

Peningkatan Serum Kreatinin Akibat Penggunaan ACEi atau ARB pada Pasien Hipertensi

Anita Irawan

Magister Farmasi Klinis Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Pemakaian obat golongan *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I) atau *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) banyak digunakan pada pasien hipertensi. Kerjanya yang efektif sebagai obat penurun tekanan darah dan *renoprotection* menjadikan obat ini pilihan utama. Salah satu efek lain dari obat ini dapat meningkatkan serum kreatinin. Seorang wanita 68 tahun dengan riwayat hipertensi masuk rumah sakit pada Juli 2012 dengan diagnosis gagal ginjal kronik (GGK) *stage 5* dengan serum kreatinin sebesar 4,29 mg/dL, setelah 5 hari meningkat menjadi 5,5 mg/dL. Riwayat obat yang digunakan adalah valsartan selama 8 bulan yang diganti lisinopril sampai 26 Juli 2012. Nilai serum kreatinin pasien mengalami fluktuasi selama menggunakan pengobatan tersebut dan terus meningkat selama 1 tahun terakhir. Pada Mei 2012 serum kreatinin saat kontrol rawat jalan adalah 3,16 mg/dL. Pasien dicurigai mengalami reaksi obat tidak dikehendaki yang menyebabkan peningkatan serum kreatinin sebesar 20–30% dari batas awal. Oleh karena itu, pada awal Agustus obat ini dihentikan dan dievaluasi pada 4 Agustus diketahui nilai serum kreatinin pasien turun menjadi 4,96 mg/dL dari 5,55 mg/dL. Hasil perhitungan dengan *Naranjo Scale* menunjukkan penggunaan valsartan/lisinopril menyebabkan reaksi obat yang merugikan (*adverse drug reaction*). Oleh karena itu diperlukan monitoring dalam penggunaan ACEI dan ARB sehingga reaksi obat yang tidak dikehendaki dapat ditemukan sejak dini dan segera mempertimbangkan manajemen obat selanjutnya.

Kata kunci: ACEi, *adverse drug reaction*, ARB, hipertensi, serum kreatinin

Increase of Serum Creatinine as the Outcome of ACEi or ARB Use

Abstract

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACE-I) or Angiotensin Receptor Blockers (ARBS) are commonly used for patients with hypertension. This drug is the first choice for hypertension treatment due to its works in lowering blood pressure and renoprotection. Another effects of this drugs is increase creatinine serum. A 68 years old woman with hypertension was hospitalized in July 2012. This woman was diagnosed to stage 5 chronic kidney disease (CKD) with serum creatinine level was 4.29 mg/dL, after 5 days increased to 5.5 mg/dL. This patient used is valsartan for 8 months, which replaced with lisinopril until 26 July 2012. Serum creatinine levels was fluctuated while using the treatment and increased during the last one year. In May 2012, when the patient do regularly control, serum creatinine level is 3.16 mg/dL. Adverse drug reactions of lisinopril and valsartan can increase the serum creatinine level by 20–30% from base line score. Therefore, in early August 2012, the drug was discontinued and evaluated on 4th of August, the serum creatinine level of the patient decreased to 4.96 mg/dL from 5.55 mg/dL. The result of Naranjo scale indicated that the use of valsartan/lisinopril cause adverse drug reactions. Monitoring is required for the patient who use ACEI or ARB therapy, so adverse drug reactions can be found from the beginning and the management of drug can be considered appropriately.

Key words: ACEi, *adverse drug reaction*, ARB, creatinine, hypertension

Korespondensi: Anita Irawan S.Farm., Apt., Magister Farmasi Klinis Universitas Surabaya, *email*: anita.irawan@hotmai.com

Naskah diterima: 8 Mei 2014, Diterima untuk diterbitkan: 10 Agustus 2014, Diterbitkan: 1 September 2014

Pendahuluan

Penggunaan captopril, lisinopril, valsartan, losartan, dan ACEi (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*) maupun ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) sebagai obat lini pertama pengobatan hipertensi maupun pengobatan gangguan pada sistem kardiovaskular sangat banyak. Selain efektif sebagai antihipertensi, obat ini juga mempunyai fungsi lain sebagai *renoprotector*, yaitu berfungsi melindungi ginjal.¹⁻³

Telah ditemukan kasus-kasus pasien yang menggunakan golongan obat ini mengalami penyakit gagal ginjal stadium akhir atau stadium 5. Pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir berasosiasi dengan peningkatan risiko kematian, lama rawat di rumah sakit, dan penurunan harapan hidup pasien.⁴ Pasien gagal ginjal stadium akhir merupakan jenis pasien yang memiliki karakteristik khusus karena ginjal merupakan salah satu organ yang penting dalam farmakokinetika, yaitu pada tahap metabolisme obat.⁵

