

Profil Keamanan dan Efek Samping Obat Antihipertensi pada Pasien Gagal Ginjal Kronis: Tinjauan Sistematis Berbasis Real-World Evidence dan Farmakovigilans Global

Denda Dhea Vanesa Engelika¹, Dwi Sugma Putri², Muhammad Faisal³

¹²³Program Studi S1 Farmasi, Universitas Muhammadiyah Mataram, Indonesia

¹denda.dhea.vanesa.engelika@gmail.com, ²dwisugma.ptri@gmail.com, ³muhfaisal@ummat.ac.id

ABSTRACT

Keywords:

Chronic Kidney Disease,
Antihypertensive Drugs,
Adverse Drug Reactions,
Drug Safety,
Real-World Evidence,
Pharmacovigilance.

Abstract: Patients with chronic kidney disease (CKD) are highly susceptible to adverse drug reactions (ADRs) during antihypertensive therapy due to impaired renal function. This study systematically reviewed evidence on the safety profile of antihypertensive drugs and the contribution of Real-World Evidence (RWE) and global pharmacovigilance. A Systematic Literature Review following PRISMA 2020 was conducted using Google Scholar, Scopus, DOAJ, Elicit, Scite.ai, and SciSpace. Eligible studies published between 2016 and 2025 included original research, systematic reviews, and meta-analyses on antihypertensive safety in CKD. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) provided renoprotective benefits but showed higher risks of hyperkalemia, elevated serum creatinine, and acute kidney injury. Calcium channel blockers, beta-blockers, and diuretics demonstrated distinct adverse-effect profiles. Integration of RWE with pharmacovigilance databases improved detection of drug safety signals beyond clinical trials. These findings support individualized antihypertensive therapy and strengthen pharmacovigilance strategies to improve medication safety in CKD patients.

Kata Kunci:

Gagal Ginjal Kronis,
Obat Antihipertensi,
Efek Samping Obat,
Keamanan Obat,
Real-World Evidence,
Farmakovigilans.

Abstrak: Pasien gagal ginjal kronis (GGK) berisiko tinggi mengalami adverse drug reactions (ADRs) akibat penggunaan antihipertensi. Penelitian ini bertujuan mensintesis bukti mengenai profil keamanan antihipertensi serta kontribusi Real-World Evidence (RWE) dan farmakovigilans global. Penelitian menggunakan Systematic Literature Review berdasarkan pedoman PRISMA 2020 dengan sumber data Google Scholar, Scopus, DOAJ, Elicit, Scite.ai, dan SciSpace. Artikel yang diinklusi merupakan penelitian asli, systematic review, dan meta-analysis periode 2016–2025. Hasil menunjukkan bahwa ACE inhibitors dan ARBs memberikan efek renoprotektif, tetapi meningkatkan risiko hiperpotasemia, peningkatan kreatinin serum, dan acute kidney injury. Calcium channel blockers, beta-blockers, dan diuretik memiliki profil efek samping yang berbeda, terutama edema perifer, bradikardia, hipotensi, dan gangguan elektrolit. Integrasi RWE dan farmakovigilans memperkuat deteksi sinyal keamanan obat sehingga mendukung pemilihan terapi antihipertensi yang lebih individual serta meningkatkan keselamatan pasien GGK.

Article History:

Received : 01-06-2026

Accepted : 31-07-2026



This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license

A. LATAR BELAKANG

Gagal ginjal kronis (GGK) atau chronic kidney disease (CKD) merupakan gangguan fungsi ginjal yang ditandai dengan adanya kelainan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung selama lebih dari tiga bulan dan berdampak terhadap kesehatan pasien (Negara et al., 2024). Penyakit ini telah menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat global karena prevalensinya terus meningkat dari tahun ke tahun serta berkontribusi signifikan terhadap angka morbiditas, mortalitas, dan beban pembiayaan kesehatan. Menurut laporan epidemiologi global, lebih dari 10% populasi dunia diperkirakan mengalami berbagai tingkat keparahan GGK, dengan kecenderungan peningkatan yang dipengaruhi oleh tingginya prevalensi hipertensi, diabetes melitus,

obesitas, dan penuaan populasi. Di antara berbagai faktor risiko yang berperan, hipertensi merupakan penyebab utama sekaligus komplikasi yang paling sering ditemukan pada pasien GJK (Febyolla et al., 2025). Secara patofisiologis, peningkatan tekanan darah yang berlangsung kronis dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah ginjal, glomerulosklerosis, dan penurunan laju filtrasi glomerulus, sedangkan penurunan fungsi ginjal dapat memperburuk hipertensi melalui retensi natrium dan cairan serta aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) (Bill & Foundation, 2017). Hubungan timbal balik tersebut membentuk suatu siklus yang mempercepat progresivitas penyakit ginjal dan meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular, sehingga pengendalian tekanan darah menjadi salah satu strategi utama dalam manajemen pasien GJK. Selain berdampak pada kondisi klinis pasien, kombinasi GJK dan hipertensi juga menimbulkan konsekuensi ekonomi yang besar akibat meningkatnya kebutuhan perawatan jangka panjang, hospitalisasi, serta terapi pengganti ginjal seperti dialisis dan transplantasi ginjal (Salsabila & Sulistyaningsih, 2025).

