

LITERATUR REVIEW : KAJIAN EFEK INTERAKSI OBAT GOLONGAN STATIN DAN CALCIUM CHANNEL BLOCKER (CCB) TERHADAP RHABDOMIOLISIS

Mar'athus Sholikhah P S¹, Ana Khusnul Faizah², Amitasari Damayanti³

^{1,2,3}Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya

ABSTRACT

Drug interaction is one of the factors that can affect drug activity in the body's response. Drugs can interact with chemicals, herbs, food, and other medications, thereby changing the drug's therapeutic effect. Drug interactions are common in hypertensive and hyperlipidemic patients receiving Calcium Channel Blocker (CCB) and statin therapy. This study uses a narrative review method to examine the effect of drug interactions between statins and calcium channel blockers from articles to analyze rhabdomyolysis. Secondary data is taken from the primary literature, namely journals or articles published in the database (Google Scholar, Pubmed). Drug interactions between statins and CCBs are known to have a severity level due to the administration of amlodipine and simvastatin. This severity can cause rhabdomyolysis and can be identified by pain, muscle weakness, urine color that looks like tea, and measuring CK levels that exceed expected levels (200 U/L). In this study, rhabdomyolysis was shown by increasing creatine kinase (CK) levels by ten times after simvastatin 20 mg and amlodipine 10 mg for one month; other studies also reported that CK levels increased up to 100,000 U/L given atorvastatin 80 mg and amlodipine 5 mg therapy. The effect of drug interactions between statins and CCBs that cause rhabdomyolysis can be detected as early as one month. Treatment of rhabdomyolysis due to drug interactions is replacing statin therapy (simvastatin instead of pravastatin or rosuvastatin).

Keywords: Drug interactions, statins, calcium channel blockers, rhabdomyolysis

ABSTRAK

Interaksi obat merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi aktivitas obat terhadap respon tubuh. Obat dapat berinteraksi dengan zat kimia, jamu, makanan dan minuman, serta obat-obatan lain sehingga mengubah efek terapi dari obat yang diberikan. Interaksi obat banyak terjadi pada pasien hipertensi dan pasien hiperlipidemia yang menerima terapi golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) dan golongan statin. Penelitian ini menggunakan metode *narrative review* untuk mengkaji efek interaksi obat golongan statin dan *calcium channel blocker* dari artikel yang memiliki tujuan untuk menganalisis rhabdomyolysis. Data yang digunakan adalah data sekunder yang diambil dari literatur primer yaitu jurnal atau artikel yang terpublikasi pada database (Google scholar, Pubmed). Interaksi obat golongan statin dan CCB diketahui memiliki tingkat keparahan *major* akibat pemberian amlodipin dan simvastatin. Tingkat keparahan *major* ini dapat menyebabkan terjadinya rhabdomyolysis dan dapat diketahui dengan rasa nyeri, kelemahan otot, warna urin tampak seperti teh, serta dapat dilakukan pengukuran kadar CK yang melebihi kadar normal (200 U/L). Pada penelitian ini dilaporkan bahwa rhabdomyolysis ditunjukkan dengan peningkatan kadar kreatin kinase (CK) sebesar 10 kali setelah pemberian simvastatin 20 mg dan amlodipin 10 mg selama 1 bulan, penelitian lain juga melaporkan bahwa kadar CK meningkat hingga 100.000 U/L setelah pemberian terapi atorvastatin 80 mg dan amlodipin 5 mg. Efek interaksi obat golongan statin dan CCB yang menyebabkan rhabdomyolysis dapat diketahui paling cepat dalam waktu 1 bulan. Penanganan rhabdomyolysis akibat interaksi obat adalah penggantian terapi (simvastatin ke pravastatin atau rosuvastatin).

Kata kunci : Interaksi obat, statin, *calcium channel blocker*, rhabdomyolysis

Correspondence : Ana Khusnul Faizah, Bagian Farmasi Klinik, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya. **Email :** ana.faizah@hangtuah.ac.id

PENDAHULUAN

Interaksi obat merupakan suatu faktor yang dapat mempengaruhi respon obat di dalam tubuh. Interaksi obat dapat dibedakan menjadi interaksi farmakodinamik, interaksi farmakokinetik, dan interaksi farmasetik. Interaksi farmakokinetik merupakan interaksi yang dapat mempengaruhi proses ADME (Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi), interaksi farmakodinamik merupakan interaksi yang terjadi pada tempat kerjanya, dan interaksi farmasetik merupakan interaksi yang terjadi sebelum obat diberikan kepada pasien [1,2]. Interaksi obat dapat terjadi pada pasien yang menerima terapi statin dan *calcium channel blocker* (CCB). Interaksi obat golongan statin dan CCB merupakan interaksi *major* karena dapat menyebabkan rhabdomyolisis. Obat golongan CCB dapat meningkatkan nilai AUC HMG-CoA reduktase inhibitor setelah pemberian statin. Terapi yang sering digunakan adalah simvastatin dan amlodipin [3]. Rhabdomyolisis merupakan kerusakan atau cedera yang terjadi pada otot rangka [4]. Rhabdomyolisis dapat terjadi karena penyebab traumatis dan non traumatis. Penyebab traumatis adalah penyebab yang terjadi dari luar tubuh seperti kecelakaan dan melakukan olahraga berat, sedangkan penyebab non traumatis terjadi karena obat-obatan [5].

