

# INTERAKSI OBAT DAN BEBERAPA IMPLIKASINYA

Retno Gitawati

## Abstract

*Drug-drug interactions can initiate undesirable or adverse effects. This could have a clinical implication and could also become serious health problems. Since a large number of drugs are introduced and marketed every year, new interactions between concomitant medications might possibly increase. The safety profile of drugs including the impacts of drug-drug interactions can be provided from pharmacoepidemiology and pharmacovigilance data.*

*There are some mechanisms of drug-drug interactions, i.e. pharmaceuticals interaction, pharmacokinetics and pharmacodynamics interactions. However, only pharmacodynamic interaction can be predicted and the effect usually applies equally to any drugs in the same class therapy. On the other hand, pharmacokinetic interactions cannot be predicted or extrapolated to any drugs in the same class therapy because of differences in their pharmacokinetics profiles. Information on how is the mechanism of drug-drug interaction is needed, so the possible adverse effect due to drug-drug interactions can be anticipated.*

*Keywords: drug-drug interaction, adverse effect, pharmacokinetics, pharmacodynamics*

## Pendahuluan.

Interaksi obat terjadi jika efek suatu obat (*index drug*) berubah akibat adanya obat lain (*precipitant drug*), makanan, atau minuman. Interaksi obat dapat menghasilkan efek yang memang dikehendaki (*Desirable Drug Interaction*), atau efek yang tidak dikehendaki (*Undesirable/Adverse Drug Interactions = ADIs*) yang lazimnya menyebabkan efek samping obat dan/atau toksisitas karena meningkatnya kadar obat di dalam plasma, atau sebaliknya menurunnya kadar obat dalam plasma yang menyebabkan hasil terapi menjadi tidak optimal. Sejumlah besar obat baru yang dilepas di pasaran setiap tahunnya menyebabkan munculnya interaksi baru antar obat akan semakin sering terjadi.<sup>1</sup>

Beberapa laporan studi menyebutkan proporsi interaksi obat dengan obat lain (antar obat) berkisar antara 2,2% sampai 30% terjadi pada pasien rawat-inap dan 9,2% sampai 70,3% terjadi pada pasien-pasien rawat jalan, walaupun kadang-kadang evaluasi interaksi obat tersebut memasukkan pula interaksi secara teoretik selain interaksi obat sesungguhnya yang ditemukan dan terdokumentasi.<sup>2</sup> Di Amerika Serikat, insidens interaksi obat yang mengakibatkan reaksi efek samping sebanyak 7,3% terjadi di rumah sakit, lebih dari 88% terjadi pada pasien geriatrik di

rumah sakit, lebih dari 77% terjadi pada pasien HIV yang diobati dengan obat-obat penghambat protease.<sup>3,5</sup> Sedangkan di Indonesia, data yang pasti mengenai insidens interaksi obat masih belum terdokumentasi antara lain juga karena belum banyak studi epidemiologi dilakukan di Indonesia untuk hal tersebut.

Sebagian besar informasi diperoleh dari laporan-laporan kasus terpisah, uji-uji klinik, dan/atau studi-studi farmakokinetik pada subyek sehat dan usia muda yang tidak sedang menggunakan obat-obat lainnya, sehingga untuk menetapkan risiko efek samping akibat suatu interaksi obat pada seorang pasien tertentu seringkali tidak dapat secara langsung. Profil keamanan suatu obat seringkali baru didapatkan setelah obat tersebut sudah digunakan cukup lama dan secara luas di masyarakat, termasuk oleh populasi pasien yang sebelumnya tidak terwakili dalam uji klinik obat tersebut. Konsekuensinya, diperlukan beberapa bulan atau bahkan tahun sebelum diperoleh data yang memadai tentang masalah efek samping akibat interaksi obat. Namun, studi *pharmacovigilance* dan *post marketing surveillance* yang antara lain di kelola oleh industri farmasi diharapkan berperan cukup besar guna mendapatkan data interaksi dan efek

\* Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Badan Litbangkes

---

samping obat, terutama untuk obat-obat baru yang semakin banyak muncul dan beredar di pasaran.

Informasi mengenai seberapa sering seseorang mengalami risiko efek samping karena interaksi obat, dan seberapa jauh risiko efek samping dapat dikurangi diperlukan jika akan mengganti obat yang berinteraksi dengan obat alternatif. Dengan mengetahui bagaimana mekanisme interaksi antar obat, dapat diperkirakan kemungkinan efek samping yang akan terjadi dan melakukan antisipasi. Makalah ini bermaksud menguraikan beberapa mekanisme interaksi antar obat dan implikasi klinik akibat efek samping yang terjadi karena interaksi tersebut.

### **Mekanisme terjadinya interaksi-obat**

Mekanisme interaksi obat dapat melalui beberapa cara, yakni 1) interaksi secara farmasetik (inkompatibilitas); 2) interaksi secara farmakokinetik dan 3) interaksi secara farmakodinamik.