Penggunaan obat antihipertensi merupakan salah satu komponen utama dalam tata laksana pasien gagal ginjal kronis (GJK), mengingat tingginya prevalensi hipertensi pada populasi ini serta perannya dalam mempercepat penurunan fungsi ginjal dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Hernawan, 2023). Berbagai golongan antihipertensi telah direkomendasikan dalam pedoman klinis untuk mengendalikan tekanan darah dan memperlambat progresivitas GJK, di antaranya angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors/ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers (CCBs), beta-blockers, dan diuretik. ACEIs dan ARBs merupakan terapi lini pertama yang banyak digunakan karena mampu menurunkan tekanan intraglomerulus, mengurangi proteinuria, serta memberikan efek renoprotektif yang signifikan pada pasien GJK. Selain itu, CCBs, beta-blockers, dan diuretik sering digunakan sebagai terapi tambahan untuk mencapai target tekanan darah yang optimal, terutama pada pasien dengan hipertensi resisten atau komorbiditas kardiovaskular tertentu (Wanner et al., 2025). Meskipun demikian, karakteristik fisiologis pasien GJK, seperti penurunan laju filtrasi glomerulus, perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik obat, serta tingginya angka polifarmasi, dapat memengaruhi efektivitas dan keamanan terapi antihipertensi. Kondisi tersebut meningkatkan risiko terjadinya berbagai efek samping, termasuk hiperpotasemia, hipotensi, gangguan keseimbangan elektrolit, dan penurunan fungsi ginjal akut yang dapat berdampak pada keberhasilan terapi jangka panjang. Oleh karena itu, selain mempertimbangkan efektivitas dalam mengendalikan tekanan darah, evaluasi terhadap profil keamanan dan efek samping obat antihipertensi menjadi aspek yang sangat penting dalam pengelolaan pasien GJK untuk memastikan manfaat terapi yang optimal dan meminimalkan risiko yang mungkin terjadi.

Berbagai penelitian telah melaporkan bahwa penggunaan obat antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronis (GJK) memberikan manfaat yang signifikan dalam pengendalian tekanan darah dan perlindungan fungsi ginjal, namun tetap memiliki risiko efek samping yang perlu diperhatikan. Sebuah systematic review dan meta-analisis yang dilakukan oleh Sheppard et al. (2021) terhadap 58 uji klinis melibatkan lebih dari 26.000 pasien melaporkan bahwa terapi antihipertensi pada pasien GJK meningkatkan risiko hiperpotasemia sebesar 70% (relative risk [RR]=1,70; 95% CI: 1,21–2,40), hipotensi sebesar 34% (RR=1,34; 95% CI: 1,11–1,61), dan acute kidney injury (AKI) sebesar 48% (RR=1,48; 95% CI: 1,23–1,78). Penelitian (Lee et al., 2022) menunjukkan bahwa penggunaan renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAAS inhibitors) pada pasien GJK stadium lanjut dikaitkan dengan kejadian hiperpotasemia pada sekitar 15–20% pasien, terutama pada individu dengan laju filtrasi glomerulus di bawah 30 mL/min/1,73 m². Selain itu, Ku et al. (2019) melaporkan bahwa kejadian gangguan elektrolit akibat penggunaan ACE inhibitors dan ARBs berkisar antara 10–18% pada pasien yang menjalani terapi jangka panjang. (Williams et al., 2018) juga menemukan bahwa hipotensi simptomatik terjadi pada sekitar 8–15% pasien GJK yang menerima kombinasi dua atau lebih golongan antihipertensi. Temuan-temuan tersebut menunjukkan bahwa meskipun terapi antihipertensi berperan penting dalam pengelolaan GJK, risiko adverse drug reactions (ADRs) tetap menjadi tantangan klinis yang dapat memengaruhi kepatuhan pengobatan, kualitas hidup pasien, serta keberhasilan terapi jangka panjang.

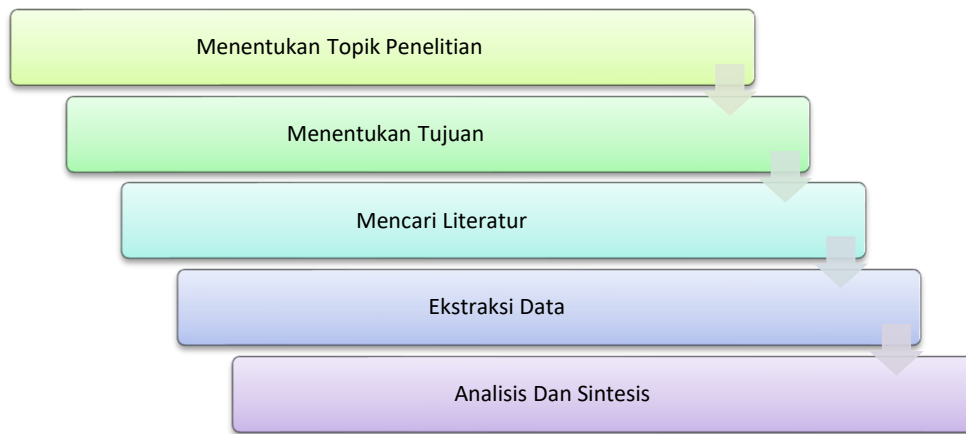
Perkembangan Real-World Evidence (RWE) dan farmakovigilans dalam satu dekade terakhir telah menghasilkan bukti yang lebih komprehensif mengenai keamanan penggunaan antihipertensi pada pasien GJK. Analisis berbasis Electronic Health Records (EHR) yang dilakukan oleh (Xu et al., 2021) menunjukkan bahwa data dunia nyata mampu mengidentifikasi kejadian ADR yang tidak terdeteksi pada fase uji klinis, terutama pada kelompok pasien dengan komorbiditas kompleks. Penelitian berbasis database FAERS yang dianalisis oleh (Wang et al., 2021) menemukan bahwa hiperpotasemia dan AKI termasuk lima sinyal keamanan utama yang paling sering dilaporkan pada penggunaan ACE inhibitors dan ARBs, dengan reporting odds ratio

