

RHABDOMIOLISIS EFEK SAMPING YANG MUNGKIN DIJUMPAI PADA PENGUNAAN PREPARAT STATIN

Oleh : Harro H Liman dan Charlie Hartadi***

Abstract

A potentially severe adverse effects of statin, an inhibitor of HMG CoA Reductase is myopathy or rhabdomyolysis which is defined as acute muscle destruction leading to myoglobinuria which caused a secondary renal failure.

Most, but not all, of the patients developing severe diffuse muscle pain or weakness with elevations of creatine kinase greater than 10 times the upper limits of normal have receive concomitant therapy with other drugs such as cyclosporine, gemfibrozil, niacin erythromycin and ketoconazole.

The mechanism for the possible increased risk are not clear, but caution should be given to patients with excessive physical training, old ages and those who received other drugs mention above.

The other side effects also detected although statin are very well tolerated medications and both clinically and laboratory are mild and transient.

Pendahuluan

Rhabdomyolisis merupakan suatu keadaan pecahnya sel otot sehingga terjadi pelepasan isi sel ke dalam aliran darah. Keadaan ini dapat bersifat fatal menyusul terjadinya gagal ginjal akut. Berbagai sebab dapat menimbulkan rhabdomyolisis, dan salah satu diantaranya adalah merupakan efek samping penggunaan preparat statin, suatu preparat antihiperkolesterolemia, dalam dosis tinggi serta interaksi dengan obat lainnya.

Menurut FDA *Talk Papers* edisi 8 Agustus 2001, didapat laporan 31 kasus kematian akibat rhabdomyolisis fatal karena penggunaan cerivastatin, dimana 12 kasus diantaranya menggunakan kombinasi cerivastatin dengan gemfibrozil. Atas dasar temuan itulah, maka Bayer Pharmaceutical sebagai produsen cerivastatin secara sukarela menarik peredaran produk tersebut dari pasar dan menyusul kemudian Balai POM mengambil langkah membekukan ijin edar cerivastatin terhitung sejak 10 Agustus 2001.

