

Hubungan Dosis dan Durasi Pemberian Atorvastatin Terhadap Outcome Terapi Pasien Penyakit Jantung Koroner

Ririn Wirawati¹

¹Program Studi farmasi, Universitas PGRI Madiun, Jalan setiabudi No.85 Kota Madiun 63118, telp. 0351-462986
e-mail: ririn@unipma.ac.id

Abstrak

Atorvastatin merupakan obat golongan statin yang lebih efektif menurunkan LDL-C dan resiko penyakit kardiovaskuler. Pemilihan dosis terapi atorvastatin yang tepat dapat menurunkan target LDL <70 mg/dL sebagai parameter keberhasilan terapi. Penggunaan atorvastatin mempunyai efek maksimum dalam waktu 2 minggu dan mencapai efek *steady state* dalam waktu 5 hari. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui dosis dan durasi pemberian atorvastatin dapat mencapai *outcome* terapi pasien penyakit jantung koroner di Rumah Sakit Panti Waluyo Surakarta. Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dengan penelusuran terhadap rekam medis pasien secara *retrospektif* dan dianalisis statistik menggunakan *Chi-square*. Subyek penelitian ini yaitu pasien jantung koroner yang menjalani rawat inap dan rawat jalan yang mendapatkan terapi atorvastatin minimal 1 bulan kemudian dilihat kadar LDL <70 mg/dL. Dari total 85 pasien diperoleh hasil analisis hubungan dosis atorvastatin ($p=1,000, p<0,05$) dan durasi atorvastatin ($p=0,519, p<0,05$) terhadap tercapainya target LDL <70 mg/dL.

Kata kunci: *Atorvastatin, penyakit jantung koroner, LDL <70 mg/dL*

Correlation Dosage and Duration of Atorvastatin Administration on Outcome of Patients with Coronary Heart Disease

Abstract

Atorvastatin is a statin drug that is more effective at reducing LDL-C and the risk of cardiovascular disease. Selection of the right dose of atorvastatin therapy can reduce patients to reach the target LDL <70 mg / dL as a parameter of therapy success. The use of atorvastatin has a maximum effect within 2 weeks and reaches a steady state effect within 5 days. The purpose of this study was to determine the dose and duration of atorvastatin administration to achieve outcomes for patients with coronary heart disease at Panti Waluyo Hospital, Surakarta. This study used a cross sectional method with retrospective tracing of the patient's medical records and analyzed using the Chi-square. The subjects of this study were coronary heart patients who received atorvastatin therapy for at least 1 month and then saw LDL levels <70 mg / dL. From a total of 85 patients, the results of the analysis of the relationship between atorvastatin dose ($p=1,000>0,05$) and atorvastatin duration ($p=0.519>0,05$) to the achievement of the target LDL <70 mg / dL.

Keywords: *Atorvastatin, coronary heart disease, LDL <70 mg / dL*

Pendahuluan

Penyakit jantung koroner disebabkan karena penyempitan, penyumbatan, atau kelainan pembuluh arteri koroner. Penyempitan atau penyumbatan pembuluh darah tersebut dapat menghentikan aliran darah ke otot jantung yang sering ditandai dengan nyeri (Hermawati & Dewi, 2014). Sebagian penelitian menunjukkan bahwa kadar LDL-C yang meningkat merupakan faktor resiko utama penyakit jantung koroner (Mahamuni et al., 2012).

LDL-C merupakan target primer dalam terapi untuk menurunkan risiko penyakit kardiovaskular, statin adalah golongan obat utama yang digunakan (Sorrentino, 2012). Atorvastatin merupakan obat golongan statin yang lebih berkhasiat menurunkan LDL-C daripada obat golongan statin lainnya. Atorvastatin umum digunakan karena telah terbukti efektif dalam menurunkan LDL-C dan risiko penyakit kardiovaskuler (Marrett et al., 2014).

