

## EVALUASI PENGGUNAAN OBAT HIPERTENSI GOLONGAN ANGIOTENSIN RESEPTOR BLOKER PADA PASIEN YANG INTOLERANSI ACE INHIBITOR

Ani Anggriani<sup>1</sup>, Ineke Herawati<sup>1</sup>, Jacinta Budiastuti<sup>2</sup>  
Sekolah Tinggi Farmasi Bandung (STFB)<sup>1</sup>, Rumah Sakit di Bandung<sup>2</sup>

### ABSTRAK

Hipertensi merupakan salah satu penyebab kematian paling sering di dunia. Terapi menggunakan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors* (ACE inhibitor) merupakan terapi yang aman dan konvensional. *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) digunakan pada pasien yang mengalami intoleransi ACE inhibitor. Penelitian bertujuan untuk menilai penggunaan obat ARB sebagai terapi bagi pasien yang intoleransi ACE inhibitor. Metode penelitian ini meliputi penelusuran pustaka, penetapan kriteria obat, penetapan kriteria pasien dan kriteria penggunaan obat. Pengambilan data dilakukan dengan metode retrospektif dari rekam medis pasien rawat jalan di poliklinik Ginjal dan Hipertensi, pengolahan dan analisa data, dan pengambilan kesimpulan. Riwayat pasien mendapat terapi ACE inhibitor sebanyak 50% respon intoleransi batuk, sebanyak 31.1% karena dalam pengobatan dan pemantauan tekanan darah pasien tidak stabil sesuai target yang diharapkan dan 18.9% pasien di indikasikan adanya gangguan terhadap ginjal. Interaksi obat yang banyak ditemukan pemberian kombinasi obat hipertensi ARB dengan Bisoprolol (52.3%) dan ARB dengan obat lainnya yaitu Suplemen Kalium (42.9%). Kesimpulan : Pasien yang mendapatkan terapi ACE inhibitor dengan respon intoleransi ACE inhibitor menggunakan obat golongan ARB seperti Candesartan, Irbesartan, Telmisartan, Valsartan.

**Kata kunci :** Hipertensi, intoleransi ACE inhibitor, *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB)

### ABSTRACT

Hypertension is one of the most frequent causes of death in the world. Angiotensin Converting therapy (ACE inhibitors) Enzymes are safe and conventional. Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) used in patients who are intolerant of ACE inhibitors. This study aims to determine the appropriate of the use of ARB as drug treatment of hypertension in patients who are intolerant of ACE inhibitors. Research methods include literature review, determination of criteria for treatment, the patient criteria and criteria for the use of the drug. Retrospective data collection method by outpatient medical records in the Kidney and Hypertension Clinic, analyzed the data, and then making conclusions. The results of data analysis knowthat patientswith a historyof drug useof ACEinhibitorswas50%, intolerance cough response 31.1%, for the treatment and monitoring of patient blood pressure does not match the expected goals stable and 18.9% of patients showed renal dysfunction . *Drugs interaction were found in administration of drug combinations ARB with Bisoprolol (52.3%) and ARB with Potassium supplements (42.9%)*. Conclusion: Patients who received ACE inhibitor therapy with ACE inhibitor intolerance responses using drugs known as Candesartan ARB, irbesartan, Telmisartan, Valsartan.

**Keywords:** Hypertension, intolerance ACE inhibitors, AngiotensinReceptor Blocker (ARB)

### PENDAHULUAN

Hampir satu miliar orang di dunia berisiko terkena kegagalan jantung, serangan jantung, stroke, gagal ginjal dan kebutaan akibat hipertensi. Hipertensi terjadi ketika volume darah meningkat dan atau saluran darah menyempit, sehingga membuat jantung memompa lebih keras untuk menyuplai oksigen dan nutrisi kepada setiap sel di dalam tubuh. Tekanan darah diukur berdasarkan

tekanannya terhadap dinding pembuluh darah (yang besarnya dinyatakan dalam mmHg). Jika tekanan darah melebihi tingkat yang normal, maka resiko kerusakan bisa terjadi pada organ organ vital di dalam tubuh seperti jantung, ginjal, otak, dan mata.

Hal ini meningkatkan resiko kejadian yang bisa berakibat fatal Menurut *The Seventh Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC7)

setiap orang dengan tekanan darah sistolik >140 mmHg atau diastolik >90 mmHg didiagnosis hipertensi. Sedangkan WHO (World Health Organization) berdasarkan tekanan sistolik maupun diastolik, yaitu jika sistolik 160 mmHg dan diastolik 95mmHg.