#### **(1) Interaksi farmasetik:**

Interaksi farmasetik atau disebut juga inkompatibilitas farmasetik bersifat langsung dan dapat secara fisik atau kimiawi, misalnya terjadinya presipitasi, perubahan warna, tidak terdeteksi (*invisible*), yang selanjutnya menyebabkan obat menjadi tidak aktif. Contoh: interaksi karbenisilin dengan gentamisin terjadi inaktivasi; fenitoin dengan larutan dextrosa 5% terjadi presipitasi; amfoterisin B dengan larutan NaCl fisiologik, terjadi presipitasi.

#### **(2) Interaksi farmakokinetik:**

Interaksi dalam proses farmakokinetik, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dapat meningkatkan ataupun menurunkan kadar plasma obat.<sup>6</sup> Interaksi obat secara farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat diekstrapolasikan (tidak berlaku) untuk obat lainnya meskipun masih dalam satu kelas terapi, disebabkan karena adanya perbedaan sifat fisikokimia, yang menghasilkan sifat farmakokinetik yang berbeda. Contohnya, interaksi farmakokinetik oleh simetidin tidak dimiliki oleh H<sub>2</sub>-bloker lainnya; interaksi oleh terfenadin, aztemizole tidak dimiliki oleh antihistamin non-sedatif lainnya.

#### **Interaksi yang terjadi pada proses absorpsi gastrointestinal**

Mekanisme interaksi yang melibatkan absorpsi gastrointestinal dapat terjadi melalui beberapa cara: (1) secara langsung, sebelum absorpsi; (2) terjadi perubahan pH cairan gastrointestinal; (3) penghambatan transport aktif gastrointestinal; (4) adanya perubahan flora usus dan (5) efek makanan.

Interaksi yang terjadi secara langsung sebelum obat diabsorpsi contohnya adalah interaksi antibiotika (tetrasiklin, fluorokuinolon) dengan besi (Fe) dan antasida yang mengandung Al, Ca, Mg, terbentuk senyawa *chelate* yang tidak larut sehingga obat antibiotika tidak diabsorpsi. Obat-obat seperti digoksin, siklosporin, asam valproat menjadi inaktif jika diberikan bersama adsorben (kaolin, *charcoal*) atau *anionic exchange resins* (kolestiramin, kolestipol).

Terjadinya perubahan pH cairan gastrointestinal, misalnya peningkatan pH karena adanya antasida, penghambat-H<sub>2</sub>, ataupun penghambat pompa-proton akan menurunkan absorpsi basa-basa lemah (misal, ketokonazol, itraconazol) dan akan meningkatkan absorpsi obat-obat asam lemah (misal, glibenklamid, glipizid, tolbutamid). Peningkatan pH cairan gastrointestinal akan menurunkan absorpsi antibiotika golongan selafosporin seperti sefuroksim aksetil dan sefpodoksim proksetil

Mekanisme interaksi melalui penghambatan transport aktif gastrointestinal, misalnya *grapefruit juice*, yakni suatu inhibitor protein transporter *uptake pump* di saluran cerna, akan menurunkan bioavailabilitas beta-bloker dan beberapa antihistamin (misalnya, fexofenadin) jika diberikan bersama-sama.<sup>7</sup> Pemberian digoksin bersama *inhibitor transporter efflux pump* P-glikoprotein (a.l. ketokonazol, amiodarone, quinidin) akan meningkatkan kadar plasma digoksin sebesar 60–80% dan menyebabkan intoksikasi (blokade jantung derajat-3), menurunkan ekskresinya lewat empedu, dan menurunkan sekresinya oleh sel-sel tubulus ginjal proksimal.<sup>8</sup>

Adanya perubahan flora usus, misalnya akibat penggunaan antibiotika berspektrum luas yang mensupresi flora usus dapat menyebabkan menurunnya konversi obat menjadi komponen aktif. Efek makanan terhadap absorpsi terlihat misalnya pada penurunan absorpsi penisilin, rifampisin, INH, atau peningkatan absorpsi HCT, fenitoin, nitrofurantoin, halofantrin, albendazol, mebendazol karena pengaruh adanya makanan. Makanan juga dapat menurunkan metabolisme

lintas pertama dari propranolol, metoprolol, dan hidralazine sehingga bioavailabilitas obat-obat tersebut meningkat, dan makanan berlemak meningkatkan absorpsi obat-obat yang sukar larut dalam air seperti griseovulvin dan danazol.<sup>6</sup>

#### *Interaksi yang terjadi pada proses distribusi.*

Mekanisme interaksi yang melibatkan proses distribusi terjadi karena pergeseran ikatan protein plasma. Interaksi obat yang melibatkan proses distribusi akan bermakna klinik jika: (1) obat indeks memiliki ikatan protein sebesar  $\geq 85\%$ , volume distribusi (Vd) obat  $\leq 0,15$  l/kg dan memiliki batas keamanan sempit; (2) obat presipitan berikatan dengan albumin pada tempat ikatan (*binding site*) yang sama dengan obat indeks, serta kadarnya cukup tinggi untuk menempati dan menjenuhkan *binding-site* nya [9]. Contohnya, fenilbutazon dapat menggeser warfarin (ikatan protein 99%; Vd = 0,14 l/kg) dan tolbutamid (ikatan protein 96%, Vd = 0,12 l/kg) sehingga kadar plasma warfarin dan tolbutamid bebas meningkat. Selain itu, fenilbutazon juga menghambat metabolisme warfarin dan tolbutamid.

