

## Identifikasi Potensi Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit X Denpasar Periode Oktober-Desember 2021

Dian Oktianti<sup>1\*</sup>, Putu Putri Septina Widyadewi<sup>1</sup>, Dian Retno Wati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi; Fakultas Kesehatan; Universitas Ngudi Waluyo  
Email: di4n.oktianti@gmail.com; putuputriseptinaw@gmail.com; dianretnowati@gmail.com

### Korespondensi:

Dian Oktianti

Universitas Ngudi Waluyo  
di4n.oktianti@gmail.com

---

### Abstrak

Interaksi obat adalah sesuatu yang harus diperhatikan pada pasien yang mendapatkan jenis obat dalam jumlah yang banyak. Hipertensi merupakan salah satu penyakit degeneratif, dimana dalam penanganannya biasanya memerlukan lebih dari satu obat. Sehingga pasien hipertensi akan rentan mengalami kejadian efek samping obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi interaksi obat antihipertensi pada pasien rawat jalan. Penelitian ini bersifat retrospektif dengan mengambil 90 sampel data rekam medis pasien rawat jalan dengan diagnosis hipertensi periode Oktober-Desember 2021. Potensi interaksi obat dianalisis berdasarkan mekanisme dan tingkat keparahan interaksi obat menggunakan aplikasi IBM Micromedex<sup>®</sup>, [www.drugs.com](http://www.drugs.com) dan jurnal-jurnal pendukung. Dari 90 resep yang dianalisa 56% pasien masuk dalam kategori lansia lanjut dan manula. Resep obat antihipertensi Didapatkan 34 resep (36%) berpotensi mengalami interaksi obat. Semua resep 100% mengalami mekanisme interaksi secara farmakodinamik. Berdasarkan tingkat keparahannya, didapatkan 12% resep berpotensi mengalami interaksi mayor serta 88% resep berpotensi interaksi moderate. Kombinasi yang paling banyak digunakan adalah golongan ARB+CCB sebanyak 26%. kombinasi obat yang menyebabkan interaksi adalah antara Amlodipin+Bisoprolol, sebanyak 38%. Berdasarkan hasil penelitian, kesimpulan yang dapat diambil adalah bahwa pengobatan hipertensi pada penelitian ini sebanyak 73 % menggunakan kombinasi 2 antihipertensi. Kombinasi yang paling banyak digunakan adalah golongan ARB+CCB sebanyak 26%. Tingkat keparahan yang terjadi adalah keparahan mayor 12% dan keparahan moderate 88%. Dimana kombinasi obat yang menyebabkan interaksi adalah antara Amlodipin+Bisoprolol, sebanyak 38 %. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa interaksi antara obat hipertensi adalah moderate, sehingga perlu pengawasan dalam penggunaannya.

**Kata Kunci:** *antihipertensi; interaksi obat; tingkat keparahan*

---

***Identification of Potential Interactions of Antihypertensive Drugs in Outpatients at X Hospital Denpasar Period of October-December 2021***

**Abstract**

*Drug interactions are something that must be considered in patients who are receiving large amounts of the drug. Hypertension is a degenerative disease, which usually requires more than one drug in its treatment. So that hypertensive patients will be susceptible to drug side effects. This study aims to identify potential antihypertensive drug interactions in outpatients. This study is a retrospective study taking 90 samples of medical record data from outpatients with a diagnosis of hypertension for the period October-December 2021. Potential drug interactions were analyzed based on the mechanism and severity of drug interactions using the IBM Micromedex® application, www.drugs.com, and supporting journals. Of the 90 prescriptions analyzed 56% of patients fall into the category of elderly and seniors. Prescription antihypertensive drugs 34 prescriptions (36%) had the potential to experience drug interactions. All prescriptions are 100% subjected to pharmacodynamic interaction mechanisms. Based on the severity level, it was found that 12% of prescriptions had the potential for major interactions and 88% of prescriptions had the potential for moderate interactions. The most widely used combination is the ARB+CCB group as much as 26%. The combination of drugs that cause interactions is between Amlodipine + Bisoprolol, as much as 38%. Based on the results of the study, the conclusion that can be drawn is that the treatment of hypertension in this study was 73% using a combination of two antihypertensives. The most widely used combination is the ARB+CCB group as much as 26%. The severity that occurs is 12% major severity and 88% moderate severity. Where the drug combination that causes the interaction is between Amlodipine + Bisoprolol, as much as 38%.*