* Staf Pengajar Departemen Parasitologi, FK Ukrida

** Staf Pengajar Departemen Farmakologi, FK Ukrida

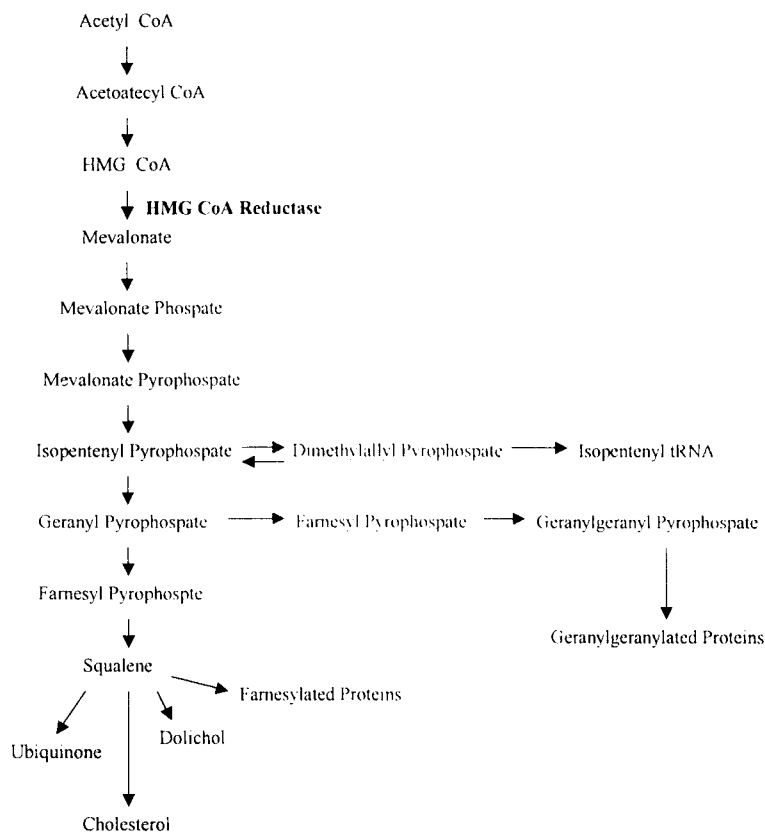
RHABDOMIOLISIS

Seperti yang tercantum dalam brosur informasi produk, memang golongan statin disebutkan dapat menyebabkan munculnya efek samping rhabdomyolisis baik pada butir efek samping, kontra-indikasi dan peringatan & perhatian. Pemakaiannya pun sudah diwanti-wanti, terutama apabila menggunakan dosis tinggi, pada orang tua dan dikombinasikan dengan obat lainnya.

Mekanisme Kerja dan Struktur Kimia Statin

Preparat statin berdasarkan mekanisme kerjanya disebut juga sebagai preparat Penghambat HMG CoA Reduktase (*HMG CoA Reductase inhibitors*), suatu enzim yang berperan dalam biosintesis kolesterol di hati. Enzim tersebut bekerja mengkatalisis konversi HMG CoA (*hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A*) menjadi mevalonat.

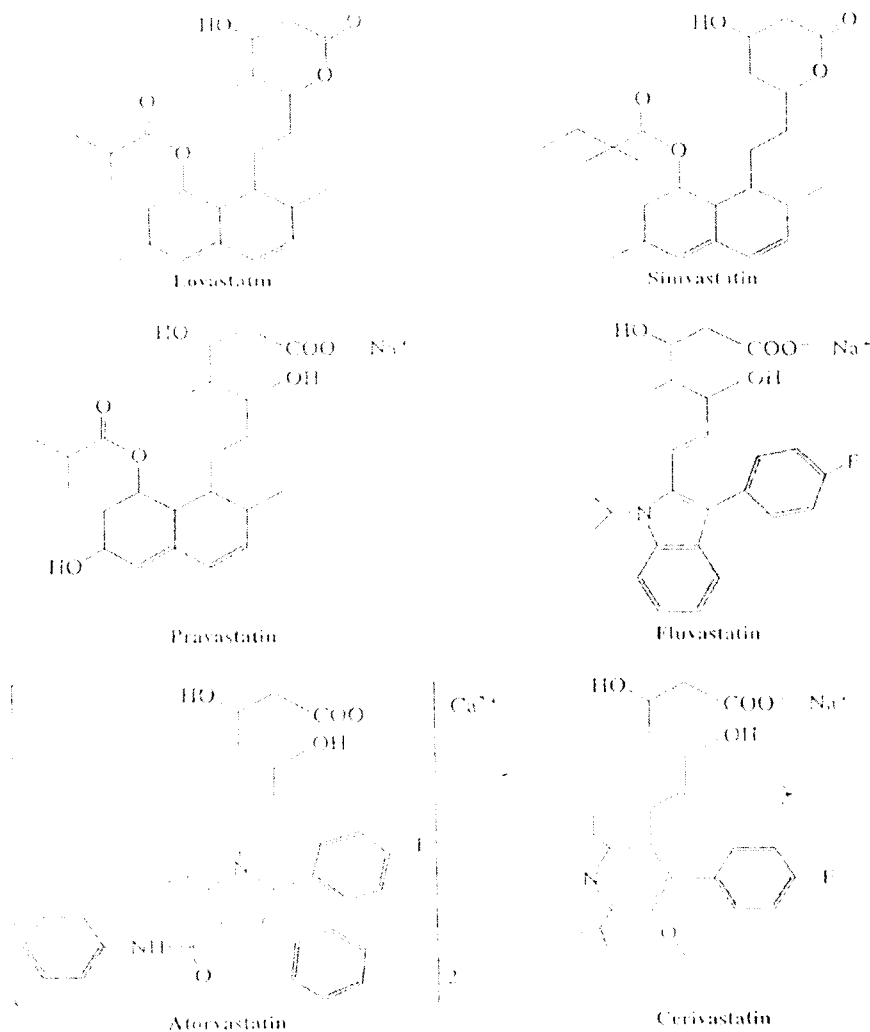
Skema mekanisme kerja statin seperti tercantum di bawah ini :



