

REVIEW: MEKANISME INTERAKSI OBAT PADA PASIEN LANSIA HIPERTENSI

Mechanism of Drug Interaction in Elderly Hypertension Patients: A Review

Arina Titami^{1*}, Novia Ariani Dewi²

¹Fakultas Kesehatan, Universitas Jenderal Achmad Yani Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

²Fakultas kesehatan, Universitas Jenderal Achmad Yani Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponding author: arinatitami2@gmail.com

Info Artikel

Diterima:

26 Agustus 2024

Direvisi:

30 Agustus 2024

Dipublikasikan:

31 Agustus 2024

ABSTRAK

Populasi lansia berada pada risiko tinggi terkait *drug-related problems* (DRPs) karena perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik terkait usia. Insiden terkait DRPs dapat dihasilkan dari peningkatan prevalensi multipel penyakit kronis terkait usia yang menyebabkan penggunaan rejimen terapi yang kompleks. Interaksi obat adalah DRPs yang paling banyak terjadi pada penggunaan obat antihipertensi pada pasien lansia. Penelitian bertujuan untuk mengetahui potensi interaksi obat beserta mekanismenya yang mungkin terjadi pada pasien lansia dengan hipertensi. Penelitian ini merupakan review artikel, subjek review yang digunakan adalah artikel yang terindeks secara nasional dan internasional pada 10 tahun terakhir (2013-2023). Data yang diperoleh berasal dari situs web penyedia jurnal elektronik yaitu Google Scholar dan Researchgate. Pencarian artikel berdasarkan kata kunci yang digunakan yaitu interaksi obat, hipertensi, lansia. Potensi terjadi interaksi obat bergantung pada golongan obat dan mekanisme kerja obat tersebut. Terdapat 4 golongan obat yang digunakan sebagai lini pertama pada pengobatan hipertensi yaitu diuretik, B-blocker, ACE Inhibitor, dan ARB. Potensi interaksi obat dapat terjadi antara obat antihipertensi (OAH) dengan obat lainnya berupa obat antihipertensi golongan lain, NSAID, kortikosteroid, dan lainnya. Sebagian besar interaksi obat dapat diprediksi, dicegah dan diminimalisasi efek sampingnya dengan pemahaman yang baik tentang mekanisme interaksi obat. Pengetahuan yang baik tentang interaksi obat akan meningkatkan kesiagaan tenaga kesehatan khususnya apoteker dalam menangani kejadian yang tidak diinginkan pada terapi farmakologi untuk pasien.

Kata kunci: interaksi obat, hipertensi, lansia

ABSTRACT

The elderly population is at high risk for drug-related problems (DRPs) due to age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes. The incidence of DRPs may result from the age-related increased prevalence of multiple chronic diseases leading to the use of complex therapeutic regimens. Drug interactions are the most common DRPs in the use of antihypertensive drugs in elderly patients with hypertension. To determine the potential for drug interactions and their mechanisms that may occur in elderly patients with hypertension. This study is an article review, the review subjects used are articles indexed nationally and internationally in the last 10 years (2013-2023). The data comes from electronic journal provider websites, namely Google Scholar and Researchgate. Article searches based on the keywords used are "interaksi obat", "hipertensi", and "lansia". The potential for drug interactions depends on the drug class and the mechanism of action of the drug. There are 4 classes of medications used as the first line in the treatment of hypertension, namely diuretics, B-blockers, ACE Inhibitors, and ARBs. The potential for drug interactions can occur between antihypertensive drugs (OAH) and other drugs in the form of other antihypertensive drugs, NSAIDs, corticosteroids, and others. Most drug interactions can be predicted and prevented and their side effects can be minimized with a good understanding of the mechanism of drug interactions. Good knowledge of drug interactions will increase the alertness of health workers, especially pharmacists, in handling unwanted events in pharmacological therapy for patients.

Keywords: interaksi obat, hipertensi, lansia



This is an open access article under the [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) 4.0 license.

