

**STUDI INTERAKSI OBAT-OBAT JANTUNG YANG DILAKUKAN  
TERHADAP ORANG SEHAT: TINJAUAN SISTEMATIS**

***CARDIAC DRUG-DRUG INTERACTION STUDIES CONDUCTED ON HEALTHY  
PEOPLE: A SYSTEMATIC REVIEW***

**Yunita Sumartin<sup>1\*</sup>, Elin Yulinah Sukandar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani,  
Cimahi, Indonesia

\*Corresponding author email: [yunitasumartin22@gmail.com](mailto:yunitasumartin22@gmail.com)

**Abstrak**

Pasien dengan penyakit kardiovaskular memiliki prevalensi interaksi obat yang lebih tinggi dibandingkan kelompok pasien lain karena jumlah dan penggunaan obat yang kompleks. Interaksi obat merupakan perubahan efek kerja dari suatu obat karena adanya obat lain ketika diberikan bersamaan. Jenis interaksi obat terdiri dari interaksi farmakokinetik, farmakodinamik, dan farmasetik. Studi ini berupa tinjauan sistematis yang bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi obat yang berkaitan dengan obat-obat jantung. Proses penelusuran artikel dilakukan pada database *PubMed* dan *ScienceDirect* untuk mengidentifikasi semua artikel mengenai studi interaksi obat-obat jantung. Penelusuran artikel dibatasi pada tahun 2013 hingga 2023. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran artikel sebagai berikut: *drug-drug interactions, cardiac patient, cardiac drug, cardiovascular drug, pharmacokinetics interaction, pharmacodynamic interaction* dikombinasikan dengan *boolean operator* yaitu 'AND'. Studi artikel yang telah memenuhi syarat, dimasukkan ke dalam penelitian untuk ditinjau. Jumlah keseluruhan artikel yang telah teridentifikasi dari database yang digunakan yaitu sebanyak 805 artikel; 7 artikel duplikasi dikeluarkan; 82 artikel tersedia teks lengkap; namun hanya 20 artikel sesuai dengan inklusi yang dilakukan *review*. Dari 20 artikel, 18 publikasi mengidentifikasi interaksi obat secara farmakokinetik, sedangkan interaksi secara farmakodinamik dilaporkan dalam 2 publikasi. Interaksi farmakokinetik banyak terjadi pada golongan obat *Angiotensin II Receptor Bloker (ARB)*. Selain itu terjadi pada golongan obat *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI)*, *calcium channel blocker*, penghambat reseptor mineralokortikoid nonsteroid selektif, diuretik, *β-blocker*, antikoagulan, dan antiplatelet. Interaksi farmakodinamik terjadi pada golongan obat *calcium channel blocker* dan *β-blocker*. Untuk menghindari terjadinya interaksi obat, perlu pengetahuan mengenai mekanisme terjadinya interaksi obat dan efeknya terhadap pengobatan.

**Kata kunci** : Farmakodinamik, farmakokinetik, interaksi obat, kardiovaskular.

**Abstract**

*Patients with cardiovascular diseases have a higher prevalence of drug interactions than other patient groups due to the number and complex use of drugs. Drug interactions are changes in the effect of a drug due to the presence of another drug when administered together. Types of drug interactions consist of pharmacokinetic, pharmacodynamic, and*

*pharmaceutical interactions. This study is a systematic review that aims to identify drug interactions related to cardiac drugs. The article search process was conducted on PubMed and ScienceDirect databases to identify all articles on cardiac drug-drug interaction studies. Article searches were limited to the years 2013 to 2023. The keywords used in the article search were as follows: drug-drug interactions, cardiac patient, cardiac drug, cardiovascular drug, pharmacokinetics interaction, pharmacodynamic interaction combined with the boolean operator "AND". Eligible study articles were included in the study for review. A total of 805 articles were identified from the database used; 7 duplicate articles were excluded; 82 articles were available in full text; however, only 20 articles that met the inclusion criteria were reviewed. Of the 20 articles, 18 publications identified pharmacokinetic drug interactions, while pharmacodynamic interactions were reported in 2 publications. Pharmacokinetic interactions mostly occurred in the Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) drug class. In addition, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI), calcium channel blockers, selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor blockers, diuretics,  $\beta$ -blockers, anticoagulants, and antiplatelets were also reported. Pharmacodynamic interactions occur with calcium channel blockers and  $\beta$ -blockers. To avoid drug interactions, it is necessary to know the mechanism of drug interactions and their effects on treatment.*

**Keywords:** *Pharmacodynamics, pharmacokinetics, drug Interactions, cardiovascular.*

## PENDAHULUAN

Pada tahun 2015, 17,7 juta orang meninggal di seluruh dunia, yang merupakan 31 % dari semua kematian; 7,4 juta di antaranya adalah penyakit jantung koroner dan 6,7 juta lainnya adalah stroke (Gundlach *et al.* 2021). Pasien dengan penyakit kardiovaskular memiliki prevalensi interaksi obat yang lebih tinggi dibandingkan kelompok pasien lain karena jumlah dan penggunaan obat yang kompleks (Jeddi *et al.* 2022).

Interaksi obat merupakan perubahan efek kerja dari suatu obat karena adanya obat lain ketika diberikan bersamaan sehingga dapat terjadi efek sinergis atau aditif, antagonis dan idiosinkratik. Jenis interaksi obat terdiri dari interaksi farmakokinetik, farmakodinamik, dan farmasetik. Interaksi farmakokinetik dihasilkan dari perubahan penghantaran obat ke tempat

kerja dan mungkin terjadi pada tingkat absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat. Sedangkan interaksi farmakodinamik dihasilkan dari perubahan efek farmakologis pada tempat kerja. Interaksi farmasetik terjadi ketika obat-obatan yang tidak kompatibel bercampur di luar tubuh (Assefa *et al.* 2020).

