

## LAPORAN KASUS

# BERBAGAI FAKTOR YANG BERKONTRIBUSI TERHADAP KEJADIAN STATIN-ASSOCIATED MUSCLE SYMPTOMS IMBAS ATORVASTATIN

## MULTIPLE FACTORS THAT CONTRIBUTE TO ATORVASTATIN-INDUCED STATIN-ASSOCIATED MUSCLE SYMPTOMS

Jefman Efendi Marzuki H.Y.<sup>1,3</sup>, Ari Christy Muliono<sup>2,3,\*</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Surabaya, Jl. Raya Kalirungkut, Surabaya, 60293

<sup>2</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Raya Kalisari Selatan 1, Pakuwon City, Surabaya, 60112

<sup>3</sup> Rumah Sakit Premier Surabaya, Jl. Nginden Intan Barat Blok B, Surabaya, 60118

\* **Korespondensi:** ari.christy@yahoo.com

### ABSTRACT

**Introduction:** Adverse drug reaction (ADR) is one of the health problems that can cause hospitalization and prolonged hospitalization. One of the major safety issues of statin is related to muscle disorders. Atorvastatin is a widely used statin medication.

**Case:** A 78-year-old woman was admitted to the hospital with pain throughout her body, including her extremities. The patient regularly used atorvastatin to lower cholesterol. The patient had a history of liver problems and the use of *Syzygium polyanthum*. The patient was diagnosed with rhabdomyolysis due to atorvastatin. The patient was given coenzyme Q10 and gradually improved after atorvastatin was discontinued.

**Discussion:** The incidence of rhabdomyolysis may be influenced by physiological changes that may impact the pharmacokinetics of the medication as well as interactions with herbs that may vary how much atorvastatin is exposed to the body. Statin-Associated Muscle Symptoms (SAMS) can be identified using the SAMS Clinical Index.

**Conclusion:** Adverse drug reactions can be caused by several underlying factors. Early detection efforts through active monitoring in healthcare services are one of the efforts to improve patient safety in hospitals.

**Key Words:** atorvastatin, drug safety, patient safety, pharmacovigilance, rhabdomyolysis, SAMS, statin

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Adverse drug reaction (ADR) merupakan salah satu masalah kesehatan yang dapat menyebabkan pasien mengalami perawatan rumah sakit dan memperpanjang masa rawat. Statin berpotensi untuk menyebabkan efek samping yang berkaitan dengan gangguan otot. Atorvastatin merupakan salah satu obat golongan statin yang banyak digunakan saat ini.

**Kasus:** Seorang wanita 78 tahun, masuk rumah sakit dengan nyeri pada seluruh badan termasuk kedua tungkai. Pasien rutin menggunakan atorvastatin untuk menurunkan kolesterol. Pasien memiliki riwayat gangguan hati dan penggunaan *Syzygium polyanthum*. Pasien didiagnosis dengan rabdomiolisis akibat atorvastatin. Pasien diberikan Coenzym Q10 kemudian berangsur membaik setelah atorvastatin dihentikan.

**Diskusi:** Perubahan faktor fisiologis yang dapat memengaruhi farmakokinetik obat. Selain itu, interaksi bersama herbal juga dapat menyebabkan perubahan paparan atorvastatin. Hal ini dapat berkontribusi terhadap kejadian rabdomiolisis. Diagnosis *Statin-Associated Muscle Symptom* (SAMS) dapat diidentifikasi dengan *SAMS Clinical Index*.

**Simpulan:** Kejadian efek samping obat dapat disebabkan oleh beberapa faktor yang mendasari. Upaya deteksi dini melalui monitoring aktif dalam pelayanan kesehatan merupakan salah satu upaya peningkatan *patient safety* di rumah sakit.

