

Potensi Interaksi Antar Obat dalam Peresepan Rawat Jalan Pasien Penyakit Jantung Akibat Hipertensi

Potential Drug-drug Interactions in Outpatients with Hypertensive Heart Disease

Ilil Maidatuz Zulfa^{1*}, Yessy Asli Rahmawati², Putri Febri Anggraini¹
Akademi Farmasi Surabaya¹
Rumah Sakit Swasta Surabaya²
email: ilil.maidatuz@gmail.com

(tanggal diterima: 04-10-2021, tanggal disetujui: 18-04-2022)

INTISARI

Hipertensi atau tekanan darah tinggi memiliki kontribusi yang sangat besar terhadap timbulnya penyakit kardiovaskular. Salah satu komplikasi hipertensi adalah penyakit jantung akibat hipertensi atau *Hypertensive Heart Disease* (HHD). Terapi HHD melibatkan kombinasi obat-obat antihipertensi dan obat lain yang seringkali termasuk polifarmasi. Polifarmasi dapat meningkatkan potensi interaksi antar obat (PIAO) yang dapat menyebabkan perburukan efek terapi, munculnya efek obat yang merugikan yang dapat berlanjut ke kegagalan terapi dan kematian. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis prevalensi dan faktor prediktor PIAO yang muncul pada peresepan pasien HHD guna mewaspadai reaksi obat yang tidak diinginkan serta dapat mengoptimalkan terapi.

Studi observasional secara retrospektif dilakukan pada peresepan pasien HHD di poli rawat jalan. Identifikasi potensi interaksi obat dalam peresepan menggunakan aplikasi Medscape *Drug Interaction Checker*. Prevalensi PIAO yang diamati mencangkup keparahan PIAO, mekanisme, jumlah PIAO tiap lembar resep serta obat-obat yang paling sering menimbulkan PIAO. Faktor usia, jenis kelamin, dan jumlah item obat yang diresepkan dianalisis sebagai faktor prediktor menggunakan uji regresi logistik biner.

Sebanyak 100 resep pasien HHD telah dianalisis dan 94 diantaranya memiliki PIAO. Jumlah PIAO tiap lembar resep berkisar 3-4 dan >4 PIAO (masing-masing 33,00%). Total PIAO yang diobservasi adalah sebanyak 397. Sebagian besar PIAO terjadi pada fase farmakodinamik (86,40%) dan membutuhkan pemantauan lebih dekat terkait munculnya kejadian interaksi obat (93,20%). Kombinasi Candesartan dan Bisoprolol paling banyak ditemukan sebagai PIAO (11,08%) yang dapat bermanifestasi pada kenaikan kadar kalium dalam darah. Dari hasil analisis faktor prediktor, semakin banyak jumlah obat yang diresepkan memiliki pengaruh yang signifikan pada munculnya PIAO (*p-value* 0,005) dimana penambahan 1 item obat yang diresepkan akan meningkatkan resiko PIAO sebesar 7,232 kali. Semakin banyak obat yang diresepkan pada pasien HHD akan membutuhkan pemantauan yang lebih dekat pada munculnya interaksi obat. Selain itu, pemantauan lebih dekat pada kadar serum kalium dan tanda-tanda hiperkalemia sangat disarankan.

Kata kunci : interaksi obat; penyakit jantung; hipertensi; HHD; rawat jalan

ABSTRACT

Hypertension or high blood pressure have contributed to the occurrence of cardiovascular disease. One of its complication is the development of Hypertensive Heart Disease (HHD). HHD pharmacological treatments usually combine antihypertensive and other agents that lead to polypharmacy. The use of multiple medications or polypharmacy will increase the potential of drug-drug interactions (PDDIs) that affect the therapeutic effect and increase adverse events. This study was aimed to analyze the prevalence and predictor of the PDDIs among HHD patients prescriptions in order to prevent the adverse effects and optimalize the therapy management.



A retrospective observational study was conducted on HHD outpatients prescriptions. Medscape *Drug Interaction Checker* application was used to identify PDDIs. The mechanism, severity, number of interaction per prescription and most common interaction pairs of PDDIs were documented. In addition, age, gender, and the number of drug prescribed were analyzed as predictors of PDDIs using logistic regression binomial test.