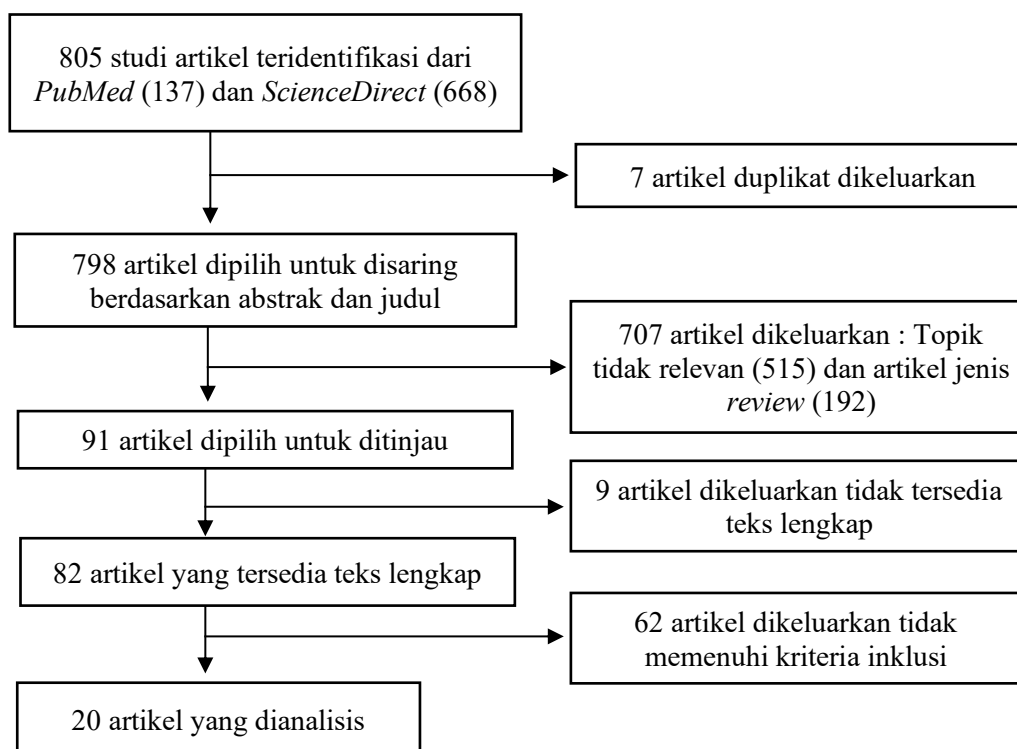
Penelitian yang dilakukan (Al-Jabi *et al.* 2021) menunjukkan potensi interaksi obat yang paling sering terjadi adalah aspirin dan furosemid (37%) selanjutnya dengan golongan *angiotensin converting-enzyme inhibitor* dan aspirin (33%). Penelitian lain yang dilakukan oleh (Sharma *et al.* 2014) menunjukkan bahwa obat-obat yang paling sering terlibat interaksi adalah atorvastatin, enalapril, digoxin, furosemide, clopidogrel and warfarin. Hasil penelitian (Jeddi *et al.* 2022) menyebutkan penggunaan aspirin

dengan heparin (14,3%) dan heparin dengan clopidogrel (11,7%) merupakan interaksi obat yang paling sering didokumentasikan.

Kejadian interaksi obat dapat diprediksi sebelumnya dengan mengetahui efek farmakodinamik dan mekanisme farmakokinetika dari obat-obat tersebut. Pengetahuan mengenai interaksi obat dapat mencegah efek merugikan dari interaksi obat yang terjadi, mencegah morbiditas dan mortalitas, serta meningkatkan keamanan dari pasien (Prastiya and Maulani 2022). Studi ini berupa tinjauan sistematis yang bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi obat yang berkaitan dengan obat-obat jantung

## METODE PENELITIAN

Proses penelusuran artikel dilakukan pada database *PubMed* dan *ScienceDirect* untuk mengidentifikasi semua artikel mengenai studi interaksi obat-obat jantung. Penelusuran artikel dibatasi pada tahun 2013 hingga 2023 agar mendapatkan artikel yang relevan. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran artikel sebagai berikut : *drug-drug interactions, cardiac patient, cardiac drug, cardiovascular drug, pharmacokinetics interaction, pharmacodynamic interaction* dikombinasikan dengan *boolean operator* yaitu "AND".



**Gambar 1.** Diagram prisma.

Kriteria inklusi pada *review* ini yaitu: artikel ditulis dalam bahasa Inggris, berbagai jenis desain penelitian termasuk studi intervensi, studi observasional dan *Randomised controlled trials* (RCT) yang menilai interaksi obat-obat jantung pada pasien sehat. Sedangkan kriteria eksklusi pada *review* ini yaitu : Penelitian berjenis tinjauan sistematis dan meta-analisis, penelitian yang tidak tersedia teks lengkapnya (baik dalam bentuk abstrak atau prosiding), penelitian yang diuji dengan menggunakan hewan percobaan, penelitian dengan jenis interaksi yang tidak lengkap.

Artikel duplikat yang ditemukan dikeluarkan kemudian secara independen dilakukan skrining dan penyaringan studi artikel. Studi artikel yang telah memenuhi syarat, dimasukkan ke dalam penelitian untuk ditinjau. Data lalu diekstraksi meliputi : penulis pertama, tahun publikasi, desain penelitian, obat yang diberikan bersama, jenis interaksi, temuan yang relevan untuk tinjauan sistematis ini. Proses penyaringan artikel untuk tinjauan ini disajikan pada Gambar 1.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah keseluruhan artikel yang telah teridentifikasi dari database yang digunakan yaitu sebanyak 805 artikel yang diperoleh dari *PubMed* (137 artikel) dan *ScienceDirect* (668 artikel). Dari 805 artikel, terdapat 7 artikel duplikasi yang dikeluarkan sehingga dihasilkan 798 artikel yang kemudian dilakukan skrining terhadap judul dan abstrak secara independen. Sebanyak 91 artikel yang sesuai berdasarkan judul dan

abstrak (515 artikel kategori *inrelevant* topik dan 192 artikel jenis *review*). Dari 91 artikel, sebanyak 9 artikel tidak tersedia teks lengkap dan 82 artikel tersedia teks lengkap. 62 artikel dikeluarkan dari pencarian disebabkan tidak sesuai dengan kriteria inklusi. Sebanyak 20 artikel diperoleh sesuai dengan inklusi yang dilakukan *review*. Keseluruhan artikel menggunakan sampel orang/sukarelawan sehat untuk menilai efek farmakokinetik dan farmakodinamik obat sehingga dapat diketahui data interaksi obatnya. 18 publikasi mengidentifikasi interaksi obat secara farmakokinetik, sedangkan interaksi secara farmakodinamik dilaporkan dalam 2 publikasi dapat dilihat pada tabel 1.

