

Pengalaman Dengan Clonidine Dalam Pengobatan Hipertensi

Oleh: Ahmad H. Asdie, M. Sya'bani dan Sutjitro

Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Ahmad H. Asdie, M. Sya'bani & Sutjitro — *Clinical experience with Clonidine in the treatment of hypertension*

In this article we reported our experience with Clonidine in treating hypertensive patients in the Department of Internal Medicine, Gadjah Mada University Hospital, Pugeran, Yogyakarta. 23 patients suffering from severe or moderate hypertension of 13 females and 10 males were included in the study. The treatment began with a small dose of 0.075 mg bid. This dose if necessary was increased every 3–7 days. In some patients diuretics were added.

Side effects and effect of treatment on the blood pressure are described and discussed.

Key Words: hypertension — clonidine — diuretics — renal failure — antihypertensive drugs

PENDAHULUAN

Hipertensi makin lama makin diyakini merupakan faktor risiko dalam terjadinya morbiditas dan mortalitas karena penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler. Makin tinggi tekanan darah ini, makin tinggilah morbiditas dan mortalitas yang diakibatkannya (*Lancet*, 1970; Boyd, 1976).

Telah dibuktikan pula bahwa dengan antihipertensif maka jalannya atau kelangsungan penyakit ini akan berubah; bahkan dengan terapi yang hanya menurunkan tekanan darah yang tidak sampai mencapai normal pun telah dapat diturunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat hipertensi tersebut (Veterans Administration Cooperative Study Group, 1970; Taguchi *et al.*, 1974).

Maksud tulisan ini adalah mengemukakan pengalaman kami dalam pengobatan hipertensi sedang dan berat, dengan atau tanpa komplikasi dengan preparat hidroklorida clonidine (Catapres, Boehringer Ingelheim). Clonidine secara kimiawi merupakan derivat imidasoline, yang semula dibuat untuk obat dekongestan hidung, tapi ternyata menyebabkan hipotensi dengan daya kerja yang termasuk unik.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Penderita dengan tekanan darah sedang dan berat yang dirawat atau berobat di Poliklinik Seksi Hipertensi dan Ginjal, Rumah Sakit Universitas Gadjah Mada, Pugeran, Yogyakarta, diikutkan dalam penyelidikan ini. Yang di-

masukkan dalam percobaan ini adalah penderita-penderita yang belum pernah mendapat pengobatan, atau mereka yang telah lebih dari 2 minggu tidak minum obat.

Data klinik seperti anamnesa yang teliti, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium rutin, ureum, kreatinin, elektrolit, EKG, X-foto thorax dilakukan seperti biasa. Kalau mungkin, dilengkapi dengan pemeriksaan BNO-IVP dan fundus mata.

Clonidine diberikan dengan dosis permulaan 2 dd 0,075 mg dan dosis kalau perlu dinaikkan tiap 3—7 hari sampai dicapai tekanan darah normal atau menunjukkan penurunan yang nyata disertai perbaikan subjektif atau telah dicapai dosis maksimal.

Pada penderita yang dirawat, tekanan darah diukur tiap hari pada waktu berbaring (paling sedikit setelah berbaring 15 menit), pada waktu duduk (setelah 3 menit) dan pada waktu berdiri (setelah 3 menit), sedang bagi penderita yang berobat jalan, pemeriksaan tekanan darah dilakukan tiap minggu pada bulan pertama, kemudian pengukurannya dicatat tiap 2 minggu. Lama percobaan 4 bulan.

HASIL PENGAMATAN

23 penderita hipertensi sedang dan berat yang menyelesaikan percobaan ini dievaluasi, yang terdiri atas 13 penderita wanita dan 10 penderita laki-laki. Umur penderita berkisar antara 30—68 tahun dengan umur rata-rata 46,82 ± 9,63 tahun.

TABEL 1. — Efek samping

Kelemahan badan	3 penderita (kasus 9, 18 & 22)
Mulut kering	4 penderita (kasus 2, 9, 11 & 17)
Konstipasi	3 penderita (kasus 9, 11 & 12)
Sedasi	2 penderita (kasus 17 & 18)
Penurunan libido	1 penderita (kasus 23)
Reaksi <i>withdrawal</i>	1 penderita (kasus 22)

9 penderita menunjukkan kegagalan ginjal, 3 penderita dengan dekompen-sasi jantung kiri, 3 penderita juga menderita diabetes mellitus yang mendapat pengobatan dengan diit dan Daonil, dan 2 penderita dengan CVD.

1 penderita, walaupun menyelesaikan waktu percobaan (kasus 22) selama 4 bulan, dalam beberapa pengamatan sering kali terlambat 2—3 hari tanpa minum obat.

2 penderita meninggal dunia, 1 penderita (kasus 6) meninggal pada akhir bulan ke-4 karena koma hipoglikemik yang ireversibel. Anamnestis pada penderita ini (berobat jalan) beberapa hari sebelumnya tidak suka makan, sedang obat antidiabetiknya tetap diminum seperti biasa; sedang penderita yang lain (kasus 12) meninggal karena sepsis.