(ROR) yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok antihipertensi lainnya. Studi observasional multicenter yang melibatkan lebih dari 40.000 pasien GJK melaporkan bahwa penggunaan kombinasi RAAS inhibitors dan diuretik meningkatkan risiko AKI sebesar 28% dibandingkan monoterapi antihipertensi. Selain itu, penelitian berbasis registri pasien di Eropa menunjukkan bahwa sekitar 12–17% pasien GJK mengalami penghentian terapi antihipertensi akibat efek samping yang dilaporkan selama masa tindak lanjut. Meskipun berbagai penelitian tersebut telah memberikan informasi penting mengenai keamanan antihipertensi, sebagian besar masih berfokus pada satu golongan obat, satu jenis efek samping, atau wilayah geografis tertentu. Hingga saat ini, belum banyak penelitian yang mengintegrasikan temuan dari berbagai sumber Real-World Evidence dan sistem farmakovigilans global untuk memberikan gambaran yang komprehensif mengenai profil keamanan dan efek samping antihipertensi pada pasien GJK selama periode 2016–2025. Oleh karena itu, penelitian ini memiliki unsur kebaruan (novelty) berupa sintesis sistematis bukti keamanan antihipertensi dari berbagai sumber data dunia nyata dan farmakovigilans internasional guna menghasilkan pemahaman yang lebih menyeluruh mengenai pola ADRs, risiko keamanan, dan implikasi klinisnya pada pasien GJK.

Berdasarkan tingginya prevalensi hipertensi pada pasien gagal ginjal kronis (GJK), kompleksitas penggunaan terapi antihipertensi, serta meningkatnya perhatian terhadap aspek keamanan obat dalam praktik klinis, diperlukan suatu sintesis bukti ilmiah yang komprehensif untuk memahami profil keamanan dan efek samping antihipertensi pada populasi ini. Meskipun berbagai penelitian telah melaporkan kejadian adverse drug reactions (ADRs) yang terkait dengan penggunaan antihipertensi, bukti yang tersedia masih tersebar pada berbagai jenis studi, kelas obat, dan sumber data yang berbeda sehingga belum memberikan gambaran yang utuh mengenai pola keamanan terapi pada pasien GJK. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melakukan Systematic Literature Review terhadap publikasi yang terbit selama periode 2016–2025 guna mengidentifikasi jenis efek samping yang paling sering dilaporkan, mengevaluasi profil keamanan berbagai golongan obat antihipertensi, serta menganalisis kontribusi Real-World Evidence (RWE) dan sistem farmakovigilans global dalam mendeteksi, memantau, dan mengevaluasi kejadian ADRs pada pasien GJK. Secara khusus, penelitian ini berupaya menjawab beberapa pertanyaan utama, yaitu: (1) apa saja efek samping yang paling sering dilaporkan pada penggunaan antihipertensi pada pasien GJK; (2) bagaimana profil keamanan masing-masing golongan antihipertensi berdasarkan bukti yang tersedia; dan (3) sejauh mana data RWE dan farmakovigilans berkontribusi dalam mengidentifikasi risiko keamanan yang tidak selalu terdeteksi dalam uji klinis terkontrol. Secara ilmiah, penelitian ini diharapkan dapat mengisi kesenjangan literatur melalui penyajian sintesis bukti yang terintegrasi dari berbagai sumber data dunia nyata dan farmakovigilans global selama satu dekade terakhir. Selain itu, hasil penelitian diharapkan memberikan manfaat praktis bagi klinisi dan apoteker dalam pengambilan keputusan terapi yang lebih aman, mendukung pengembangan strategi pemantauan keamanan obat yang lebih efektif, serta menjadi referensi bagi peneliti dan pembuat kebijakan dalam meningkatkan keselamatan pasien dan kualitas pelayanan kesehatan pada populasi pasien gagal ginjal kronis.

B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode Systematic Literature Review (SLR) dengan pendekatan deskriptif-kualitatif untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mensintesis bukti ilmiah mengenai profil keamanan dan efek samping obat antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronis (GJK). Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi jenis efek samping yang paling sering dilaporkan, mengevaluasi profil keamanan berbagai golongan antihipertensi, serta menganalisis kontribusi Real-World Evidence (RWE) dan sistem farmakovigilans global dalam mendeteksi adverse drug reactions (ADRs) pada pasien GJK. Pelaksanaan penelitian mengikuti pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 agar proses identifikasi, seleksi, penyaringan, dan pelaporan artikel dilakukan secara sistematis dan transparan (Page et al., 2021). Sumber data literatur diperoleh melalui beberapa basis data ilmiah, yaitu Google Scholar, Elicit, Scite.ai, SciSpace, Directory of Open Access Journals (DOAJ), dan Scopus, sehingga memungkinkan diperolehnya artikel yang relevan, mutakhir, dan memiliki kualitas ilmiah yang baik. Berikut Gambar 1 sebagai alur penelitian.



Gambar 1. Alur Penelitian

Gambar 1 menggambarkan alur penelitian yang digunakan dalam Systematic Literature Review ini. Penelitian diawali dengan penentuan topik dan tujuan penelitian, kemudian dilanjutkan dengan pencarian literatur pada berbagai basis data ilmiah menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan. Artikel yang diperoleh selanjutnya diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi sesuai pedoman PRISMA 2020. Artikel yang memenuhi kriteria kemudian diekstraksi untuk memperoleh informasi mengenai karakteristik penelitian, populasi, jenis antihipertensi, sumber data, dan adverse drug reactions (ADRs). Tahap akhir meliputi analisis serta sintesis hasil penelitian secara naratif untuk menghasilkan kesimpulan yang komprehensif mengenai profil keamanan dan efek samping obat antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronis.