### **Interaksi Obat Golongan *Angiotensin receptor-nepriylisin inhibitor* (ARNI)**

Hasil penelitian Ayalasonmayajula et. al menunjukkan pemberian bersama furosemid dengan sacubitril/valsartan secara signifikan mengurangi paparan sistemik furosemide dan mengurangi volume urin rata-rata dalam waktu 4-8 jam serta natriuresis dalam waktu 24 jam setelah pemberian dosis. Furosemid adalah substrat pengangkut anion organik 3 (OAT3), dan baik sacubitril maupun valsartan telah terbukti menghambat OAT3 secara *in vitro*. Jika OAT3 dihambat, ekskresi ginjal yang lebih rendah kemungkinan terkait dengan paparan sistemik furosemide yang lebih tinggi. Akibatnya, penurunan ekskresi furosemide ginjal yang diamati kemungkinan besar disebabkan oleh paparan plasma yang lebih rendah karena penurunan penyerapan

furosemide setelah pemberian bersamaan dengan sacubitril/valsartan.

Pada penelitian Gan et. al, penggunaan bersama sacubitril/valsartan (LCZ696) dan omeprazole menurunkan  $C_{max}$  sacubitril serta  $C_{max}$  dan AUC valsartan, namun penurunan ini tidak dianggap relevan secara klinis karena sacubitril adalah prodrug yang tidak aktif dan farmakokinetik metabolit aktif LBQ657 (sacubitrilat) tidak dipengaruhi oleh omeprazol dan Valsartan memiliki jangkauan terapeutik yang luas dan variabilitas parameter farmakokinetik yang tinggi. Hal ini serupa pada penggunaan sacubitril/valsartan (LCZ696) bersama metformin atau levonorgestrel-etinylestradiol. Oleh karena itu, penggunaan bersama sacubitril/valsartan (LCZ696) dan omeprazole, atau metformin, atau levonorgestrel-etinylestradiol aman digunakan.

### **Interaksi Obat Golongan Angiotensin II Reseptor Blocker (ARB)**

Hasil penelitian Gundlach et al, Farmakokinetik amlodipin tidak dipengaruhi oleh penggunaan kombinasi dengan candesartan dan atorvastatin sedangkan terjadi penurunan  $C_{max}$  atorvastatin meskipun tidak secara signifikan.  $C_{max}$  dan AUC candesartan menurun secara signifikan ketika diberikan bersama dengan amlodipin dan atorvastatin. Hal ini dijelaskan bahwa candesartan dimetabolisme pada tingkat minimal oleh CYP2C9, meskipun pada dosis terapeutik, amlodipine belum digambarkan sebagai substrat, penginduksi, atau penghambat CYP2C9. Selain itu, candesartan adalah

substrat P-glikoprotein (P-gp), dan amlodipin telah dianggap sebagai penghambat lemah P-gp, Di sisi lain, atorvastatin dapat mengganggu metabolisme candesartan melalui P-gp. Secara keseluruhan, kombinasi candesartan, amlodipine, dan atorvastatin telah terbukti dapat ditoleransi dengan baik, dengan hanya sedikit interaksi farmakokinetik setelah pemberian dosis ganda.

Penelitian Moon, Jeon, Jang, et al. menunjukkan bahwa  $C_{max}$  dan AUC rosuvastatin meningkat ketika diberikan bersama dengan kombinasi dosis tetap telmisartan/amlodipin. Statin merupakan substrat yang diakui untuk poliprotein pengangkut anion organik 1B1/1B3 (OATP1B1/1B3) dan protein resistensi kanker payudara (BCRP), keduanya merupakan pengangkut serapan hepatic dan pengangkut ekskresi.

Karena telmisartan dan metabolitnya juga dibawa oleh OATP1B3, penyerapan rosuvastatin dapat terganggu ketika dikirim ke hati oleh OATP1B1 dan 1B3. Telmisartan dan metabolitnya juga dapat berkompetisi dengan BCRP, yang dapat menjelaskan peningkatan paparan rosuvastatin dalam plasma akibat penurunan eflux rosuvastatin ke dalam empedu. Amlodipin juga dapat mengurangi BCRP, yang dapat meningkatkan paparan rosuvastatin plasma. Namun efek telmisartan/amlodipine pada paparan sistemik rosuvastatin juga dapat dianggap tidak signifikan secara klinis. Diperlukan studi lebih lanjut yang menyelidiki interaksi farmakokinetik antara ARB, CCB, dan statin.

**Table 1.** Ringkasan beberapa hasil penulurusan pustaka terhadap identifikasi interaksi obat secara farmakokinetik dan farmakodinamik .

No	Nama Penulis dan Tahun	Obat yang diberikan secara bersama	Desain Studi	Sampel	Jenis Interaksi Obat	Temuan/ Hasil
1	Ayalasomayajula et al., 2018(Ayalasomayajula et al. 2018)	Sacubitril/ Valsartan- Furosemide	<i>Open-label, dua periode, single sequence, single centre study</i>	28 subjek sehat	Farmakokinetik	Penggunaan bersama sacubitril/valsartan menurunkan $C_{max}$ dan AUC furosemide secara signifikan. Ketika furosemide dikombinasi dengan sacubtril/valsartan kliren plasmanya meningkat, ekskresi urin turun 26% tetapi klirens ginjal tidak berubah. Kombinasi sacubitril/valsartan dan furosemide mengurangi volume urin rata-rata dalam waktu 4 jam dan 4-8 jam setelah pemberian dosis serta ekskresi natrium urin berkurang dalam waktu 4 jam dan 24 jam setelah pemberian dosis.
2	Gan et al., 2016(Gan et al. 2016)	Sacubitril/Valsartan (LCZ696)- Omeprazole  Sacubitril/Valsartan (LCZ696)- Metformin	<i>Open-label</i>	28 subjek sehat (LCZ696-omeprazole)  27 subjek sehat (LCZ696/-Metformin)	Farmakokinetik	Pemberian Bersama omeprazole dan LCZ696 tidak berpengaruh pada parameter farmakokinetik sacubitril tetapi menurunkan $C_{max}$ sacubitril serta $C_{max}$ dan AUC valsartan.  Pemberian bersama metformin dan LCZ696, menurunkan AUC dan $C_{max}$ metformin.