Berdasarkan *NICE guideline*, salah satu efek samping obat ini yang seringkali kurang mendapatkan perhatian adalah peningkatan serum kreatinin pada penggunaan jangka panjang.⁶ Apabila efek samping ini diketahui lebih awal maka kerusakan ginjal pasien dapat dicegah. Pada saat pasien mengalami peningkatan serum kreatinin, obat tersebut dapat langsung dihentikan atau diturunkan dosisnya sehingga kondisi ginjal pasien akan berangsur membaik secara perlahan. Setelah kondisi ginjal pasien stabil, maka obat ini dapat digunakan kembali. Oleh karena itu, pasien yang menggunakan obat golongan ACEi maupun ARB harus melakukan pemeriksaan ginjal secara rutin sehingga peningkatan serum kreatinin dapat dicegah sejak awal.

Penelitian ini merupakan sebuah laporan kasus di salah satu rumah sakit di Surabaya. Kasus ini dianalisis menggunakan *Naranjo's scale* yang digunakan untuk obat-obatan

yang dapat menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan terhadap ginjal. Terdapat sepuluh pertanyaan dalam *Naranjo's scale* yang digunakan untuk menilai apakah benar terjadi reaksi yang tidak diinginkan tersebut akibat penggunaan obat golongan ACEi dan ARB⁷

Presentasi Kasus

Data Pasien

Nama: Ny. A

Umur/ BB/ TB: 68thn/ - / -

Diagnosis: CKD, Hipertensi terkontrol

Riwayat Pengobatan:

Kalitake (*Ca polystrene sulfonate*), valsartan, lisinopril.

Data kreatinin terdahulu:

21.04.11 = 2,0	}	Valsartan
26.05.11 = 2,57		
23.06.11 = 1,83		
15.07.11 = 2,02		
29.09.11 = 2,66	}	Lisinopril
11.12.11 = 3,39		
02.01.12 = 2,159		
07.01.12 = 3,96		
10.01.12 = 3,48	}	
26.05.12 = 3,16		

Pembahasan

Ny. A memiliki riwayat penyakit hipertensi. Riwayat obat hipertensi yang digunakan adalah valsartan selama 8 bulan (sejak April 2011) lalu digantikan dengan lisinopril selama 8 bulan (sejak Desember 2011). Nilai sCr pasien mengalami fluktuasi (naik-turun) selama penggunaan obat-obatan tersebut dan

Tabel 1 Nilai Serum Kreatinin Pasien

Parameter lab	26/07	31/07	7/08
Cr (0,5-1,5)	4,29 ↑	5,55 ↑	4,96 ↑

Keterangan: Peningkatan sCr sejak pasien masuk rumah sakit

Tabel 2 Tanda dan Gejala dari Pemakaian ARB atau ACEI terhadap Peningkatan Serum Kreatinin berdasarkan Beberapa Pustaka Naranjo Algoritme Score Valsartan

Nama Obat	Tanda dan Gejala
Valsartan, lisinopril	Pemakaian Valsartan dan Lisinopril dapat meningkatkan serum kreatinin dan BUN. Pemberian awal ACEi atau ARB dapat terjadi peningkatan serum kreatinin $\leq 30\%$ di atas <i>baseline</i> . <i>"Initiation of ACE inhibitor or ARB is associated with a $\leq 30\%$ increase in serum creatinine levels above baseline. This increase will occur within the first 2 weeks of treatment and usually stabilises within 2 to 4 weeks. In 11 studies, the GFR decline was slower at the end of the study than after initiation of ACEI therapy. (Level I+)"⁸</i>
	Peningkatan serum kreatinin pada awal pemberian ACEi atau ARB adalah 25% di atas <i>baseline</i> dan setelah 18 bulan pemakaian ACEi atau ARB insiden hiperkreatinemia terjadi sebesar 10,5%. <i>"The primary end point of the trial was a persistent increase in serum creatinine level of greater than 25% above baseline. After 18 months of follow-up, the incidence of hypercreatininemia was 10.5% in both groups. Thus, there was no difference in the incidence of persistent renal dysfunction in elderly patients with symptomatic heart failure treated with captopril compared with losartan ."⁹</i>
	ARB dan ACEi dapat meningkatkan kreatinin serum sebesar 20–30%. <i>"Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) increase serum creatinine levels by 20% to 30% due to pre-renal effects."¹⁰</i>

semakin meningkat dalam 1 tahun terakhir hingga sekarang pasien tersebut memasuki CKD stage 5 dan harus dilakukan dialisis.