Proses pencarian literatur dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci yang disusun berdasarkan konsep penelitian, antara lain "*chronic kidney disease*" OR "*CKD*", "*antihypertensive drugs*", "*drug safety*", "*adverse drug reactions*", "*real-world evidence*", dan "*pharmacovigilance*" dengan operator Boolean **AND** dan **OR**. Kriteria inklusi penelitian meliputi: (1) artikel penelitian asli (*original research*), *systematic review*, atau *meta-analysis*; (2) diterbitkan pada periode **2016–2025**; (3) membahas keamanan, efek samping, atau *adverse drug reactions* obat antihipertensi pada pasien GJK; (4) menggunakan pendekatan *Real-World Evidence*, farmakovigilans, atau penelitian klinis observasional; (5) tersedia dalam teks lengkap (*full text*); dan (6) dipublikasikan dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak menyediakan data mengenai keamanan antihipertensi, laporan kasus (*case reports*), editorial, surat kepada editor (*letter to editor*), abstrak konferensi, artikel duplikat, serta publikasi yang tidak melalui proses *peer review*. Seleksi literatur dilakukan secara bertahap sesuai alur PRISMA 2020, yaitu melalui proses identifikasi, penghapusan artikel duplikat, penyaringan berdasarkan judul dan abstrak, evaluasi kelayakan berdasarkan teks lengkap, hingga penetapan artikel yang memenuhi kriteria untuk dianalisis (Page et al., 2021).

Data dari artikel yang memenuhi kriteria selanjutnya diekstraksi menggunakan lembar ekstraksi data yang memuat informasi mengenai penulis, tahun publikasi, negara penelitian, desain penelitian, karakteristik populasi, jenis obat antihipertensi, sumber data (*Real-World Evidence* atau farmakovigilans), jenis adverse drug reactions, serta temuan utama penelitian. Analisis data dilakukan secara deskriptif-naratif (*narrative synthesis*) dengan membandingkan hasil antarpemeriksaan berdasarkan karakteristik studi, profil keamanan masing-masing golongan antihipertensi, serta pola efek samping yang paling sering dilaporkan. Untuk meningkatkan validitas dan keandalan hasil sintesis, proses seleksi dan ekstraksi artikel mengacu pada pedoman PRISMA 2020, sedangkan penilaian kualitas metodologis artikel dilakukan menggunakan instrumen yang sesuai dengan desain penelitian, seperti Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools untuk studi observasional dan AMSTAR 2 untuk artikel *systematic review* atau *meta-analysis*. Pendekatan ini diharapkan dapat menghasilkan sintesis bukti yang komprehensif, transparan, dan dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah (Page et al., 2021; Aromataris & Munn, 2020).

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil sintesis pada penelitian ini menunjukkan adanya konsistensi antara bukti dari *systematic review*, penelitian observasional, dan data farmakovigilans bahwa keamanan terapi antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronis (GJK) sangat dipengaruhi oleh penurunan fungsi ginjal, karakteristik pasien, serta jenis

antihipertensi yang digunakan. Meskipun ACE inhibitors dan angiotensin receptor blockers (ARBs) memiliki risiko lebih tinggi terhadap hiperpotasemia dan acute kidney injury (AKI), berbagai pedoman internasional seperti KDIGO 2021, ACC/AHA 2017, dan ESC/ESH 2018 tetap merekomendasikan kedua golongan tersebut sebagai terapi lini pertama pada pasien GJK dengan albuminuria karena manfaat renoprotektif dan kardioprotektifnya dinilai lebih besar dibandingkan potensi risikonya apabila disertai pemantauan laboratorium yang adekuat (Cheung et al., 2021; Whelton et al., 2018; Williams et al., 2018). Temuan ini juga sejalan dengan meta-analisis oleh Mishima et al. (2019) dan Burnier et al. (2019) yang menunjukkan bahwa penggunaan penghambat sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS) mampu memperlambat progresivitas GJK meskipun meningkatkan insidensi hiperpotasemia. Selain itu, data Real-World Evidence (RWE) dari Electronic Health Records (EHRs), registri pasien, serta sistem farmakovigilans seperti FAERS dan WHO-VigiBase memberikan nilai tambah dibandingkan randomized controlled trials (RCTs) karena mampu mengevaluasi keamanan obat pada populasi yang lebih heterogen, termasuk pasien usia lanjut, pasien dengan multimorbiditas, dan pengguna polifarmasi yang sering kali tidak terwakili dalam uji klinis. Oleh karena itu, kombinasi bukti dari RCTs, RWE, dan farmakovigilans merupakan pendekatan yang lebih komprehensif untuk mendukung pengambilan keputusan terapi antihipertensi yang aman, efektif, dan berorientasi pada keselamatan pasien GJK. Berikut ini kami sajikan Tabel 1 Klasifikasi dan Sintesis Penelitian sebagai berikut:

Tabel 1. Klasifikasi dan Sintesis Penelitian

No	Bidang / Fokus	Penulis	Insight / Variabel Riset
1	Karakteristik Pasien Gagal Ginjal Kronis (CKD) dengan Hipertensi	Mishima et al. (2019); Albasri et al. (2021); KDIGO (2021); Whelton et al. (2018)	Stadium CKD, usia, jenis kelamin, komorbiditas (diabetes, penyakit kardiovaskular), tekanan darah, laju filtrasi glomerulus (eGFR), albuminuria.
2	Efektivitas dan Profil Keamanan ACE Inhibitors dan ARBs	Mishima et al. (2019); Albasri et al. (2021); Cheung & Chang (2022); KDIGO (2021)	Efek renoprotektif, penurunan proteinuria, pengendalian tekanan darah, hiperpotasemia, peningkatan kreatinin serum, acute kidney injury (AKI).
3	Profil Keamanan Calcium Channel Blockers (CCBs), Beta-Blockers, dan Diuretik	Cheung & Chang (2022); Pitt et al. (2020); Whelton et al. (2018)	Edema perifer, hipotensi, bradikardia, hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, dehidrasi, efektivitas terapi kombinasi.
4	Adverse Drug Reactions (ADRs) pada Terapi Antihipertensi	Tangri, N. (2023); Pitt et al. (2020); Cheung et al. (2021); Albasri et al. (2021)	Hiperpotasemia, hipotensi, AKI, gangguan elektrolit, peningkatan kreatinin, batuk kering, sinkop, edema perifer, bradikardia.
5	Real-World Evidence (RWE) dalam Evaluasi Keamanan Obat	Cheung et al. (2021); Mhmndar et al. (2025); Mishima et al. (2019)	Electronic Health Records (EHRs), registri pasien, database klaim kesehatan, evaluasi keamanan jangka panjang, monitoring terapi, efektivitas pada praktik klinis nyata.
6	Farmakovigilans Global dan Deteksi Safety Signals	Tangri, N. (2023); Burnier et al. (2019); Mhmndar et al. (2025)	FAERS, WHO-VigiBase, pelaporan ADR, safety signals, monitoring pasca pemasaran (<i>post-marketing surveillance</i>).
7	Pendekatan Patient-Centered Care dalam Terapi Antihipertensi	KDIGO (2021); Whelton et al. (2018); Burnier et al. (2019)	Individualisasi terapi, penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal, medication review, monitoring laboratorium, kolaborasi dokter–apoteker.
8	Research Gap dan Pengembangan Penelitian	Page et al. (2021); Aromataris & Munn (2020); Burnier et al. (2019); Mhmndar et al. (2025)	Integrasi Real-World Evidence dan farmakovigilans, standarisasi pelaporan ADR, penelitian multisenter, pemanfaatan machine learning dan artificial intelligence dalam deteksi safety signals.