No	Nama Penulis dan Tahun	Obat yang diberikan secara bersama	Desain Studi	Sampel	Jenis Interaksi Obat	Temuan/ Hasil
		Sacubitril/Valsartan (LCZ696)- Levonorgestrel-ethinyl estradiol		24 subjek sehat (LCZ696-levonorgestrel-ethinyl estradiol)		Pemberian bersama LCZ696 dengan levonorgestrel-ethinyl estradiol tidak mempengaruhi AUC levonogestrel dan parameter farmakokinetik ethinylestradiol tetapi menurunkan C <sub>max</sub> levonorgestrel
3	Gundlach et al., 2021(Gundlach <i>et al.</i> 2021)	Candesartan-Amlodipin-Atorvastatin	<i>Open label, komparatif, multiple-dose, fixed-sequence steady-state trial</i>	18 subjek sehat	Farmakokinetik	Setelah pemberian bersama, C <sub>max</sub> dan AUC candesartan menurun, C <sub>max</sub> atorvastatin menurun namun tidak relevan secara klinis dan AUC atorvastatin tidak terpengaruh, C <sub>max</sub> amlodipin tidak terpengaruh tetapi AUC amlodipin menurun.
4	Moon, Jeon, Jang, et al., 2019(Moon, Jeon, Jang, <i>et al.</i> 2019)	Telmisartan/Amlodipin ( <i>fixed dose</i> ) - Rosuvastatin	<i>Open label, dua Kohort, multiple-dose, single-sequence crossover study</i>	41 subjek pria sehat (Kohort 1) 20 subjek pria sehat (Kohort 2)	Farmakokinetik	Rosuvastatin tidak mempengaruhi parameter farmakokinetik kombinasi dosis tetap telmisartan/amlodipin, sedangkan C <sub>max</sub> dan AUC rosuvastatin meningkat ketika diberikan bersama dengan telmisartan/amlodipin.
5	Seong et al., 2019(Seong <i>et al.</i> 2019)	Amlodipine/Valsartan ( <i>fixed dose</i> )- Rosuvastatin	<i>Open-label, multiple-dose, 2 periode, fixed-</i>	57 subjek sukarelawan pria sehat	Farmakokinetik	Tidak ada perubahan yang signifikan pada paparan amlodipin ketika diberikan bersama dengan valsartan dan rosuvastatin.

No	Nama Penulis dan Tahun	Obat yang diberikan secara bersama	Desain Studi	Sampel	Jenis Interaksi Obat	Temuan/ Hasil
			<i>sequence study</i>			$C_{max}$ dan AUC valsartan sedikit menurun ketika diberikan bersama dengan amlodipin dan rosuvastatin. Tidak ada perubahan yang signifikan pada paparan rosuvastatin ketika diberikan bersama dengan amlodipin dan valsartan.
6	Wen et al., 2019(Wen et al. 2019)	Telmisartan-Metformin	Crossover acak dengan 2 fase	16 subjek pria sehat	Farmakokinetik	$C_{max}$ dan AUC metformin menurun secara signifikan ketika diberikan bersama dengan telmisartan, namun tidak mengubah $T_{max}$ dan $t_{1/2}$ . Hanya pada 0,5 jam setelah tes toleransi glukosa oral, pengobatan dengan telmisartan meningkatkan konsentrasi glukosa dan insulin plasma secara signifikan. Namun, untuk seluruh konsentrasi uji selama 180 menit, AUC glukosa dan insulin tidak berubah.
7	Lee et al., 2014(Lee et al. 2014)	Cilnidipine-Valsartan	<i>Randomized, open-label, single-center, single-dose, three-treatment,</i>	51 subjek pria sukarelawan sehat	Farmakodinamik	Tidak ada interaksi farmakokinetik pada kombinasi cilnidipine dan valsartan. Ketika pemberian bersama cilnidipine dan valsartan menyebabkan tekanan darah sistolik turun 2,9 kali lipat dan tekanan darah diastolik turun 2,1 kali lipat



No	Nama Penulis dan Tahun	Obat yang diberikan secara bersama	Desain Studi	Sampel	Jenis Interaksi Obat	Temuan/ Hasil
			<i>three-period, six-sequence crossover</i>			dibandingkan ketika cilnidipine digunakan sendiri.
8	Moon, Jeon, Yu, et al., 2019(Moon, Jeon, Yu, et al. 2019)	Telmisartan-Amlodipine-Hidroklorotiazid	<i>Randomized, open-label, 3-period, 6-sequence, 3-treatment, single-dose crossover</i>	27 subjek pria sehat	Farmakokinetik	Terapi kombinasi telmisartan, amlodipin, hidroklorotiazid tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap parameter farmakokinetik masing-masing obat.
9	Roh et al., 2014(Roh et al. 2014)	Olmesartan-Rosuvastatin	<i>Randomized, open-label, 3-period, cross-over, multiple-dose</i>	34 subjek pria sukarelawan sehat	Farmakokinetik	Paparan farmakokinetik rosuvastatin menurun secara signifikan ketika diberikan bersama dengan olmesartan. Sebaliknya tidak ada perbedaan signifikan pada paparan olmesartan ketika diberikan bersama dengan rosuvastatin
10	Son et al., 2016(Son et al. 2016)	Telmisartan-Rosuvastatin	<i>Randomized, Open-label, Two-period, Crossover, Multiple-dose</i>	48 subjek pria korea sukarelawan sehat	Farmakokinetik	Parameter farmakokinetik rosuvastatin meningkat ketika diberikan bersama dengan telmisartan. Parameter farmakokinetik telmisartan meningkat ketika diberikan bersama dengan rosuvastatin.