TABEL 2. — Data klinik penderita tanpa kegagalan ginjal

No. / Umur / Jenis Kelamin	Diagnosa	Tekanan Darah		Dosis Clonidine
		sbl	ssd	
01/38/L	PNK	170/120	150/ 90	0,150
02/30/W	GNK	170/120	140/100	0,150
04/42/W	NR	240/120	130/ 90	0,450
07/54/L	PNK	180/120	140/ 90	0,600
08/47/W	HT mal	200/130	130/ 90	0,600 + HCT
09/39/L	HT mal	220/140	140/100	0,900 + HCT
10/56/W	PNK	200/120	150/ 90	0,600
11/37/L	HT mal	210/130	190/ 95	0,450 + HCT
13/55/W	NSK, CVD	240/120	140/ 90	0,150 + HCT
14/36/W	DM	230/115	150/ 75	0,450
16/65/W	NR, CVD	210/115	515/ 80	0,225
19/68/W	NR, DJKi	200/115	150/ 90	0,375 + HCT
22/52/L	HT mal	235/140	235/135	0,900 + HCT
23/48/L	NR	190/110	140/ 90	0,150

sbl = sebelum; ssd = sesudah; W = wanita; L = laki-laki; GNK = glomerulonephritis chronica; DJKi = dekompensasi jantung kiri; PNK = pyelonephritis chronica; DM = diabetes mellitus; HT mal = hipertensio maligna; NR = non-renal; CVD = *cerebrovascular disease*; NSK = nefrosklerosis; HCT = hydrochlorothiazide.

Efek samping, seperti telah dilaporkan oleh banyak penyelidik (Amery et al., 1970; Parson et al., 1970; Pudji Rahardjo et al., 1973; Raftos et al., 1973; Bosteeck, 1975; Rosenman, 1975), pada pengamatan kami didapatkan pada 7 penderita (30%) berupa mulut kering, kelemahan badan, konstipasi, sedasi, penurunan libido dan reaksi *withdrawal* (lihat TABEL 1). Keluhan-keluhan tersebut pada umumnya mengurang atau menghilang setelah pengobatan berlangsung beberapa minggu.

TABEL 3. — Data klinik penderita dengan kegagalan ginjal

No. / Umur / Jenis Kelamin	Diagnosa	Tekanan Darah		Kadar Ureum		Kreatinin		Dosis Clonidine
		sbl	ssd	sbl	ssd	sbl	ssd	
03/50/W	GNK	210/125	160/ 90	111	96	10,3	14,6	0,900 + HCT
05/40/L	NR, DJKi	185/115	160/ 90	36	42	4,2	4,4	0,600 + HCT
06/60/W	PNK, DM	210/115	170/ 95	42	40	2,3	2,2	0,450
12/51/W	PNK, DM, DJKi	210/120	160/100	84	68	10,6	12,3	0,600
15/39/L	HT mal	240/150	140/ 90	45	48	2,0	1,8	0,450
17/50/L	HT mal	190/140	140/ 90	40	20	1,7	1,3	0,300
18/42/W	NSK	230/150	160/115	70	64	2,8	1,7	0,450 + HCT
20/40/W	HT mal	230/135	160/ 50	92	78	3,4	3,0	0,450
21/30/L	GNK	210/110	150/ 90	96	98	3,0	2,2	0,225 + HCT

sbl = sebelum; ssd = sesudah; W = wanita; L = laki-laki; GNK = glomerulonephritis chronica; DJKi = dekompensasi jantung kiri; PNK = pyelonephritis chronica; DM = diabetes mellitus; HT mal = hipertensio maligna; NR = non-renal; NSK = nefrosklerosis; HCT = hydrochlorothiazide.

Dosis Clonidine

Dari 13 penderita yang hanya mendapatkan clonidine saja dosis rata-rata yang diberikan 0,386 mg, sedang sisanya mendapatkan terapi tambahan dengan hydroklorothiazid dan dosis clonidine yang diberikan rata-rata 0,516 mg (dari 9 penderita, kasus 22 tidak dihitung).

Penurunan tekanan darah bisa dilihat pada TABEL 4. Dari 22 penderita yang pengobatannya teratur, hanya 4 penderita yang tekanan darah diastolenya masih di atas 95 mm Hg pada waktu duduk; penurunan rata-rata pada penderita tersebut, sistolik 57,5 mm Hg dan diastolik berkurang 28,75 mm Hg.

PEMBICARAAN

Seperti halnya dengan obat antihipertensif lain, pengobatan hipertensi dengan hidroklorida clonidine dosisnya harus disesuaikan secara individual. Akan tetapi clonidine efektif dalam dosis yang relatif sangat kecil.

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.

Dari hasil pengamatan kami nyata bahwa clonidine merupakan obat antihipertensi yang poten, baik yang diberikan tunggal ataupun yang diberikan bersama dengan diuretika. Penurunan rata-rata tekanan darah sistolik 62,50 mm Hg, sedang tekanan diastolik berkurang rata-rata 31,04 mm Hg.