A total of 100 HHD outpatients prescriptions was analyzed and 94 of them had PDDIs. Majority of prescriptions had 3-4 and >4 PDDIs (33.00% each). Total of PDDIs observed were 397 cases. Most of PDDIs happened in the pharmacodynamic phase (86.40%) and need to monitored closely (93.20%). The concomitant use of Candesartan and Bisoprolol was found to be the most common interaction pair (11,08%) that can lead to the raise of potassium serum levels. The result of predictors analysis showed that the higher number of drug prescribed the higher the risk of the occurrence of PDDIs respectively (*p-value* 0,005) which addition 1 drug item will increase the PDDIs 7,232 time higher. In conclusion, the higher number of drug prescribed the closer monitoring need for PDDIs. In addition, closely monitoring in the elevating of potassium serum levels and the symptoms of hyperkalemia are needed in the treatment of HHD outpatients.

Keyword : drug interactions; heart disease; hypertension; HHD; outpatients

1. PENDAHULUAN

Penyakit Kardiovaskular merupakan penyebab mayor kematian dini di seluruh dunia. Di Indonesia, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab tertinggi ketiga mortalitas [1]. Hipertensi atau tekanan darah tinggi memiliki kontribusi yang sangat besar terhadap timbulnya penyakit kardiovaskular. *World Health Organization* (WHO) mengestimasikan 1.13 milyar orang diseluruh dunia menderita hipertensi [2] . Di Indonesia, menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) prevalensi hipertensi mencapai 34.11% pada tahun 2018 [3] . Penyakit jantung akibat hipertensi atau *Hypertensive Heart Disease* (HHD) adalah kumpulan perubahan pada ventrikel kiri atau *left ventricular hypertrophy* (LVH), atrium kiri, dan pembuluh darah coroner karena peningkatan tekanan darah secara kronik [4] . Perubahan-perubahan ini akan mengakibatkan beberapa komplikasi dengan manifestasi klinis berupa nyeri dada atau angina, infark miokard, aritmia, dan gagal jantung kongestif [5] .

Terapi HHD melibatkan obat-obat antihipertensi seperti diuretik thiazide, Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), angiotensin receptor blockers (ARB), Calcium channel blockers (CCB), dan Beta Bloker, serta vasodilator [4]. Terapi farmakologi tersebut seringkali dikombinasikan baik dengan sesama obat kardiovaskular maupun dengan obat lain jika pasien memiliki komorbid. Kombinasi pengobatan tersebut tidak jarang termasuk polifarmasi. Polifarmasi didefinisikan sebagai penggunaan lima obat atau lebih [6]. Adanya polifarmasi akan meningkatkan potensi interaksi antar obat (PIAO). PIAO didefinisikan sebagai reaksi yang muncul dan kemungkinan mempengaruhi efek atau keamanan dari dua atau lebih obat yang digunakan bersamaan [7]. PIAO adalah salah satu masalah terkait obat yang dapat dicegah namun dapat menyebabkan perburukan efek terapi, munculnya efek obat yang merugikan yang dapat berlanjut ke kegagalan terapi dan kematian [8]. Maka dari itu, identifikasi dan kajian kombinasi obat yang berpotensi menimbulkan PIAO (baik antar obat kardiovaskular yang digunakan dalam pengobatan HHD maupun dengan obat non-kardiovaskular), mekanisme,



keparahan, dan efek PIAO pada pengobatan HHD sangat diperlukan untuk mencegah resiko munculnya reaksi obat yang merugikan serta meningkatkan keamanan pengobatan.

2. METODE PENELITIAN

2.1. RANCANGAN PENELITIAN

Studi observasional selama 3 bulan (Januari hingga Maret 2021) dilakukan secara retrospektif pada peresepan pasien rawat jalan dengan diagnosis utama penyakit jantung akibat hipertensi atau HHD di Poli Jantung Rumah Sakit daerah Surabaya. Kriteria resep yang dianalisis adalah resep periode September hingga Oktober 2020 yang dituliskan untuk pasien peserta jaminan Kesehatan nasional (JKN) usia 19-70 tahun yang mengandung minimum dua item obat. Jumlah resep yang dianalisis dalam penelitian ini dihitung berdasarkan Rumus Slovin dengan error 10%. Diketahui total resep selama periode pengamatan adalah 426 resep, sehingga minimum jumlah resep yang dianalisis adalah 83 resep. Dalam penelitian ini akan dianalisis 100 resep yang dipilih secara purposive sampling.