No	Nama Penulis dan Tahun	Obat yang diberikan secara bersama	Desain Studi	Sampel	Jenis Interaksi Obat	Temuan/ Hasil
11	Kirigaya et al., 2020(Kirigaya et al. 2020)	Esaxerenone-Amlodipin  Esaxerenone-Digoxin	<i>Three open-label, single-sequence, crossover studies</i>	Pria Jepang sehat : 24 subjek (Esaxerenone 2,5 mg-Amlodipin 10 mg)  20 subjek (Amlodipine 2,5 mg-Esaxerenone 5 mg)  20 subjek (Digoxin 0,25 mg-Esaxerenone 5 mg)	Farmakokinetik	Farmakokinetik esaxerenone tidak terpengaruh oleh amlodipin, sebaliknya pengaruh esaxerenone pada farmakokinetik amlodipin ada peningkatan 20% AUC amlodipin dianggap tidak signifikan secara klinis.  $C_{max}$ digoxin sedikit meningkat ketika diberikan bersama dengan esaxerenone.
12	Hunt et al., 2021(Hunt et al. 2021)	Verapamil-Omdasiklin	Fase I, <i>open-label</i> , 3 periode, <i>single-sequence</i>	12 subjek pria sehat	Farmakokinetik	Paparan farmakokinetik omdasiklin meningkat ketika diberikan bersama dengan verapamil.
13	Manitpisitkul et al., 2014(Manitpisitkul et al. 2014)	Topiramate-Diltiazem  Topiramate-Hidroklorotiazid	<i>Open-label</i>	28 subjek sehat (topiramate dan diltiazem)	Farmakokinetik	Hidroklorotiazid secara signifikan meningkatkan $C_{max}$ dan AUC topiramate, sedangkan diltiazem dan propranolol tidak berpengaruh pada farmakokinetik topiramate.

No	Nama Penulis dan Tahun	Obat yang diberikan secara bersama	Desain Studi	Sampel	Jenis Interaksi Obat	Temuan/ Hasil
		Topiramate-Propranolol		24 subjek sehat (Hidroklorotiazid dan topiramate)		
14	Tsai et al., 2020(Tsai et al. 2020)	Propranolol-Lasmiditan	Fase 1, <i>single-center, open-label, fixed-sequence</i>	62 subjek sehat (topiramate dan propranolol) 44 subjek pria dan wanita sehat	Farmakodinamik	Rata-rata detak jantung per jam menurun setelah pemberian bersama lasmiditan dengan adanya propranolol dan Rata-rata denyut nadi menurun setelah pemberian lasmiditan dengan adanya propranolol pada 1,5 jam pasca dosis. Rata-rata tekanan darah sistolik dan diastolik meningkat setelah pemberian lasmiditan dengan adanya propranolol. Sedikit atau tidak ada perubahan dalam paparan propranolol atau lasmiditan yang diamati setelah pemberian bersama lasmiditan dengan adanya propranolol
15	Frost et al., 2015(Frost et al. 2015)	Apixaban-Ketoconazole	<i>Open-label, non-randomized, single-</i>	18 subjek sehat	Farmakokinetik	Penggunaan bersama apixaban dengan ketoconazole menghasilkan peningkatan AUC apixaban 2 kali

No	Nama Penulis dan Tahun	Obat yang diberikan secara bersama	Desain Studi	Sampel	Jenis Interaksi Obat	Temuan/ Hasil
		Apixaban-Diltiazem	<i>sequence, crossover</i>			lipat dan peningkatan $C_{max}$ apixaban 1,6 kali lipat.
16	Yang et al., 2015(Yang <i>et al.</i> 2015)	Heparin-Palifermin	Studi 1 : <i>Open-label, 2-part parallel, randomized</i> Studi 2 : <i>Open-label parallel, randomized</i>	18 subjek sehat (studi 1), 44 subjek sehat (studi 2)	Farmakokinetik	Diltiazem menyebabkan peningkatan AUC apixaban 1,4 kali lipat dan $C_{max}$ apixaban 1,3 kali lipat. Pemberian bersama palifermin dengan heparin menghasilkan peningkatan konsentrasi serum palifermin. Peningkatan paparan palifermin selama pemberian bersama dengan heparin juga tidak berdampak nyata pada aktivitas farmakodinamik heparin atau efek antikoagulan heparin.
17	Delavenne et al., 2013(Delavenne <i>et al.</i> 2013)	Clopidogrel-Fluoxetin	<i>Randomized, crossover, open-label, two-treatment, two-period, two-sequence</i>	8 subjek pria sukarelawan sehat	Farmakokinetik	Penurunan konsentrasi plasma dan AUC clopidogrel ketika diberikan bersama dengan fluoxetin. Persentase agregasi platelet berkurang ketika clopidogrel diberikan dengan fluoxetin.
18	Hobl et al., 2014(Hobl <i>et al.</i> 2014)	Clopidogrel-Morfin	<i>Double-blind, block-randomized,</i>	24 subjek sehat	Farmakokinetik	Injeksi morfin menunda konsentrasi plasma maksimum clopidogrel dan

No	Nama Penulis dan Tahun	Obat yang diberikan secara bersama	Desain Studi	Sampel	Jenis Interaksi Obat	Temuan/ Hasil
			<i>placebo-controlled, cross-over</i>			mengurangi $C_{max}$ metabolit aktif clopidogrel. Pemberian morfin menunda waktu yang dibutuhkan untuk menghambat agregasi trombosit secara maksimal hingga dua kali lipat.
19	Hobl et al., 2016(Hobl et al. 2016)	Ticagrelor-Morfin	<i>Double-blind, block-randomized-placebo-controlled, crossover</i>	24 subjek sehat	Farmakokinetik	Injeksi morfin menunda konsentrasi plasma maksimum, mengurangi $C_{max}$ ticagrelor dan metabolit aktif ticagrelor. Pemberian bersama morfin tidak berpengaruh terhadap farmakodinamik ticagrelor, termasuk agregasi darah secara keseluruhan.
20	Teng et al., 2014(Teng et al. 2014)	Ticagrelor-Siklosporin	<i>Single-centre, open-label, randomized, three-treatment, three-period crossover</i>	26 subjek pria sukarelawan sehat	Farmakokinetik	Peningkatan AUC dan $C_{max}$ ticagrelor serta penurunan $C_{max}$ metabolit aktif ticagrelor ketika diberikan bersama siklosporin. Sedangkan ticagrelor tidak mempengaruhi farmakokinetik siklosporin.

