

## Studi Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Advent Manado

Jeike Adondis<sup>1\*</sup>, Jeane Mongi<sup>1</sup>, Gideon Tiwow<sup>1</sup>, Reky Palandi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon

<sup>2</sup>Program Studi Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon

\*Penulis Korespondensi; [Jeikeadondis17@gmail.com](mailto:Jeikeadondis17@gmail.com)

Diterima: 15 Juli 2019; Disetujui : 19 Juli 2019

### ABSTRAK

Penyakit gagal jantung merupakan salah satu penyakit kardiovaskuler yang saat ini merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas. Pasien yang menderita penyakit gagal jantung biasanya mendapat kombinasi lebih dari dua obat dan menderita lebih dari satu jenis penyakit, sehingga potensi kejadian interaksi obat semakin besar. Penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi potensi interaksi obat pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Advent Manado tahun 2017. Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental dengan mengumpulkan data secara retrospektif, kemudian dianalisis dengan metode deskriptif. Pengambilan sampel adalah semua pasien rawat inap dewasa yang menderita gagal jantung yang memenuhi kriteria inklusi diperoleh sebanyak 46 pasien. Berdasarkan hasil penelitian mengenai potensi interaksi obat, disimpulkan bahwa dari 46 pasien yang potensial mengalami interaksi obat sebanyak 42 pasien (91,30%) dengan total 252 kasus dengan mekanisme farmakokinetik (14,29%), farmakodinamik (76,98%), dan tidak diketahui mekanisme interaksinya (8,73%). Interaksi obat yang memiliki insidensi kejadian paling tinggi adalah aspirin dan clopidogrel (31 kasus) dengan peningkatan resiko efek bleeding dalam kategori tingkat keparahan moderate. Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan yaitu minor 21,82%, moderate 60,32%, dan mayor 17,86%. efek interaksi obat yang berbahaya yakni hiperkalemia yang disebabkan oleh golongan (ACE-Inhibitor, ARB) dengan spironolakton. Obat terbanyak yang diberikan adalah diuretik, golongan nitrat, dan beta blocker.

**Kata kunci:** Interaksi obat, Gagal Jantung, Rawat Inap

### ABSTRACT

*Heart failure is one of the cardiovascular diseases which is currently the main cause of morbidity and mortality. Patients suffering from heart failure usually get a combination of more than two drugs and suffer from more than one type of disease, so the potential for drug interactions increases. This study was conducted to identify potential drug interactions in hospitalized patients at Manado Adventist Hospital in 2017. This study was a non-experimental study by collecting data retrospectively, then analyzed by descriptive method. Sampling was all adult inpatients suffering from heart failure who met the inclusion criteria obtained as many as 46 patients. Based on the results of research on potential drug interactions, it was concluded that of the 46 patients who had the potential to experience drug interactions as many as 42 patients (91.30%) with a total of 252 cases with a pharmacokinetic mechanism (14.29%), pharmacodynamics (76.98%), and the interaction mechanism is unknown (8.73%). Drug interactions with the highest incidence were aspirin and clopidogrel (31 cases) with an increased risk of the effects of bleeding in moderate severity categories. Drug interactions based on severity were minor 21.82%, moderate 60.32%, and major 17.86%. the harmful effects of drug interactions are group-induced hyperkalemia (ACE-Inhibitor, ARB) with spironolactone. Most drugs given are diuretics, nitrate groups, and beta blockers.*

**Keywords:** Drug Interaction, Heart Failure, Hospitalization

## PENDAHULUAN

Penyakit gagal jantung merupakan salah satu penyakit kardiovaskuler yang saat ini merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia termasuk Indonesia (Goodman dan Gilman, 2011). Pasien yang menderita penyakit gagal jantung biasanya mendapat kombinasi lebih dari dua obat dan menderita lebih dari satu jenis penyakit, sehingga kombinasi obat yang diberikan lebih banyak dan potensi kejadian interaksi obat semakin besar (Rich, 2012).

Pada setiap tahap alur pelayanan resep dilakukan upaya pencegahan terjadinya kesalahan pemberian obat (medication error) dan obat-obatan yang merugikan dapat berdampak buruk bagi pasien (Pote *et al.*, 2007). Untuk mengetahui terjadinya kesalahan harus dilakukan penelusuran riwayat penggunaan obat. Salah satu tahap yang dilakukan yaitu mengidentifikasi potensi terjadinya interaksi Obat. Interaksi obat merupakan salah satu persyaratan klinis yang mempengaruhi kualitas dalam pelayanan farmasi klinik.

Interaksi obat terjadi apabila efek dari suatu obat berubah dengan adanya obat lain, obat herbal, makanan, minuman, atau zat kimia lainnya. Bila pasien mengonsumsi dua atau lebih obat secara bersamaan mempunyai potensi untuk terjadinya interaksi obat yang dimana respon obat dapat meningkat atau berkurang (Hashem, 2005). Beberapa kejadian interaksi obat sebenarnya dapat diprediksi sebelumnya dengan mengetahui efek farmakodinamik serta mekanisme farmakokinetika obat-obat tersebut. Pengetahuan mengenai hal ini akan bermanfaat dalam melakukan upaya pencegahan terhadap efekmerugikan yang dapat ditimbulkan akibat interaksi obat (Quinn dan Day, 1997). Praktik kefarmasian seorang apoteker tidak lagi berorientasi pada produk obat saja, melainkan pharmaceutical care. Untuk itu pentingnya pengetahuan mengenai interaksi obat akan membantu dokter dan farmasis untuk mengidentifikasi dan mencegah terjadinya interaksi obat pada pasien. Pengetahuan mengenai interaksi obat dapat mencegah morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan keamanan dari pasien (Cipolle *et al.*, 2012).