Obat yang memiliki potensi menimbulkan reaksi obat yang merugikan (ROM) adalah valsartan dan lisinopril. Menurut beberapa penelitian penggunaan valsartan, captopril, lisinopril dapat meningkatkan sCr 20–30%.^{6,9–11} Data laboratorium sCr pasien pada bulan Mei 2012 sebelum masuk rumah sakit adalah 3,16. Ketika masuk rumah sakit pada tanggal 26 Juli 2012, data laboratorium sCr pasien 4,129. Pada tanggal 31 Juli 2012 adalah 5,55. Kemudian saat lisinopril dihentikan pada tanggal 4 Agustus 2012 dilakukan pengecekan SCr, diperoleh nilai 4,96 (terjadi penurunan dari nilai sebelum lisinopril dihentikan).

Hasil analisis *Naranjo Scale* menunjukkan bahwa penggunaan valsartan kemungkinan (*possible*) menyebabkan ROM sedangkan lisinopril kemungkinan besar (*probable*) menyebabkan ROM. Berdasarkan *assessment WHO scale* kedua obat tersebut *possible* ROM.

Menurut *NICE Clinical Guideline 73, Chronic Kidney Disease* merupakan:
"If the change in eGFR is 25% or more or the change in plasma creatinine is 30% or more":

1. *Investigate other causes of a deterioration in renal function such as volume depletion or concurrent medication (for example NSAIDs)*
2. *If no other cause for the deterioration*

Tabel 3 Hasil Perhitungan Naranjo's Scale pada Penggunaan Valsartan Naranjo Algoritme Score Valsartan

No.	Reaksi Obat yg Merugikan (ROM)	Ya	Tidak	N/A	Penilaian
1	Apakah ada laporan yang jelas tentang ROM tersebut pada waktu lampau?	+1	0	0	+1
2	Apakah ROM terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai sebagai penyebab terjadinya ROM?	+2	-1	0	+2
3	Apakah ROM berkurang ketika obat dihentikan atau ketika diberi obat antagonis?	+1	0	0	0
4	Apakah ROM timbul lagi ketika obat tersebut diberikan lagi?	+2	-1	0	0
5	Adakah alternatif lain penyebab ROM pada pasien tersebut?	-1	+2	0	-1
6	Apakah ROM juga timbul ketika diberikan placebo?	-1	+1	0	0
7	Apakah obat berada pada konsentrasi toksis dalam darah?	+1	0	0	0
8	Apakah ROM meningkat ketika dosis ditingkatkan atau berkurang ketika dosis diturunkan?	+1	0	0	0
9	Apakah pasien pernah mengalami ROM yang sama di waktu lampau ketika obat yang sama atau turunannya diberikan?	+1	0	0	0
10	Apakah diagnosis ROM tersebut didukung oleh bukti yang objektif?	+1	0	0	+1
Hasil Score					+3

Keterangan:

Hasil score	Tingkat kejadian ROM atau IO
1–3	Possible (kemungkinan terjadi ROM/IO)
4–8	Probable (kemungkinan besar terjadi ROM/IO)
9–13	Definite (pasti terjadi ROM/IO)

in renal function is found, stop the ACE inhibitor/ARB therapy or reduce the dose to a previously tolerated for lower dose, and add an alternative antihypertensive medication if required.

Pada kasus ini tidak ditemukan obat lain yang dicurigai dapat menyebabkan peningkatan serum kreatinin karena pasien ini hanya mendapatkan kalitake, valsartan, yang kemudian diganti lisinopril. Oleh karena itu, direkomendasikan penggunaan lisinopril dihentikan. Terapi antihipertensi pada pasien dilakukan dengan memberikan satu agen antihipertensi, yaitu amlodipin (golongan

Calcium Channel Blocker). Pasien telah mendapatkan obat antihipertensi kombinasi amlodipin dengan lisinopril selama masuk rumah sakit dengan pertimbangan tekanan darah pasien sudah mencapai target tekanan darah, yaitu 130/80 mmHg. Tekanan darah pasien dan kadar sCR perlu dimonitor untuk mengetahui efikasi obat antihipertensi yang hanya menggunakan satu agen serta untuk memonitoring penurunan sCr setelah dihentikannya lisinopril. Tekanan darah pasien terakhir yang diukur pada tanggal 6 Agustus 2012 setelah dihentikannya lisinopril yaitu 150/90 mmHg.