Pasien yang diobati dengan atorvastatin lebih banyak mencapai target LDL daripada yang diberi simvastatin. Pasien yang mencapai target LDL <2,0 mmol/L menunjukkan kejadian CVD (*cardiovascular disease*) yang lebih sedikit dibandingkan dengan yang hanya mencapai target. Studi ini membandingkan pengaruh pemberian atorvastatin 80 mg/hari terhadap placebo pada 3.086 pasien dewasa dengan diagnosa angina tidak stabil atau infark miokard akut (AMI) *non-Q-wave* di 122 *clinical center* di Eropa, Amerika Utara, Afrika Selatan, dan Australia. Studi ini menemukan bahwa atorvastatin 80 mg/hari yang diberikan dalam waktu 24-96 jam setelah terjadi sebuah sindrom koroner akut dan diamati selama 16 minggu, dapat mengurangi frekuensi kejadian iskemik sebesar 14,8% dibanding placebo sebesar 17,4% (RR: 0,84; 95% CI 0,7-1,0, p=0,048). Kadar rata-rata kolesterol LDL juga menurun pada kelompok atorvastatin, yaitu dari 124 mg/dL menjadi 72 mg/dL sedangkan kelompok placebo meningkat menjadi 135 mg/dL. Pada studi ini manfaat atorvastatin mulai terlihat diminggu keempat dan semakin nyata dibulan keempat. Hasil sekunder lainnya adalah penurunan risiko stroke fatal dan non-fatal hingga 50% pada penerima atorvastatin (Zheng et al., 2017).

Dosis rendah menghasilkan efek penurunan LDL yang substansial dan setiap peningkatan dosis sebesar dua kali lipat dari dosis harian akan memberikan tambahan efek penurunan LDL rata-rata sebesar 6-7% (Page dan Napi, 2013). Untuk mengetahui dampak awal dari penggunaan terapi statin yang intensif untuk sindrom koroner akut sebagai stabilisasi plak mulai terjadi antara 4 dan 12 bulan dan mencapai signifikansi statistik pada 12 bulan. Pada durasi penggunaan atorvastatin dapat dilihat penurunan LDL pada minggu keempat dan semakin terlihat penurunan di bulan keempat. Atorvastatin dengan dosis 80 mg/hari selama 24-96 jam menurunkan kadar rata-rata kolesterol LDL yaitu dari 124 mg/dL menjadi 72 mg/dL (Morrone et al., 2012).

Dari data penelitian yang sudah ada diatas maka pengobatan pasien penyakit jantung koroner sangat diperlukan untuk mengetahui ketepatan dosis dan durasi pemberian atorvastatin di Rumah Sakit Panti Waluyo Surakarta.

Metode Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian analitik dengan menggunakan metode *cross sectional* (potong lintang) dengan penelusuran terhadap data rekam medis pasien rawat inap dan rawat jalan secara *retrospektif*. Subyek penelitian adalah semua pasien penyakit jantung koroner yang menerima atorvastatin minimal satu bulan yang menjalani rawat inap dan rawat jalan di RS Panti Waluyo Surakarta dan memenuhi kriteria inklusi. Pasien rawat inap dievaluasi dan dilihat kadar LDL hingga pasien menjalani rawat jalan di Rumah Sakit Panti Waluyo Surakarta. Pasien rawat jalan disini

yaitu pasien yang rutin menjalani rawat jalan di Rumah Sakit Panti Waluyo Surakarta yang menggunakan atorvastatin minimal 1 bulan.

Cara pengambilan sampel dengan cara konsekutif sampling yaitu sampel dipilih secara langsung dan berurutan yang memenuhi dengan kriteria pemilihan sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi. Dosis atorvastatin dan durasi atorvastatin dengan menggunakan *Chi square* (X^2) dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95% sehingga dapat mengestimasi besarnya risiko (OR).

Hasil dan Pembahasan

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Panti Waluyo Surakarta dengan melihat data rekam medik pasien rawat inap dan rawat jalan. Pasien yang diteliti adalah pasien dengan diagnosa primer penyakit jantung koroner. Adapun yang termasuk dalam diagnosa penyakit jantung koroner pada penelitian ini ada 4 diagnosa utama yaitu *Unstable angina pectoris* (UAP), *Angina pectoris* (AP), *acut miokard infark* (AMI), dan *iskemik heart disease* (IHD). Jumlah pasien yang berhasil dikumpulkan pada penelitian ini sebesar 85 pasien jantung koroner sesuai perhitungan besar sampel penelitian dengan metode *cross-sectional*.