**Kata Kunci:** atorvastatin, farmakovigilans, keamanan obat, rabdomiolisis, SAMS, statin

### PENDAHULUAN

*Adverse drug reaction* (ADR) merupakan salah satu masalah kesehatan yang dapat

menyebabkan pasien mengalami perawatan serta masalah yang dapat dihadapi ketika pasien mengalami perawatan. Hal ini dapat

berimplikasi terhadap pemanjangan masa rawat hingga kondisi mengancam nyawa pasien.<sup>1</sup> Sayangnya, seringkali ADR sulit diidentifikasi karena kurangnya alat diagnostik, kondisi yang menyerupai penyakit pasien, serta onset kejadian yang bervariasi.<sup>2</sup> Berdasarkan studi oleh Chan, *et al.*, angka hospitalisasi akibat ADR sekitar 12% di Singapura.<sup>1</sup>

Statin adalah inhibitor *HMGCo-A reductase* yang digunakan untuk menurunkan kolesterol. Penggunaan statin mengalami peningkatan dari tahun ke tahun.<sup>3</sup> Peningkatan ini dikarenakan statin terbukti dapat menurunkan risiko kardiovaskular serta kematian akibat kondisi kardiovaskular.<sup>4</sup> Seiring dengan penggunaan yang meningkat, begitu pula dengan laporan *statin-associated muscle symptoms* (SAMS) sebagai salah satu ADR yang paling sering dilaporkan pada penggunaan statin.<sup>5</sup> Deteksi dini ADR dibutuhkan untuk mengurangi risiko morbiditas dan mortalitas pasien. Pemantauan aktif ADR dapat membantu deteksi dini ADR sehingga meminimalisir *adverse event* (AE) dan optimalisasi upaya *patient safety*.<sup>6</sup> Pemantauan aktif dilakukan dengan skrining ADR pada pasien rawat inap oleh dokter spesialis farmakologi klinik.

Munculnya ADR umumnya bukan karena faktor tunggal saja, melainkan dapat didasari beberapa kondisi yang meningkatkan risiko ADR.<sup>7</sup> Laporan kasus ini bertujuan untuk memaparkan kejadian ADR akibat statin, dengan terdapatnya sekuens kondisi yang menunjang terjadinya ADR.

## KASUS

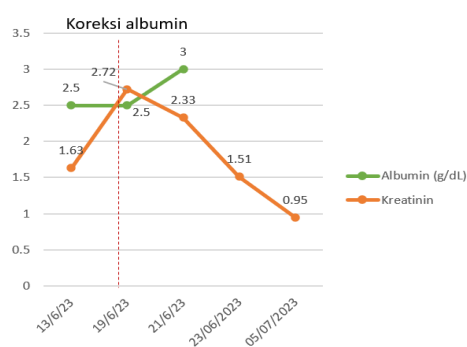
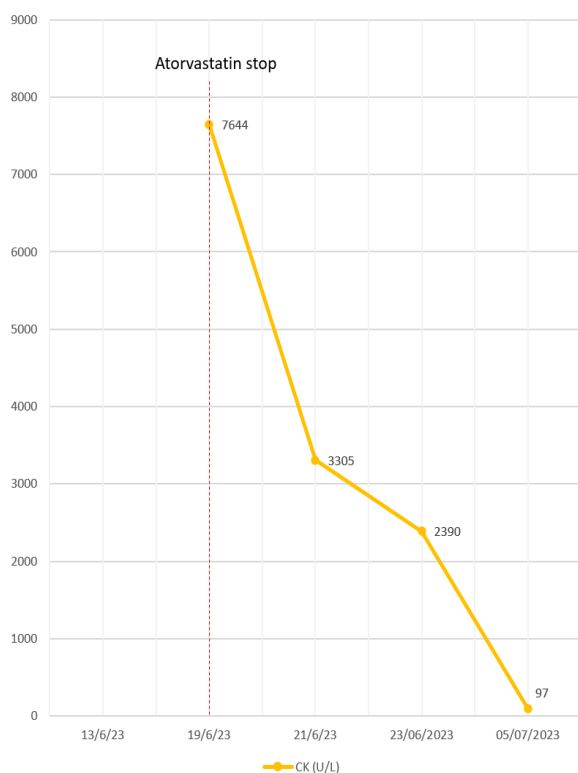
Seorang wanita, 78 tahun, masuk ke ru-