Tabel 1 menunjukkan bahwa penelitian mengenai keamanan obat antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronis selama periode 2016–2025 berkembang ke dalam delapan fokus utama yang saling berkaitan, yaitu karakteristik pasien, efektivitas dan keamanan ACE inhibitors serta angiotensin receptor blockers (ARBs), profil keamanan calcium channel blockers (CCBs), beta-blockers dan diuretik, adverse drug reactions (ADRs), pemanfaatan Real-World Evidence (RWE), farmakovigilans global, pendekatan patient-centered care, serta pengembangan penelitian di masa mendatang. Perkembangan tersebut mengindikasikan adanya pergeseran

fokus penelitian dari sekadar mengevaluasi efektivitas terapi antihipertensi menuju evaluasi keamanan obat yang lebih komprehensif dengan memanfaatkan data dunia nyata dan sistem farmakovigilans internasional. Selain itu, hasil klasifikasi memperlihatkan bahwa variabel hiperpotasemia, acute kidney injury (AKI), gangguan elektrolit, fungsi ginjal, serta deteksi safety signals merupakan tema yang paling sering muncul dalam berbagai penelitian. Kondisi ini menunjukkan bahwa keamanan terapi antihipertensi pada pasien GJK semakin dipandang sebagai aspek penting dalam praktik klinis karena berhubungan langsung dengan keberhasilan terapi, keselamatan pasien, dan pengambilan keputusan berbasis bukti (Cheung et al., 2021; Burnier et al., 2019; Page et al., 2021).

1. Karakteristik Penelitian yang Diinklusi dalam Systematic Literature Review

Berdasarkan proses seleksi literatur yang mengacu pada pedoman PRISMA 2020, diperoleh artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis dalam sintesis. Seluruh artikel dipublikasikan pada periode 2016–2025 dan berasal dari berbagai negara, seperti Amerika Serikat, Inggris, Kanada, Belanda, Jepang, Korea Selatan, Tiongkok, Australia, serta beberapa negara di Eropa dan Asia. Desain penelitian yang diinklusi meliputi studi kohort prospektif dan retrospektif, *case-control*, *cross-sectional*, *systematic review*, *meta-analysis*, serta studi farmakovigilans, sehingga memberikan bukti yang komprehensif mengenai keamanan terapi antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronis (GJK) (Albasri et al., 2021). Sumber data yang digunakan mencakup *Electronic Health Records* (EHRs), registri pasien, basis data klaim kesehatan, serta sistem farmakovigilans internasional seperti FAERS dan WHO-VigiBase, yang memungkinkan evaluasi keamanan obat berdasarkan *Real-World Evidence* (RWE) (Mhmndar et al., 2025).

Karakteristik populasi penelitian didominasi oleh pasien GJK stadium 3–5 dengan rentang usia 45–80 tahun, sebagian besar berjenis kelamin laki-laki dan memiliki komorbiditas seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, gagal jantung, dislipidemia, dan obesitas (Albasri et al., 2021). Golongan antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers (CCBs), beta-blockers, dan diuretik, baik sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi. Lama terapi bervariasi dari beberapa bulan hingga lebih dari lima tahun, dengan pemilihan regimen yang disesuaikan berdasarkan stadium GJK, fungsi ginjal, target tekanan darah, dan kondisi klinis pasien (Mishima et al., 2019).

Secara keseluruhan, hasil sintesis menunjukkan bahwa pasien GJK merupakan kelompok dengan risiko tinggi mengalami *adverse drug reactions* akibat perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik yang dipengaruhi oleh penurunan fungsi ginjal. Meskipun ACE inhibitors dan ARBs tetap menjadi terapi lini pertama karena efek renoprotektifnya, penggunaan seluruh golongan antihipertensi memerlukan pemantauan fungsi ginjal dan keseimbangan elektrolit secara berkala. Integrasi bukti dari RWE dan sistem farmakovigilans melengkapi hasil uji klinis terkontrol dalam menggambarkan profil keamanan obat, sehingga mendukung penerapan patient-centered care untuk mengoptimalkan efektivitas terapi sekaligus meminimalkan risiko *adverse drug reactions* pada pasien GJK.

2. Profil Keamanan dan Efek Samping Obat Antihipertensi pada Pasien Gagal Ginjal Kronis

Hasil sintesis menunjukkan bahwa hiperpotasemia, hipotensi, acute kidney injury (AKI), dan gangguan keseimbangan elektrolit merupakan adverse drug reactions (ADRs) yang paling sering dilaporkan pada pasien gagal ginjal kronis (GJK) yang menerima terapi antihipertensi (Tangri, 2023). ACE inhibitors dan angiotensin receptor blockers (ARBs) paling sering dikaitkan dengan hiperpotasemia, peningkatan kadar kreatinin serum, dan AKI, terutama pada pasien dengan penurunan laju filtrasi glomerulus yang berat atau penggunaan terapi kombinasi dengan diuretik hemat kalium (Whelton et al., 2018). Di sisi lain, diuretik lebih banyak menyebabkan hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, dan dehidrasi, sedangkan calcium channel blockers (CCBs) lebih sering berhubungan dengan edema perifer, sakit kepala, dan flushing. Sementara itu, beta-blockers umumnya dikaitkan dengan bradikardia, kelelahan, hipotensi, dan intoleransi aktivitas (Pitt et al., 2020).