Gambar 1. Skema jalur biosintesis kolesterol di hati dan peranan dari enzim HMG CoA reduktase

Sampai saat ini, preparat statin yang beredar di dunia, termasuk Indonesia, adalah simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin dan cerivastatin.

Perbedaan struktur kimia statin tersebut adalah terlihat pada gambar di bawah ini :



Gambar 2. Struktur kimia preparat statin

Semua preparat statin tersebut di atas bekerja sebagai penghambat kompetitif dari HMG CoA reduktase.

RHABDOMIOLISIS

Seperti contoh ternyata lovastatin memiliki afinitas 10.000 kali terhadap enzim HMG CoA reduktase dibanding dengan substrat alamiahnya.

Kandungan bahan aktif serta dosis yang direkomendasikan pada preparat statin yang beredar di Indonesia adalah seperti tercantum di bawah ini :

Jenis Statin	Kandungan per tablet	Dosis yang direkomendasi
Simvastatin	5 mg, 10 mg & 20 mg	10 - 80 mg per hari
Pravastatin	10 mg & 20 mg	20 - 40 mg per hari
Lovastatin	20 mg	20 - 40 mg per hari
Fluvastatin	40 mg	20 - 40 mg per hari
Atorvastatin	10 mg & 20 mg	10 - 80 mg per hari
Cervastatin	2,2 mg & 0,3 mg	0,2 - 0,4 mg per hari

Umumnya obat golongan statin ini diberikan dosis tunggal pada malam hari.

Penemuan preparat statin ini diawali pada tahun 1950-an dengan ditemukannya cholestenon. Tapi preparat ini untuk selanjutnya tidak digunakan di klinik karena adanya akumulasi dihidrokolesterol yang juga bersifat aterogenik seperti kolesterol.

Penemuan selanjutnya adalah berasal dari jamur *Penicillium oitrinum* yang menghasilkan metabolit yang memiliki efek penghambatan terhadap HMG CoA reduktase, dan terakhir dari jamur *Penicillium brevecompactin* didapat preparat compactin, dari jamur *Aspergillus terreus* didapat preparat *mevinolin* dan dari jamur *Monascus ruber* didapat preparat *monacolin K*.

Mevinolin yang dikenal dengan nama generik *lovastatin*. Preparat-preparat terbaru seperti *simvastatin*, *pravastatin* dan *atorvastatin* merupakan preparat yang didapat dari modifikasi kimia *mevinolin* dan *compactin*, sedangkan *fluvastatin* dan *cervastatin* merupakan preparat sintesis *de novo*.

Profil Farmakokinetik Statin

Semua preparat statin diberikan secara oral. Lovastatin dan simvastatin merupakan prodrug yang mengandung cincin lakton yang akan mengalami metabolisme di hati membentuk beta-hidroksiasid aktif dan mayoritas mengalami metabolisme pada lintas pertamanya. Sedangkan pravastatin, fluvastatin atorvastatin dan cervastatin merupakan preparat yang aktif sejak awalnya dan mengalami absorpsi yang bervariasi melalui saluran cerna dari 12% (atorvastatin) sampai lebih 90% (fluvastatin) dan mengalami metabolisme pada lintas pertama (*first-pass*

extraction) yang ekstensif dengan metabolit aktif cerivastatin ekstrahepatik, kecuali cerivastatin. Jadi metabolit aktif caerivastatin ekstrahepatik cukup besar.