Dengan pergantian definisi ini prevalensi hipertensi menjadi dua kali lipat. Hipertensi umumnya mulai pada usia muda, sekitar 5-10% pada 20-30 tahun. Bagi pasien hipertensi yang berusia antara 40-70 tahun, setiap peningkatan tekanan darah sistolik sebesar 20 mmHg atau tekanan darah diastolik sebesar 10 mmHg akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular seperti serangan jantung dan stroke.

Di Amerika, menurut *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES III); paling sedikit 30% dari jumlah pasien hipertensi tidak menyadari kondisi mereka, dan hanya 31% pasien yang diobati untuk mencapai target tekanan darah yang diinginkan yaitu dibawah 140/90 mmHg. Di Indonesia, dengan tingkat kesadaran akan kesehatan yang lebih rendah, jumlah pasien yang tidak menyadari bahwa dirinya menderita hipertensi dan yang tidak mematuhi minum obat kemungkinan lebih besar.

*Healthy People 2010 for Hypertension* menganjurkan perlunya pendekatan yang lebih komprehensif dan intensif guna mencapai pengontrolan tekanan darah secara optimal .

Tingginya tekanan darah merupakan salah satu faktor yang menentukan dimulainya terapi farmakologi. Menurut pedoman NICE (*National Institute for Health and Clinical*) secara rasional hipertensi dikaitkan dengan resiko tinggi dengan kejadian kardiovaskuler maka mengatur tekanan darah ke tingkat yang di rekomendasikan bertujuan untuk pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskuler.

Obat anti hipertensi yang sering digunakan sesuai rekomendasi JNC 7 adalah diuretik, penghambat enzim konversi angiotensin (ACE inhibitor), penghambat reseptor angiotensin (ARB), penyekat Beta dan antagonis calcium (CCB). Terapi menggunakan ACE inhibitor merupakan terapi yang aman dan konvensional. Walaupun obat ini efektif dan dijadikan pilihan utama, namun obat ini sering menimbulkan efek samping batuk yang sangat mengganggu. Batuk kering yang persisten dapat dijelaskan secara farmakologi karena ACE inhibitor

menghambat penguraian dari bradikinin. Batuk yang disebabkan tidak menimbulkan penyakit tetapi sangat mengganggu kepada pasien. Hal ini menyebabkan pemilihan obat golongan *angiotensin II receptor blocker* sebagai terapi alternative (Dipiro).

### METODOLOGI PENELITIAN

Metode penelitian ini meliputi penelusuran pustaka, penetapan kriteria obat, penetapan kriteria pasien dan kriteria penggunaan obat. Dilanjutkan dengan pengambilan data, pengolahan dan analisa data, dan pengambilan kesimpulan.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisis kuantitatif penggunaan obat Antihipertensi golongan ARB di Poli Ginjal Hipertensi RS. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Juli sampai Desember 2013 adalah :

**Tabel 1.** Jumlah Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis kelamin	Jumlah	Persentase
Pria	54	50.9
Wanita	52	49.1
Jumlah total pasien	106	100

Faktor gender berpengaruh pada terjadinya hipertensi, dimana pria lebih banyak dibanding wanita. Pria diduga mempunyai gaya hidup yang cenderung dapat meningkatkan tekanan darah di banding dengan wanita. Namun setelah mendekati menopause, prevalensi hipertensi pada wanita cenderung meningkat (Depkes 2006). Hal tersebut dikarenakan adanya pengaruh hormon estrogen yang dapat melindungi wanita dari penyakit kardiovaskuler dan kadar hormon ini akan menurun ketika menopause.

Data Riskesda 2007 menyebutkan bahwa prevalensi penderita hipertensi di Indonesia lebih besar pada wanita (8.6%) dibanding pria (5.8%). Sedangkan menurut Depkes RI 2006 sampai umur 55 tahun,, pria lebih banyak menderita hipertensi dibanding wanita. Dari umur 55 – 74 tahun sedikit lebih banyak wanita dibanding pria yang menderita hipertensi.