2.2. ANALISIS DATA

Identifikasi potensi interaksi antar obat dalam peresepan dilakukan menggunakan aplikasi *Medcape Drug Interaction Checker*. Keparahan PIAO diklasifikasikan menjadi *Minor*, *Monitor closely*, dan *Serious*. Sedangkan mekanisme PIAO digolongkan menjadi farmakokinetik, farmakodinamik atau tidak diketahui.

Analisis faktor prediktor munculnya interaksi obat pada peresepan dilakukan menggunakan uji regresi logistik biner. Variabel terikat adalah prevalensi PIAO secara umum yang diklasifikasikan menjadi "Terdapat PIAO" dan "Tidak terdapat PIAO" sementara faktor prediktor atau variabel bebas yang dianalisis dalam studi ini adalah usia, jenis kelamin, dan jumlah item obat yang diresepkan pada tiap pasien. Nilai *p-value* <0,05 menunjukkan signifikansi faktor prediktor terhadap munculnya interaksi obat pada peresepan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

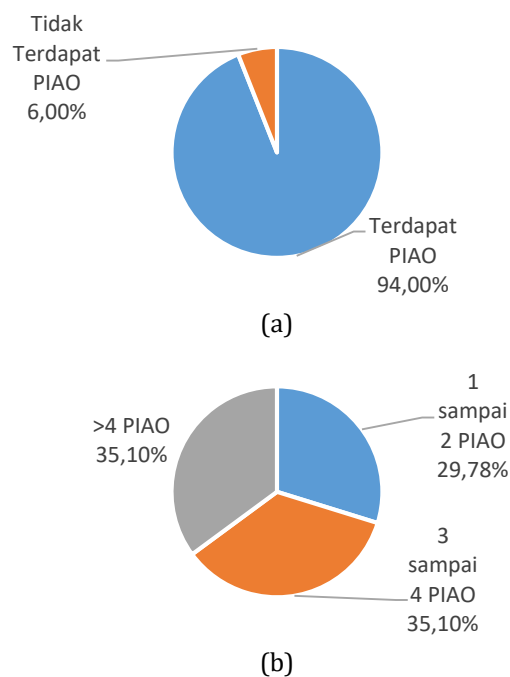
Sebanyak 100 resep pasien rawat jalan dengan diagnosa HHD telah dianalisis. Sebagian besar pasien dalam peresepan adalah perempuan (68,00%) sementara usia pasien mayoritas >60 tahun (37,00%). Jumlah obat yang diresepkan Sebagian besar berkisar 5-7 item obat per lembar resep (56,00%). Karakteristik pasien dalam peresepan terdapat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien dalam peresepan

Karakteristik	Klasifikasi	Jumlah	Persentase (%)
Usia	≤50	30	30,00
	51-60	33	33,00
	>60	37	37,00
Jenis Kelamin	Laki-laki	32	32,00
	Perempuan	68	68,00
Jumlah obat yang diresepkan	<5	39	39,00
	5-7	56	56,00
	>7	5	5,00



Prevalensi PIAO secara umum tersaji pada Gambar 1. Dari total jumlah resep yang dianalisis, PIAO ditemukan pada 94 resep (94,00%) sementara jumlah total PIAO yang diobservasi adalah 397 PIAO. Selain itu, mayoritas tiap lembar resep memiliki 3-4 PIAO atau >4 PIAO (masing-masing 33,00%). Sebuah studi di India menyebutkan setidaknya 48,00% pasien hipertensi rawat jalan dan rawat inap mengalami PIAO [9]. Sementara itu, penelitian di Ethiopia melaporkan terdapat 521 dari 673 (77,42%) resep pasien rawat inap dengan penyakit kardiovaskular yang memiliki PIAO [10]. Hal ini menunjukkan angka prevalensi PIAO pada pengobatan penyakit kardiovaskular yang bervariasi. Perbedaan prevalensi pada berbagai studi bisa disebabkan oleh perbedaan pola peresepan, system skrining PIAO, kriteria PIAO, dll [11].