mah sakit (RS) dengan keluhan nyeri pada seluruh badan termasuk kedua tungkai sejak satu hari sebelum masuk RS. Pasien mengeluhkan tungkai sulit digerakkan karena nyeri. Pasien juga diketahui memiliki riwayat berke-mih dengan warna kemerahan ketika di rumah dua hari sebelum masuk RS. Pasien memiliki riwayat penggunaan atorvastatin 40 mg sejak tahun 2016. Pasien mulai mengeluhkan nyeri pada tungkai dalam beberapa bulan terakhir namun tidak sampai menyebabkan sulit digerakkan. Pasien sering memasak dengan menggunakan daun salam (*Syzygium polyanthum*) dalam beberapa bulan terakhir karena dianggap baik bagi kesehatan. Pasien juga diketahui memiliki riwayat hipertensi dan sirosis hepatitis sejak 2022. Riwayat penggunaan obat pasien antara lain pantoprazole, carvedilol, tolvaptan, urdalfalk, HP pro, albumin, allopurinol, ezetemibe, aspirin, dan multi-vitamin. Ezetemibe telah digunakan pasien sejak tahun 2017.

Pasien tidak memiliki riwayat penggunaan obat herbal lain. Hasil pemeriksaan penunjang (Gambar 1) menunjukkan bahwa pasien memiliki hipoalbuminemia (2,5 g/dL); SGOT/SGPT 669/214; Ureum/Kreatinin 160,5/2,72; *creatine kinase* 7644 U/L; tes *Euroline ANA profile 3 Plus DFS70* (IgG) menunjukkan semua hasil negatif; pemeriksaan duplex sonografi tidak menemukan kelainan. Atorvastatin dihentikan pada tanggal 19/6/23 sedangkan obat lainnya dilanjutkan. Ezetemibe tidak dihentikan dengan pertimbangan risiko kecil menyebabkan rabdomiolisis. Pasien juga diberikan tatalaksana berupa CoEnzym Q10. Dua hari setelah dirawat, pasien sudah

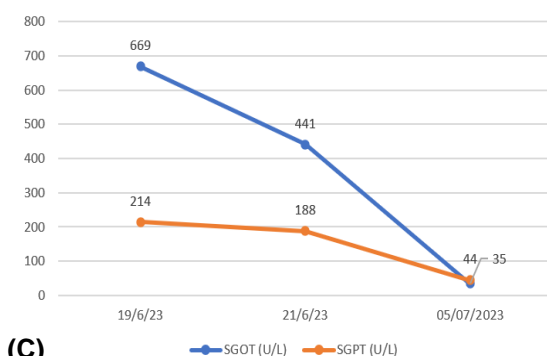
tidak mengalami nyeri otot, tungkai sudah dapat digerakkan, serta kadar kreatin kinase turun menjadi 3305 U/L. Pasien pulang setelah dirawat selama 10 hari. Kemudian, pasien kontrol ke poliklinik 6 hari pasca perawatan, didapatkan penurunan kreatin kinase, kreatinin, dan fungsi hati yang signifikan (gambar 1A, 1B, dan 1C). Berdasarkan kriteria *Statin-Associated Muscle Symptom*

*Clinical Index* (SAMS-CI), pasien memiliki nyeri otot pada tungkai yang simetris (skor 3), munculnya gejala nyeri otot terjadi lebih dari 12 minggu pasca diberikan statin (skor 1), perbaikan nyeri otot kurang dari 2 minggu pasca penghentian statin (skor 2). Akan tetapi, pasien belum mendapatkan *re-challenge* obat. Pasien didiagnosis SAMS dengan klinis pemeriksaan penunjang yang mendukung.



(B)

(C)