**Keywords:** *antihypertensive; drug interactions; severity*

Received: 08 Oktober 2022

Accepted: 29 December 2022

**PENDAHULUAN**

Interaksi obat adalah masalah yang harus diperhatikan pada pasien yang menerima terapi dengan jumlah yang banyak. Interaksi obat terjadi melalui mekanisme farmakokinetika (mempengaruhi penghantaran obat ke tempat aksi) dan farmakodinamik (dapat memodifikasi respon obat). WHO menekankan bahwa reaksi obat yang merugikan dapat diminimalkan secara signifikan dengan memperhatikan pada populasi yang beresiko mengalami interaksi obat<sup>1</sup>. Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah arteri yang terus meningkat yaitu sistol >129 dan/atau diastol >80.

Menurut WHO, hipertensi menyebabkan 7,1 juta kematian dini di seluruh dunia dan 4,5% dari beban penyakit. Di Indonesia juga terjadi peningkatan prevalensi masyarakat yang menderita hipertensi<sup>2</sup>. Sebagian besar pasien hipertensi memerlukan pengobatan untuk menjaga tekanan darah dan sebagian besar pasien hipertensi memerlukan dua atau lebih obat antihipertensi<sup>3</sup>. Sehingga pasien dengan hipertensi sangat rentan mengalami interaksi obat. Penyakit penyerta, usia lanjut dan polifarmasi

merupakan faktor penting yang berhubungan dengan terjadinya interaksi obat<sup>1</sup>. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi interaksi obat antihipertensi pada pasien rawat jalan di RS X Denpasar periode Oktober-Desember 2021.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan surat layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Negeri Semarang dengan Nomor: 319/KEPK/EC/2022.

### Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif, dimana pengambilan data secara retrospektif.

### Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RS X di Kota Denpasar pada bulan Juli tahun 2022 dengan menggunakan data rekam medis.

### Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien hipertensi rawat jalan periode Oktober-Desember tahun 2021, sebanyak 899 pasien. Kriteria inklusi penelitian ini adalah: pasien hipertensi rawat jalan dengan usia diatas 18 tahun, data rekam medis yang lengkap, menggunakan 2 atau lebih obat hipertensi. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah: rekam medis yang tidak terbaca, pasien ibu hamil. Jumlah sampel yang akan diambil adalah sebanyak 90 sampel. Data diambil melalui rekam medis pasien hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi secara *purposive sampling*. Data yang berupa penggunaan obat antihipertensi, kemudian di analisis potensi kejadian interaksinya. Penentuan keparahan interaksi dianalisis menggunakan aplikasi IBM Micromedex, [www.drugs.com](http://www.drugs.com), dan menggunakan buku *Drug Interaction Fact* tahun 2009.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Data Pasien

Prevalensi hipertensi tertinggi pada penelitian ini adalah kelompok usia manula (usia 66 tahun ke atas) berjumlah 29 orang (32%). Hipertensi pada lanjut usia bisa disebabkan oleh kekakuan pada arteri, faktor hormonal dan gangguan pada ginjal. Menurut (Nuraeni, 2019), semakin bertambahnya usia, terjadi perubahan arteri dalam tubuh.

**Tabel I. Data Karakteristik Usia Pasien**

NO	Kategori Usia (Depkes RI, 2009)	Jumlah (n=90)	Persentase (%)
1	Dewasa Awal (26-35 tahun)	4	4
2	Dewasa Akhir (36-45 tahun)	13	14
3	Lansia Awal (46-55 tahun)	22	24
4	Lansia Akhir (56-65 tahun)	22	24
5	Manula (lebih dari 65 tahun)	29	32

Karakteristik dari penuaan adalah adanya peningkatan degradasi elastin dan deposisi kolagen. Penurunan elastis juga terjadi pada sel otot polos ventrikel sehingga menyebabkan peningkatan tekanan pengisian diastolik karena dinding jantung menjadi kurang komplians<sup>4</sup>. Ginjal merupakan salah satu organ bagi tubuh manusia yang berfungsi untuk mengeluarkan sisa-sisa metabolisme sebagai bentuk homeostasis pada tubuh. Gangguan pada ginjal dapat meningkatkan resistensi peredaran darah ke ginjal dan penurunan fungsi kapiler glomerulus yang pada akhirnya menyebabkan meningkatnya tekanan darah (hipertensi)<sup>5</sup>.