Hasil deskriptif pada penelitian ini yaitu usia pasien jantung koroner dibawah 60 tahun berjumlah 58 pasien (68,2%) lebih banyak di banding usia diatas 60 tahun yaitu 27 pasien (31,8%) pasien. Kerentanan terhadap kejadian PJK meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Kejadian PJK meningkat lima kali lipat pada usia 40-60 tahun. Pada usia 60-70 tahun angka kejadian PJK pada laki-laki dan perempuan adalah sama, namun sebelum usia tersebut laki-laki beresiko lebih besar daripada perempuan (Marrett et al., 2014). Pada penelitian ini sebagian besar pasien jantung koroner berdasarkan jenis kelamin adalah laki-laki yaitu 68 pasien (80,0%) dan perempuan 17 (20%). Morbiditas akibat jantung koroner pada laki-laki lebih besar dibandingkan pada wanita dan kondisi ini terjadi hampir 10 tahun lebih dini pada laki-laki daripada wanita (Lewis et al., 2010).

Penggunaan atorvastatin paling banyak pada dosis 20 mg sebesar 71 (83,5%) dan sama banyak pada dosis 10 mg dan 40 mg sebesar 7 (8,2%). Durasi penggunaan atorvastatin untuk memonitoring tercapainya kadar LDL < 70 mg/dL merupakan salah satu faktor penting untuk pencapaian *outcome* tersebut. Pada penelitian ini kadar LDL dapat dilihat setelah menggunakan atorvastatin selama 4 minggu. Menurut Zhang et al., (2012) ada durasi penggunaan atorvastatin dapat dilihat penurunan LDL pada minggu keempat dan semakin terlihat penurunan di bulan keempat (16 minggu). Dari pernyataan tersebut dapat dilihat durasi penggunaan atorvastatin < 12 minggu sebesar 12 (14,1%) dan ≥ 12 minggu 73 (85,9%). Penggunaan atorvastatin paling banyak pada dosis 20 mg sebesar 71 (83,5%) dan sama banyak pada dosis 10 mg dan 40 mg sebesar 7 (8,2%).

Hasil analisis pengaruh faktor penggunaan atorvastatin pada pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil analisis bivariat *Chi square* melihat pengaruh faktor penggunaan atorvastatin terhadap *Outcome* terapi.

Variabel	Outcome Terapi		P	OR	IK 95%
	≤ 70 mg/dL (%) n= 28	>70 mg/dL (%) n=57			
1. Dosis Atorvastatin					
a. 10 mg	3 (42,9)	4 (57,1)	1,000	1,875	0,204-17,269
b. 20 mg	23 (32,4)	48 (67,6)	1,000	1,198	0,216-6,646
c. 40 mg	2 (28,6)	5 (71,4)		Ref.	
2. Durasi Atorvastatin					
a. < 12 minggu	5 (41,7)	7 (58,3)	0,519	1,553	0,445-5,416
b. ≥ 12 minggu	23 (31,5)	50 (68,5)			

Durasi penggunaan atorvastatin dapat mempengaruhi tercapainya target kadar LDL. Penggunaan atorvastatin yang teratur dan tidak terputus akan membantu pasien untuk mencapai efek penuh sehingga target LDL dapat tercapai dan dipertahankan (Wiklund et al., 2013). Pada durasi penggunaan atorvastatin ≥12 minggu lebih banyak mencapai kadar LDL yaitu sebesar 23 pasien dibandingkan penggunaan atorvastatin dengan durasi <12 minggu sebanyak 5 pasien. Hal ini dapat dikaitkan dengan stabilitas plak dari efek atorvastatin yang akan mempengaruhi dampak akhir terapi. Pada penelitian ini, durasi penggunaan atorvastatin tidak memiliki hubungan bermakna terhadap *Outcome* terapi dengan nilai $p=0,519$ dan $OR = 1,553$ dengan $IK\ 95\%=0,445-5,416$.