#### *Interaksi yang terjadi pada proses metabolisme obat.*

Mekanisme interaksi dapat berupa (1) penghambatan (inhibisi) metabolisme, (2) induksi metabolisme, dan (3) perubahan aliran darah hepatic.<sup>9</sup>

Hambatan ataupun induksi enzim pada proses metabolisme obat terutama berlaku terhadap obat-obat atau zat-zat yang merupakan substrat enzim mikrosom hati sitokrom P450 (CYP).<sup>10</sup> Beberapa isoenzim CYP yang penting dalam metabolisme obat, antara lain: CYP2D6 yang dikenal juga sebagai debrisoquin hidrosilase dan merupakan isoenzim CYP pertama yang diketahui, aktivitasnya dihambat oleh obat-obat seperti kuinidin, paroxetine, terbinafine; CYP3A yang memetabolisme lebih dari 50% obat-obat yang banyak digunakan dan terdapat selain di hati juga di usus halus dan ginjal, antara lain dihambat oleh ketokonazol, itraconazol, eritromisin, klaritromisin, diltiazem, nefazodon; CYP1A2 merupakan enzim pemetabolis penting di hati untuk teofilin, kofein, klozapin dan R-warfarin, dihambat oleh obat-obat seperti siprofloksasin, fluvoksamin.<sup>11-16</sup> TABEL 1 menunjukkan contoh isoenzim CYP serta

beberapa contoh substrat, inhibitor dan induktornya.

Interaksi inhibitor CYP dengan substratnya akan menyebabkan peningkatan kadar plasma atau peningkatan bioavailabilitas sehingga memungkinkan aktivitas substrat meningkat sampai terjadinya efek samping yang tidak dikehendaki. Berikut ini adalah contoh-contoh interaksi yang melibatkan inhibitor CYP dengan substratnya:<sup>12</sup>

- (1) Interaksi terfenadin, astemizol, cisapride (substrat CYP3A4/5) dengan ketokonazol, itraconazol, eritromisin, atau klaritromisin (inhibitor poten CYP3A4/5) akan meningkatkan kadar substrat, yang menyebabkan toksisitas berupa perpanjangan interval QT yang berakibat terjadinya aritmia ventrikel (*torsades de pointes*) yang fatal (*cardiac infarct*).
- (2) Interaksi triazolam, midazolam (substrat) dengan ketokonazol, eritromisin (inhibitor) akan meningkatkan kadar substrat, meningkatkan bioavailabilitas (AUC) sebesar 12 kali, yang berakibat efek sedasi obat-obat sedative di atas meningkat dengan jelas.

Induktor atau zat yang menginduksi enzim pemetabolis (CYP) akan meningkatkan sistensis enzim tersebut. Interaksi induktor CYP dengan substratnya menyebabkan laju kecepatan metabolisme obat (substrat) meningkat sehingga kadarnya menurun dan efikasi obat akan menurun; atau sebaliknya, induksi CYP menyebabkan meningkatnya pembentukan metabolit yang bersifat reaktif sehingga memungkinkan timbulnya risiko toksik. Berikut adalah contoh-contoh interaksi yang melibatkan induktor CYP dengan substratnya:

- (1) Kontraseptik oral (hormon estradiol) dengan adanya induktor enzim seperti rifampisin, deksametason, menyebabkan kadar estradiol menurun sehingga efikasi kontraseptik oral menurun
- (2) Asetaminofen (parasetamol) yang merupakan substrat CYP2E1, dengan adanya induktor enzim seperti etanol, INH, fenobarbital yang diberikan secara terus menerus (kronik), menyebabkan peningkatan metabolisme asetaminofen menjadi metabolit reaktif sehingga meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksitas.
- (3) Teofilin (substrat CYP1A2) pada perokok (hidrokarbon polisiklik aromatik pada asap

sigaret adalah induktor CYP1A2), atau jika diberikan bersama karbamazepin (induktor), akan meningkatkan metabolisme teofilin sehingga diperlukan dosis teofilin lebih tinggi. Tetapi jika pemberian karbamazepin dihentikan sementara dosis teofilin tidak diubah, dapat terjadi intoksikasi teofilin yang berat.

