diubah menjadi produk yang lebih polar dan karenanya lebih mudah dieksresikan. Pada tahapan metabolisme sendiri terdiri dari 2 fase, yaitu reaksi fase I dan reaksi fase II. Reaksi fase I biasanya merubah obat induk menjadi metabolit yang lebih polar dengan memperkenalkan atau memunculkan suatu gugus fungsional (-

OH, $-NH_2$, $-SH$). Jika sudah cukup polar, metabolit fase I mudah dieksresikan. Namun, banyak produk fase I tidak di eliminasi dengan cepat dan mengalami reaksi berikutnya dengan suatu substrat endogen seperti asam glukuronat, asam sulfur, asam asetat, atau asam amino berikatan dengan gugus fungsional yang baru untuk membentuk konjugat yang sangat polar. Reaksi konjugasi atau sintetik ini merupakan ciri utama metabolisme fase II (Katzung *et al.*, 2013).



Gambar 1.1. Reaksi fase I dan fase II, serta eliminasi langsung, dalam biodisposisi obat.

Perfusi hati yang baik dalam keadaan fisiologi normal kaya akan aliran darah dari vena portal dan arteri hepatic. Karena ini, hati terlindungi dari serangan iskemik selama periode hipotensi singkat. Namun, beberapa keadaan kardiovaskular dapat menyebabkan kemungkinan cedera dan menjadi predisposisi terjadinya perubahan metabolisme obat (Coons & Empey, 2017). Penyakit jantung, membatasi aliran darah ke hati, dapat menghambat disposisi obat-obat ini yang metabolismenya dipengaruhi aliran darah (Katzung *et al.*, 2013). Faktanya, hepatitis iskemik telah diidentifikasi terjadi pada 22% pada semua perawatan intensif kardio yang diterima dengan berkurangnya cardiac output, namun bisa terjadi lebih sering pada pasien usia lanjut. Penyimpangan fungsi hepar yang terjadi pada penyakit kardiovaskular dapat merubah metabolisme obat. Perubahan fungsi hepar yang dikarenakan gagal jantung (berkurangnya aliran darah ke hepar) dapat mempengaruhi secara signifikan farmakokinetik dari pengobatan kardiovaskular dengan menjalani metabolisme first-pass yang memanjang (Coons & Empey, 2017). Eliminasi *first pass* yaitu suatu proses yang dimana hati memegang peranan penting dalam metabolisme obat dan juga dapat mengeksresikan obat ke dalam empedu, hal ini dapat menyebabkan

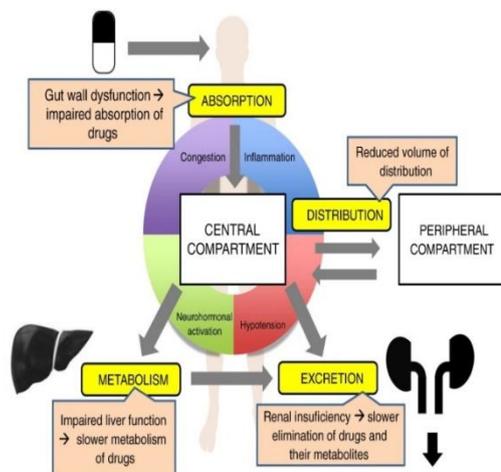
penurunan bioavailabilitas (Katzung *et al.*, 2013).

Gagal jantung merupakan sindrom dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi dan selalu dikaitkan dengan komorbid, terutama pada pasien yang berusia lanjut, yang dapat mempengaruhi farmakodinamik dan farmakokinetik obat yang digunakan untuk gagal jantung. Patogenesis gagal jantung begitu kompleks dan multifaktor, meliputi neuroendokrin, inflamasi, metabolisme dan mekanisme imunologi. Terapi pada fase akut diutamakan untuk mengatasi gejala dan hemodinamika, sedangkan pada fase kronis untuk mengatasi perubahan prognosis jangka panjang. Gangguan fungsi hepar menyebabkan metabolisme obat melambat (Lainscak *et al.*, 2016).