**Tabel II. Profil Penggunaan Obat Antihipertensi**

Penggunaan Obat antihipertensi		Jumlah (n=90)	Persentase (%)
Kombinasi 2 antihipertensi			
ACEI+ $\beta$ -blocker	Bisoprolol + Ramipril	13	14
ACEI + CCB	Amlodipine + Lisinopril	7	8
ACEI + Diuretik	Lisinopril + Spironolakton	2	2
ACEI+ARB	Candesartan + Ramipril	2	2
ARB+CCB	Candesartan + Nifedipine	4	4
	Candesartan + Amlodipine	19	21
	Valsartan + Amlodipine	1	1
Diuretik + Diuretik	Furosemide + Spironolakton	1	1
CCB + $\beta$ -blocker	Amlodipine + Bisoprolol	1	1
ARB + $\beta$ -blocker	Bisoprolol + Candesartan	11	12
	Bisoprolol + Valsartan	3	3
ARB + Diuretik	Candesartan + Spironolakton	2	2
	Candesartan + Furosemide	1	1
$\beta$ -blocker + Diuretik	Bisoprolol + Spironolakton	1	1
Sub Total			
Kombinasi 3 antihipertensi			
ARB + CCB + $\beta$ -blocker	Amlodipine + Bisoprolol + Candesartan	1	1
	Amlodipine + Bisoprolol + Valsartan	1	1
	Amlodipine + Bisoprolol + Irbesartan	3	3
	Amlodipine + Carvedilol + Candesartan	2	2
CCB + $\beta$ -blocker ACEI	Amlodipine + Bisoprolol + Lisinopril	3	3
Sub Total			
Kombinasi 4 antihipertensi			
CCB + $\beta$ -blocker + ARB + Diuretic	Amlodipine + Bisoprolol + Candesartan + Furosemid + Spironolakton	1	1
	Amlodipine + Bisoprolol + HCTZ + Valsartan	1	1

Pada Tabel 2 dapat diketahui bahwa sebanyak 73% pasien mendapatkan kombinasi dua antihipertensi. Terapi pengobatan hipertensi bersifat individu dengan memperhatikan bahwa setiap efek obat tidak sama setiap individu yang menerima terapi pengobatan hipertensi<sup>6</sup>. Pada terapi pengobatan dalam bentuk kombinasi pengobatan sebaiknya dipilih dari golongan obat yang berbeda mulai dari dosis yang lebih rendah dimana bertujuan untuk mengurangi insiden efek samping obat. Pada pasien yang

mengidap hipertensi pada saat tekanan darah jauh dari target yang diharapkan, target sulit untuk dicapai, pasien yang lanjut usia, terapi pengobatan hipertensi dalam bentuk kombinasi seringkali diperlukan<sup>7</sup>. Kombinasi dua antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah ARB+CCB dan golongan ACEI+CCB. Menurut hasil penelitian terapi kombinasi dengan ARB plus CCB mungkin lebih untuk mengurangi tekanan darah sistolik. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa kombinasi diuretik dengan ACE inhibitor atau antagonis reseptor angiotensin, dan kombinasi ACE inhibitor/antagonis kalsium (kombinasi antagonis reseptor angiotensin/antagonis kalsium) tampak efektif dalam menurunkan tekanan darah pada pasien<sup>8</sup>. Kombinasi dua antihipertensi kedua yang ditemukan adalah kombinasi ARB+ $\beta$  blocker.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa 2 resep tidak sesuai dengan rekomendasi yang disarankan ESC/ESH karena menggunakan kombinasi ACEI (Ramipril) dan ARB (Candesartan). Menurut pada sebagian besar kasus tidak direkomendasikan untuk menggunakan ACEI dan ARB bersamaan<sup>9</sup>. Kombinasi ACEI dan ARB juga merupakan salah satu potensi interaksi obat pada penelitian ini.

Berdasarkan data yang diperoleh dan dilakukan identifikasi potensi adanya interaksi antara obat antihipertensi. Dari 90 rekam medis dapat diidentifikasi 34 (38%) potensi interaksi.