Menurut sebuah penelitian, ACEi/ARB

Tabel 4 Hasil Perhitungan Naranjo's Scale pada Penggunaan Lisinopril

No.	Reaksi Obat yg Merugikan (ROM)	Ya	Tidak	N/A	Penilaian
1	Apakah ada laporan yang jelas tentang ROM tersebut pada waktu lampau?	+1	0	0	+1
2	Apakah ROM terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai sebagai penyebab terjadinya ROM?	+2	-1	0	+2
3	Apakah ROM berkurang ketika obat dihentikan atau ketika diberi obat antagonis?	+1	0	0	+1
4	Apakah ROM timbul lagi ketika obat tersebut diberikan lagi?	+2	-1	0	0
5	Adakah alternatif lain penyebab ROM pada pasien tersebut?	-1	+2	0	-1
6	Apakah ROM juga timbul ketika diberikan plasebo?	-1	+1	0	0
7	Apakah obat berada pada konsentrasi toksis dalam darah?	+1	0	0	0
8	Apakah ROM meningkat ketika dosis ditingkatkan atau berkurang ketika dosis diturunkan?	+1	0	0	0
9	Apakah pasien pernah mengalami ROM yang sama di waktu lampau ketika obat yang sama atau turunannya diberikan?	+1	0	0	0
10	Apakah diagnosis ROM tersebut didukung oleh bukti yang objektif?	+1	0	0	+1
Hasil Score					+4

Keterangan:

- Hasil score Tingkat kejadian ROM atau IO
 1–3 Possible (kemungkinan terjadi ROM/IO)
 4–8 Probable (kemungkinan besar terjadi ROM/IO)
 9–13 Definite (pasti terjadi ROM/IO).

dapat digunakan dengan hati-hati, obat golongan ini memperbaiki kondisi gagal jantung tetapi pada gagal ginjal dapat memperburuk fungsinya. Hal ini dikarenakan ACE-I/ARB dapat meningkatkan vasodilatasi di eferen. Sebaiknya ACE-inhibitor dimulai dengan dosis kecil, apabila kenaikan kadar kreatinin darah >25% dari kadar semula dan berlangsung selama 2 minggu maka obat ini harus dihentikan.^{12,13}

Keterbatasan penelitian ini adalah hanya menggunakan di satu kasus disatu rumah sakit sehingga belum dapat digeneralisasikan. Oleh karena itu, diperlukan penelitian selanjutnya dengan menggunakan kasus yang lebih banyak.

Simpulan

Penggunaan obat golongan ACEi ataupun ARB harus dilakukan pemeriksaan ginjal dan pemeriksaan lainnya yang dapat berkaitan dengan hipertensi dan faktor risikonya secara rutin sejak awal sehingga jika terjadi reaksi obat yang tidak dikehendaki dalam kasus ini peningkatan serum kreatinin dapat dicegah sejak awal.

Daftar Pustaka

1. Mancia G, Co-Chairperson, de Backer G, Co-Chairperson, Dominiczak A, Cifkova

- R, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension*. 2007;25:1105–87. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a
2. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2005;366(9502):2026–33. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67814-2
 3. Izuhara Y, Nangaku M, Inagi R, Tominaga N, Aizawa T, Kurokawa K, et al. Renoprotective properties of angiotensin receptor blockers beyond blood pressure lowering. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3631–41. doi: 10.1681/ASN.2005050522
 4. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrol*. 2011;12(1):35. doi:10.1186/1471-2369-12-35
 5. Rahmatullah D, Widiyati. Peran farmasis klinis pada pasien gagal ginjal tahap akhir dengan hemodialisis. *Indones J Clin Pharm*. 2012;1(2):74–88.
 6. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 73; 2008.
 7. García-Cortés M, Lucena MI, Pachkoria K, Borraz Y, Hidalgo R, Andrade RJ. Evaluation of naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug induced liver injury. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2008;27(9):780–9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03655.x
 8. Lacy F, Armstrong L, Goldman PM, Lance LL. Drug information handbook. 18th edition. American Pharmacists Association: North American; 2010.
 9. Halpin D, Stevens P, Bakhshi L, Benett I, Crowe E, Dodwell M, et al. Chronic kidney disease. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Royal Collage of Physicians of London; 2008.
 10. Toto R. Angiotensin II subtype 1 receptor blockers and renal function. *Arch Intern Med*. 2001;161:1492–9. doi:10.1001/archinte.161.12.1492
 11. Titan SM, Vieire J, Dominguez WV, Barros RT, Zatz R. ACEi and ARB combination therapy in patients with macroalbuminuric diabetic nephropathy and low socioeconomic level: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Nephrol*. 2011;76(4):273–83. doi: 10.5414/CN107013
 12. Geisberg C, Butler J. Addressing the challenges of cardiorenal syndrome. *Cleveland J Med*. 2006;3(5):485–91. doi: 10.3949/ccjm.73.5.485
 13. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(1):8–20.