PENDAHULUAN

Hipertensi adalah penyakit kardiovaskuler yang secara sederhana didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri yang terus-menerus (DiPiro et al., 2020). Berdasarkan Rikesdas 2018 maka prevalensi hipertensi lebih tinggi terjadi pada lanjut usia. Seiring bertambahnya usia dan memerlukan pengobatan untuk mengatasi berbagai penyakit penyerta dan gejala, maka perlu memahami bagaimana obat memengaruhi tubuh yang menua (farmakodinamik) dan bagaimana tubuh yang menua memproses obat (farmakokinetik) (Drenth-van Maanen et al., 2020). Populasi lansia berada pada risiko tinggi terkait *drug-related problems* (DRPs) karena perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik terkait usia. Insiden terkait DRPs dapat dihasilkan dari peningkatan prevalensi multipel penyakit kronis terkait usia yang menyebabkan penggunaan rejimen terapi yang kompleks (Titami, 2022).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hailu dkk. (2020), DRPs secara substansial tinggi di antara pasien geriatri rawat inap dan 82% pasien geriatri memiliki setidaknya satu masalah terkait obat (Hailu et al., 2020). Pengobatan hipertensi memerlukan perhatian khusus karena komorbid dan polifarmasi yang telah dikaitkan dengan risiko tinggi terkait DRPs (Kusumawardani et al., 2020). Penggunaan obat antihipertensi berkaitan dengan adanya kejadian DRPs pada pasien hipertensi dimana sebanyak 88,8% pasien hipertensi setidaknya mengalami 1 kejadian. Interaksi obat adalah DRPs yang paling banyak terjadi pada penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi (Redzuan et al., 2017).

METODE

Penelitian ini merupakan review artikel, subjek review yang digunakan adalah artikel yang terindeks secara nasional dan internasional pada 10 tahun terakhir (2013-2023). Data yang diperoleh berasal dari situs web penyedia jurnal elektronik yaitu *Google Scholar* dan *Researchgate*. Pencarian artikel berdasarkan kata kunci yang digunakan yaitu interaksi obat, hipertensi, lansia.

HASIL

Insiden terkait DRPs dapat dihasilkan dari peningkatan prevalensi multipel penyakit kronis terkait usia yang menyebabkan penggunaan rejimen terapi yang kompleks. DRPs dikaitkan dengan peningkatan biaya perawatan kesehatan dan penerimaan rumah sakit, lama tinggal di rumah sakit, penurunan kualitas hidup, dan peningkatan kematian. Oleh karena itu, persepsian dan penggunaan obat pada pasien lanjut usia memerlukan pertimbangan khusus termasuk pencegahan obat yang tidak tepat, penggunaan obat yang diindikasikan secara rasional, pemantauan efek samping, pencegahan interaksi obat-obat, dan evaluasi kepatuhan dan keterlibatan pasien (Hailu et al., 2020). Interaksi obat adalah DRPs yang paling banyak terjadi pada penggunaan obat antihipertensi pada pasien lansia (Redzuan et al., 2017).

Interaksi obat beresiko terjadi pada lansia karena penggunaan jumlah obat yang banyak (polifarmasi). Resiko interaksi obat ini dapat meningkat karena adanya perubahan anatomi dan fisiologi tubuh yang menyebabkan penurunan fungsi dari organ yang terlibat dalam proses absorpsi, metabolisme, distribusi dan ekskresi obat. Interaksi obat potensial akibat penggunaan lebih dari satu obat pada saat yang bersamaan pada pasien lansia dengan hipertensi (Suardi et al., 2021).

Interaksi antara obat antihipertensi dengan antihipertensi lain juga dapat terjadi mengingat adanya polifarmasi pada pasien lansia. Kombinasi ACE-inhibitor dengan diuretik hemat kalium (spironolakton, eplerenon) dapat menyebabkan respon klinis yang berbahaya yaitu hiperkalemia berat, terutama bila terdapat faktor risiko yang penting pada pasien (Clase et al., 2020; Suardi et al., 2021). Interaksi antara Angiotensin II Receptor Blockers/ARBs (candesartan) dengan diuretik hemat kalium (spironolactone) dapat meningkatkan efek hiperkalemia dari diuretik hemat kalium. Penghambatan angiotensin II menyebabkan penurunan sekresi aldosteron yang dapat menyebabkan peningkatan serum kalium yang mungkin aditif dengan yang diinduksi oleh diuretik hemat kalium (DiPiro et al., 2020). Konsentrasi plasma kalium harus dimonitor secara berkala pada pasien lansia selama penggunaan bersama ARBs

dan diuretik hemat kalium. Para ahli merekomendasikan pemberian spironolakton tidak melebihi dosis 25 mg perhari atau diberikan selang sehari (Banerjee et al., 2022; Suardi et al., 2021).