**Gambar 1.** Pemeriksaan laboratorium pasien; (A) Kreatin Kinase; (B) Albumin dan Kreatinin; (C) Fungsi Hati

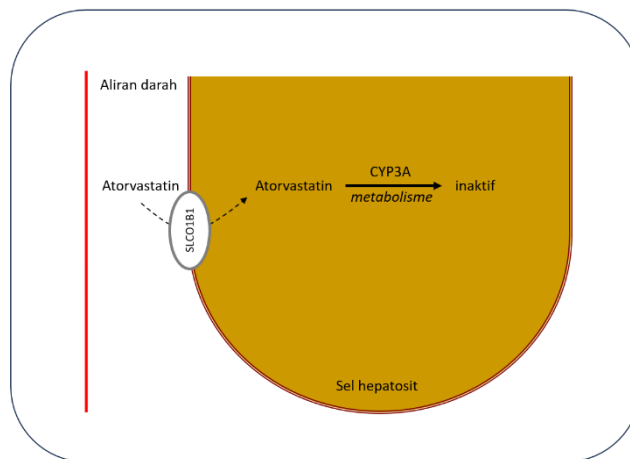
## DISKUSI

Statin dikenal sebagai salah satu obat yang sering dikaitkan dengan *muscle-related adverse event*. Kondisi ini dikenal dengan istilah SAMS. Secara klinis, spektrum SAMS didefinisikan menjadi tiga kelompok yaitu mialgia, miositis, dan rabdomiolisis.<sup>10</sup> Lipopolisitas obat diperkirakan menjadi salah satu faktor yang berkontribusi terhadap kejadian

SAMS.<sup>9</sup> Lipopolisitas obat merupakan salah aspek farmakokinetik obat yang menentukan kelarutan obat, yakni kemampuan obat untuk penetrasi ke jaringan.<sup>11</sup> Terdapat dua kelompok statin sesuai dengan kemampuan lipopolisitasnya, yaitu statin yang bersifat hidrofilik seperti rosuvastatin dan pravastatin, serta yang bersifat lipofilik seperti simvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, and atorvas-

tatin.<sup>9</sup> Obat golongan statin yang paling lipofilik adalah simvastatin, diikuti lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, dan pitavastatin.<sup>12</sup> Statin yang bersifat lipofilik diperkirakan lebih mampu untuk mencapai jaringan ekstrahepatik, sehingga lebih berisiko menyebabkan SAMS.<sup>9</sup> Terdapat beberapa mekanisme yang diperkirakan mendasari SAMS. Tingginya kadar

statin di jaringan otot diperkirakan dapat menyebabkan penghambatan sintesis kolesterol dan *protein prenylation* di otot. Selain itu diperkirakan juga terjadinya disfungsi mitokondria yang berkaitan dengan penurunan sintesis *Coenzym Q10* (CoQ10). Penurunan ini dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang berujung pada apoptosis sel.<sup>13</sup>



**Gambar 2.** Proses metabolisme atorvastatin di hati<sup>9</sup>

Pasien ini menggunakan atorvastatin 40 mg. Dosis ini dikenal sebagai *high-intensity* statin. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Davis dan Weller, penggunaan *high-intensity* statin berhubungan dengan gangguan otot dan peningkatan *creatine kinase*.<sup>14</sup> Akan tetapi, *adverse drug reaction* (ADR) umumnya terjadi bukan hanya karena faktor tunggal, melainkan karena adanya beberapa kondisi lain yang meningkatkan risiko terjadinya ADR.<sup>15</sup> Terdapat beberapa kondisi yang meningkatkan risiko terjadinya SAMS pada pasien ini. Pertama, pasien dengan komorbid sirosis hepatitis. Pada kondisi sirosis hepatitis diketahui terjadi penurunan ekspresi CYP3A4 dan SLCO1B1.<sup>16,17</sup> Atorvastatin adalah salah satu substrat CYP3A4. CYP3A4 bertanggung

jawab untuk mengubah atorvastatin menjadi bentuk inaktifnya (Gambar 2).<sup>9</sup> Adanya penurunan ekspresi CYP3A4 dan SLCO1B1 dapat mengakibatkan kadar plasma atorvastatin meningkat. Hal ini diakibatkan karena SLCO1B1 merupakan protein transporter yang bertanggung jawab terhadap *uptake* atorvastatin ke dalam sel hepatosit.<sup>16</sup> Kedua, pasien diketahui mengalami hipoalbuminemia (2,5g/dL) sebelum terjadinya SAMS. Atorvastatin memiliki ikatan protein yang tinggi (98%).<sup>9</sup> Kondisi hipoalbuminemia dapat mengakibatkan peningkatan kadar atorvastatin bebas. Dengan sifat lipofiliknya, atorvastatin bebas lebih terkonsentrasi di dalam jaringan. Ketiga, pasien diketahui memiliki riwayat penggunaan *Syzygium polyanthum* dalam bebe-