Gambar 1. (a) Prevalensi PIAO secara umum (n=100); (b) Jumlah PIAO tiap lembar resep (n=94)

Berdasarkan mekanisme, mayoritas PIAO yang diobservasi terjadi pada fase farmakodinamik (86,40%). Sementara itu, jika diklasifikasikan berdasarkan keparahan, sebagian besar PIAO memiliki keparahan moderat atau membutuhkan monitoring yang ketat (93,20%) (Tabel 2). Kombinasi obat yang berpotensi PIAO serta efek dan keparahan terdapat pada Tabel 3.

Tabel 2 menunjukkan 10 kombinasi obat yang paling sering menimbulkan PIAO pada peresepan pasien HHD rawat jalan. Pada dasarnya kombinasi obat-obat diatas sangat bermanfaat pada terapi HHD. Antihipertensi sangat berguna untuk mengontrol tekanan darah serta mencegah LVH sedangkan diuretik berfungsi untuk mengurangi volume darah dalam ventrikel saat keadaan diastolik atau *ventricular preload* dan meringankan gejala gagal jantung [12].

Tabel 2. Mekanisme dan Keparahan PIAO

Mekanisme/ Kategori	Kategori	Jumlah (n=397)	Persentase (%)
Mekanisme	Farmakokinetik	39	6,30
	Farmakodinamik	56	86,40
	Tidak diketahui	5	7,30
Keparahan	Monitor Closely	370	93,20
	Serious	27	6,80
	Contraindicated	0	0,00

Tabel 2. Kombinasi Obat yang Berpotensi PIAO, Efek, dan Keparahan PIAO

Kombinasi Obat (10 teratas)	Efek PIAO	Keparahan	Jumlah (n=397)	Persentase (%)
Candesartan + Bisoprolol	Potensi Hiperkalemia	<i>Monitor closely</i>	44	11,08
Bisoprolol + Spironolacton	Potensi Hiperkalemia	<i>Monitor closely</i>	36	9,07
Spironolacton + Furosemid	Mencegah Hipokalemia	<i>Monitor closely</i>	29	7,31
Candesartan + Spironolacton	Potensi Hiperkalemia	<i>Monitor closely</i>	28	7,05
Bisoprolol + Furosemid	Mencegah Hipokalemia	<i>Monitor closely</i>	25	6,30
Bisoprolol + Amlodipin	Potensi Hipotensi	<i>Monitor closely</i>	23	5,79
Aspirin + Bisoprolol	Potensi Hiperkalemia	<i>Monitor closely</i>	14	3,53
Candesartan + Furosemide	Mencegah Hipokalemia	<i>Monitor closely</i>	13	3,28
Diltiazem + Bisoprolol	Resiko Bradikardia	<i>Serious</i>	12	3,02
Spironolacton + Digoxin	Peningkatan kadar Digoxin dan potensi Hiperkalemia	<i>Monitor closely</i>	11	2,77

Manajemen pencegahan kejadian tidak diinginkan akibat PIAO sangat penting untuk dilakukan karena mayoritas PIAO yang muncul memiliki keparahan yang membutuhkan monitoring lebih dekat. Selain itu, sebagian besar manifestasi PIAO adalah peningkatan kadar serum kalium sehingga akan meningkatkan potensi terjadinya hiperkalemia. Hiperkalemia adalah kondisi ketika kadar serum kalium >5.0 mmol/L. Hiperkalemia merupakan kondisi yang berbahaya karena dapat menyebabkan aritmia jantung, kelemahan otot, kelumpuhan, serta berpotensi pada kematian [13,14]. Temuan dalam penelitian ini mengindikasikan perlunya monitoring kadar serum kalium secara berkala serta edukasi pada pasien tentang gejala-gejala hiperkalemia seperti lemas, kesemutan, depresi refleks tendon, dan kelumpuhan [15].