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian *literatur review* ini adalah menggunakan beberapa database seperti *google scholar*, *pubmed*, dan *elsevier* dengan kata kunci:

interaction of simvastatin and amlodipin, rhabdomyolysis or myotoxicity or myositis. Framework yang digunakan adalah PICO, dimana P (*Population*) pasien hipertensi dan hiperlipidemia. I (*Intervention*) adalah obat golongan statin dan CCB. C (*Comparison*) pada penelitian ini tidak digunakan. O (*Outcome*) rhabdomyolisis. Sumber yang digunakan adalah jurnal berbahasa indonesia maupun bahasa inggris dengan waktu 10 tahun terakhir dengan kesesuaian kata kunci.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran jurnal yang masuk dalam kriteria inklusi adalah 8 penelitian. Jurnal-jurnal tersebut membahas tentang interaksi obat golongan statin dan CCB yang dapat menyebabkan rhabdomyolisis.

Statin merupakan analog struktural yang diberikan secara oral dan dapat menghambat biosintesis mevalonat. Mevalonat memproduksi isoprenoid *farmetylphosphate* (FPP) dan *geranylgeranylphosphate* (GGPP) yang mengikat GTPase sehingga reseptor LDL meningkat di hepar. Statin menginduksi nekrosis otot rangka kemudian mioglobulin dilepaskan ke aliran darah. Statin juga menginduksi vakuolasi dalam sitoplasma miofiber karena pelebaran retikulum sarkoplasma dan mitokondria yang merupakan tanda terjadinya kerusakan otot [6].

Berdasarkan kedelapan penelitian tersebut menyatakan bahwa terapi simvastatin dan amlodipin lebih baik dihindari. Terapi simvastatin 40 mg dengan amlodipin 10 mg dapat memicu

rhabdomyolisis yaitu nyeri otot, kelemahan otot, dan perubahan warna urin seperti the [8]. Data

Tabel 1. Hasil Penelitian

No	Nama penulis dan tahun	Judul	Lokasi Penelitian	Metode Penelitian	Demografi Pasien	Hasil Penelitian
1	Yan M, et al (2018)	<i>Safety Assessment Of Concurrent Statin Treatment And Evaluation Of Drug Interactions In China</i>	Cina	<i>Retrospective study</i>	474 pasien	Pasien lansia lebih rentan mengalami rhabdomyolisis akibat terapi statin dan CCB
2	Faizah A, et al (2019)	<i>Assessment Of Effect Statin Drug Interactions In Cardiology Outpatient Department</i>	Indonesia	<i>Prospective cohort study</i>	69 pasien	Pasien tidak mengeluhkan adanya miopati
3	Monmat urapoj T, et al (2015)	<i>Severe Rhabdomyolysis from Pharmacokinetic Interaction of Statin in Patient with Diabetic Nephropathy: A Case Report</i>	Thailand	<i>Case report</i>	Wanita usia 60 tahun	Pasien mengalami rhabdomyolisis setelah 1 bulan menggunakan simvastatin 20 mg dan amlodipin 10 mg.
4	Thakrar R, et al (2014)	<i>Management Of a Mixed Overdose Of Calcium Channel Blockers, β-Blockers And Statins</i>	London	<i>Case Report</i>	Pria usia 32 tahun	Pasien rawat inap mengalami peningkatan kadar CK 130.000 U/L setelah menerima terapi simvastatin dan amlodipin
5	Banakh I, et al (2017)	<i>Severe Rhabdomyolysis due to Presumed Drug Interactions between Atorvastatin with Amlodipine and Ticagrelor</i>	Australia	<i>Case report</i>	Wanita usia 74 tahun	Pasien mengalami nyeri dan peningkatan kadar CK 100.000 U/L setelah mengkonsumsi atorvastatin 80 mg dan amlodipin 5 mg.
6	Khan S, et al (2020)	<i>The Concomitant Use of Atorvastatin and Amlodipine Leading to Rhabdomyolysis</i>	Amerika	<i>Case report</i>	Pria usia 65 tahun	Pasien mengeluhkan nyeri punggung dan perubahan warna urin serta kadar CK >160.000 U/L setelah menerima terapi atorvastatin dan amlodipin.

terjadinya rhabdomyolisis dalam waktu paling singkat 1 bulan [7]. Adapun trias gejala

lab yang menunjukkan adanya rhabdomyolisis adalah peningkatan kadar kreatin kinase (CK) yang melebihi batas normal (200 U/L) [9].