rapa bulan terakhir. Sebuah studi dengan produk yang mengandung *Syzygium polyanthum* menunjukkan adanya efek inhibisi terhadap CYP3A4. Kondisi-kondisi tersebut mengakibatkan peningkatan kadar atorvastatin dalam plasma. Hal ini akan mengakibatkan penetrasi atorvastatin ke jaringan semakin meningkat, yang dapat mendasari kondisi yang dialami pasien yaitu rabdomiolisis.

Diagnosis SAMS dapat dilakukan dengan SAMS-CI.<sup>8</sup> Pada pasien ini didapatkan skor SAMS-CI 6 namun belum *rechallenge* obat. Selain itu, kami juga melakukan analisis kausalitas efek samping obat dengan menggunakan algoritma Naranjo dengan nilai 7 (*probable*).

## SIMPULAN

Laporan kasus ini memperlihatkan bahwa atorvastatin merupakan salah satu anti-kolesterol yang dapat menyebabkan SAMS. Kejadian ADR dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, sehingga dibutuhkan deteksi dini ADR melalui monitoring aktif sebagai bagian pelayanan kesehatan. Hal ini merupakan salah satu dalam upaya dalam *patient safety* di rumah sakit.

## DAFTAR PUSTAKA

- Chan SL, Ang X, Sani LL, Ng HY, Winther MD, Liu JJ, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Dec;82(6):1636–46.
- Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions –the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging*. 2016 May 2;11:497–505.
- Guadamuz JS, Shoostari A, Qato DM. Global, regional and national trends in statin utilisation in high-income and low/middle-income countries, 2015–2020. *BMJ Open* 2022; 12:e061350.
- Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022 Aug 23;328(8):754–71.
- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014 May-Jun;8(3 Suppl):S58-71.
- Verman S, Anjankar A. A narrative review of adverse event detection, monitoring, and prevention in Indian hospitals. *Cureus*. 2022 Sep 14;14(9):e29162.
- Perneger TV. The Swiss cheese model of safety incidents: are there holes in the metaphor? *BMC Health Serv Res*. 2005 Nov 9;5(1):71.
- Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, et al. The statin-associated muscle symptom clinical index (SAMS-CI): Revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017 Apr;31(2): 179–86.
- Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Hydrophilic or lipophilic statins? *Front Cardiovasc Med*. 2021 May 20;8:687585.
- Rallidis LS. A practical algorithm for the management of patients with statin-associated muscle symptoms. *Hellenic J Cardiol*. 2020 Mar 1;61(2): 137–40.
- Bruno CD, Harmatz JS, Duan SX, Zhang Q, Chow CR, Greenblatt DJ. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(8): 3197–205.
- Giorgi RD, Crescenzo FD, Pesci NR, Martens M, Howard W, Cowen PJ, et al. Statins for major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*. 2021 Mar 30;16(3): e0249409.
- Bouitbir J, Sanvee GM, Panajatovic MV, Singh F, Krähenbühl S. Mechanisms of statin-associated

Berbagai Faktor yang Berkontribusi terhadap  
Kejadian *Statin-Associated Muscle Symptoms* Imbas Atorvastatin

- skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol Res.* 2020 Apr;154:104201.
14. Davis JW, Weller SC. Intensity of statin therapy and muscle symptoms: a network meta-analysis of 153000 patients. *BMJ Open.* 2021 Jun 15;11(6): e043714.
  15. Boekelheide K, Campion SN. Toxicity testing in the 21st century: using the new toxicity testing paradigm to create a taxonomy of adverse effects. *Toxicol Sci.* 2010 Mar;114(1):20-4.
  16. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol.* 2009 Sep 1;51(3):565–80.
  17. Taniguchi T, Zanetti-Yabur A, Wang P, Usyk M, Burk RD, Wolkoff AW. Interindividual diversity in expression of organic anion uptake transporters in normal and cirrhotic human liver. *Hepatol Commun.* 2020;4(5):739–52.