TABEL 4. — Pengurangan tekanan darah

	Sistolik	Diastolik
Berbaring	64,3	31,0
Duduk	62,5	32,0
Berdiri	61,2	30,2

Salah satu keuntungan pengobatan dengan clonidine adalah tidak didapatkannya reaksi hipotensi ortostatik, yang biasanya terlihat pada pemakaian obat antihipertensi yang lain. Pada pengamatan kami efek tersebut tidak dijumpai, demikian juga pada penderita yang mendapat tambahan terapi dengan diuretika.

Keuntungan lain pemakaian clonidine seperti halnya dengan antihipertensiva lain (kecuali *beta-blocker*) ialah perbaikan komplikasi dekomposisi jantung yang menyertai hipertensi. Ketiga penderita kami menunjukkan perbaikan yang nyata sesak napas yang dikeluhkan penderita.

Pada penderita dengan hipertensi berat, adanya kegagalan ginjal akan ikut menentukan prognosa penderita. Obat-obat seperti guanethidine, bethanidine, reserpin dan diuretika akan menurunkan aliran darah ginjal dan filtrasi glomeruler, yang dengan sendirinya akan mengakibatkan penjelekan keadaan

penderita. Clonidine telah dilaporkan selama bekerja sebagai antihypertensiva tidak menyebabkan perubahan *renal blood flow* dan filtrasi glomeruler (Onesti et al., 1971) dan tidak menyebabkan perubahan fungsi ginjal (Pudji Rahardjo et al., 1973). Pada pengalaman kami memang secara klinik sesuai dengan pengalaman Lubbe (1974) tidak terlihat adanya perubahan fungsi ginjal yang bermakna, bila dilihat pada kadar ureum dan kreatinin darah penderita.

KESIMPULAN

Hasil percobaan di atas menunjukkan bahwa hidroklorida clonidine (Catapres, Boehringer Ingelheim) memang merupakan suatu preparat anti-hypertensiva yang poten, baik kalau diberikan tunggal (sendirian) maupun dengan tambahan diuretika.

- 16 (70%) penderita tekanan darahnya dapat dikuasai dengan baik,
- 5 (22%) penderita tekanan darah diastoliknyanya mencapai 95—100 mm Hg,
- 1 (4%) penderita tekanan darah diastoliknyanya masih di atas 110 mm Hg walaupun juga menurun,
- 1 (4%) penderita tidak bisa dinilai, reaksi *withdrawal*.

Efek samping dialami oleh 7 penderita, satu atau lebih, pada umumnya keluhan berupa kering di mulut, kelemahan badan, konstipasi, sedasi, penurunan libido dan reaksi *withdrawal*. Keluhan pada umumnya mengurang atau menghilang dengan diteruskannya pengobatan. Hipertensi ortostatik tidak kami jumpai pada penderita-penderita kami.

Pada mereka dengan kegagalan ginjal tidak didapatkan adanya penjelekan fungsi ginjal selama percobaan pengobatan dengan clonidine ini.

KEPUSTAKAAN

- Amery, A., et al. 1970 Hypotensive action and side effects of clonidine/chlorthalidone and methylodopa/chlorthalidone in treatment of hypertension. *Brit. Med. J.* 4:392-5.
- Bostock, M. I. 1975 A clinical trial of clonidine (Catapres) in private. *Practice NZ Med. J.* 81:6-8.
- Boyd, G. W. 1976 Essential hypertension the starting point for improved drug treatment. *Aust. NZ. Med.* 6:1-3.
- Kobinger, W., & Walland, A. 1967 Circulatory studies with 2-(2,6 di-chlorophenylamino)-2-imidazole. *Arzneimittel Forsch.* 17:292-300.
- Lubbe, W. F. 1974 Clonidine in the management of uncontrolled hypertension. *S Afr. Med. J.* 48:391-6.
- Neyler, W. J., et al. 1969 Further observations on the cardiovascular effects of ST-155 (Catapres). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2:364.
- Onesti, G., et al. 1971 Antihypertensive effect of clonidine. *Circul. Res.* 2:53-6.
- Parsons, W. B., Jr., & Morledge, J. H. 1970 Antihypertensive effect of new imidazole compound (clonidine) and chlorthalidone, individually and in combination. *Amer. J. Cardiol.* 26:258-61.
- Pudji Rahardjo, J., Markum, MS., Oesman, R., Sidabutar, RP., 1973 Pengalaman pengobatan dengan Catapres. *Naskah Lengkap KOPAPDI II*, pp. 118-25, Surabaya.
- Raftos, J., et al. 1973 Clonidine in the treatment of severe hypertension. *Med. J. Aust.* 1:786-93.
- Rosenman, R. H. 1975 Combined clonidine-chlorthalidone therapy in hypertension. *Arch. Intern. Med.* 135:1236-9.

Taguchi, J., & Freis, E. 1974 Partial reduction of blood pressure and prevention of complication in hypertension. *New. Engl. J. Med.* 297:329-31.

The Lancet 1970 Screening for hypertension. *Lancet* 2:299.

Veterans Administration Study Group on Antihypertensive Agent 1970 Effect of treatment on morbidity in hypertension. *J. Am. Med. Ass.* 213:1143-52.