Interaksi antara obat antihipertensi dengan NSAID merupakan interaksi obat yang paling sering dijumpai pada pasien lansia dengan hipertensi. Mekanisme yang terjadi antara kedua obat tersebut adalah NSAID dapat meningkatkan efektifitas obat antihipertensi (Rivasi et al., 2021). Secara umum mekanisme NSAID menurunkan efektifitas OAH dengan menghambat prostaglandin, namun terdapat variasi tekanan darah di antara antihipertensi yang dikaitkan dengan tingkat penghambatan prostaglandin (PG) dan perbedaan antara antihipertensi dalam mekanisme antihipertensinya. Interaksi antara *Calcium Channel Blockers*/CCB (amlodipin/nifedipin) dengan NSAID (ketorolac/asam mefenamat/diclofenac) dapat menurunkan efek terapeutik dari CCB. Interaksi antara Beta-Blockers (bisoprolol) dengan NSAID (ketorolac) dapat menurunkan efektifitas OAH dari Beta-Blockers (DiPiro et al., 2020; Rivasi et al., 2021). Interaksi antara Beta-Blockers (bisoprolol) dengan NSAID (ketorolac) dapat menurunkan efektifitas OAH dari Beta-Blockers. NSAID menurunkan efektifitas Beta-Blockers melalui penghambatan PG oleh NSAID yang dapat meningkatkan sensitivitas terhadap efek vasokonstriktor dari stimulasi sistem saraf simpatik, kemudian memblokir reseptor beta meningkatkan sensitivitas ini terhadap sistem saraf simpatis alfa yang mengakibatkan hilangnya efek penurunan tekanan darah dari antagonis beta-adrenergik. Pemantauan tekanan darah dan fungsi ginjal perlu dilakukan secara ketat selama penggunaan beta bloker dan NSAID bersamaan (Mahmoodi et al., 2024; Preston, 2015).

Interaksi antara antihipertensi dengan kortikosteroid. Interaksi antara hidroklorotiazid (diuretik tiazid) maupun furosemide (diuretic loop) dengan metilprednisolon dapat meningkatkan efek hipokalemia dari diuretik (tiazid maupun loop). Kortikosteroid sistemik dan diuretik (loop dan thiazide) diketahui menginduksi pembuangan kalium ginjal sehingga menyebabkan hipokalemia. Pemantauan serum kalium perlu dilakukan dan penambahan diuretik hemat kalium dan/atau

suplementasi kalium mungkin diperlukan selama penggunaan kedua obat tersebut bersamaan (Bryniarski et al., 2021; DiPiro et al., 2020).

Interaksi antara obat antihipertensi dengan heparin dapat terjadi pada lansia dengan hipertensi dan komorbid penyakit kardiovaskuler lain. Interaksi tersebut berupa ARBs (candesartan) dengan enoxaparin sodium atau heparin sodium. Interaksi antara ARBs dengan heparin dapat meningkatkan toksisitas (hiperkalemia) dari ARBs. Heparin dan heparin dengan berat molekul rendah (sertoparin, dalteparin, enoksaparin, revirapin dan tinzaparin) diketahui sebagai penyebab potensial hiperkalemia melalui mekanisme penekanan sekresi aldosteron adrenal. Pemantauan serum kalium secara ketat selama penggunaan ARBs dengan heparin maupun heparin dengan berat molekul rendah bersamaan, terutama pasien yang mungkin berisiko lebih tinggi untuk hiperkalemia (pasien diabetes, lanjut usia, penyakit ginjal kronis, atau asidosis metabolik, atau pasien yang menerima obat lain yang terkait dengan peningkatan konsentrasi serum kalium) (Maideen, 2020; Preston, 2015).