#### *Interaksi yang terjadi pada proses ekskresi obat.*

Mekanisme interaksi obat dapat terjadi pada proses ekskresi melalui empedu dan pada sirkulasi enterohepatik, sekresi tubuli ginjal, dan karena terjadinya perubahan pH urin. Gangguan dalam ekskresi melalui empedu terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport yang sama, contohnya kuinidin menurunkan ekskresi empedu digoksin, probenesid menurunkan ekskresi empedu rifampisin. Obat-obat tersebut memiliki sistem transporter protein yang sama, yaitu P-glikoprotein.<sup>17</sup> Obat-obat yang menghambat P-glikoprotein di intestin akan meningkatkan bioavailabilitas substrat P-glikoprotein, sedangkan hambatan P-glikoprotein di ginjal dapat menurunkan ekskresi ginjal substrat. Contoh, itrakonazol, suatu inhibitor P-glikoprotein di ginjal, akan menurunkan klirens ginjal digoksin (substrat P-glikoprotein) jika diberikan bersama-sama, sehingga kadar plasma digoksin akan meningkat.<sup>18</sup>

Sirkulasi enterohepatik dapat diputus-kan atau diganggu dengan mengikat obat yang dibebaskan atau dengan mensupresi flora usus yang menghidrolisis konjugat obat, sehingga obat tidak dapat direabsorpsi. Contoh: kolestiramin,--suatu *binding agents*--, akan mengikat *parent drug* (misalnya warfarin, digoksin) sehingga reabsorpsinya terhambat dan klirens meningkat. Antibiotik berspektrum luas (misalnya rifampisin, neomisin) yang mensupresi flora usus dapat mengganggu sirkulasi enterohepatik metabolit konjugat obat (misalnya kontrasepsi oral/hormonal) sehingga konjugat tidak dapat dihidrolisis dan reabsorpsinya terhambat dan berakibat efek kontrasepsi menurun.

Penghambatan sekresi di tubuli ginjal terjadi akibat kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport yang sama, terutama sistem transport untuk obat bersifat asam dan metabolit yang juga bersifat asam. Contoh: fenilbutazon dan indometasin menghambat sekresi ke tubuli ginjal obat-obat diuretik tiazid dan

furosemid, sehingga efek diuretiknya menurun; salisilat menghambat sekresi probenesid ke tubuli ginjal sehingga efek probenesid sebagai urikosurik menurun.

Perubahan pH urin akibat interaksi obat akan menghasilkan perubahan klirens ginjal melalui perubahan jumlah reabsorpsi pasif di tubuli ginjal. Interaksi ini akan bermakna klinik jika: (1) fraksi obat yang diekskresi utuh oleh ginjal cukup besar ( $> 30\%$ ), dan (2) obat berupa basa lemah dengan pKa 7,5 - 10 atau asam lemah dengan pKa 3,0 - 7,5. Beberapa contoh antara lain: obat bersifat basa lemah (amfetamin, efedrin, fenfluramin, kuinidin) dengan obat yang mengasamkan urin ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) menyebabkan klirens ginjal obat-obat pertama meningkat sehingga efeknya menurun; obat-obat bersifat asam (salisilat, fenobarbital) dengan obat-obat yang membasakan urin seperti antasida (mengandung  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Al}(\text{OH})_3$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ), akan meningkatkan klirens obat-obat pertama, sehingga efeknya menurun.

#### *(3) Interaksi farmakodinamik:*

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik, atau antagonistik, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Interaksi farmakodinamik umumnya dapat diekstrapolasi-kan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, karena klasifikasi obat adalah berdasarkan efek farmakodinamiknya. Selain itu, umumnya kejadian interaksi farmakodinamik dapat diramalkan sehingga dapat dihindari sebelumnya jika diketahui mekanisme kerja obat.<sup>6, 19</sup>

Contoh interaksi obat pada reseptor yang bersifat antagonistik misalnya: interaksi antara  $\beta$ -bloker dengan agonis- $\beta_2$  pada penderita asma; interaksi antara penghambat reseptor dopamin (haloperidol, metoclo-pramid) dengan levodopa pada pasien parkinson. Beberapa contoh interaksi obat secara fisiologik serta dampaknya antara lain sebagai berikut: interaksi antara aminoglikosida dengan furosemid akan meningkatkan risiko ototoksik dan nefrotoksik dari aminoglikosida;  $\beta$ -bloker dengan verapamil menimbulkan gagal jantung, blok AV, dan bradikardi berat; benzodiazepin dengan etanol meningkatkan depresi susunan saraf pusat (SSP); kombinasi

---

---

obat-obat trombolitik, antikoagulan dan anti platelet menyebabkan perdarahan.