Dari hasil uji regresi logistik biner, faktor prediktor PIAO yang memiliki signifikansi (*p-value* <0,05) adalah jumlah item obat yang diresepkan (*p-value*



0,005) dimana semakin banyak jumlah obat yang diresepkan akan berkontribusi pada munculnya PIAO (Tabel 3).

Tabel 3. Analisis Faktor Prediktor PIAO

Karakteristik	Klasifikasi	OR(95% CI)	p-value
Usia	-	0,909 (0,779-1,061)	0,228
Jenis Kelamin	Laki-laki	Reference*	0,572
	Perempuan	2,078 (0,165-26,256)	
Jumlah obat yang diresepkan	-	7,232 (1,844-28,359)	0,005

*Reference : Pembanding

Hasil analisis di atas menunjukkan faktor usia tidak berpengaruh secara signifikan terhadap adanya PIAO pada peresepan ($p\text{-value} > 0,05$). Namun, OR (95% CI) menunjukkan pertambahan usia dalam tahun akan meningkatkan kejadian PIAO sebanyak 0,909 kali sehingga pasien dengan usia lanjut akan mengalami PIAO yang lebih besar. Hal ini sejalan dengan yang dipaparkan oleh studi oleh Mateti *et.al.* dan Murtaza *et.al.* yang menyebutkan interaksi obat kardiovaskular lebih banyak terobservasi pada pasien 60 tahun keatas [16,17]. Pasien lanjut usia lebih cenderung menerima lebih banyak jumlah obat karena kondisi komorbid sehingga PIAO pun lebih sering muncul pada pasien usia lanjut [11].

Faktor jenis kelamin tidak berpengaruh secara signifikan pada munculnya PIAO, namun OR (95%CI) menunjukkan perempuan berpotensi 2,078 lebih besar mengalami PIAO dari pada laki-laki. Hasil serupa disebutkan oleh penelitian Shanbag *et al* yang menyebutkan perempuan terasosiasi dengan PIAO pada pasien rawat inap dengan penyakit kardiovaskular [18] . Namun hasil yang bertolak belakang disebutkan oleh Subramanian *et al* pada pasien hipertensi yang menyebutkan laki-laki beresiko 2,926 kali lebih tinggi dibanding perempuan dalam mengalami PIAO [11]. Perbedaan ini dapat pula disebabkan perbedaan desain penelitian dan rentang hidup perempuan yang lebih lama [19].

Jumlah obat yang diresepkan merupakan faktor yang terasosiasi signifikan terhadap kejadian PIAO ($p\text{-value} 0,005$) dimana dalam penelitian ini pertambahan 1 item obat akan meningkatkan kemungkinan munculnya PIAO sebanyak 7,232 kali lebih besar. Dalam penelitian Mateti *et. al.* juga disebutkan bahwa jumlah obat yang diresepkan untuk pasien kardiovaskular rawat inap berpengaruh terhadap timbulnya PIAO dimana pasien yang diresepkan 10 obat atau lebih berpotensi lebih besar mengalami PIAO [16]. Temuan ini juga sejalan dengan penelitian di Ethiopia pada pasien rawat inap penyakit kardiovaskular yang lebih beresiko mengalami PIAO jika jumlah obat yang diresepkan semakin banyak [20]. Monitoring PIAO harus dilakukan lebih ketat pada pasien yang menerima lebih banyak obat.

Penelitian ini memiliki keterbatasan antara lain penggunaan data sekunder yang bersifat retrospektif sehingga kemunculan PIAO pada pasien tidak dapat diamati langsung. Selain itu, karena sumber data hanya berdasarkan resep, pengamatan PIAO dari seluruh obat yang dikonsumsi pasien seperti obat *over the counter* (OTC) dan obat herbal tidak dapat diamati. Skrining PIAO yang hanya dilakukan melalui satu aplikasi juga merupakan salah satu keterbatasan, karena variasi aplikasi *drug interaction checker* memiliki perbedaan database PIAO serta



keparahannya [21]. Namun terlepas dari keterbatasan diatas, hasil dari studi ini diharapkan mampu meningkatkan perhatian dalam implementasi skrining PIAO dalam praktik kefarmasian sehari-hari.