Farmasis mempunyai peran penting dalam melakukan kontrol untuk mencegah potensi efek samping merugikan dari interaksi obat yang tidak diharapkan. Masalah interaksi obat pada pasien rawat inap membutuhkan perhatian yang lebih karena adanya penyakit yang parah, penyakit penyerta, penyakit kronis, polifarmasi, regimen terapi yang kompleks, dan modifikasi yang sering dalam terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya interaksi obat di Rumah Sakit Advent Manado.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Advent Manado. Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental dengan mengumpulkan data rekam medis pasien rawat inap secara retrospektif, kemudian dianalisis dengan metode deskriptif. Pengambilan sampel pada penelitian ini adalah semua pasien rawat inap dewasa yang menderita gagal jantung di rumah sakit advent manado yang memenuhi kriteria inklusi pada periode bulan Januari sampai bulan Juni 2017.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Tabel 1.** Distribusi Pasien Gagal Jantung Rawat Inap Di Rumah Sakit Advent Manado Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis kelamin	Jumlah pasien	Persentase (%)
(1)	(2)	(3)
Laki-Laki	27	58,70%
Perempuan	19	41,30%
Total	46	100%

Berdasarkan hasil pengamatan bahwa jumlah pasien gagal jantung rawat inap di Rumah Sakit Advent Manado lebih banyak berjenis kelamin laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Jumlah pasien laki-laki sebanyak 28 orang (59,57%) dan jumlah pasien perempuan sebesar 19 orang (40,43%). Laki-laki beresiko lebih tinggi terserang gagal jantung dibanding perempuan. Perempuan sebelum menopause memproduksi hormon estrogen yang menyebabkan kadar high-density lipoprotein (HDL) atau kolesterol baik

tinggi. Kolesterol memiliki fungsi terhadap perlindungan jantung (Wells, 2015).

**Tabel 2.** Distribusi Pasien Gagal Jantung Rawat Inap Di Rumah Sakit Advent Manado Berdasarkan Umur

Umur (tahun)	Jumlah pasien	Persentase (%)
(1)	(2)	(3)
Dewasa (18-44)	18	39,13%
Pra lansia (45-59)	28	60,87%
Total	46	100%

Berdasarkan data Kemenkes RI tahun 2013, penderita gagal jantung  $\geq 15$  tahun berdasarkan kelompok umur paling banyak berada pada rentang umur 45-54 tahun (21,20%), 55-64 tahun (24,03%), dan 65-74 tahun (16,87%). Hasil yang sama ditunjukkan pada penelitian pasien gagal jantung di RSUP Universitas Hasanuddin selama Juli-Agustus 2015 adalah pasien di atas umur 45 tahun sebanyak 92%. Secara teoritis, fungsional organ-organ tubuh akan menurun seiring dengan bertambahnya umur. Hal tersebut merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya gagal jantung pada pasien lanjut usia. Selain itu, gagal jantung biasanya berkembang dari penyakit kardiovaskular yang memburuk. Gagal jantung dapat terjadi akibat kardiovaskular yang diderita lama diikuti dengan kerja organ yang menurun (Fajriansyah *et al.*, 2016).

**Tabel 3.** Distribusi Pasien Gagal Jantung Rawat Inap Di Rumah Sakit Advent Manado Berdasarkan Lama Rawat Inap

Lama rawat inap (hari)	Jumlah pasien	Persentase (%)
(1)	(2)	(3)
1-7	43	93,48%
8-14	3	6,52%
Total	46	100%

Sebagaimana terlihat pada tabel 3, lama perawatan paling banyak adalah 1-7 hari. Berdasarkan studi literatur pada penelitian bahwa hal-hal yang mempengaruhi lama rawat inap pasien mengenai pengaruh komorbiditas terhadap lama rawat inap pasien gagal jantung seperti etiologi atau penyebab penyakit, tingkat keparahan penyakit, kondisi klinis pasien, fraksi ejeksi pasien, dan

adanya edema perifer (Carter, 2016) (Burns dan Wholey, 1991) (Harjal *et al.*, 1999) (Sharma *et al.*, 2014).

Komorbiditas atau adanya penyakit penyerta turut berpengaruh terhadap lama rawat inap pasien. Selain itu, lama rawat inap pasien gagal jantung juga dipengaruhi oleh faktor-faktor pengobatan seperti: durasi pemberian diuretik intravena, penggunaan obat-obat dengan pengawasan khusus, dan komplikasi iatrogenic (Sharma *et al.*, 2014; Rosenthal *et al.*, 1997; Alvarez *et al.*, 2015). Komplikasi iatrogenik yakni komplikasi yang muncul akibat perawatan selama di rumah sakit. Faktor demografi sosial dan adanya permasalahan sosial juga memberi pengaruh terhadap lama rawat inap (Sharma *et al.*, 2014; Jencks *et al.*, 1988; Nauman dan Hershberger, 1999).

**Tabel 4.** Distribusi Pasien Gagal Jantung Rawat Inap Di Rumah Sakit Advent Manado Berdasarkan Jumlah Obat

Jumlah obat	Jumlah pasien	Persentase (%)
(1)	(2)	(3)
1-4	3	6,52%
$\geq 5$	43	93,68%
Total	46	100%

Jumlah obat yang diberikan kepada pasien gagal jantung rawat inap Rumah sakit Advent Manado paling sedikit 3 jenis obat dan paling banyak mencapai 20 jenis obat. Sebanyak 43 pasien menerima  $\geq 5$  jenis obat dan jumlah tersebut memiliki persentase pasien pengguna terbesar untuk jumlah obat yang diberikan pada pasien, baik untuk obat gagal jantung maupun obat untuk penyakit atau indikasi lain.