Penggunaan diuretik kuat (misal furosemid) yang menyebabkan perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit seperti hipokalemia, dapat meningkatkan toksisitas digitalis jika diberikan bersama-sama. Pemberian furosemid bersama relaksan otot (misal, d-tubokurarin) menyebabkan paralisis berkepanjangan. Sebaliknya, penggunaan diuretik hemat kalium (spironolakton, amilorid) bersama dengan penghambat ACE (kaptopril) menyebabkan hiperkalemia. Kombinasi anti hipertensi dengan obat-obat anti inflamasi non-steroid (NSAID) yang menyebabkan retensi garam dan air, terutama pada penggunaan jangka lama, dapat menurunkan efek antihipertensi.

#### **Implikasi klinis interaksi obat.**

Interaksi obat sering dianggap sebagai sumber terjadinya efek samping obat (*adverse drug reactions*), yakni jika metabolisme suatu obat indeks terganggu akibat adanya obat lain (*precipitant*) dan menyebabkan peningkatan kadar plasma obat indeks sehingga terjadi toksisitas. Selain itu interaksi antar obat dapat menurunkan efikasi obat. Interaksi obat demikian tergolong sebagai interaksi obat "yang tidak dikehendaki" atau *Adverse Drug Interactions* (ADIs). Meskipun demikian, beberapa interaksi obat tidak selalu harus dihindari karena tidak selamanya serius untuk mencederai pasien.

#### **Interaksi obat yang tidak dikehendaki (ADIs)**

Interaksi obat yang tidak dikehendaki (ADIs) mempunyai implikasi klinis jika: (1) obat indeks memiliki batas keamanan sempit; (2) mula kerja (*onset of action*) obat cepat, terjadi dalam waktu 24 jam; (3) dampak ADIs bersifat serius atau berpotensi fatal dan mengancam kehidupan; (4) indeks dan obat presipitan lazim digunakan dalam praktek klinik secara bersamaan dalam kombinasi.<sup>1,19</sup>

Banyak faktor berperan dalam terjadinya ADIs yang bermakna secara klinik, antara lain faktor usia, faktor penyakit, genetik, dan penggunaan obat-obat preskripsi bersama-sama beberapa obat-obat OTC sekaligus. Usia lanjut lebih rentan mengalami interaksi obat. Pada penderita diabetes melitus usia lanjut yang disertai menurunnya fungsi ginjal, pemberian penghambat ACE (misal: kaptopril) bersama diuretik hemat kalium (misal: spironolakton, amilorid, triamteren) menyebabkan terjadinya hiperkalemia

yang mengancam kehidupan. Beberapa penyakit seperti penyakit hati kronik dan kongesti hati menyebabkan penghambatan metabolisme obat-obat tertentu yang dimetabolisme di hati (misalnya simetidin) sehingga toksisitasnya dapat meningkat. Pemberian relaksans otot bersama aminoglikosida pada penderita miopati, hipokalemia, atau disfungsi ginjal, dapat menyebabkan efek relaksans otot meningkat dan kelemahan otot meningkat.

Polimorfisme adalah salah satu faktor genetik yang berperan dalam interaksi obat. Pemberian fenitoin bersama INH pada kelompok polimorfisme asetilator lambat dapat menyebabkan toksisitas fenitoin meningkat. Obat-obat OTC seperti antasida, NSAID dan rokok yang banyak digunakan secara luas dapat berinteraksi dengan banyak sekali obat-obat lain. Ringkasan beberapa interaksi obat yang berpotensi serius tergambar pada TABEL 2.<sup>1</sup>

#### **Interaksi obat yang dikehendaki**

Adakalanya penambahan obat lain justru diperlukan untuk meningkatkan atau mempertahankan kadar plasma obat-obat tertentu sehingga diperoleh efek terapeutik yang diharapkan. Selain itu, penambahan obat lain diharapkan dapat mengantisipasi atau mengantagonis efek obat yang berlebihan. Penambahan obat lain dalam bentuk kombinasi (tetap ataupun tidak tetap) kadang-kadang disebut *pharmacoenhancement*, juga sengaja dilakukan untuk mencegah perkembangan resistensi, meningkatkan kepatuhan, dan menurunkan biaya terapi karena mengurangi regimen dosis obat yang harus diberikan.<sup>20-22</sup>

Tabel 1 adalah contoh-contoh interaksi antar obat yang diharapkan menghasilkan efek yang dikehendaki.

Kombinasi suatu anti aritmia yang memiliki waktu paruh singkat misalnya prokainamid, dengan simetidin dapat mengubah parameter farmakokinetik prokainamid. Simetidin akan memperpanjang waktu paruh prokainamid dan memperlambat eliminasinya. Dengan demikian frekuensi pemberian dosis prokainamid sebagai anti aritmia dapat dikurangi dari setiap 4-6 jam menjadi setiap 8 jam/hari, sehingga kepatuhan dapat ditingkatkan.<sup>20</sup>