Dari analisis bivariat antara dosis atorvastatin 10 mg dan 20 mg mempunyai nilai signifikansi yang sama yaitu $p=1,000$ dan dosis 40 mg sebagai pembanding, sehingga dosis tidak bermakna dalam mempengaruhi tercapainya target LDL <70 mg/dL. Menurut Stone et al (2014) pemilihan dosis terapi dapat menuntun pasien mencapai target LDL berdasarkan kemampuannya yang dapat dibedakan dalam tiga kelompok. Terapi atorvastatin intensitas tinggi yaitu atorvastatin dengan dosis harian 40 mg/hari yang dapat menurunkan LDL sebesar >50%, terapi atorvastatin intensitas sedang dengan dosis harian 20 mg/hari dapat menurunkan LDL sebesar 30-50%, dan terapi atorvastatin intensitas rendah yaitu atorvastatin dengan dosis <20 mg/hari dapat menurunkan LDL sebesar 30%.

Kesimpulan

Hasil analisis *Chi-square* nilai $p=1,000$ dosis atorvastatin dan $p=0,519$ durasi atorvastatin menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara dosis atorvastatin dan durasi atorvastatin terhadap *outcome* terapi pasien.

Daftar Pustaka

- Hermawati, R., & Dewi, H. A. C. (2014). *Berkat herbal penyakit jantung koroner kandas* (1st ed.). FMedia.
- Lewis, S.L., Dirksen, S.R., Heitkemper, M.M., Bucher, L., dan C. (2010). *No Title Medical-Surgical Nursing: Assessment and Management of Clinical Problems, 8th Edition* (8th editio). Elsevier Mosby.
- Mahamuni, S. P., Khose, R. D., Mena, F., & Badole, S. L. (2012). Therapeutic approaches to drug targets in hyperlipidemia. *BioMedicine*, 2(4), 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.biomed.2012.08.002>
- Marrett, E., Zhao, C., Zhang, N. J., Zhang, Q., Ramey, D. R., Tomassini, J. E.,
Hubungan Dosis dan Durasi Pemberian Atorvastatin Terhadap Outcome Terapi Pasien Penyakit Jantung Koroner (Ririn Wirawati)

- Tershakovec, A. M., & Neff, D. R. (2014). Limitations of real-world treatment with atorvastatin monotherapy for lowering LDL-C in high-risk cardiovascular patients in the US. *Vascular Health and Risk Management*, 10, 237–246. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S54886>
- Morrone, D., Weintraub, W. S., Toth, P. P., Hanson, M. E., Lowe, R. S., Lin, J., Shah, A. K., & Tershakovec, A. M. (2012). Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: A pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*, 223(2), 251–261. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016>
- Page, R.L dan Napi, J. . (2013). Acut Coronary syndrome. In *Koda-Kimble and Young's applied Therapeutics The Clinical Use of Drug* (p. 408). Phialadelphia.
- Sorrentino, M. (2012). An update on statin alternatives and adjuncts. *Clinical Lipidology*, 7, 721–730. <https://doi.org/10.2217/clp.12.66>
- Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Merz, C. N. B., Blum, C. B., Eckel, R. H., Goldberg, A. C., Gordon, D., Levy, D., Lloyd-jones, D. M., McBride, P., Schwartz, J. S., Shero, S. T., Smith, S. C., Watson, K., Wilson, P. W. F., Anderson, J. L., Halperin, J. L., Albert, N. M., ... Shen, W. (2014). *ACC / AHA Prevention Guideline 2013 ACC / AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidel.* 1–45. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>
- Wiklund, O., Pirazzi, C., & Romeo, S. (2013). *Monitoring of Lipids , Enzymes , and Creatine Kinase in Patients on Lipid-Lowering Drug Therapy.* <https://doi.org/10.1007/s11886-013-0397-8>
- Zhang, R., Zhao, L., Liang, L., Xie, G., & Wu, Y. (2012). Factors explaining the gender disparity in lipid-lowering treatment goal attainment rate in Chinese patients with statin therapy. *Lipids in Health and Disease*, 11(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-59>
- Zheng, W., Zhang, Y. J., Bu, X. T., Guo, X. Z., Hu, D. Y., Li, Z. Q., & Sun, J. (2017). LDL-cholesterol goal attainment under persistent Lipid-lowering therapy in northeast China: Subgroup analysis of the dyslipidemia international study of China (DYSIS-China). *Medicine (United States)*, 96(46). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008555>