**Tabel III. Potensi Interaksi Obat berdasarkan Mekanisme Interaksi Obat dan Tingkat Keparahan**

Mekanisme Interaksi Obat	Tingkat Keparahan	Nama Obat		Jumlah	
		Obat 1	Obat 2	Jumlah (n=34)	Persen (%)
Farmakodinamik	Mayor	Candesartan	Ramipril	2	6
		Lisinopril	Spironolactone	2	6
	Moderate	Candesartan	Spironolakton	7	21
		Valsartan	Spironolakton	1	3
		Bisoprolol	HCT	2	6
		Bisoprolol	Valsartan	6	18
		Amlodipin	Bisoprolol	14	38
	Minor	-	-	-	-
Farmakokinetik	-	-	-	-	

Interaksi mayor terjadi apabila efek yang ditimbulkan berpotensi mengancam hidup atau dapat menyebabkan kerusakan yang permanen. Interaksi mayor terjadi pada kombinasi Lisinopril dan spironolakton serta kombinasi antara Candesartan dan Ramipril. Pemakaian Candesartan+Ramipril, yang merupakan golongan ARB+ACEI teridentifikasi sebagai interaksi dengan tingkat keparahan mayor<sup>9</sup>. Interaksi ini memiliki mekanisme secara farmakodinamik dan berefek sinergis, sehingga akan mempotensiasi efek satu sama lain. Pemakaian bersamaan antara golongan ARB+ACEI direkomendasikan dalam mengobati pasien dengan hipertrofi ventrikel kiri. Penghambatan ganda pada sistem renin-angiotensin dapat meningkatkan resiko hipotensi, hiperkalemia dan gangguan ginjal<sup>10</sup>.

Pemakaian lisinopril+Spironolakton mempunyai tingkat keparahan mayor. ACEI mengurangi kadar aldosteron, yang menyebabkan retensi kalium. Hiperkalemia akibat kombinasi ACE inhibitor dan diuretik hemat kalium, dan terutama antagonis aldosteron spironolakton, berpotensi mengancam nyawa<sup>11</sup>. Rekomendasi manajemen klinis yang dapat dilakukan yaitu dengan pemantauan kadar serum kalium terutama pada pasien dengan disfungsi ginjal, diabetes dan orang tua<sup>12</sup>. Interaksi dengan kategori *moderate* yang terjadi adalah interaksi antara golongan ARB+Diuretik (Candesartan/Valsartan+Spironolakton). Interaksi antara ARB+Diuretik menurut termasuk dalam interaksi dengan tingkat keparahan moderate yaitu efek yang ditimbulkan dapat menyebabkan perubahan pada status klinik pasien<sup>7</sup>. Berdasarkan apabila golongan ARB dikombinasikan dengan obat golongan diuretik maka tekanan darah akan turun sangat banyak<sup>13</sup>.

Oleh karena itu, mengurangi kemungkinan interaksi ini maka dapat menggunakan dosis awal obat antihipertensi golongan ARB yang lebih rendah. Pemberian bersama diuretik hemat kalium dan ARB dapat menyebabkan hiperkalemia berat terutama pada pasien dengan usia lanjut, diabetes tipe 2 dan penurunan fungsi ginjal dan dianjurkan untuk memantau kadar kalium darah jika digunakan secara bersamaan untuk mengobati gagal jantung kongestif<sup>9</sup>.

Pemakaian bisoprolol+valsartan juga menyebabkan interaksi dengan kategori keparahan moderate. Penggunaan golongan  $\beta$ -blocker + ARB/ACEI secara klinis berguna pada sejumlah gangguan kardiovaskuler<sup>14</sup>. Bisoprolol dan amlodipine dapat memiliki efek aditif dalam menurunkan tekanan darah dan detak jantung. Selain itu kombinasi bisoprolol dan amlodipine dapat meningkatkan menghambat kanal antihipertensi. Adapun manajemen yang disarankan untuk pasien dengan kombinasi obat bisoprolol dan amlodipine adalah dilakukan penyesuaian dosis atau pemantauan dokter terkait keamanan kombinasi obat tersebut. Efek samping pada penggunaan kedua obat ini antara lain adalah sakit kepala, pusing ringan, pingsan dan atau perubahan denyut nadi atau detak jantung<sup>15</sup>.