Interaksi antara valsartan dengan flunarizine dapat meningkatkan efek terapeutik agen antihipertensi. Mekanisme interaksi ini adalah efek penurunan tekanan darah aditif. Flunarizine adalah penghambat saluran kalsium dan mungkin memiliki efek aditif jika diberikan bersama dengan agen antihipertensi sehingga pengurangan dosis antihipertensi mungkin diperlukan. Pemantauan hipotensi pada pasien yang menerima flunarizin dan agen antihipertensi secara bersamaan. Pengurangan dosis antihipertensi mungkin diperlukan (Di Mizio et al., 2021; Preston, 2015).

Interaksi antara amlodipine dengan antalgin (metamizole)-penginduksi CYP3A4 (sedang) dapat menurunkan konsentrasi serum amlodipin. Mekanisme interaksi ini adalah karena induksi CYP3A4 merupakan enzim yang bertanggung jawab untuk metabolisme amlodipine. Pemantauan penurunan efikasi amlodipin (misalnya, hilangnya kontrol tekanan darah) perlu dilakukan bila dikombinasikan dengan penginduksi CYP3A4 sedang (Carvalho et al., n.d.; Preston, 2015).

Interaksi antara bisoprolol (*Bradycardia-Causing Agents*) dan fentanil (*Bradycardia-*

Causing Agents dapat terjadi pada lansia dengan kormobid lain. Interaksi antara sesama (*Bradycardia-Causing Agents*) dapat meningkatkan efek bradikardia dari agen penyebab bradikardia lainnya. Pemantauan denyut jantung dan tekanan darah lebih dekat, serta potensi bradikardia awitan baru atau memburuk dan konsekuensi klinis terkait (misalnya, sinkop, hipotensi) (Bazroon & Alrashidi, 2024; Preston, 2015).

Interaksi obat antihipertensi juga dapat terjadi dengan suplemen kalium. Interaksi antara Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs) dengan suplemen kalium dapat meningkatkan efek hiperkalemia dari ARBs. Interaksi ini kemungkinan besar merupakan hasil dari efek aditif dari supresi aldosteron pada pasien yang menerima ARBs dimana dapat meningkatkan retensi kalium dan suplementasi kalium. Pemantauan terapi berupa tanda dan gejala hiperkalemia selama penggunaan bersama ARBs dan suplemen kalium (Chang et al., 2021; Momoniat et al., 2019; Preston, 2015).

SIMPULAN

Potensi interaksi obat meningkat pada pasien lansia karena adanya perubahan fisiologis tubuh dan polifarmasi. Sebagian besar interaksi obat dapat diprediksi, dicegah dan diminimalisasi efek sampingnya dengan pemahaman yang baik tentang mekanisme interaksi obat. Pengetahuan yang baik tentang interaksi obat akan meningkatkan kesiagaan tenaga kesehatan khususnya apoteker dalam menangani kejadian yang tidak diinginkan pada terapi farmakologi untuk pasien.

REFERENSI

Banerjee, D., Winocour, P., Chowdhury, T. A., De, P., Wahba, M., Montero, R., Fogarty, D., Frankel, A. H., Karalliedde, J., Mark, P. B., Patel, D. C., Pokrajac, A., Sharif, A., Zaccarino, S., Bain, S., Dasgupta, I., & On behalf of the Association of British Clinical Diabetologists and The Renal Association. (2022). Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association

UK guideline update 2021. *BMC Nephrology*, 23(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02587-5>

Bazroon, A. A., & Alrashidi, N. F. (2024). Bisoprolol. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551623/>

Bryniarski, P., Nazimek, K., & Marcinkiewicz, J. (2021). Anti-Inflammatory Activities of Captopril and Diuretics on Macrophage Activity in Mouse Humoral Immune Response. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11374. <https://doi.org/10.3390/ijms222111374>

Carvalho, R., Henriques, C., Fernandes, M., Gouveia, C., & Gama, C. (n.d.). A Case Report on Metamizole-Induced Agranulocytosis: Is the Benefit Worth the Risk? *Cureus*, 15(1), e34467. <https://doi.org/10.7759/cureus.34467>