Penelitian Seong et al. menunjukkan paparan farmakokinetik amlodipin dan rosuvastatin tidak berubah secara signifikan ketika penggunaan bersama amlodipin, valsartan dan rosuvastatin namun paparan farmakokinetik valsartan sedikit menurun. Hal ini dikaitkan dengan induksi transporter serapan hepatic atau transporter efflux hepatic yang dimiliki oleh valsartan dan rosuvastatin setelah pemberian bersama dosis ganda. Pemberian oral *multiple dose* dari rosuvastatin dan/atau amlodipin/valsartan secara umum dapat ditoleransi baik oleh subyek sehat dalam penelitian ini.

Penelitian Wen et al. menyatakan telmisartan memiliki efek yang signifikan terhadap farmakokinetik metformin, namun tidak berpengaruh terhadap efek penurunan glukosa. Telmisartan menurunkan kadar sistemik dan bioavailabilitas metformin, namun mekanismenya tidak diketahui.

Hasil penelitian Moon, Jeon, Yu, et al. yaitu terapi kombinasi telmisartan, amlodipin, HCT tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap parameter farmakokinetik masing-masing obat. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terapi kombinasi menggunakan telmisartan, amlodipine, dan hidroklorotiazid tidak memerlukan penyesuaian dosis dan dapat digunakan untuk menghasilkan efek antihipertensi yang lebih baik.

Penelitian Roh et al. menunjukkan paparan farmakokinetik rosuvastatin menurun secara signifikan ketika diberikan bersama dengan olmesartan, sebaliknya paparan

farmakokinetik olmesartan tidak berbeda secara signifikan ketika diberikan bersama dengan rosuvastatin. Namun, penurunan yang signifikan dalam paparan farmakokinetik rosuvastatin oleh pemberian dengan olmesartan tidak dianggap signifikan secara klinis. Oleh karena itu, terapi kombinasi rosuvastatin dan olmesartan aman dan efektif.

Berbeda dengan penelitian Son et al. kemungkinan bahwa rosuvastatin dan telmisartan saling dipengaruhi oleh interaksi farmakokinetik ketika 2 obat diberikan secara bersamaan. Paparan sistemik rosuvastatin dan telmisartan meningkat secara signifikan selama pemberian bersama, hal ini karena sifat farmakokinetik dari kedua obat tersebut, bahwa keduanya menggunakan protein transporter yang sama untuk penyerapan hati dan ekskresi empedu.

### **Interaksi Obat Golongan Penghambat Saluran Kalsium**

Berdasarkan penelitian Hunt et al. bahwa paparan farmakokinetik omadasiklin meningkat ketika diberikan bersama dengan verapamil. Diduga karena verapamil mempengaruhi penyerapan oral omadasiklin, tetapi hanya sedikit. Oleh karena itu, tidak diperlukan penyesuaian dosis ketika omadasiklin oral diberikan dengan verapamil.

Menurut penelitian Lee et al, pemberian bersama cilnidipine dan valsartan tidak menyebabkan interaksi obat farmakokinetik yang signifikan pada subjek pria sehat. Selain itu, ketika diberikan bersamaan, cilnidipine dan valsartan menurunkan tekanan darah secara aditif. Meskipun diberikan dalam

dosis yang relatif besar, kombinasi cilnidipine dan valsartan dapat ditoleransi dengan baik.

Hasil penelitian Manitpisitkul et al. adalah diltiazem tidak berpengaruh pada farmakokinetik topiramate. Namun, paparan sistemik diltiazem berkurang selama pengobatan dengan topiramate. Studi klinis telah menunjukkan bahwa topiramate adalah penginduksi CYP3A4 yang lemah. Topiramate mempengaruhi parameter farmakokinetik diltiazem mungkin terkait dengan peningkatan klirens metaboliknya melalui jalur CYP3A4. Pemberian bersama topiramate dengan diltiazem umumnya dapat ditoleransi dengan baik oleh subyek yang sehat.

#### **Interaksi Obat Golongan Penghambat Reseptor Mineralokortikoid Non Steroid Selektif**

Penelitian Kirigaya et al. menunjukkan farmakokinetik esaxerenone tidak terpengaruh oleh pemberian bersama amlodipin meskipun ada sedikit peningkatan pada AUC amlodipin.  $C_{max}$  digoxin sedikit meningkat ketika diberikan bersama esaxerenone, namun perubahan ini tidak dianggap relevan secara klinis. Sehingga tidak ada penyesuaian dosis yang signifikan diperlukan untuk amlodipin atau digoxin ketika diberikan bersama dengan esaxerenone.

#### **Interaksi Obat Golongan Diuretik**

Hasil penelitian Manitpisitkul et al. yaitu Hidroklorotiazid secara signifikan meningkatkan  $C_{max}$  dan AUC topiramate. Selama pemberian bersamaan dengan hidroklorotiazid,

klirens oral dan ginjal topiramate menurun sebesar 22–30% yang menyebabkan peningkatan  $C_{max}$  dan AUC topiramate sebesar 27–29%. Penurunan klirens ginjal menunjukkan bahwa interaksi farmakokinetika ini disebabkan oleh efek hidroklorotiazid pada eliminasi topiramate oleh ginjal sebagai akibat dari penurunan laju filtrasi atau peningkatan reabsorpsi ginjal.