Pemberian obat pada pasien memiliki beberapa faktor, diantaranya: pertimbangan manfaat dan resiko, penggunaan obat yang paling dikenal dan teruji secara klinis, penyesuaian obat dengan kebutuhan individu, penyesuaian dosis obat secara individual, dan pemilihan cara pemberian obat yang paling aman (Junaidi, 2012). Dengan begitu, meskipun pasien memiliki kesamaan jumlah dan jenis penyakit penyerta dapat menerima terapi yang berbeda. Karena dalam sebuah terapi, kondisi individu pasien menjadi pertimbangan dalam pemilihan obat.

**Tabel 5.** Persentase Kejadian Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Rawat Inap Di Rumah Sakit Advent Manado Berdasarkan Jumlah Pasien

Kejadian interaksi	Jumlah pasien	Persentase (%)
(1)	(2)	(3)
Berinteraksi	42	91,30%
Tidak berinteraksi	4	8,70%
Total	46	100%

Dari 46 pasien gagal jantung yang berpotensi terjadi interaksi sebanyak 42 pasien (91,30%) dan 4 pasien (8,70%) yang tidak berinteraksi dengan klasifikasi 2 pasien mendapat (4 macam obat, 1 penyakit penyerta dan berusia diatas 45 tahun keatas, 2 pasien mendapat (6 dan 8 macam obat, berusia dibawah 45 tahun) tapi tidak memiliki penyakit penyerta.

**Tabel 6.** Persentase Kejadian Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Rawat Inap Di Rumah Sakit Advent Manado Menurut Jenis Interaksinya Berdasarkan Jumlah Pasien

Jenis interaksi	Jumlah pasien	Persentase (%)
(1)	(2)	(3)
Farmakokinetik	31	34,83%
Farmakodinamik	41	46,07%
Unknown	17	19,10%
Total		100%

Dilihat dari tabel 6 pasien yang potensial mengalami interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik memiliki persentase tertinggi yaitu 46,07%, farmakokinetik 34,83% dan tidak diketahui interaksinya 19,10%. Oleh karena itu, interaksi farmakodinamik dapat diramalkan kejadiannya, sehingga dapat dihindarkan jika dokter mengetahui mekanisme kerja obat tersebut.

**Tabel 9.** Jenis Penyakit Penyerta Pasien Gagal Jantung

Jenis penyakit	Jumlah pasien	Persentase (%)
(1)	(2)	(3)
HPT (Hypertensi)	12	23,08%
Gastritis	10	19,23%
Angina Pectoris	9	17,31%
PJK (Penyakit Jantung Koroner)	6	11,54%
CKD (Cronic Kidney Disease)	5	9,62%

**Tabel 7.** Distribusi Persentase Interaksi Obat Menurut Jenis Interaksinya Berdasarkan Jumlah Kasus

Jenis interaksi	Jumlah kasus	Persentase (%)
(1)	(2)	(3)
Farmakokinetik	36	14,29%
Farmakodinamik	194	76,98%
Unknown	22	8,73%
Total	252	100%

Obat yang berinteraksi dengan mekanisme yang tidak diketahui memiliki persentase terendah yaitu 8,73%. Interaksi ini sulit dijelaskan mekanismenya, maka pencegahan atau pengatasannya adalah dengan penggunaan obat yang tidak bersamaan seperti selang waktu pemberian obat diatur minimal 2 jam perlu dilakukan guna meminimalisir potensial interaksi.

**Tabel 8.** Distribusi Persentase Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan

Tingkat Keparahan	Jumlah kasus/kejadian	Persentase (%)
(1)	(2)	(3)
Minor	55	21,82%
Moderate	152	60,32%
Mayor	45	17,86%
Total	252	100%

Dari tabel 8 dapat dilihat tingkat keparahan mayor berada paling rendah dengan persentase 17,86% sebanyak 45 kasus, walaupun begitu keparahan mayor harus mendapat perhatian yang lebih karena dapat membahayakan keselamatan pasien. Dan obat-obat yang paling banyak berinteraksi pada keparahan mayor yaitu clopidogrel dan lovenox sebanyak 21 kasus, aspirin dan lovenox sebanyak 20 kasus dengan resiko terjadinya pendarahan karena mempunyai efek pada fungsi platelet.

Diabetes Mellitus	3	5,77%
Vertigo	1	1,92%
Hyperuricemia	1	1,92%
Nephrolithiasis	1	1,92%
Tension Type Headache	1	1,92%
Pneumonia	1	1,92%
Asthma Bronchiale	1	1,92%
Hemorrhoidectomy	1	1,92%

**Tabel 10.** Obat Yang Diberikan Pada Pasien

Obat (1)	Jumlah obat (2)	Persentase (%) (3)
Diuretik	37	9,20%
Golongan Nitrat	35	8,71%
Beta <i>Blocker</i>	34	8,46%
Clopidogrel	33	8,21%
Simvastatin	29	7,21%
Lanzoprazol	29	7,21%
ANTIKOAGULAN(LOVENOX)	24	5,97%
ACE-INHIBITOR	23	5,72%
ARB (ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER)	20	4,98%
Ranitidin	18	4,48%
Sucralfat	16	3,98%
CCB(Calcium Channel Blocker)	12	2,99%
Antibiotik	11	2,74%
Paracetamol	11	2,74%
Allopurinol	8	1,99%
Analsik	5	1,24%
Alprazolam	5	1,24%
Ondasentron	4	1,00%
Antasida	4	1,00%
Ambroxol	4	1,00%
Asam Folat	3	0,75%
Insulin	2	0,50%
Antidiabetes Oral	2	0,50%
KCL	1	0,25%