Dalam regimen pengobatan HIV, diperlukan kombinasi obat-obat penghambat protease untuk terapi HIV dengan tujuan mengubah profil farmakokinetik obat-obat

tersebut. Misalnya, penghambat protease lopinavir jika diberikan tunggal menunjukkan bioavailabilitas rendah sehingga tidak dapat mencapai kadar plasma yang memadai sebagai antivirus. Dengan mengombinasikan lopinavir dengan ritonavir dosis rendah, maka bioavailabilitas lopinavir akan meningkat dan obat mampu menunjukkan efikasi sebagai antiviral. Ritonavir dosis rendah tidak memiliki efek antiviral namun cukup adekuat untuk

menghambat metabolisme lopinavir oleh CYP3A4 di usus dan hati.<sup>22</sup>

Kombinasi obat-obat anti malaria dengan mula kerja cepat tetapi waktu paruhnya singkat (misal, artemisinin) dengan obat anti malaria lain yang memiliki waktu paruh lebih panjang, akan meningkatkan efektivitas obat anti malaria tersebut dan mengurangi relaps. Kombinasi obat-obat anti tuberkulosis diharapkan akan memperlambat terjadinya resistensi.

**Tabel 1. Daftar Isozim CYP, substrat, inhibitor dan induktor CYP<sup>13</sup>**

Isoenzim CYP	SUBSTRAT	INHIBITOR	INDUKTOR	
CYP2D6	Amitriptilin	Amiodarone	Rifampisin	
	betabloker	celecoxib		
	debrisokuin	difenhidramin		
	fenasetin	flufenazin		
	haloperidol	halofantrin		
	kodein	klorpromazin		
	metoprolol	kuinidin		
	metoklopramid	metadon		
	prokainamid	ranitidin		
	propranolol	ritonavir		
	tramadol	simetidin		
	diazepam	Fluoksetin	Karbamazepin	
	flunitrazepam	indometazin	fenobarbital	
	CYP2C19	heksobarbital	ketokonazol	prednison
imipramin		omeprazol	rifampisin	
klomipramin		probenesid		
lansoprazol		ritonavir		
kontraseptik oral		simetidin		
astemizol		Ketokonazol	Dexametazon	
CYP3A4/5	asetaminofen	itrakonazol	etanol	
	cisapride	eritromisin	rifampisin	
	terfenadin	klaritromisin	INH	
	triazolam	<i>grapefruit juice</i>		
	midazolam	ritonavir		
	felodipin	diltiazem		
	karbamazepin			
	simva-/lovastatin			
	CYP 1A2	teofilin	siprofloksasin	rifampisin
		kofein	fluvoksamin	karbamazepin
klozapin			barbiturat	
warfarin			asap rokok	
			<i>charcoal grill-meat</i>	

Tabel 2. Ikhtisar Beberapa Interaksi Obat Serius<sup>1</sup>

Interaksi	Efek potensial	Waktu mula munculnya efek	Keterangan dan Rekomendasi
Warfarin <i>dengan</i> siprofloksasin, klaritromisin, eritromisin, metronidazol, atau ko-trimoksazol	Efek warfarin meningkat	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Pilih/ganti antibiotika alternative
Warfarin <i>dengan</i> asetaminofen	Perdarahan meningkat, INR meningkat	Setiap waktu	Sedapat mungkin guna-ka dosis asetaminofen terendah, monitor INR
Warfarin <i>dengan</i> asetosal	Perdarahan meningkat, INR meningkat	Setiap waktu	Batasi dosis asetosal 100mg/hari dan monitor INR
Warfarin <i>dengan</i> NSAID	Perdarahan meningkat, INR meningkat	Setiap waktu	Sedapat mungkin hindari penggunaan obat-obat tsb bersamaan. Jika diperlukan penggunaan bersama, gunakan inhibitor Cox-2 dan monitor INR
Fluorokuinolon <i>dengan</i> kation di/trivalen atau <i>sucralfate</i>	Absorpsi fluorokuinolon menurun	Setiap waktu	Beri jarak waktu pemberian 2 – 4 jam
Karbamazepin <i>dengan</i> simetidin, eritromisin, klaritromisin atau flukonazol	Kadar plasma karbamazepin meningkat	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Monitor kadar plasma karbamazepin
Fenobarbital <i>dengan</i> simetidin, eritromisin, klaritromisin atau flukonazol	Kadar plasma fenobarbital meningkat	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Kemaknaan secara klinis masih belum mapan. Monitor kadar plasma fenobarbital.
Fenitoin <i>dengan</i> rifampin	Kadar plasma fenitoin menurun	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Kemaknaan secara klinis masih belum mapan. Monitor kadar plasma fenitoin
Fenobarbital <i>dengan</i> rifampin	Kadar plasma fenobarbital menurun	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Monitor kadar plasma fenobarbital.
Karbamazepin <i>dengan</i> rifampin	Kadar plasma karbamazepin menurun	Umumnya dalam waktu 1 minggu	Kemaknaan secara klinis masih belum mapan. Monitor kadar plasma karbamazepin.
Lithium <i>dengan</i> NSAID atau diuretik	Kadar plasma litium meningkat	Setiap waktu	Turunkan dosis litium sampai 50% dan monitor kadar plasma litium.