#### **Interaksi Obat Golongan Beta Bloker**

Hasil penelitian Tsai et al. menunjukkan bahwa pemberian bersama lasmiditan dengan adanya propranolol menurunkan detak jantung dan denyut nadi dengan cepat setelah pemberian dosis sekaligus meningkatkan tekanan darah. Pemberian bersama secara umum dapat ditoleransi dengan baik dan tidak banyak mengubah paparan salah satu obat. Sedangkan hasil penelitian Manitpisitkul et al. adalah rata-rata parameter farmakokinetik propranolol dan metabolit propranolol tetap konsisten dengan dan tanpa pemberian bersama topiramate. Oleh karena itu, tidak diperlukan penyesuaian dosis pada topiramate atau propranolol saat kedua obat digunakan secara bersama.

#### **Interaksi Obat Golongan Antikoagulan**

Hasil penelitian Frost et al. menunjukkan peningkatan paparan farmakokinetik apixaban 2 kali lipat dan 1,4 kali lipat terpantau pada pemberian bersama dengan ketokonazol dan diltiazem. Pemberian bersama apixaban dengan modulator aktivitas CYP3A4 dan P-gp mempengaruhi farmakokinetik

apixaban dimana ketokonazol sebagai inhibitor CYP3A4 dan P-glikoprotein serta diltiazem sebagai inhibitor moderat CYP3A4 dan penghambat p-glikoprotein. Tingkat interaksinya tergantung pada potensi modulator. Oleh karena itu, diperlukan kehati-hatian dalam pemberian secara bersamaan, Keputusan untuk memberikan apixaban dengan adanya penghambat CYP3A4 dan P-gp harus didasarkan petunjuk dari label produk apixaban.

Pada penelitian oleh Yang et al. menunjukkan terjadi peningkatan konsentrasi serum palifermin saat diberikan bersama dengan heparin. namun, tidak berpengaruh terhadap efek farmakodinamik palifermin atau efek antikoagulan heparin. Akibatnya, tidak ada modifikasi dosis yang diperlukan ketika palifermin dikombinasikan dengan heparin.

### **Interaksi Obat Golongan Antiplatelet**

Pada penelitian Delavenne et al., pemberian clopidogrel dan fluoxetin secara bersamaan terjadi penurunan konsentrasi plasma dan AUC clopidogrel, persentase agregasi platelet berkurang ketika clopidogrel diberikan dengan fluoxetin. Sehingga kemungkinan terjadi interaksi antara clopidogrel dan fluoxetin. Oleh karena itu, pemantauan klinis tampaknya diperlukan.

Penelitian oleh Hobl et al. mengungkapkan Injeksi morfin dapat memperlambat penyerapan clopidogrel, menurunkan kadar plasma dari metabolit aktif clopidogrel, dan menghambat serta mengurangi efek dari clopidogrel ketika diberikan bersama maka pemberian

bersama morfin dan clopidogrel sebaiknya jika memungkinkan dihindari. Selain itu, Hobl et al. juga menilai interaksi morfin dan ticagrelor. Injeksi morfin mengurangi konsentrasi plasma maksimum dan metabolit aktif ticagrelor tetapi tidak berpengaruh terhadap farmakodinamik ticagrelor termasuk agregasi darah secara keseluruhan. Dengan demikian, ticagrelor dapat menjadi alternatif pilihan untuk menghindari interaksi morfin dan clopidogrel.

Penelitian yang dilakukan Teng et al. menghasilkan kombinasi siklosporin dengan ticagrelor meningkatkan farmakokinetik ticagrelor dan metabolitnya. Hal ini mungkin diduga akibat penghambatan P-glikoprotein yang dimediasi siklosporin. Perubahan farmakokinetik ticagrelor ketika diberikan bersama siklosporin kemungkinan tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis untuk ticagrelor, secara umum ticagrelor dan siklosporin ditoleransi dengan baik oleh subyek sehat.

Review ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai interaksi obat yang berkaitan dengan obat-obat jantung.

### **KESIMPULAN**

Tinjauan sistematis ini mengidentifikasi interaksi secara farmakokinetik atau farmakodinamik. Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa interaksi farmakokinetik banyak terjadi pada golongan obat Angiotensin II Reseptor Bloker (ARB). Selain itu terjadi pada golongan obat *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* (ARNI),



*calcium channel blocker*, penghambat reseptor mineralokortikoid nonsteroid selektif, diuretik,  $\beta$ -blocker, antikoagulan, dan antiplatelet. Interaksi farmakodinamik terjadi pada golongan obat *calcium channel blocker* dan  $\beta$ -blocker. Interaksi obat jantung dapat menurunkan atau meningkatkan efek obat lain. Untuk menghindari terjadinya interaksi obat, perlu pengetahuan mengenai mekanisme terjadinya interaksi obat dan efeknya terhadap pengobatan sehingga dapat dilakukan penanganan meliputi menghindari obat yang berinteraksi, penyesuaian dosis obat atau pemantauan efek obat yang muncul.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Al-Jabi, S.W., Aldabe, L., Alhaj-Asaad, L., Thaher, M., Zyoud, S.H., and Sweileh, W.M., 2021. Assessment of drug interactions and their associated factors among patients with cardiovascular diseases: a cross-sectional study from the occupied Palestinian territory. *Lancet (London, England)*, 398, S8.
- Assefa, Y.A., Kedir, A., and Kahaliw, W., 2020. Survey on Polypharmacy and Drug-Drug Interactions Among Elderly People with Cardiovascular Diseases at Yekatit 12 Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, Volume 9, 1–9.
- Ayalasomayajula, S., Schuehly, U., Pal, P., Chen, F., Zhou, W., Sunkara, G., and Langenickel, T.H., 2018. Effect of the angiotensin receptor–neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of furosemide. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84 (5), 926–936.
- Delavenne, X., Magnin, M., Basset, T., Piot, M., Mallouk, N., Ressenkoff, D., Garcin, A., Laporte, S., Garnier, P., and Mismetti, P., 2013. Investigation of drug-drug interactions between clopidogrel and fluoxetine. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 27 (6), 683–689.
- Frost, C.E., Byon, W., Song, Y., Wang, J., Schuster, A.E., Boyd, R.A., Zhang, D., Yu, Z., Dias, C., Shenker, A., and Lacreata, F., 2015. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79 (5), 838–846.
- Gan, L., Jiang, X., Mendonza, A., Swan, T., Reynolds, C., Nguyen, J., Pal, P., Neelakantham, S., Dahlke, M., Langenickel, T., Rajman, I., Akahori, M., Zhou, W., Rebello, S., and Sunkara, G., 2016. Pharmacokinetic drug-drug interaction assessment of LCZ696 (an angiotensin receptor neprilysin inhibitor) with omeprazole, metformin or levonorgestrel-ethinyl estradiol in healthy subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 5 (1), 27–39.
- Gundlach, K., Wolf, K., Salem, I., Randerath, O., and Seiler, D., 2021. Safety of Candesartan, Amlodipine,