Pada algoritma terapi pasien gagal jantung di Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung, lini terapi pertama untuk gagal jantung adalah diuretik (Siswanto *et al.*, 2015). Sebanyak 37 pasien gagal jantung rawat inap di Rumah Sakit Advent Manado menerima obat diuretik. Diuretik meningkatkan laju aliran urin serta ekskresi natrium untuk mengatur komposisi cairan tubuh pada berbagai kondisi klinis, salah satunya adalah gagal jantung (Harman *et al.*, 2008). Peningkatan volume pada gagal jantung diakibatkan penurunan curah jantung sehingga aliran darah ke ginjal terhambat. Hal

tersebut akan memicu sintesis angiotensin II dan aldosterone sehingga terjadi retensi natrium dan air. Retensi natrium dan air akan menyebabkan pembengkakan akibat cairan atau kongestif. Diuretik digunakan untuk mengatasi kondisi klinis tersebut (Mycek *et al.*, 2001). Obat diuretik yang diberikan pada pasien gagal jantung rawat inap di Rumah Sakit Advent Manado adalah furosemid, hydrochlortiazid dan spironolakton. Sebanyak 15 pasien menerima furosemid, 12 pasien menerima spironolakton dan 10 pasien menerima hydrochlortiazid.

**Tabel 11.** Interaksi Obat Yang Terjadi Pada Terapi Pasien Gagal Jantung

Jenis Obat	Obat Tambahan	Jumlah Kasus	Persentase (%)	Efek
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Aspirin	Clopidogrel	31	12,30%	Peningkatan resiko efek bleeding
Lansoprazole	Clopidogrel	27	10,71%	Penurunan efek clopidogrel
Bisoprolol	Aspirin	23	9,13%	Meningkatkan serum kalium
Clopidogrel	Lovenox	21	8,33%	Peningkatan resiko efek bleeding
Aspirin	Lovenox	20	7,94%	Pendarahan dan hematoma
Aspirin	Ramipril	19	7,54%	Penurunan fungsi ginjal
ISDN	Ramipril	16	6,35%	Penurunan tekanan darah
Furosemid	Bisoprolol	14	5,56%	Meningkatkan efek hipotensi
Spiroolakton	Aspirin	11	4,37%	penurunan ekskresi natrium
Aspirin	Micardis	10	3,97%	Penurunan efek hipotensi dan vasodilator
Furosemid	Aspirin	9	3,57%	Mengurangi efek dilatasi vena(penurunan efek vasodilator)
Aspirin	Candesartan	6	2,38%	Penurunan efek hipotensi dan vasodilator
Paracetamol	Ranitidin	5	1,98%	Peningkatan bioavailabilitas parasetamol
Ramipril	Furosemid	5	1,98%	Hipokalemia
Amlodipin	Nitrocaf	4	1,59%	Meningkatkan efek hipotensi
Furosemid	Valsartan	4	1,59%	Peningkatan efek hipotensi, hiperkalemia
Aspirin	Lisinopril	3	1,19%	Penurunan fungsi ginjal
Digoxin	$\beta$ -bloker	3	1,19%	Meningkatkan resiko blokade AV dan bradikardi
Furosemid	Metformin	3	1,19%	Efek antagonis terhadap efek hipoglikemik
Furosemid	PCT	3	1,19%	
Digoxin	Spiroolakton	2	0,79%	Meningkatkan konsentrasi digoxin,toksisitas digoxin)
Furosemid	Digoxin	2	0,79%	Toksisitas digoxin dan hipokalemia
Spiroolactone	KSR(KCL)	2	0,79%	Hiperkalemia
Aspirin	Ketorolac	1	0,40%	Meningkatkan efek samping
Aspirin	Antasida	1	0,40%	Penurunan absorpsi aspirin
Digoxin	Sucralfat	1	0,40%	Penurunan absorpsi digoxin
Furosemid	Cefixim	1	0,40%	Gangguan fungsi ginjal
ISDN	Alprazolam	1	0,40%	Hipotensi
Lisinopril	Spiroolakton	1	0,40%	Hiperkalemia
Lisinopril	Furosemid	1	0,40%	Gangguan fungsi ginjal
	Total	252	100,00%	

a. Aspirin + Clopidogrel

Baik meningkatkan toksisitas yang lain oleh sinergisme farmakodinamik. Gunakan Perhatian/Monitor. Kebutuhan untuk penggunaan simultan aspirin dosis rendah dan agen antikoagulan atau antiplatelet adalah umum untuk pasien dengan penyakit kardiovaskular; pantau baik-baik. Kombinasi kedua obat ini dapat meningkatkan resiko pendarahan karena mempunyai efek pada fungsi platelet. Interaksi yang terjadi termasuk interaksi farmakodinamik.

Clopidogrel dapat mempotensiasi penghambatan agregasi platelet akibat adanya aspirin. Aspirin memiliki efek terhadap fungsi platelet pada darah. Interaksi aspirin dengan clopidogrel berefek terhadap fungsi hemodinamik, meningkatkan efek pendarahan. Penggunaan aspirin dalam dosis rendah memiliki fungsi yang sama dengan clopidogrel, yaitu sebagai antiplatelet. Berdasarkan studi oleh Lemesle tahun 2014 dual antiplatelet diresepkan bagi pasien Coronary Artery Disease (CAD) namun, tetap harus dalam

pengawasan sebab efek bleeding akan meningkat. Pemakaian antiplatelet bersamaan meskipun diperbolehkan dengan indikasi tertentu tetap di bawah pengawasan sebab dapat menghasilkan efek antiplatelet yang berlebih. Pemakaian dual antiplatelet dibandingkan dengan single antiplatelet beresiko lebih menghasilkan kematian jantung, infark miokard, atau stroke. Apabila pasien diketahui mengalami pendarahan atau nyeri dapat dilakukan penyesuaian dosis (Lemesle, 2014).