Secara keseluruhan, setiap golongan antihipertensi memiliki keseimbangan manfaat dan risiko yang berbeda pada pasien GJK. ACE inhibitors dan ARBs tetap menjadi terapi lini pertama karena memberikan efek renoprotektif dan mampu memperlambat progresivitas penyakit ginjal, tetapi memerlukan pemantauan fungsi ginjal dan kadar kalium secara berkala. CCBs memiliki profil keamanan yang relatif lebih baik terhadap fungsi ginjal sehingga sering digunakan sebagai terapi tambahan, sedangkan beta-blockers lebih bermanfaat pada pasien dengan komorbiditas kardiovaskular dan diuretik efektif untuk mengatasi retensi cairan. Temuan ini menegaskan bahwa tidak terdapat satu golongan antihipertensi yang sepenuhnya unggul dalam seluruh aspek keamanan, sehingga pemilihan terapi perlu dilakukan secara individual (patient-centered care) dengan

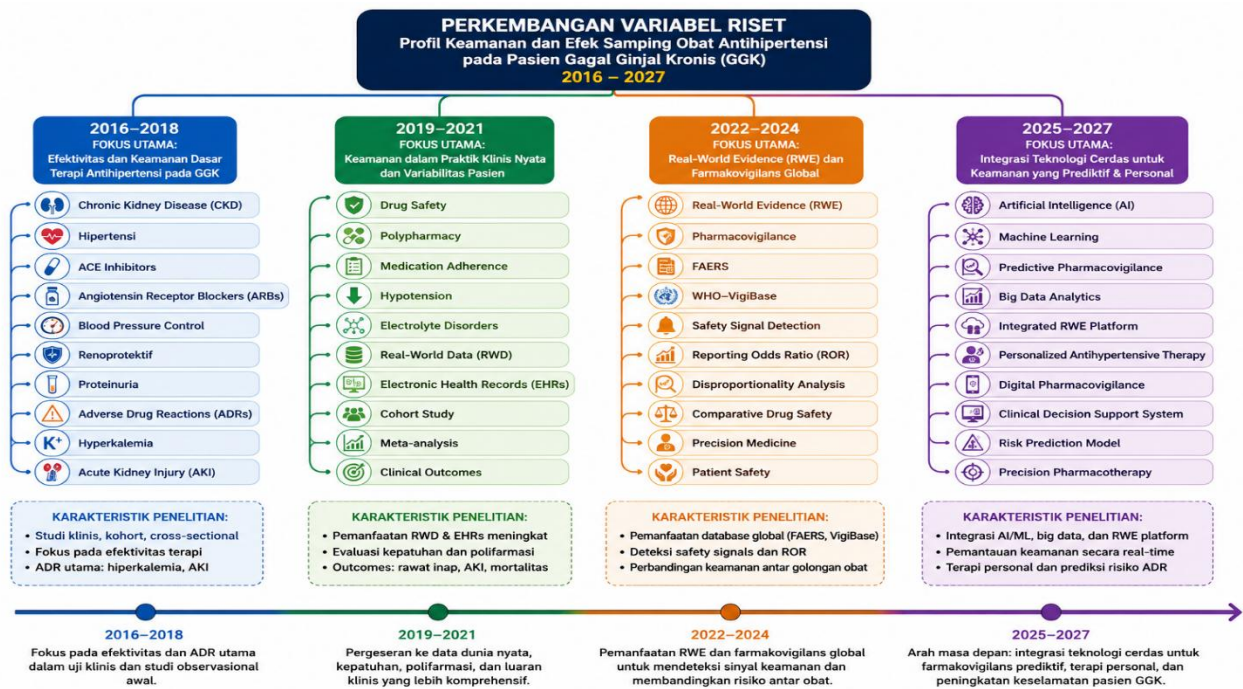
mempertimbangkan stadium GJK, komorbiditas, fungsi ginjal, potensi interaksi obat, serta pemantauan laboratorium secara berkelanjutan untuk memaksimalkan efektivitas terapi dan meminimalkan risiko ADRs.

3. Kontribusi Real-World Evidence dan Farmakovigilans terhadap Evaluasi Keamanan Antihipertensi

Hasil sintesis menunjukkan bahwa pendekatan Real-World Evidence (RWE) dan farmakovigilans global memberikan kontribusi penting dalam mengevaluasi keamanan penggunaan antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronis (GJK), terutama dalam mengidentifikasi *adverse drug reactions* (ADRs) yang tidak selalu terdeteksi pada *randomized controlled trials* (RCTs). Data yang berasal dari Electronic Health Records (EHRs), registri pasien, dan basis data klaim kesehatan memungkinkan pemantauan longitudinal terhadap perubahan fungsi ginjal, kadar elektrolit, kepatuhan terapi, serta kejadian hiperpotasemia dan *acute kidney injury* (AKI) pada populasi yang lebih heterogen (Cheung et al., 2021). Selain itu, sistem farmakovigilans internasional seperti Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) dan WHO-VigiBase berhasil mengidentifikasi berbagai *safety signals* yang berkaitan dengan penggunaan ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers (CCBs), beta-blockers, dan diuretik. Temuan tersebut menunjukkan bahwa integrasi RWE dan farmakovigilans memberikan gambaran profil keamanan antihipertensi yang lebih komprehensif dibandingkan apabila hanya mengandalkan bukti dari uji klinis terkontrol (Alomar, 2014).