Chang, C.-T., Ang, J.-Y., Islam, M. A., Chan, H.-K., Cheah, W.-K., & Gan, S. H. (2021). Prevalence of Drug-Related Problems and Complementary and Alternative Medicine Use in Malaysia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 37,249 Older Adults. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(3), 187. <https://doi.org/10.3390/ph14030187>

Clase, C. M., Carrero, J.-J., Ellison, D. H., Grams, M. E., Hemmelgarn, B. R., Jardine, M. J., Kovesdy, C. P., Kline, G. A., Lindner, G., Obrador, G. T., Palmer, B. F., Cheung, M., Wheeler, D. C., Winkelmayer, W. C., Pecoits-Filho, R., Ashuntantang, G. E., Bakker, S. J. L., Bakris, G. L., Bhandari, S., ... Wingo, C. S. (2020). Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 97(1), 42–61. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018>

Di Mizio, G., Marcianò, G., Palleria, C., Muraca, L., Rania, V., Roberti, R., Spaziano, G., Piscopo, A., Ciconte, V., Di Nunno, N., Esposito, M., Viola, P., Pisani, D., De Sarro, G., Raffi, M., Piras, A., Chiarella, G., & Gallelli, L. (2021). Drug–Drug Interactions in Vestibular Diseases, Clinical Problems, and Medico-Legal Implications. *International Journal of Environmental*

- Research and Public Health*, 18(24), 12936.
<https://doi.org/10.3390/ijerph182412936>
- DiPiro, J. T., Yee, G. C., & Posey, L. M. (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Eleventh Edition*. McGraw Hill Professional.
- Drenth-van Maanen, A. C., Wilting, I., & Jansen, P. A. F. (2020). Prescribing medicines to older people—How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(10), 1921–1930.
<https://doi.org/10.1111/bcp.14094>
- Hailu, B. Y., Berhe, D. F., Gudina, E. K., Gidey, K., & Getachew, M. (2020). Drug related problems in admitted geriatric patients: The impact of clinical pharmacist interventions. *BMC Geriatrics*, 20(1), Article 1.
<https://doi.org/10.1186/s12877-020-1413-7>
- Kusumawardani, L. A., Andrajati, R., & Nusaibah, A. (2020). Drug-related Problems in Hypertensive Patients: A Cross-sectional Study from Indonesia. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 9(3), 140–145.
https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_20_16
- Mahmoodi, A. N., Patel, P., & Kim, P. Y. (2024). Ketorolac. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545172/>
- Maideen, N. M. P. (2020). Pharmacodynamic interactions of thiazide diuretics. In *Int J Med Dev Ctries*. ijmdc.com.
<http://ijmdc.com/fulltext/51-1559103046.pdf>
- Momoniati, T., Ilyas, D., & Bhandari, S. (2019). ACE inhibitors and ARBs: Managing potassium and renal function. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86(9), 601–607.
<https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.18024>
- Preston, C. L. (2015). *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2015*. Pharmaceutical Press.
<https://books.google.co.id/books?id=bR64wAEACAAJ>
- Redzuan, A. M., Ramli, A. R., & Pheng, M. T. H. (2017). Drug-Related Problems in Hypertensive Patients with Multiple Comorbidities. *Open Access Journal of Pharmaceutical Research*, 1(3).
<https://doi.org/10.23880/OAJPR-16000113>
- Rivasi, G., Tortu, V., D'Andria, M. F., Turrin, G., & ... (2021). Hypertension management in frail older adults: A gap in evidence. ... of *Hypertension*.
https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2021/03000/hypertension_management_in_frail_older_adults__a.3.aspx
- Suardi, H. N., Suryawati, S., & Mulia, V. D. (2021). Interaksi obat potensial pada pasien usia lanjut. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 21(1), Article 1.
<https://jurnal.usk.ac.id/JKS/article/view/21272>
- Titami, A. (2022). *Hubungan Antara Drug-Related Problems (DRPs) Penggunaan Obat Antihipertensi Dengan Luaran Klinik Pada Pasien Lanjut Usia Yang Dirawat Inap* [Universitas Gadjah Mada].
<https://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/218507>