Interaksi dengan tingkat keparahan moderate terbanyak adalah interaksi antara bisoprolol+amlodipin. Amlodipin memiliki efektifitas dan keamanan yang bagus untuk terapi hipertensi dan mencegah kejadian yang berhubungan dengan kardiovaskuler.  $\beta$ -blocker sendiri digunakan pasien hipertensi yang disertai dengan gagal jantung dan penurunan ejeksi fraksi. Keduanya dapat dikombinasikan untuk menurunkan tekanan darah<sup>16,17</sup>. Efek samping yang ditemukan dalam penelitian oleh menyebutkan bahwa dari 46 efek samping yang dilaporkan 44 termasuk efek samping ringan<sup>18</sup>. Yang paling banyak dilaporkan adalah sakit kepala, mengantuk, pusing. Sedangkan untuk kemungkinan efek dari interaksi bisoprolol+amlodipin adalah bradikardi dan pengeblokan sinus jantung serta penurunan denyut jantung.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa sebagian pasien masuk dalam golongan usia lansia akhir dan manula. Pengobatan hipertensi pada penelitian ini sebanyak 73% menggunakan kombinasi 2 antihipertensi. Kombinasi yang paling banyak digunakan adalah golongan ARB+CCB sebanyak 26%. Tingkat keparahan yang terjadi adalah keparahan mayor 12% dan keparahan moderate 88%. Dimana

kombinasi obat yang menyebabkan interaksi adalah antara Amlodipin+Bisoprolol, sebanyak 38%.

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah dapat melihat apakah kemungkinan kejadian interaksi obat tersebut benar-benar mempengaruhi respon klinik dari pasien hipertensi.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Subramanian A, Adhimoalam M, Kannan S. Study of drug-Drug interactions among the hypertensive patients in a tertiary care teaching hospital. *Perspect Clin Res.* 2018;9(1):9–14.
2. Yesia Stevani Mahamudu, Gayatri Citraningtyas HR. Pasien Hipertensi Primer Di Instalasi Rawat Jalan Rsud Luwuk Periode Januari – Maret 2016. *Pasien Hipertens Prim Di Instal Rawat Jalan Rsud Luwuk Periode Januari – Maret 2016.* 2017;6(3):1–9.
3. Tsang Cheung T, Man Yung Cheung B. Identifying patients with resistant hypertension and options for clinical management. *Future Cardiol.* 2012;8(6):837–46.
4. Yunus M, Ditya WC, Eksa DR. Hubungan usia dan jenis kelamin dengan kejadian hipertensi di puskesmas haji pemanggilan kecamatan anak Tuha Kab.Lampung Tengah. 2021;8(September):1–13.
5. Kadir A. Hubungan Patofisiologi Hipertensi dan Hipertensi Renal. *J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma.* 2018;5(1):15.
6. Armstrong C. JNC 8 guidelines for the management of hypertension in adults. *Am Fam Physician.* 2014;90(7):503–4.
7. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: A report of the American college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents. *Circulation.* 2011;123(21):2434–506.
8. Sato N, Saijo Y, Sasagawa Y, Morimoto H, Takeuchi T, Sano H, et al. Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: Combination of antihypertensive therapy in the elderly, multicenter investigation (CAMUI) Trial subanalysis. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2015;37(5):411–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/10641963.2014.995802>.
9. Rincon-Choles H. ACE inhibitor and ARB therapy: Practical recommendations. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(9):608–11.
10. Tatro DS. *Drug Interaction Facts 2009: The Authority on Drug Interactions.* Wolters Kluwer Health, St. Louis, Mo.; 2009.
11. McAlister FA, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Manns BJ, Hemmelgarn BR. The safety of combining angiotensin-converting-enzyme inhibitors with angiotensin-receptor blockers in elderly patients: A population-based longitudinal analysis. *C Can Med Assoc J.* 2011;183(6):655–62.
12. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions.* Ninth ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.
13. Husain A, Azim Md Sabir MS, Mitra M, Bhasin PS. A review on Candesartan: Pharmacological and pharmaceutical profile. *J Appl Pharm Sci.* 2011;1(10):12–7.
14. Cvetković Z, Perić A, Dobrić S. Potentially inappropriate prescribing and potential clinically significant drug–drug interactions in older outpatients: Is there any association? *Med.* 2019;55(7).

15. Gunawan YC. Kajian interaksi obat pada peresepan pasien hipertensi geritri di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Panti Nugroho Yogyakarta Periode Januari-Juni 2016. Sanata Dharma University; 2017.
16. Cohen BJ. A Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine for Hypertension: A Potential Benefit to Selected Patients. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(1):6–8.
17. Fares H, DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: A first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Hear.* 2016;3(2):1–7.
18. Org WS, Gillessen A, Randerath O, Mockel L, Nortel A, Seiler D. *Journal of Primary Health Care and General Practice* A single pill combining bisoprolol and amlodipine: An open-label, multi-dose, single-sequence study to investigate potential pharmacokinetic drug-drug interaction between the two compounds in healthy adult volunteers. 2019;3(1). Available from: [www.scientonline.org](http://www.scientonline.org).