Karena kurangnya studi interaksi dengan NSAID lain, tidak jelas apakah ada peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal dengan semua NSAID. Produsen menyarankan peringatan jika NSAID dan clopidogrel diberikan bersama ().

Sebuah penelitian pada 7 subyek sehat menemukan bahwa clopidogrel 75 mg dan aspirin 150 mg setiap hari selama 2 hari menyebabkan peningkatan 3,4 kali lipat yang signifikan dalam waktu perdarahan relatif terhadap baseline, dan ketika dosis clopidogrel meningkat menjadi 300 mg, ada peningkatan 5 kali lipat. dalam waktu perdarahan. Hemarthrosis spontan pada lutut telah dikaitkan dengan penggunaan bersamaan aspirin dan clopidogrel pada satu pasien. Sebuah laporan menjelaskan dua kasus bedah, yang dipersulit oleh perdarahan yang terkait dengan kombinasi aspirin dan clopidogrel. Dalam kedua kasus perdarahan itu tertunda, karena itu tidak jelas sampai akhir operasi, menyebabkan eksplorasi ulang bedah tak terduga. Laporan lebih lanjut menggambarkan perdarahan perioperatif yang meningkat pada pasien yang mengkonsumsi aspirin dan clopidogrel. Produsen clopidogrel memperingatkan bahwa penggunaan bersamaan clopidogrel dan aspirin harus dilakukan dengan hati-hati karena meningkatnya risiko perdarahan, meskipun kedua obat telah diberikan bersama hingga satu tahun. Mereka merekomendasikan bahwa, pada pasien yang memakai clopidogrel, dosis aspirin tidak boleh melebihi 100 mg setiap hari karena dosis yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko perdarahan yang lebih tinggi. Untuk pasien yang menjalani operasi, telah disarankan bahwa, jika mungkin, penggunaan gabungan clopidogrel dan aspirin harus dihentikan sekitar 5 hari sebelum operasi untuk meminimalkan risiko

perdarahan. Pabrikan mengatakan bahwa jika efek antiplatelet tidak diperlukan, clopidogrel harus dihentikan 5 hingga 7 hari sebelum pembedahan, walaupun perlu dicatat bahwa ini perlu diseimbangkan dengan kemungkinan efek yang merugikan dari penghentian pengobatan tersebut (Stockley, 2008).

#### b. Lansoprazole + Clopidogrel

Lansoprazole menurunkan efek clopidogrel dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP2C19 hati. Gunakan Perhatian / Monitor. Mean AUC dari metabolit aktif clopidogrel berkurang sebesar ~ 14% ketika lansoprazole diberikan bersamaan dibandingkan dengan pemberian clopidogrel sendiri pada subjek sehat yang merupakan metabolisme ekstensif CYP2C19. Keampuhan Clopidogrel dapat dikurangi dengan obat yang menghambat CYP2C19. Penghambatan agregasi trombosit oleh clopidogrel sepenuhnya karena metabolit clopidogrel aktif. Clopidogrel dimetabolisme sebagian oleh CYP2C19. Kombinasi kedua obat ini dapat mengurangi efek clopidogrel dalam mencegah serangan jantung atau stroke. Interaksi yang terjadi termasuk interaksi farmakokinetik. Lansoprazole akan menghambat metabolisme clopidogrel dengan cara menghambat enzim CYP450 2C19 sehingga mengurangi pembentukan metabolit aktif clopidogrel (Tatro, 2010).

#### c. Bisoprolol + Aspirin

Bisoprolol dan aspirin keduanya meningkatkan serum kalium. Gunakan Perhatian / Monitor. Bisoprolol dengan AINS Interaksi obat terjadi secara farmakodinamika, dimana Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) bekerja menghambat enzim cycloooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin. Efek dari penghambatan prostaglandin yaitu menghambat vasodilatasi (terjadi vasokonstriksi) dan menghambat sekresi natrium di ginjal sehingga terjadi retensi urine, kedua efek ini menyebabkan tekanan darah meningkat. Efek dari bisoprolol untuk menurunkan tekanan darah tinggi berkurang dengan AINS. Aspirin dosis ganda, baik dalam

dosis tinggi dan rendah, tidak mengurangi efektivitas antihipertensi termasuk beta blocker dalam tiga penelitian, tetapi satu studi menggunakan tunggal, dosis tinggi menunjukkan antagonisme efek beta bloker intravena. Studi lain menyarankan aspirin dapat mengurangi manfaat carvedilol pada gagal jantung (Stockley, 2008).

#### d. Aspirin + Ramipril

aspirin dan ramipril. antagonisme farmakodinamik. Hindari atau Gunakan Obat Alternatif. Pemberian bersama dapat mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang signifikan. NSAID dapat mengurangi efek antihipertensi dari ACE-Inhibitor. Mekanisme interaksi ini kemungkinan terkait dengan kemampuan NSAID untuk mengurangi sintesis prostaglandin ginjal vasodilatasi dan hiperkalemia (Stockley, 2008).