4. KESIMPULAN

Semakin banyak obat yang diresepkan pada pasien HHD akan meningkatkan resiko PIAO sehingga dibutuhkan pemantauan yang lebih dekat pada munculnya interaksi obat. Selain itu, pemantauan lebih dekat pada kadar serum kalium dan tanda-tanda hiperkalemia sangat disarankan.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya ditujukan pada pihak rumah sakit yang telah memberikan ijin sehingga penelitian ini bisa terlaksana.

6. DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Maharani A, Sujarwoto, Praveen D, Oceandy D, Tampubolon G, Patel A. Cardiovascular disease risk factor prevalence and estimated 10-year cardiovascular risk scores in Indonesia: The SMARTHealth Extend study. Musinguzi G, editor. PLOS ONE. 2019 Apr 30;14(4):e0215219.
- [2]. WHO. Hypertension Fact Sheets [Internet]. World Health Organization (WHO); 2019 [cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- [3]. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta: Sekretariat Badan Litbang Kesehatan; 2018.
- [4]. Tackling G, Borhade MB. Hypertensive Heart Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Mar 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539800/>
- [5]. Ningrum AF. Penatalaksanaan Holistik Pada Pasien Hypertensive Heart Disease. 2020;8(1):104–15.
- [6]. Khandeparkar A, Rataboli P. A study of harmful drug–drug interactions due to polypharmacy in hospitalized patients in Goa Medical College. *Perspect Clin Res.* 2017;8(4):180.
- [7]. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug–drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 Jan;11(1):83–94.
- [8]. Song Y-K, Oh JM. Nationwide prevalence of potential drug–drug interactions associated with non-anticancer agents in patients on oral anticancer agents in South Korea. *Support Care Cancer.* 2020 Aug;28(8):3711–20.
- [9]. Subramanian A, Adhimalam M, Kannan S. Study of drug–Drug interactions among the hypertensive patients in a tertiary care teaching hospital. *Perspect Clin Res.* 2018;9(1):9.
- [10]. Diksis N, Melaku T, Assefa D, Tesfaye A. Potential drug–drug interactions and associated factors among hospitalized cardiac patients at Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia. *SAGE Open Med.* 2019 Jan;7:205031211985735.



- [11]. Ren W, Liu Y, Zhang J, Fang Z, Fang H, Gong Y, et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in outpatients of a general hospital in China: a retrospective investigation. *Int J Clin Pharm*. 2020 Aug;42(4):1190–6.
- [12]. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Raggi P, Butler J. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Hypertensive Heart Disease. *Cardiol Clin*. 2010 Nov;28(4):675–91.
- [13]. Simon LV, Hashmi MF, Farrell MW. Hyperkalemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Apr 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470284/>
- [14]. Lakkis JI, Weir MR. Hyperkalemia in the Hypertensive Patient. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Feb;20(2):12.
- [15]. Schnaubelt S, Niederdoeckl J, Schoergenhofer C, Cacioppo F, Schuetz N, Spiel AO, et al. Hyperkalemia: A persisting risk. A case report and update on current management. *Clin Case Rep*. 2020 Sep;8(9):1748–53.
- [16]. Mateti UV, Rajakannan T, Nekkanti H, Rajesh V, Mallaysamy SR, Ramachandran P. Drug-drug Interactions in Hospitalized Cardiac Patients. *J Young Pharm*. 2011 Oct;3(4):329–33.
- [17]. Murtaza G, Khan MYG, Azhar S, Khan SA, Khan TM. Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharm J*. 2016 Mar;24(2):220–5.
- [18]. Shanbhag A, G. H, Sadananda K. Potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2016;2251–6.
- [19]. Wastesson JW, Canudas-Romo V, Lindahl-Jacobsen R, Johnell K. Remaining Life Expectancy With and Without Polypharmacy: A Register-Based Study of Swedes Aged 65 Years and Older. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Jan;17(1):31–5.
- [20]. Chelkeba L, Alemseged F, Bedada W. Assessment of potential drug-drug interactions among outpatients receiving cardiovascular medications at Jimma University specialized hospital, South West Ethiopia. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2013;2(2):144.
- [21]. Benoist GE, van Oort IM, Smeenk S, Javad A, Somford DM, Burger DM, et al. Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: Mind the gap: Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jan;84(1):122–9.