Sekitar 10-20% akan diekskresi melalui urin sedangkan sisanya melalui feses. Ikatan protein plasma bervariasi dari 50% (pravastatin) sampai 99% (fluvastatin dan atorvastatin).

Kadar puncak plasma dicapai dalam 1 - 4 jam setelah penggunaan oral dan bertahan sampai kembali ke kadar baseline dalam 24 jam.

Rhabdomyolisis dan efek samping lainnya dari Statin

Sebenarnya preparat statin memiliki toleransi yang cukup baik dengan efek samping yang minimal. Efek samping yang paling potensial adalah miopati yang dideskripsikan sebagai nyeri otot yang tersebar atau munculnya kelemahan otot yang disertai dengan peningkatan kadar kreatin kinase yang mencapai 10 kali di atas kadar limit normal tertinggi.

Secara umum keadaan ini dijumpai pada 0.2% pada semua penderita yang mendapatkan terapi statin. Rhabdomyolisis murni yang disertai dengan gagal ginjal akut juga disinggung dalam berbagai jurnal ilmiah statin termasuk dalam brosur informasi produk.

Rhabdomyolisis didefinisikan sebagai suatu keadaan lisisnya sel otot yang menyebabkan pelepasan mioglobin ke dalam darah dan mioglobinuria. Mioglobinuria inilah yang memicu terjadinya gagal ginjal. Tetapi apakah mioglobin yang secara langsung bersifat nefrotoksik. Walaupun demikian, diketahui bahwa nefrotoksisitas langsung dari pemecahan produk otot (*acute muscle destruction*) akan menyebabkan presipitasi mioglobin pada tubulus ginjal yang mengakibatkan obstruksi tubular.

Rhabdomyolisis dapat dipicu timbulnya oleh beberapa hal, seperti aktivitas fisik (olahraga) berat, heat stroke, keracunan alkohol, hipokalemia, hipofosfatemia dan infeksi berat (influenza). Diketahui secara fungsional ada 2 jenis serat otot, yaitu :

- Serat tipe I (*slow twitch*)

Tipe otot ini kaya akan mioglobin, enzim oksidatif dan mitokondria. Perannya adalah untuk kontraksi tonik dan mempertahankan postur tubuh. Kerusakan serat otot inilah yang menyebabkan pelepasan banyak mioglobin.

- Serat tipe II (*fast twitch*)

Serat tipe ini kaya dengan enzim glikolitik dan berperan dalam fase cepat kontraksi otot.

RHABDOMIOLISIS

Dapat dikemukakan bahwa sebelum timbulnya rhabdomyolisis, awalnya akan terdeteksi adanya peningkatan aktivitas enzim kreatin kinase dalam darah pada kurang lebih 10% pemakai statin. Peningkatan ini umumnya berkaitan dengan aktivitas fisik yang terlalu eksemis. Kadang-kadang peningkatan ini akan lebih nyata (marked) dengan disertai rasa nyeri pada otot. Pada keadaan ini apabila obat tidak dihentikan dapat timbul rhabdomyolisis dengan mioglobinuria yang gagal ginjal akut.

Miopati ini dapat muncul pada monoterapi penghambat HMG-CoA reduktase, tetapi lebih sering apabila dikombinasikan dengan siklosporin, antihiperkolesterolemia golongan fibrat seperti gemfibrosil, niasin, eritromisin, dan antijamur golongan imidazol seperti ketokonazol. Hal ini terjadi karena kelompok obat tersebut merupakan penghambat enzim sitokrom P450 sub tipe 3A4 (CYP3A4) sekaligus sebagai substrat, sama seperti enzim yang memetabolisir statin. Dengan penghambatan tersebut maka metabolisme statin melambat dan ini menyebabkan kadarnya dalam darah akan meningkat.