Penelitian lain dilakukan pada 7.190 pasien yang menerima statin dan CCB. Sebanyak 474. Penelitian lain dilakukan pada 7.190 pasien yang menerima statin dan CCB menunjukkan 474 pasien menerima simvastatin dosis tinggi (40 mg) dengan amlodipin dan 272 pasien berusia 65 tahun lebih rentan mengalami rhabdomyolisis [10]. Interaksi obat ini menunjukkan bahwa obat golongan statin yang mempunyai sifat fisikokimia lipofilik (simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin) akan dioksidasi oleh CYP3A4 sehingga metabolisme statin terganggu dan menyebabkan statin lebih lama di dalam tubuh [11]. Statin lipofilik meningkatkan gangguan sel apoptosis dan proteolisis yang mudah melewati membran lipid dengan transpor aktif sehingga memiliki efek toksik yang lebih tinggi [12].

Penanganan yang dapat diberikan kepada pasien rhabdomyolisis adalah penggantian terapi statin lipofilik ke statin (hidrofilik rosuvastatin dan pravastatin) karena tidak menyebabkan efek rhabdomyolisis. Data SEARCH trial juga menyatakan bahwa dosis simvastatin yang disarankan tidak melebihi 20 mg jika dikombinasikan dengan amlodipin, atau pemberian terapi tidak bersamaan dengan jeda waktu 4 jam [13,14].

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian *literatur review* dapat disimpulkan bahwa pemberian

terapi kombinasi statin dan CCB dapat memicu terjadinya rhabdomyolisis jika diberikan dengan dosis tinggi. Rhabdomyolisis dapat diketahui dalam waktu paling singkat 1 bulan. Pemberian terapi simvastatin harus diperhatikan dan tidak lebih dari 20 mg jika diberikan bersamaan dengan amlodipin. Rosuvastatin dan pitavastatin lebih aman diberikan karena tidak menginduksi rhabdomyolisis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Ana Khusnul Faizah dan Amitasari Damayanti atas bantuan penelitian serta penyusunan naskah publikasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baxter I.A., Davis M., Driver S., & Garner R. 2010. Stockley's Drug Interactions. 9th ed. Pharmaceutical Press, London.
2. Faizah, et al. 2018. Analisis Keparahan Interaksi Obat-Obat Potensial Di Apotek Daerah Pesisir Pantai Surabaya. Surabaya. *Journal Of Pharmacy Sciences And Technology*. 1(1) : 1-7
3. Mahamudu, Y., Citraningtyas, G., Rotinsulu, H. 2017. Kajian Potensi Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Primer Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari – Maret 2016. *Jurnal Pharmacon*. 6 (3) : 1-9
4. rhabdomyolysis: Pathophysiology and Giannoglou, G. et al. 2007. The syndrome of Diagnosis. *European Journal*. 18 : 90-100
5. Wangko S. 2011. Rhabdomyolysis. *Jurnal Biomedik*. 5(3) : 157-164

6. Sukamoto, K dan Kimura, J. 2013. Mechanism of Statin-Induced Rhabdomyolysis. *Journal of Pharmacol Science*. 289-294
7. Monmaturapoj, T. et al. 2015. Severe Rhabdomyolysis from Pharmacokinetic Interaction of Statin in Patient with Diabetic Nephropathy: A Case Report. *Siriraj Medicine*. 67:241-244
8. Torres, et al. 2015. Rhabdomyolysis : Pathogenesis, Diagnosis, and Treatmen. *The Oscher Journal*. 15 (1) : 58-59
9. Shefner, J. 2021. Clinical Manifestations and Diagnosis of Rhabdomyolysis. Up to date Journal
10. Yan, et al. 2018. Safety assessment of concurrent statin treatment and evaluation of drug interactions in China. *Sage Open Medicine*. 6 : 1-9.
11. Yan, et al. 2018. Safety assessment of concurrent statin treatment and evaluation of drug interactions in China. *Sage Open Medicine*. 6 : 1-9.
12. Climent, et al. 2021. Hydrophilic or Lipophilic Statins?. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 8 : 1-11.
13. Safitri, et al. A Narrative Review of Statin-Induced Rhabdomyolysis: Molecular Mechanism, Risk Factors, and Management. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 13 : 211-219.
14. Harper and Jacobson. 2011. Avoiding Statin Myopathy: Understanding Key Drug Interactions. *Clinical Lipidology Journal*. 6 (6) : 645-674.
15. Khan, S. et al. 2020. The Concomitant Use of Atorvastatin and Amlodipine Leading to Rhabdomyolysis. *Cureus*. 10(1): e2020. DOI : [10.7759/cureus.2020](https://doi.org/10.7759/cureus.2020)