Perubahan fungsi ginjal pada tipe I dan tipe II Cardiorenal Syndrome (CRS) diduga dapat menyebabkan perubahan metabolisme obat dan/atau disposisi. Gangguan metabolisme juga dapat terjadi pada *Therapeutic Hypothermia* (penanganan hipotermi post cardiac arrest). Kebanyakan pembentukan enzimatik di dalam tubuh dipengaruhi oleh suhu, hipotermi menyebabkan penurunan klirens pada obat-obat kardiovaskular yang bergantung pada metabolisme. Enzim superfamily CYP merupakan mediator utama dari transformasi oksidatif dari molekul

exogenous dan endogenous serta senyawa-senyawanya. Ekspresi CYP terjadi pada organ hepatic dan extra-hepatic, termasuk sistem kardiovaskular. Ekspresi enzim CYP dan produksi metabolit-metabolitnya berubah pada penyakit kardiovaskular. Perubahan ekspresi CYP juga ditemukan pada keadaan patologi lainnya, seperti penyakit hepar dan ginjal. CYP *pathway* bertanggungjawab pada metabolisme dari sebagian besar obat-obatan kardiovaskular. Isoform CYP penting yang ditemukan untuk biotransformasi obat kardiovaskuler yaitu : CYP3A, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, dan CYP1A2 (Coons & Empey, 2017).

Abnormalitas hepatic pada gagal jantung relatif luas, dengan spektrum mulai dari yang perubahan kecil biokimia hepar ke steatosis, hepatitis iskemik kardiogenik, kongesti fibrosis hepar, dan sirosis kardiak. Abnormalitas biokimia hepar terjadi pada 3 – 80 % pasien dengan gagal jantung (Valentová *et al.*, 2013).



Gambar 2.1. Farmakokinetik obat pada gagal jantung (Lainscak *et al.*, 2016).

Metabolisme obat (disebut juga biotransformasi) terjadi terutama di hepar melalui reaksi fase I (oksidasi, hidrolisis, dan reduksi) dan fase II (konjugasi). Reaksi fase I termasuk dalam sistem enzim yang diperantarai cytochrom P (CYP) 450, diperkirakan dilalui lebih dari 90% dari semua pengobatan. Induksi dan inhibisi sistem enzimatik ini membantu memantau interaksi obat-obatan dan juga menggambarkan karakteristik fungsi genetik yang bervariasi, hal ini menghasilkan perbedaan klinis yang signifikan dalam metabolisme obat (farmakogenomik). Reaksi Fase I juga termasuk dalam konversi *prodrug*, dari tidak aktif menjadi aktif. Prodrug digunakan untuk beberapa alasan seperti stabilitas, absorpsi, dan keuntungan tertentu. Sebagai contoh enalapril merupakan prodrug yang dimetabolisme cepat di hepar menjadi enalaprilat, yang merupakan bentuk aktif yang menghambat angiotensin-converting enzim (ACE). Perubahan metabolisme obat melalui sistem enzim dipengaruhi oleh genetik, fungsi hepatic, dan obat-obatan lain, yang hasilnya dapat meningkatkan atau menurunkan paparan pengobatan tersebut (Sleder *et al.*, 2016). Berikut ringkasan penting substrat dan inhibitor enzim CYP450 .

Table 1. Selected Substrates and Inhibitors of the CYP450 System.⁴

	Group/Class	Medications	Cytochrome P-450 System
Substrates	HMG-CoA reductase inhibitors	Lovastatin, simvastatin	3A4
	β -Blockers	Metoprolol	2D6
	Calcium-channel blockers	Nifedipine and nisoldipine	3A4
	Antithrombotic	Warfarin	2C9
	Selective aldosterone receptor antagonists	Eplerenone	3A
	Proton pump inhibitors	Omeprazole and lansoprazole	2C19
Inhibitors	Calcium-channel blockers	Diltiazem, Verapamil	3A4
	Antiarrhythmics	Amiodarone	2C9, 3A, 2D6
	Antilipemics	Gemfibrozil	2C8

Abbreviation: CYP, cytochrome P; HMG-CoA reductase, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase.

Gambar 3.1. Substrat dan inhibitor enzim CYP450 (Sleder *et al.*, 2016).

DAFTAR PUSTAKA

- Coons, J. C., & Empey, P. (2017). Drug Metabolism in Cardiovascular Disease. *Drug Metabolism in Diseases*, (Cv), 139–156. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802949-7.00006-7>
- Katzung Bertram G. *et al.*, 2015, Farmakologi Dasar & Klinik ed.12 vol.1, Jakarta: EGC.
- Lainscak, M., Vitale, C., Seferovic, P., Spoletini, I., Cvan Trobec, K., & Rosano, G. M. C. (2016, December 1). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular drugs in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.015>.
- Sleder, A. T., Kalus, J., & Lanfear, D. E. (2016). Cardiovascular Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics for the Clinical Practitioner. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 21(1), 20–26. <https://doi.org/10.1177/1074248415590196>.
- Valentová, M., Von Haehling, S.,

Doehner, W., Murín, J., Anker, S. D., & Sandek, A. (2013). Liver dysfunction and its nutritional implications in heart failure. *Nutrition*, 29(2), 370–378. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.06.002>