**Tabel 2.** Jumlah Pasien Berdasarkan Kelompok Usia

Usia	Jumlah	Persentase
0 - 18 tahun	0	0

19 - 40 tahun	12	11.3
41 - 64 tahun	79	74.5
> 65 tahun	15	14.2
Jumlah total pasien	106	100

Dengan bertambahnya umur, resiko terkena hipertensi menjadi lebih besar sehingga prevalensi hipertensi di kalangan lanjut usia cukup tinggi yaitu sekitar 40% dengan kematian sekitar diatas 65 tahun (Depkes2006). Individu berumur 55 tahun memiliki 90% resiko untuk mengalami hipertensi. Penyakit hipertensi umumnya berkembang pada saat usia seseorang mencapai separuh baya yaitu cenderung meningkat khususnya lebih dari 40 tahun bahkan pada usia diatas 60 tahun keatas.

Setelah usia 45 tahun terjadi peningkatan resistensi perifer dan aktivitas simpatik. Dinding arteri akan mengalami penebalan oleh karena adanya penumpukan zat kolagen yang melapisi otot, sehingga pembuluh darah akan berangsur-angsur menyempit dan menjadi kaku. Disamping itu, pada usia lanjut sensitivitas pengaturan tekanan darah yaitu reflex baro reseptor mulai berkurang, demikian juga halnya dengan peran ginjal, dimana aliran darah dan laju filtrasi glomerulus menurun.

**Tabel 3.** Data Penggunaan Obat ACE Inhibitor

Obat ACE Inhibitor	Jumlah	Persentase
Captopril	97	91.5
Lisinopril	9	8.5
Jumlah total pasien	106	100

ACE inhibitor menghambat perubahan Angiotensin I menjadi Angiotensin II, dimana Angiotensin adalah vasokonstriktor poten yang juga merangsang sekresi aldosteron. ACE I juga memblok degradasi bradikinin dan merangsang sintesa zat-zat yang menyebabkan vasodilatasi, termasuk prostaglandin E<sub>2</sub> dan prostasiklin. Peningkatan bradikinin meningkatkan efek penurunan tekanan darah dari ACE I, tetapi juga bertanggung jawab terhadap efek batuk kering yang sering dijumpai pada penggunaan ACE I.

ACE I dapat di toleransi dengan baik oleh kebanyakan pasien tetapi tetap mempunyai efek samping. ACE I mengurangi aldosteron dan dapat meningkatkan konsentrasi kalium serum. Biasanya kenaikannya sedikit tetapi terlihat terutama pada

pasien penyakit ginjal kronis, atau diabetes mellitus, suplemen Kalium atau diuretik hemat kalium.

**Tabel 4.** Data Respon Intoleransi ACE Inhibitor

Respon intoleransi	Jumlah	Persentase
Batuk	53	50.0
Tensi tidak stabil	33	31.1
Adanya gangguan pada ginjal	20	18.9
Jumlah total pasien	106	100

Intoleransi adalah ketidak mampuan tubuh dalam mentolerir suatu obat dan menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan

Diperoleh data sebanyak 50% pasien mengalami respon intoleransi batuk akibat pemberian dari ACE inhibitor yang mana dapat di jelaskan mekanisme kerja ACE inhibitor dapat merangsang bradikinin dan dapat menyebabkan batuk. Golongan ARB digunakan untuk menangani pasien dengan hipertensi, terutama terhadap pasien yang intoleransi dengan terapi ACE inhibitor.

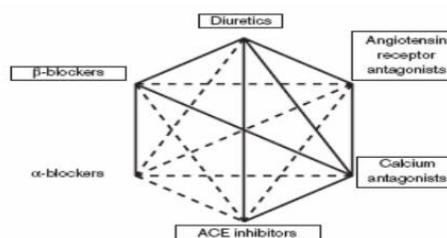
Target farmakologi dari sistem renin angiotensin tidak hanya untuk mengatur tekanan darah tapi juga untuk perlindungan pada vaskuler. ARB lebih toleran dari ACE inhibitor dan mungkin jadi pilhan terapi yang praktis. Studi klinis menunjukkan efikasi dari irbesartan, losartan, valsartan dan telmisartan dalam manajemen *Chronic Kidney Disease* (CKD). Semua golongan ARB terbukti efektif dalam peningkatan beberapa aspek disfungsi ginjal. Penurunan proteinuria dengan ARB juga terkait dengan peningkatan hasil kardiovaskuler.

Setelah dekade penelitian sekarang ada bukti substansial untuk menunjukkan bahwa ARB memberikan pilihan pengobatan berkhasiat untuk pencegahan perkembangan penyakit ginjal pada pasien hipertensi dengan atau tanpa diabetes.