#### e. Enoxaparin + Clopidogrel

Enoxaparin (lovenox) dan clopidogrel. Baik meningkatkan efek yang lain oleh sinergisme farmakodinamik. Modifikasi Terapi / Monitor Secara Dekat. Peningkatan risiko perdarahan; efek aditif dimaksudkan ketika kedua obat diresepkan sebagaimana diindikasikan untuk ACS. Kombinasi ini dapat mengurangi tingkat keparahan infark dan iskemia jantung namun sebaiknya tidak digunakan bersamaan kecuali dengan pengawasan yang ketat. Terlebih efek spinal epidural hematoma juga mungkin didapatkan, sama berbahaya dengan efek aspirin dan enoxaparin (Litz, *et al.*, 2003).

#### f. Aspirin + Enoxaparin

Aspirin dan enoxaparin(lovenox). Baik meningkatkan toksisitas yang lain oleh sinergisme farmakodinamik. Gunakan Perhatian / Monitor. Kebutuhan untuk penggunaan simultan aspirin dosis rendah dan agen antikoagulan atau antiplatelet adalah umum untuk pasien dengan penyakit kardiovaskular; dipantau baik-baik. Kedua pasangan obat sama-sama menyebabkan peningkatan efek bleeding yang berbahaya. Studi menemukan bahwa penggunaan aspirin

bersamaan dengan enoxaparin menyebabkan spinal epidural hematoma atau penumpukan darah di otak (Bailie, *et al.*, 2004). Penggunaan kedua pasangan obat, baik aspirin dan enoxaparin secara bersamaan harus benar-benar dihindari, khususnya jika aspirin digunakan dalam jangka waktu panjang dan dosis besar. Penggunaan gabungan mungkin merupakan faktor yang berkontribusi terhadap komplikasi langka dari epidural atau hematoma tulang belakang (Stockley, 2008).

#### g. ISDN + Ramipril

Kombinasi obat antara isosorbide dinitrate dan ramipril dapat menurunkan tekanan darah dan memperlambat detak jantung. Interaksi yang terjadi termasuk interaksi farmakodinamik. Ramipril akan menghambat Angiotensin Converting Enzyme (ACE) dan meningkatkan efek vasodilatasi dan hipotensi dari ISDN (Tatro, 2010).

#### h. Aspirin + Micardis (Telmisartan)

Interaksi yang terjadi termasuk interaksi farmakodinamik. Kombinasi kedua obat ini dapat menurunkan efek hipotensi dan vasodilator dari telmisartan, aspirin menghambat terbentuknya prostaglandin. Prostaglandin merupakan agen vasodilator pembuluh darah, sehingga jika pembentukan prostaglandin dihambat maka akan terjadi vasokonstriksi dan tekanan darah akan naik, namun jika efek kedua obat diperlukan maka monitoring tekanan darah perlu dilakukan. Apabila efek yang tidak diinginkan, dapat dipertimbangkan salah satu pilihan yaitu untuk mengurangi dosis aspirin kurang dari 100 mg/hari atau mengkonversi ke agen non aspirin (Tatro, 2010).

#### i. Furosemid + Aspirin

Kombinasi kedua obat ini dapat mengurangi efek vasodilator, sebuah studi pada pasien gagal jantung kronis yang mengonsumsi baik aspirin dalam dosis 75 mg maupun 300 mg bersamaan dengan furosemid mempengaruhi efek dilatasi vena pasien (Stockley, 2008).

**j. Furosemid + Digoxin**

Furosemid menyebabkan gangguan elektrolit, sehingga mempengaruhi digoxin menginduksi terjadinya aritmia, interaksi tersebut termasuk interaksi farmakodinamik dengan onset lambat. Ukur kadar plasma kalium dan magnesium pada saat penggunaan kombinasi obat ini. Adanya interaksi tersebut dapat diatasi dengan penggunaan kalium dan magnesium dalam darah. Di samping itu juga dapat dilakukan pemberian suplemen pada pasien dengan kadar kalsium dan magnesium yang rendah. Pencegahan kehilangan kalium dan magnesium dengan penggantian diuretik hemat kalium juga bermanfaat (Tatro, 2007).

**k. Digoxin + Spironolakton**

Kombinasi ini dapat merugikan jantung. Diuretika menghilangkan kelebihan cairan tubuh. Umumnya diuretika mengurangi kadar kalium tubuh. Kurangnya kalium menyebabkan jantung menjadi amat peka terhadap digitalis dan risiko keracunan terhadap digitalis meningkat dengan gejala mual, bingung, gangguan penglihatan, sakit kepala, kurang penglihatan, tidak ada nafsu makan, bradikardia, takhikardia, dan aritmia jantung. Gejala yang perlu diwaspadai adalah menurunnya kadar kalium seperti lemah otot atau kejang, pengeluaran urin banyak, pusing dan pingsan (Harkness, 1984).

**l. Spironolakton + Aspirin**

Interaksi terjadi pada proses ekskresi, dimana aspirin menurunkan sekresi natrium, sehingga natrium dalam darah meningkat, akibatnya efek spironolakton menurun, tetapi aspirin dalam dosis kecil tidak mempengaruhi. Aspirin juga menghambat sekresi aktif canrenone (metabolit aktif spironolakton), sehingga efek metabolit spironolakton meningkat untuk pemberian dosis berikutnya. Secara umum, penggunaan bersamaan tidak perlu dihindari, tetapi jika respons diuretik terhadap spironolakton kurang dari yang diharapkan, pertimbangkan interaksi ini sebagai penyebab. Tak satu pun dari penelitian ini melihat efek aspirin dosis rendah

pada spironolactone. Namun demikian, ada kemungkinan bahwa manfaat kardiovaskular protektif yang terbukti dari aspirin dosis rendah pada pasien dengan hipertensi dan penyakit arteri koroner biasanya lebih besar daripada pengurangan yang mungkin dalam efektivitas spironolactone (Stockley, 2008).