**Tabel 2. Ikhtisar Beberapa Interaksi Obat Serius<sup>1,10</sup> (Lanjutan)**

Interaksi	Efek potensial	Waktu mula munculnya efek	Keterangan dan Rekomendasi
Pil kontraseptik oral <i>dengan</i> rifampin, antibiotic dan troglitazon	Keefektifan pil kontraseptik oral menurun	Setiap waktu	Sedapat mungkin hindari interaksi ini. Jika kontrasepsi oral diperlukan, gunakan kontraseptik oral dengan estrogen kadar tinggi (>35µg etinil estradiol), atau metoda kontrasepsi alternatif lain. Hindari !
Cisapride <i>dengan</i> eritromisin, klaritromisin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, indinavir atau ritonavir	Perpanjangan interval QT diikuti aritmia karena penghambatan metabolisme cisapride	Umumnya dalam waktu 1 minggu	
Cisapride <i>dengan</i> anti aritmia klas IA/III, antidepresan trisiklik atau fenotiazin	Perpanjangan interval QT diikuti aritmia	Setiap waktu	Hindari !
Sildenafil <i>dengan</i> nitrat-nitrat	Hipotensi berat (dramatik)	Segera setelah minum sildenafil	Kontraindikasi mutlak
Sildenafil <i>dengan</i> simetidin, eritromisin, itrakonazol atau ketokonazol	Kadar plasma sildenafil meningkat	Setiap waktu	Sildenafil diberikan dengan dosis 25 mg
Statin <i>dengan</i> niasin, gemfibrozil, eritromisin atau itrakonazol	Kemungkinan <i>rhabdomyolysis</i>	Setiap waktu	Jika mungkin hindari! Jika terapi kombinasi ini memang diperlukan, monitor pasien untuk toksisitas.
Lovasatin <i>dengan</i> warfarin	Efek warfarin meningkat	Setiap waktu	Monitor INR
SSRI <i>dengan</i> antidepresan trisiklik	Kadar antidepresan trisiklik meningkat	Setiap waktu	Monitor kelebihan antikolinergik dan berikan antidepresan trisiklik dengan dosis terendah



**Tabel 2. Ikhtisar Beberapa Interaksi Obat Serius<sup>1</sup> (Lanjutan)**

Interaksi	Efek potensial	Waktu mula munculnya efek	Keterangan dan Rekomendasi
SSRI <i>dengan</i> selegiline atau penghambat MAO nonselektif	Krisis hipertensi	Segera setelah pemberian	Hindari!
SSRI <i>dengan</i> tramadol	Potensi kejang meningkat, sindrom serotonin	Setiap waktu	Monitor pasien terhadap munculnya gejala-gejala sindrom serotonin
SSRI <i>dengan</i> St. John's Wort	Sindrom serotonin	Setiap waktu	Hindari!
SSRI <i>dengan</i> naratriptan, rizatriptan, sumatriptan atau zolmitriptan	Sindrom serotonin	Kemungkinan setelah pemberian dosis awal	Jika mungkin hindari!. Jika terapi kombinasi diperlukan, monitor pasien terhadap munculnya gejala-gejala sindrom serotonin

Keterangan:

INR = *International Normalized Ratio*;

NSAID = *nonsteroidal anti-inflammatory drug*;

SSRI = *selective serotonin reuptake inhibitor*.

Pemberian obat presipitan sebagai antagonis atau antidotum untuk mengkonter efek samping obat indeks adalah contoh lain dari interaksi antar obat yang dikehendaki. Misalnya, pemberian antikolinergik untuk mengatasi efek samping ekstrapiramidal dari obat-obat anti emetik dan anti psikotik; pemberian nalokson untuk mengatasi overdosis opium; pemberian atropin untuk intoksikasi antikolinesterase dsb.

### Kesimpulan dan Saran

Besarnya masalah interaksi obat, terutama yang dapat berakibat timbulnya efek samping (*adverse drug reaction*), dapat meningkat secara bermakna pada populasi masyarakat tertentu sejalan dengan bertambah banyaknya jumlah obat yang dikonsumsi secara bersamaan setiap hari. Populasi masyarakat yang berisiko tinggi terhadap terjadinya interaksi obat yang tidak dikehendaki adalah kelompok usia lanjut, pasien kritis dalam perawatan intensif, dan pasien yang sedang menjalani prosedur bedah rumit. Meskipun cukup banyak efek samping obat yang terdeteksi selama uji-uji klinik, namun untuk mengetahui profil keamanan suatu obat seringkali baru didapatkan setelah obat tersebut sudah digunakan cukup lama dan secara luas di masyarakat, termasuk oleh populasi pasien yang sebelumnya tidak terwakili dalam uji klinik obat tersebut. Diharapkan data tersebut dapat diperoleh dari laporan *pharmacovigilance* dan *post-marketing surveillance* yang

dilakukan secara periodik setelah obat dipasarkan dan digunakan secara luas di masyarakat.