**Tabel 5.** Data Penggunaan Obat ARB

Obat ARB	Jumlah	Persentase
Candersartan	36	34.0
Irbesartan	10	9.4
Telmisartan	25	23.6
Valsartan	35	33.0
Jumlah total pasien	106	100

Spesifikasi penggunaan ARB berdasarkan efektivitasnya dalam menghambat ikatan angiotensin II dan reseptornya dapat dijadikan ukuran untuk mempertimbangkan golongan mana yang dapat dipilih. Terdapat 3 parameter penggunaan ARB, yaitu menurut efek inhibisi dalam 24 jam, tingkat afinitasnya terhadap reseptor AT1 dibanding AT2 dan waktu paruh obat



**Gambar 1.** Kombinasi yang memungkinkan dari kelas yang berbeda untuk obat hipertensi.

**Tabel 6.** Data Terapi Kombinasi Obat Hipertensi

Terapi Kombinasi Obat Hipertensi	Jumlah	Persentase
ARB ( Tanpa kombinasi )	26	24.5
ARB + Amlodipin	44	41.5
ARB + Diltiazem	2	1.9
ARB + Amlodipin+ Furosemid	6	5.7
ARB + Nipedipin	2	1.9
ARB + Amlodipin + Bisoprolol	9	8.5
ARB + Amlodipin + Klonidin	2	1.9
ARB + Bisoprolol + Nipedipin	2	1.9
ARB + Amlodipin + Bisoprolol + Klonidin	1	0.9
ARB + Furosemid	2	1.9
ARB+ Bisoprolol + Hidroklortiazid	3	2.8
ARB + Furosemid + Spironolakton	2	1.9
ARB + Furosemid + Hidroklortiazid	1	0.9
ARB + Hidroklortiazid	2	1.9
ARB + Amlodipin + Hidroklortiazid	2	1.9
Jumlah total pasien	106	100

Menurut *European Society of Hypertension 2003*, kombinasi dua obat untuk hipertensi ini dapat dilihat pada gambar dibawah ini dimana kombinasi obat yang dihubungkan dengan garis tebal adalah kombinasi yang efektif.

Kombinasi terapi *Angiotensin Reseptor Bloker* dengan *Calcium Chanel Blocker* (CCB) di rekomendasikan sebagai salah satu terapi hipertensi yang efektif. *The Sub Analysis of Heart Institute of Japan Candesartan Randomize Trial for Evaluationin Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE)* dalam sebuah studi menggambarkan bahwa kombinasi candesartan dan amlodipin mengurangi resiko utama kejadian penyakit kardiovaskuler. Hasil ini menunjukkan bahwakombinasi *Angiotensin Reseptor Bloke* (ARB) dan *Calcium Chanel Blocker* (CCB) mungkin memiliki keuntungan tidak hanya untuk menurunkan tekanan darah, tetapi juga dalam mencegah kejadian kardiovaskulery ang berisiko tinggi pada pasienhipertensi (Nihon, 2011).

Hasil analisa kualitatif adalah analisis mengenai data yang digunakan untuk mengkaji ketepatan penggunaan obat berdasarkan standar penggunaan obat yang telah ditetapkan untuk melihat interaksi obat antihipertensi dengan membandingkan data yang diperoleh terhadap standar yang telah ditetapkan untuk menilai ketepatan penggunaan obat antihipertensi golongan ARB, untuk indikasi dan dosis sudah tepat sesuai dengan standar *American Hospital Formulary Service* dan *Drug Information Handbook*.

**Tabel 7.** Potensi Interaksi Obat ARB dengan Obat Hipertensi lain

Kombinasi	Jumlah	Persentase	Jenis Interaksi	Signifikasi
ARB + Bisoprolol	23	52.3	Farmakodinamik sinergis	Signifikan
ARB + Furosemid	11	25	Farmakokinetika	Signifikan

ARB + Spironolakton	2	4.5	Farmakokinetika	Signifikan
ARB + Hidroklortiazid	8	18.2	Farmakokinetika	Signifikan
Total potensi interaksi obat	44	100		

Kombinasi ARB dengan Bisoprolol keduanya meningkatkan serum kalium dalam darah berpotensi terjadi interaksi. Pemantauan dilakukan dengan pemeriksaan kadar Kalium. Kombinasi ARB dengan Furosemid, dimana ARB dapat meningkatkan kadar Kalium sedangkan Furosemid menurunkan kadar Kalium, efek interaksi belum jelas tapi kemungkinan interaksi dapat terjadi perlu dilakukan pemantauan.