Karena itu, setiap pasien yang mendapatkan terapi statin, diperlukan pemeriksaan awal kadar kreatin kinase dan diulang setiap 4 minggu selama pengobatan. Apabila dijumpai adanya peningkatan lebih dari 2 kali kadar normal disertai nyeri otot, kaku dan rasa lemah otot, sebaiknya obat segera dihentikan. Apabila hubungan peningkatan kadar kreatin kinase meragukan, terapi dapat diteruskan tapi di bawah pengawasan ketat, karena kadang dijumpai sindrom hipersensitivitas dengan gejala lupus like syndrome serta neuropati perifer. Dianjurkan obat harus segera dihentikan sementara apabila pasien dalam keadaan serious illness, mengalami trauma fisik berat dan menjalani pembedahan besar.

Beberapa penelitian klinik statin ini memperlihatkan efek samping miopati yang bervariasi seperti *EXCEL study* (Bradford et al 1991) menemukan nyeri otot dan peningkatan kadar CPK lebih dari 10 kali normal pada kurang lebih 0,1% penderita. Pada penelitian 4 S 1994 dengan menggunakan simvastatin pada 2222 pasien ditemukan 6 pasien kadar CPK meningkat serta 1 pasien dengan miopati. Sedangkan dari laporan *Australian Adverse Reactions Advisory Committee* selama Maret sampai Desember 1996 dari penggunaan fluvastatin dilaporkan 84 reaksi efek samping dengan lebih dari sepertiganya berupa mialgia, miopati, miositis, kejang tungkai dan peningkatan enzim kreatin kinase darah.

Disebutkan apabila hendak menggunakan siklosporin bersama dengan simvastatin, maka dosisnya berkisar antara 5 - 10 mg per hari, sedangkan apabila dikombinasikan dengan lovastatin atau fluvastatin, maka dosisnya adalah 10 - 20 mg maksimum per hari.

RHABDOMIOLISIS

Reaksi efek samping lainnya yang bisa dijumpai pada penggunaan preparat statin adalah gangguan fungsi hati berupa peningkatan kadar transaminase, gangguan gastro-intestinal, insomnia dan reaksi alergi yang juga sampai dapat menyebabkan penghentian penggunaan obat.

Penggunaan lovastatin juga dilaporkan pernah menyebabkan opasitas lentikular.

Penutup

Telah disinggung secara singkat beberapa jenis efek samping yang mungkin ditimbulkan oleh penggunaan preparat antihiperkolesterolemia golongan penghambat HMG CoA reduktase, khususnya efek samping miopati atau rhabdomyolisis, di mana salah satu dari preparat statin tersebut, yaitu cerivastatin, yang bila dikaitkan dengan isu penarikannya dari peredaran kemungkinan disebabkan oleh tingginya kadar obat tersebut ekstrahepatik dibandingkan dengan statin lainnya.

Terlepas dari kecilnya efek samping miopati oleh statin lainnya, tetaplah perlu diwaspadai kemungkinan munculnya efek samping tersebut, terutama apabila penderita hiperkolesterolemia yang menggunakan preparat ini secara bersamaan dikombinasikan dengan obat lain seperti gemfibrozil, antifungal imidazol, eritromisin, niasin dan siklosporin. Penderita juga perlu diingatkan untuk mengurangi aktivitas fisik (olahraga), tersengat panas berlebihan, serta trauma atau pada operasi besar yang merupakan faktor predisposisi bagi munculnya miopati atau rhabdomyolisis.

Khusus pada pasien orang tua dosisnya juga perlu disesuaikan atau diturunkan.

Kepustakaan

1. Herbert et al. *Cholesterol lowering with Statin drugs, risk of stroke and total mortality : An Overview of randomized trials* 1997, JAMA 278 : 313 - 321.
2. Melmon and Morelli's Clinical Pharmacological, Fourth Ed, McGraw-Hill, 2000, 564 - 570.
3. Playford DA et al *Hyperlipidemia-Should it be Treated in the Geriatric Patient ?* Medical Progress, Nov. 1997, Vol 24 No. 11, 31 - 36.