Hanya interaksi secara farmakodinamik yang dapat diprediksi, dan umumnya efek berlaku untuk segolongan obat dari klas terapi yang sama (*class effect*), sedangkan interaksi farmakokinetik tidak dapat diramalkan atau diekstrapolasikan untuk obat dalam klas terapi yang sama, disebabkan adanya perbedaan dalam sifat-sifat fisiko-kimia obat yang menyebabkan perbedaan profil farmakokinetik.

Untuk mencegah atau mengurangi terjadinya interaksi obat yang tidak dikehendaki dan mungkin dapat bersifat fatal, beberapa hal berikut dapat dipertimbangkan:

1. usahakan memberikan jumlah obat sesedikit mungkin pada tiap-tiap penderita, termasuk pemberian obat-obat OTC, dan obat-obat herbal
2. dalam memberikan obat, perhatian terutama pada pasien usia lanjut, pasien dengan penyakit yang sangat berat, pasien dengan adanya disfungsi hati atau ginjal
3. sangat berhati-hati jika menggunakan obat-obat dengan batas keamanan sempit (antikoagulan, digitalis, antidiabetik, antiaritmia, antikonvulsan, antipsikotik, antidepresan, immunosupresan, sitostatika), dan obat-obat inhibitor kuat CYP (ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin)

4. melakukan monitoring terhadap kejadian interaksi (misal, terhadap tanda, gejala, uji laboratorik) sehingga dapat cepat terdeteksi dan diambil tindakan yang memadai, seperti menyesuaikan dosis atau menghentikan salah satu atau semua obat yang digunakan
5. minum obat dengan air tawar tidak dengan sari buah/jus, teh, susu.

#### Daftar Pustaka

1. Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinical pharmacology: clinically significant drug interactions. *Am Fam Physician*. 2000; 61:1745-54
2. Peng, CC, et al. Retrospective Drug Utilization Review: Incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory populations. *J Managed Care Pharm*. 2003;9 (6):513-22.
3. Lazarou, J. et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA*. Vol. 279. April 15, 1998: 1200-05.
4. Juurlink, DN et al. Drug-drug interaction among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*, Vol. 289 (13), April 2, 2003: 1652-58.
5. Conry, JM. Significant drug interactions in the HIV patients. *J Pharm Pract* 2000; 13: 499-514.
6. May RJ. In: *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. Adverse drug reactions and interactions. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Appleton & Lange, 1997:101-16.
7. S. U. Mertens-Talcott, et al. Grapefruit-Drug Interactions: Can Interactions With Drugs Be Avoided? *J. Clin. Pharmacol*. 2006; 46; 1390-1416.
8. Leahey EB, Reiffel JA, Drusin RE, et al. Interaction between quinidine and digoxin. *JAMA* 1978;240:533-4.
9. Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, et al. Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: Metabolic interaction in the liver. *Pharm Rev* 1998; 50 (3):387-411.
10. Pelkonen O, Mäenpää J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica* 1998;28:1203-1253.
11. Walsky, RL and Obach, RS. Validated assays for human Cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004; 32:647-660.
12. Bauman, JL. The role of pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetics in the acquired long QT syndrome. *Eur. Heart J. Suppl*. 2001; 3:93-100.
13. Brösen K. Drug interactions and the cytochrome P450 system: The role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinet* 1995;29(suppl 1):20-5.
14. Miners JO, McKinnon RA. CYP1A. In: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M, editors. *Metabolic drug interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 61-73.
15. Rasmussen BB, Mäenpää J, Pelkonen O, Loft S, Poulsen HE, Lykkesfeldt J, Brösen K. Selective serotonin reuptake inhibitors and theophylline metabolism in human liver microsomes: potent inhibition by fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:151-9.
16. Fuhr U, Anders EM, Mahr G, Sorgel F, Staib AH. Inhibitory potency of quinolone antibacterial agents against cytochrome P4501A2 activity in vivo and in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:942-8
17. Silverman JA. P-glycoprotein. In: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M, editors. *Metabolic drug interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 135-44.
18. Jalava KM, Partanen J, Neuvonen PJ. Itraconazole decreases renal clearance of digoxin. *Ther Drug Monit* 1997;19:609-13.
19. Kastrup EK. *Drug Interactions Facts. Facts and Comparisons*, St. Louis, MO. 2000.
20. Horn, JR and Hansten, PD. Rx Irony: Drug Interactions for Pharmacoenhancement. *Pharmacy Times*. February 2007.
21. Motwani B, Khayr W. Pharmacoenhancement of protease inhibitors. *Am J Ther*. 2006;13:57-63.
22. Krikorian, SA and Rudorf, DC. Drug-Drug Interactions and HIV Therapy: What Should Pharmacists Know? *Journal of Pharmacy Practice* 2005; 18; 278-94.