**m. Digoxin + Sukralfat**

Mekanisme kerja sukralfat adalah membentuk kompleks ulser adheren dengan eksudat protein seperti albumin dan fibrinogen pada sisi ulser dan melindunginya dari serangan asam, membentuk barrier viskos pada permukaan mukosa di lambung dan duodenum, serta menghambat aktivitas pepsin dan membentuk ikatan garam dengan empedu. Pemberian bersama sukralfat dengan digoxin menyebabkan penurunan absorpsi dari digoxin. Interaksi obat sukralfat dengan digoxin terjadi pada proses absorpsi (Mariam, 2016) (Mariam, 2016).

**n. Lisinopril + spironolakton**

Kombinasi ini menyebabkan hiperkalemia yang relevan secara klinis atau berat, terutama jika ada faktor risiko penting lainnya. Dua puluh lima dari 262 pasien yang diobati dengan ACE-Inhibitor dan spironolactone, dan dirawat di rumah sakit untuk keadaan darurat medis, ditemukan memiliki hiperkalemia yang serius (didefinisikan sebagai tingkat serum kalium lebih besar dari 6 mmol / L: 11 pasien memiliki tingkat setidaknya 8 mmol / L). 25 pasien ini berusia lanjut (usia rata-rata 74 tahun) dan dirawat karena hipertensi, gagal jantung, nefropati diabetik, proteinuria, atau sindrom nefrotik; 22 memiliki gangguan ginjal terkait dan 12 memiliki tanda-tanda penurunan volume (Stockley, 2008).

Berdasarkan hasil pengamatan, jika ditinjau dari efek klinis terhadap pasien gagal jantung, pasangan obat yang menimbulkan efek hiperkalemia, peningkatan resiko efek bleeding, dan peningkatan toksisitas digoxin perlu diwaspadai. Obat-obat yang terdapat pada lini terapi gagal jantung, seperti spironolakton dan lisinopril, spironolakton dan KCL, dapat memberikan efek hiperkalemia. Pasien gagal jantung yang diketahui memiliki obat tersebut

pada terapinya sebaiknya diberikan pengawasan khusus pada kadar kalium. Uji kadar elektrolit perlu dilakukan secara berkala selama perawatan di rumah sakit. Lain halnya dengan pasangan obat yang berefek hipokalemia, seperti furosemid dan ramipril. Efek hipokalemia pada pasien dapat diatasi dengan suplemen KCl maupun pemberian nutrisi parenteral (infus).

Pada kasus pasangan obat yang meningkatkan resiko bleeding yakni pasangan hemodinamik. Meskipun penggunaan aspirin dan clopidogrel diperbolehkan pada pasien Coronary Artery Disease (CAD), kombinasi ini tetap harus dilakukan pengawasan dan jika digunakan dalam jangka panjang harus dihindari. Pasien gagal jantung yang dioperasi jika mengkonsumsi obat-obat hemodinamik agar dihentikan pemakaian obat supaya tidak terjadi pendarahan hebat.

Untuk obat yang memiliki indeks terapi seperti digoxin jika dikombinasikan dengan obat-obatan yang meningkatkan toksisitas seperti furosemid harus melalui titrasi awal dengan dosis minimal. Potensi-potensi interaksi obat yang tidak berefek terhadap kadar kalium, toksisitas digoxin, dan efek hemodinamik bukan berarti tidak berefek signifikan pada pasien. Karena pengaruh obat terhadap pasien dapat berbeda-beda sesuai kondisi pasien tersebut. Kombinasi obat yang berpotensi mengalami interaksi tetap harus menjadi perhatian dan dilakukan pengawasan.

Studi potensi interaksi obat merupakan langkah untuk mencegah morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan keamanan dari pasien. Kejadian interaksi obat bukan berarti terapi yang dilakukan salah, melainkan membutuhkan perlakuan sebagaimana efek yang dihasilkan. Efek dari interaksi obat dipantau melalui kondisi klinis pasien, uji laboratorium maupun uji kadar serum obat pada darah secara berkala untuk memastikan terapi yang diberikan aman dan efektif. Oleh karena penelitian ini hanya terbatas pada penggunaan obat sehingga studi potensi ini dapat menjadi gambaran awal mengenai terapi gagal jantung di Rumah sakit advent manado untuk dikembangkan pada penelitian-penelitian lebih lanjut.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian mengenai potensi interaksi obat pada pasien gagal jantung rawat inap di rumah sakit advent Manado, dapat

disimpulkan bahwa dari 46 pasien gagal jantung yang potensial mengalami interaksi obat sebanyak 42 pasien (91,30%) dengan total 252 kasus yang terbagi menjadi 32 pasangan obat, dengan mekanisme interaksi farmakokinetik 36 kasus (14,29%), interaksi farmakodinamik 194 kasus (76,98%), dan tidak diketahui mekanisme interaksinya 22 kasus (8,73%).

Jenis interaksi obat yang memiliki insidensi kejadian paling tinggi adalah aspirin dan clopidogrel (31 kasus) dengan peningkatan resiko efek bleeding, lansoprazol dan clopidogrel (27 kasus), diikuti bisoprolol dan aspirin (23 kasus) yang masing-masing dalam kategori tingkat keparahan moderate. Selain itu, tingkat keparahan yang didapat yaitu minor 55 kasus (21,82%), moderate 152 kasus (60,32%), dan mayor 45 kasus (17,86%). efek-efek interaksi obat yang berbahaya bagi pasien gagal jantung yakni hiperkalemia yang disebabkan oleh golongan ACE-Inhibitor (ramipril, lisinopril) dan spironolakton, golongan ARB (candesartan, telmisartan) dan spironolakton. Obat terbanyak yang diberikan pada pasien adalah diuretik, golongan nitrat, dan beta blocker.