Secara keseluruhan, hasil sintesis menegaskan bahwa integrasi RWE dan farmakovigilans memperkuat pengambilan keputusan klinis melalui deteksi dini *safety signals* serta evaluasi keamanan terapi pada penggunaan jangka panjang. Temuan ini mendukung penerapan patient-centered care, dengan menekankan pentingnya pemantauan fungsi ginjal, kadar kreatinin, kadar kalium, dan parameter elektrolit secara berkala, disertai kolaborasi antara dokter dan apoteker dalam melakukan *medication review* serta penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal. Meskipun demikian, masih terbatas penelitian yang mengintegrasikan berbagai sumber RWE dan basis data farmakovigilans lintas negara dengan metodologi yang terstandar (Prevalence et al., 2019). Oleh karena itu, penelitian selanjutnya perlu mengembangkan studi multisenter berbasis data terintegrasi, meningkatkan standardisasi pelaporan ADRs, serta memanfaatkan teknologi machine learning dan artificial intelligence untuk meningkatkan akurasi deteksi *safety signals* dan memperkuat sistem farmakovigilans pada pasien GJK (Burnier et al., 2019).

Secara keseluruhan, hasil sintesis menunjukkan bahwa pendekatan *Real-World Evidence* (RWE) dan farmakovigilans global telah menjadi komponen yang tidak terpisahkan dalam evaluasi keamanan terapi antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronis (GJK). Integrasi berbagai sumber data dunia nyata dengan sistem pelaporan efek samping internasional mampu melengkapi keterbatasan uji klinis terkontrol melalui identifikasi *adverse drug reactions* (ADRs), pemantauan *safety signals*, serta evaluasi keamanan penggunaan obat dalam jangka panjang pada populasi pasien yang lebih heterogen. Bukti yang diperoleh menegaskan bahwa penerapan pendekatan berbasis data nyata tidak hanya meningkatkan ketepatan pengambilan keputusan klinis, tetapi juga mendukung pengembangan sistem farmakovigilans yang lebih proaktif dan berkelanjutan. Oleh karena itu, pemanfaatan RWE dan farmakovigilans secara terintegrasi perlu terus diperkuat sebagai dasar penyusunan strategi terapi antihipertensi yang lebih aman, efektif, dan berorientasi pada peningkatan keselamatan pasien GJK.



Gambar 2. Mind Map Profil Keamanan dan Efek Samping Obat Antihipertensi pada Pasien Gagal Ginjal Kronis

Gambar 2 menggambarkan perkembangan fokus penelitian mengenai profil keamanan dan efek samping obat antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronis selama periode 2016–2025. Pada tahap awal, penelitian lebih banyak berfokus pada karakteristik pasien GGK, efektivitas antihipertensi, serta pengendalian tekanan darah berdasarkan hasil uji klinis. Seiring berkembangnya penelitian, perhatian mulai bergeser pada evaluasi adverse drug reactions (ADRs), terutama hiperpotasemia, acute kidney injury (AKI), hipotensi, dan gangguan elektrolit sebagai konsekuensi penggunaan antihipertensi jangka panjang. Dalam beberapa tahun terakhir, pendekatan Real-World Evidence (RWE) dan farmakovigilans global berkembang pesat melalui pemanfaatan Electronic Health Records (EHRs), registri pasien, FAERS, dan WHO-VigiBase untuk mendeteksi safety signals pada populasi yang lebih heterogen dibandingkan uji klinis terkontrol. Perkembangan tersebut menunjukkan bahwa arah penelitian saat ini tidak lagi hanya menilai efektivitas terapi, tetapi juga menekankan evaluasi keamanan berbasis data dunia nyata, individualisasi terapi (patient-centered care), serta pemanfaatan teknologi analitik seperti machine learning dan artificial intelligence untuk meningkatkan deteksi dini ADRs dan mendukung sistem farmakovigilans yang lebih presisi (Burnier et al., 2019; Cheung et al., 2021; Wanner et al., 2025).

D. SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil Systematic Literature Review terhadap publikasi periode 2016–2025, dapat disimpulkan bahwa penggunaan obat antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronis (GGK) tetap menjadi komponen utama dalam pengendalian tekanan darah dan memperlambat progresivitas penyakit ginjal. Golongan angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) dan angiotensin receptor blockers (ARBs) merupakan terapi yang paling banyak direkomendasikan karena memberikan efek renoprotektif, meskipun keduanya juga memiliki risiko lebih tinggi terhadap hiperpotasemia, peningkatan kadar kreatinin serum, dan acute kidney injury (AKI). Sementara itu, calcium channel blockers (CCBs), beta-blockers, dan diuretik menunjukkan profil keamanan yang berbeda dengan dominasi efek samping berupa edema perifer, bradikardia, hipotensi, serta gangguan keseimbangan elektrolit. Temuan ini menunjukkan bahwa tidak terdapat satu golongan antihipertensi yang sepenuhnya bebas dari risiko efek samping, sehingga pemilihan terapi harus mempertimbangkan karakteristik klinis pasien, stadium GGK, fungsi ginjal, komorbiditas, serta potensi interaksi obat.

Selain itu, sintesis berbagai penelitian berbasis Real-World Evidence (RWE) dan sistem farmakovigilans global menunjukkan bahwa data yang berasal dari Electronic Health Records (EHRs), registri pasien, basis data klaim kesehatan, Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), dan WHO-VigiBase mampu melengkapi bukti dari uji klinis terkontrol melalui identifikasi kejadian adverse drug reactions (ADRs)

pada populasi yang lebih heterogen dan dalam penggunaan jangka panjang. Integrasi kedua pendekatan tersebut memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai profil keamanan antihipertensi pada pasien GJK serta mendukung pengambilan keputusan klinis yang lebih tepat. Oleh karena itu, penelitian ini memberikan kontribusi ilmiah berupa sintesis bukti terkini mengenai keamanan berbagai golongan antihipertensi serta menegaskan pentingnya pemantauan terapi secara berkelanjutan sebagai upaya meningkatkan keselamatan pasien dan kualitas pelayanan kefarmasian.