- and Atorvastatin in Combination: Interaction Study in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 10 (2), 190–197.
- Hobl, E.L., Reiter, B., Schoergenhofer, C., Schwameis, M., Derhaschnig, U., Kubica, J., Stimpfl, T., and Jilma, B., 2016. Morphine decreases ticagrelor concentrations but not its antiplatelet effects: A randomized trial in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Investigation*, 46 (1), 7–14.
- Hobl, E.L., Stimpfl, T., Ebner, J., Schoergenhofer, C., Derhaschnig, U., Sunder-Plassmann, R., Jilma-Stohlawetz, P., Mannhalter, C., Posch, M., and Jilma, B., 2014. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 63 (7), 630–635.
- Hunt, T.L., Tzanis, E., Bai, S., Manley, A., Chitra, S., and McGovern, P.C., 2021. The Effect of Verapamil, a P-gp Inhibitor, on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Omadacycline in Healthy Adults: A Phase I, Open-Label, Single-Sequence Study. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 46 (1), 85–92.
- Jeddi, F.R., Nabovati, E., Peykani, F., Anvari, S., and Toolaroud, P.B., 2022. Potential Drug-Drug Interactions in a Cardiac Center: Development of Simple Software for Pattern Identification. *Journal of Tehran University Heart Center*, 17 (4), 215–222.
- Kirigaya, Y., Shiramoto, M., Ishizuka, T., Uchimaru, H., Irie, S., Kato, M., Shimizu, T., Nakatsu, T., Nishikawa, Y., and Ishizuka, H., 2020. Pharmacokinetic interactions of esaxerenone with amlodipine and digoxin in healthy Japanese subjects. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21 (1), 1–10.
- Lee, J., Lee, H., Jang, K., Lim, K.S., Shin, D., and Yu, K.S., 2014. Evaluation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between cilnidipine and valsartan, in healthy volunteers. *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 1781–1788.
- Manitpisitkul, P., Curtin, C.R., Shalayda, K., Wang, S.S., Ford, L., and Heald, D., 2014. Pharmacokinetic interactions between topiramate and diltiazem, hydrochlorothiazide, or propranolol. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 3 (5), 378–387.
- Moon, S.J., Jeon, J.Y., Jang, K., Yu, K.S., Lim, Y., and Kim, M.G., 2019. Pharmacokinetic interactions between telmisartan/ amlodipine and rosuvastatin after multiple oral administrations in healthy Korean male subjects. *Drug Design, Development and Therapy*, 13, 2533–2542.
- Moon, S.J., Jeon, J.Y., Yu, K.S., and Kim, M.G., 2019. Pharmacokinetic Interaction Among Telmisartan, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide After a Single

- Oral Administration in Healthy Male Subjects. *Clinical Therapeutics*, 41 (11), 2273–2282.
- Prastiya, U. and Maulani, D., 2022. Potensi Interaksi Obat Bisoprolol Pada Pasien BPJS Rawat Jalan di Poli Jantung Rumah Sakit Al-Huda Banyuwangi (Periode Januari-Maret 2022), 5 (No.2), 64–71.
- Roh, H., Son, H., Lee, D., Chang, H., Yun, C., and Park, K., 2014. Pharmacokinetic interaction between rosuvastatin and olmesartan: A randomized, open-label, 3-period, multiple-dose crossover study in healthy Korean male subjects. *Clinical Therapeutics*, 36 (8), 1159–1170.
- Seong, S.J., Ohk, B., Kang, W.Y., Gwon, M.R., Kim, B.K., Cho, S., Yang, D.H., Lee, H.W., and Yoon, Y.R., 2019. Pharmacokinetic Drug Interactions Between Amlodipine, Valsartan, and Rosuvastatin in Healthy Volunteers. *Advances in Therapy*, 36 (7), 1642–1656.
- Sharma, S., Chhetri, H.P., and Alam, K., 2014. A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. *Indian Journal of Pharmacology*, 46 (2), 152–156.
- Son, M., Guk, J., Kim, Y., Woo Chae, D., Heo, Y.A., Soh, D., and Park, K., 2016. Pharmacokinetic Interaction Between Rosuvastatin, Telmisartan, and Amlodipine in Healthy Male Korean Subjects: A Randomized, Open-label, Multiple-dose, 2-period Crossover Study. *Clinical Therapeutics*, 38 (8), 1845–1857.
- Teng, R., Kujacic, M., and Hsia, J., 2014. Pharmacokinetic interaction study of ticagrelor and cyclosporine in healthy volunteers. *Clinical Drug Investigation*, 34 (8), 529–536.
- Tsai, M., Case, M., Ardayfio, P., Hochstetler, H., and Wilbraham, D., 2020. Effects of Lasmiditan on Cardiovascular Parameters and Pharmacokinetics in Healthy Subjects Receiving Oral Doses of Propranolol. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 9 (5), 629–638.
- Wen, J., Zeng, M., Liu, Z., Zhou, H., Xu, H., Huang, M., and Zhang, W., 2019. The influence of telmisartan on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of Pharmacological Sciences*, 139 (1), 37–41.
- Yang, B.B., Gillespie, B., Smith, B., Smith, W., Lissmats, A., Rudebeck, M., Kullenberg, T., and Olsson, B., 2015. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between palifermin and heparin. *Journal of Clinical Pharmacology*, 55 (10), 1109–1118.