## DAFTAR PUSTAKA

- Quinn D. I. and Day R. O. 1997. Clinically Important Drug Interactions, in Avery's Drug Treatment, 4<sup>th</sup> edition, Adis International Limited, Aucland New Zealand, p. 301.
- Tatro, D. S. 2007. Drug Interaction Facts™, Wolters Kluwer Health. USA.
- Tatro, D. S. 2010. Drug Interaction Facts™, Wolters Kluwer Health. USA.
- Fajriansyah, T. Hadijah, dan K. Almi, "Kajian Drug Relation Problem (DRPs) Kategori Interaksi Obat, Over Dosis dan Dosis Subterapi pada Pasien Gagal Jantung Kongestif di RSUP Universitas Hasanuddin. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2016. 5: 1-2.
- Rosenthal, G. E., Harper, D. L., Quinn, L. M., and Cooper, G. S. Severity-adjusted mortality and length of stay in teaching and

- nonteaching hospitals: results of a regional study. *JAMA*. 1997. 278: 485-490,
- Hashem, G. 2005. Drug-Drug Interactions, Department of Pharmacology, Kairo: Faculty of Medicine, Cairo University, P. 46-47.
- Lemesle. G. Dual antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in modern practice: Prevalence, correlates, and impact on prognosis. *American Heart Journal*. 2014. 8.168:479
- Bailie, G. R. Johnson, C. A. Mason, N. A. and Peter, W. L. Medfacts Pocket Guide of Drug Interactions," Edisi II, Nephrology Pharmacy Associates, 2004, Halaman 1-6.
- Goodman dan Gilman, "Dasar-dasar Farmakologi Terapi," Edisi 10, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2011, Hal. 231-232.
- Ni, H. Nauman, D. and Hershberger, R. Analysis of trends in hospitalisations for heart failure. *J. Card. Fail*. 1999. Volume 5,
- Stockley, I. H. 2008. Stockley's Drug Interactions," 8th edition. Pharmaceutical Press, London.
- Junaidi, I. 2012. Pedoman Praktis Obat Indonesia (O.I.), Jakarta: Bhuana Ilmu Populer,.
- Hardman, J. G. Limbird, L. E., Goodman, and Gilman. 2008. Dasar Farmakologi Terapi, Volume 1, diterjemahkan oleh Aisyah, C., Elviana, E., Syarief, W. R., Hanif, A. & Manurung, J., 759," Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Harjal, K. J. Nunez, E. Turgut, T. Shah, M. P. Humphrey, J. S. Newman, J. Cheirif, J. Smart, F. W. and Ventura, H. O. The independent effects of left ventricular ejection fraction on short-term outcomes and resource utilization following hospitalisation for heart failure. *Clin. Cardiol*. 1999. 22: 184-190.
- Burns L. and Wholey, D. The effects of patients, hospital and physician characteristics and length of stay and mortality. *Med. Care*. 1991. 29: 251-271.
- Mycek, M. J. Harvey, R. A. and Champe, C. C. 2011. Farmakologi Ulasan Bergambar. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. Penerjemah. Azwar Agoes, Edisi kedua, Jakarta: Widya Medika. Halaman 259.
- Rich, M. W. Pharmacotherapy of heart failure in the elderly: adverse events. *Heart Fail Rev*. 2012.17:589-595.
- Carter, P. The impact of psychiatric comorbidities on the length of hospital stay in patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2016. 207: 292-296.
- Alvarez, P. Putney, D. Donahue, K. Appari, A. Pratt, C. and Estep, J. In-hospital use of potentially harmful drugs in heart failure: impact on length of stay and mortality. *JACC Heart Fail*. 2015. 65: 10.
- Sharma, P. P. Ziaieian, B. and Johnson, K. W. Factors associated with hospital length of stay in acute heart failure in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014. Volume 63.
- Pote, T. Pramila, and D. Sanjay. Medication Prescribing Errors in a Public Teaching Hospital in India : A Prospective Study," *Pharmacy Practice* 2007. 5(1) : 17-20.
- Harkness, R. Interaksi Obat (G. Agoes & M.B. Widianto, Trans). Bandung: Penerbit ITB, (Original work published 1984), Hepler, CD, Strand LM, Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care, *Am J. Hosp Pharm*. 1990; 47: 533-543.
- Cipolle, R. J. Strand, L. M. and Morley, P. C. Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management," 3rd ed, New York: McGraw-Hill Education, 2012.
- Litz, R. J. Gottschlich, B. dan Stehr, S. Spinal epidural hematoma after spinal anesthesia in a patient treated with clopidogrel and enoxaparin. *BMJ*. 2003.327:1142.
- Jencks, S. Williams, D. and Kay, T. Assessing hospital-associated deaths from discharge data: the role of length of stay and comorbidities," *JAMA*, 1988. Volume 260: 2240-2246.
- Mariam, S. Evaluasi Kejadian Interaksi Obat pada Pasien Rawat Inap Geriatri Penderita Gagal Jantung. *Farmamedika*. 2016. Vol 1. No 1.
- Mariam, S. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients with chronic heart

failure and chronic obstructive pulmonary disease,” *Jurnal Farmamedika*, 2016. Vol 1, No 1.

Siswanto, B.B., Hersunarti, N., Erwinanto, R., Barack, R.S., Pratikto, S.E., Nauli, and Lubis, A.C. *Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung*,” Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Jakarta, 2015.

Wells, Jonathan. (10 Juni 2015). Why do men suffer more heart problems than women. Tersedia:<http://www.telegraph.co.uk/men/active/mens-health/11723374/Why-do-men-suffer-more-heart-problems-than-women.html>.