REFERENSI

- Albasri, A., Hattle, M., Koshiaris, C., Dunnigan, A., Paxton, B., Fox, S. E., Smith, M., Archer, L., Levis, B., Payne, R. A., Riley, R. D., Roberts, N., Snell, K. I. E., Lay-flurrie, S., Usher-smith, J., Stevens, R., Hobbs, F. D. R., Mcmanus, R. J., & Sheppard, J. P. (2021). *Association between antihypertensive treatment and adverse events: systematic review and meta-analysis*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n189>
- Bill, F., & Foundation, M. G. (2017). *Global , regional , and national burden of chronic kidney disease , 1990 – 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- Burnier, M., Lin, S., Ruilope, L., Bader, G., Durg, S., & Brunel, P. (2019). Effect of angiotensin receptor blockers on blood pressure and renal function in patients with concomitant hypertension and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Pressure*, 28(6), 358–374. <https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1644155>
- Cheung, A. K., Chang, T. I., Cushman, W. C., Furth, S. L., Hou, F. F., Ix, J. H., Knoll, G. A., Muntner, P., Pecoits-filho, R., Sarnak, M. J., Tobe, S. W., Tomson, C. R. V., Lytlyn, L., Craig, J. C., Tunncliffe, D. J., Howell, M., Tonelli, M., Cheung, M., Earley, A., & Mann, J. F. E. (2021). Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 99(3), 559–569. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.026>
- Febyolla, C. L., Pardilawati, C. Y., Junando, M., & Damayanti, E. (2025). ARTICLE REVIEW : FAKTOR RISIKO TERJADINYA GAGAL GINJAL KRONIK DI INDONESIA Article Review : Risk Factors for Chronic Kidney Failure in Indonesia. *ARTICLE REVIEW: FAKTOR RISIKO TERJADINYA GAGAL GINJAL KRONIK DI INDONESIA Article*, 3, 50–57. <https://doi.org/10.63004/jfs.v3i1.646>
- Hernawan, J. Y. (2023). Profil Tekanan Darah dan Pola Pemberian Terapi Antihipertensi pada Pasien Gagal Ginjal kronik yang Menjalankan Hemodialisis di Klinik PMI Gamping Yogyakarta Blood Pressure Profile and Pattern of Antihypertension Therapy in Chronic Kidney Failure Patients . *Profil Tekanan Darah Dan Pola Pemberian Terapi Antihipertensi Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Yang Menjalankan Hemodialisis Di Klinik PMI Gamping Yogyakarta*.
- Lee, H., Lee, H., Townsend, R. R., Kim, D., Park, S., & Kim, H. C. (2022). *Cardiovascular Implications of the 2021*. 79(17). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.040>
- Mhmndar, M. A., Singh, T., Fatima, I., Shehryar, A., & Zaidi, M. R. (2025). *Comparative Efficacy and Safety of Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitors , Angiotensin Receptor Blockers , and Calcium Channel Blockers in Hypertensive Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review*. 17(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.78845>
- Mishima, E., Haruna, Y., & Arima, H. (2019). Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertension Research*, 469–482. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0116-3>
- Negara, A., Kedua, P., Institusi, A., Negara, A., & Barat, S. (2024). Karakteristik Faktor Risiko Pasien Chronic Kidney Disease (CKD) Yang Menjalani Hemodialisa. *Jurnal Manajemen Asuhan Keperawatan*, 8(2), 59–63. <https://doi.org/10.33655/mak.v8i1.194>
- Page, M. J., Mckenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-wilson, E., Mcdonald, S., ... Moher, D. (2021). *The PRISMA 2020 statement : an updated guideline for reporting systematic reviews Systematic reviews and Meta-Analyses*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P., Kolkhof, P., Ph, D., Nowack, C., Schloemer, P., Ph, D., & Joseph, A. (2020). *Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes*. 2219–2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- Prevalence, A. R., Factors, R., Burnier, M., & Egan, B. M. (2019). *Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension Adherence in Hypertension*. 1124–1140. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>

- Salsabila, A. Z., & Sulistyaningsih, D. R. (2025). Essentia : Journal of Medical Practice and Research Hubungan Tekanan Darah dan Lama Menderita dengan Laju Filtrasi Glomerulus Pasien Hipertensi. *Hubungan Tekanan Darah Dan Lama Menderita Dengan Laju Filtrasi Glomerulus Pasien Hipertensi*, 1(2).
- Tangri, N. (2023). The association between dual RAAS inhibition and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in patients with diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 38(June), 2503–2516. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad101>
- Wang, L., Maxfield, K., Guinn, D., Madabushi, R., Zineh, I., & Schuck, R. N. (2021). A Systematic Assessment of US Food and Drug Administration Dosing Recommendations For Drug Development Programs Amenable to Response-Guided Titration. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 109(1), 123–130. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cpt.2068>
- Wanner, C., Hui, M., Alpesh, Z., & Luca, N. A. (2025). Guideline - Recommended Disease - Modifying Therapies for Patients with Cardiorenal Disease : A Call - to - Action Narrative Review. *Advances in Therapy*, 42(7), 3141–3157. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03228-1>
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Himmelfarb, C. D., Depalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A., Jones, D. W., Maclaughlin, E. J., Muntner, P., Ovbiagele, B., Smith, S. C., Spencer, C. C., Stafford, R. S., Taler, S. J., Thomas, R. J., Williams, K. A., ... Gentile, F. (2018). *Clinical Practice Guideline 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Xu, R., Wu, F., Lan, J., & Duan, P. (2021). Real-world comparison of direct-acting oral anticoagulants and vitamin K antagonists in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Hematology*, 14(5), 493–502. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1920012>