Kombinasi ARB dengan Hidroklortiazid dimana ARB meningkatkan kadar Kalium sedangkan Hidroklortiazid menurunkan kadar Kalium. Kombinasi ARB dengan Spironolakton, kedua obat tersebut dapat meningkatkan kadar kalium dalam darah berpotensi terjadi interaksi yang membahayakan. Hati-hati dalam penggunaan dilakukan pemantauan ketat (Baxter, 2012).

**Tabel 8.** Potensi Interaksi Obat ARB dengan Obat Tambahan lain

ARB + Terapi tambahan	Jumlah	Persentase	Interaksi	Signifikasi
Asam Salisilat	3	21.4	farmakokinetika	Signifikan
Natrium diklofenak	1	7.1	Farmakodinamik Antagonis	Signifikan
Suplemen kalium	6	42.9	farmakokinetika	Signifikan
Meloksikam	4	28.6	Farmakodinamika Antagonis	Signifikan
Total Jumlah	14	100		

ARB bila diberikan dengan suplemen Kalium berpotensi terjadinya hiperkalemia. ARB dengan asam salisilat terjadi interaksi dimana kombinasi keduanya dapat meningkatkan kadar kalium, dilakukan pemantauan hasil kalium dalam darah. Pemantauan kadar kalium dalam darah di perlukan untuk mencegah terjadinya hipokalemia atau hiperkalemia.

ARB dengan Meloksikam dan Natrium diklofenak yang merupakan golongan analgetik yang mempunyai mekanisme kerja menghambat sintesa dari prostaglandin di dalam jaringan tubuh. NSAID menurunkan efek dari obat ARB melalui farmakodinamika antagonis. Berpotensi terjadi interaksi yang berbahaya. Hati-hati dalam penggunaan dilakukan pemantauan. NSAID mengurangi sintesis prostaglandin vasodilatasi ginjal dan dengan demikian mempengaruhi hemostatis cairan dan dapat mengurangi efek dari obat anti hipertensi. Selain itu pemakaian NSAID dapat mengakibatkan kerusakan ginjal, terutama pada pasien lanjut usia (Baxter, 2012).

## KESIMPULAN

Berdasarkan tujuan untuk mengevaluasi penggunaan obat *Angiotensin Reseptor Bloker* sebagai terapi bagi pasien yang intoleransi ACE inhibitor di dapatkan hasil dasar pemilihan ARB seperti Candesartan, Irbesartan, Telmisartan, Valsartan diberikan pada pasien yang intoleransi ACE inhibitor dengan respon batuk sebanyak 50%, karena dalam pengobatan dan pemantauan tekanan darah pasien tidak stabil sesuai target yang diharapkan sebanyak 31.1% dan 18.9% pasien diindikasikan adanya gangguan terhadap ginjal dengan kadar Ureum Kreatinin yang tinggi juga adanya protein urea dan mikro albuminaria dalam urin penderita.

## DAFTAR PUSTAKA

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. ***The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and***

Anggriani: Evaluasi Penggunaan Obat Hipertensi Golongan Angiotensin Reseptor Bloker Pada Pasien Yang Intoleransi Ace Inhibitor

**Treatment of High Blood Pressure:** the JNC 7 report.

Harvey, R.A & Champe, P.C. **Farmakologi Ulasan Bergambar.** Penerbit EGC.

Lacy, C.F, L. L. Amstrong, M.P.Goldman, and L. L. Lance,2010-2011, **Drug Information Handbook**, 19<sup>th</sup> ed.,Lexi-Comp, Ohio.

Mc. Evoy, G.K.,2011, **American Hospital Formulary Service**, American Society of Health System Pharmacist, Bethesda, (Ebook)

National Institute for Health and Clinical Excelance.**Hypertension Management ofhypertension in adults in primary care.** London: NICE.

Nihon R, 2011; 69(11):2059-63 (ISSN: 0047-1852) **Indication and advantage of combination therapy with angiotensin li reseptor blocker (ARB) and calcium channel antagonist (CCB).**

Pharmaceutical Care untuk penyakit hipertensi : Depkes RI 2006.

Rahnawan, A (2009). Makalah kesehatan tentang **Peranan Angiotensin Reseptor Bloker.**

Wells, B.G., Dipiro, J.T.,et. Al.(2008). **Pharmacoterapy Handbooks Seventh edition.** Mc Graw-Hill Medical.

Baxter, Karen, (2012) , **Stockley's Drug Interaction Eight Edition**, Pharmaceutical Press, London.