



Propranolol Meningkatkan Risiko Rawat Inap akibat Miopati

Pemberian terapi antihipertensi propranolol pada pasien usia lanjut meningkatkan risiko rawat inap karena miopati. Simpulan ini merupakan hasil penelitian penyapihan (*screening*) dr. Soko Setoguchi dkk. dari *Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, dan Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School*, di Boston, Massachusetts, Amerika Serikat.

Sebelumnya para peneliti telah melakukan penelitian penyapihan genomik terhadap kurang lebih 2.500 obat-obatan yang dikultur dalam otot tikus. Para ahli menemukan adanya tanda-tanda molekuler dan fisiologik toksisitas obat statin pada otot tikus tersebut. Hal ini bukan kejutan lagi, mengingat hasil penelitian ini konsisten dengan penelitian-penelitian dan laporan kasus sebelumnya mengenai efek samping miopati karena statin.

Yang mengejutkan adalah para peneliti juga menemukan bahwa pemberian propranolol pada sel otot tikus (bukan atenolol maupun metoprolol) juga memberikan tanda-tanda toksisitas. Lebih lanjut lagi, pemberian kombinasi statin dan propranolol pada sel-sel ini menyebabkan toksisitas tambahan yang berhubungan dengan dosis.

Hal ini yang mendorong dr. Soko dkk. untuk melakukan penelitian lanjutan dengan tujuan mengetahui apakah (1) pemberian propranolol berhubungan dengan peningkatan risiko miopati dan (2) apakah pemberian propranolol bersamaan dengan statin dapat meningkatkan risiko miopati lebih lanjut pada manusia.

Penelitian dr. Soko dkk. ini melibatkan pasien yang baru pertama kali menggunakan propranolol atau obat BB (*beta-blocker*) lainnya, dengan umur ≥ 65 tahun. Data pasien diperoleh dari *Medicare and drug benefit programs* di 2 negara bagian Amerika Serikat dari tahun (1994–2005), yaitu (1) program *the Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly* (PACE) di Pennsylvania dan *the Pharmaceutical Assistance to the Aged and Disabled* (PAAD) di New Jersey. Hasil akhir primer (*primary endpoint*) penelitian

ini adalah peningkatan kejadian rawat inap karena miopati dan rbdomiolisis. Selain itu diteliti mengenai apakah penggunaan propranolol bersamaan dengan statin meningkatkan risiko miopati.

Setelah penyapihan data, para peneliti menemukan bahwa 9.304 pasien merupakan pengguna baru propranolol (yang belum pernah diberi terapi propranolol atau selama 12 tidak menerima terapi propranolol) dan 130.070 pengguna baru obat antihipertensi golongan BB lainnya. (yang belum pernah diberi terapi BB atau selama 12 tidak menerima terapi antihipertensi golongan beta blocker). Dosis propranolol adalah dosis rendah (≤ 40 mg/ hari), dosis sedang (40 mg/ hari) dan dosis tinggi (>40 mg/ hari).

Analisis sensitifitas juga dilakukan dengan mengidentifikasi pengguna





obat antihipertensi lainnya seperti AB (*angiotensin blockers*), CCB (*calcium-channel blockers*), atau THI (*thiazide diuretics*). Analisis sensitifitas ini dilakukan dengan membandingkan pengguna propranolol dengan pengguna AB (n=110.328), CCB (n=70.976), THI (n =81.411) dan dengan semua pengguna obat (AB+CCB+THI+ *beta-blocker* lainnya).

Hasil analisis memperlihatkan bahwa di kelompok pengguna propranolol, ditemukan 30 kasus miopati dari 15.477 pasien/tahun yang perlu mendapatkan rawat inap dan 523 kasus dari 343.132 pasien/ tahun dalam kelompok terapi BB lainnya. Dengan demikian, angka kejadian rawat inap karena miopati pada kelompok propranolol adalah 19,4/ 10.000 pasien dan 15,2/10.000 pasien pada pasien yang diterapi dengan BB lain. Selain itu diketahui terjadi 12 kejadian rabdomiolisis pada pengguna propranolol dan 227 kasus pada pengguna BB lain.

Dibandingkan dengan pengguna BB lainnya dan dibandingkan dengan kombinasi semua pengguna obat antihipertensi (BB, AB, CCB, dan THI), angka kejadian rawat inap untuk miopati dan rabdomiolisis meningkat pada pengguna propranolol (rasio kasar 1,3:1,7 untuk miopati dan 1,2:1,6 untuk rabdomiolisis). Bila pasien pengguna propranolol dibandingkan dengan pasien pengguna BB lain, *adjusted hazard ratio* adalah 1,45 (95% CI 1,00–2,11) untuk miopati dan 1,48 (95% CI 0,82–2,67) untuk rabdomiolisis. Interaksi antara propranolol dengan statin tidak terdeteksi karena terbatasnya kekuatan (*limited power*). Hasil serupa ditemukan bila pengguna propranolol dibandingkan dengan pengguna obat antihipertensi golongan lain.

Para peneliti menyimpulkan bahwa propranolol berhubungan dengan peningkatan risiko miopati sebesar 45%. Selain itu ditemukan juga tren peningkatan risiko rabdomiolisis pada 48% pengguna propranolol. Walau sebelumnya telah dilaporkan be-

	Kasus miopati yang perlu rawat inap	Rabdomiolisis
Propranolol (n = 9.304)	Jumlah kasus	30
	Pasien/tahun	15.477
	Angka kejadian /10000 orang	19,4
Beta blocker lain (n=130.070)	Jumlah kasus	523
	Pasien/tahun	343.132
	Angka kejadian /10000 orang	15,2
Beta-blocker lain, AB, CCB, THI (n=360.668)	Jumlah kasus	1.497
	Pasien/tahun	1.080.612
	Angka kejadian /10000 orang	13,9

Tabel 1. Jumlah kasus, pasien per-tahun dan angka kejadian miopati dan rabdomiolisis yang memerlukan rawat inap.

berapa kasus yang menghubungkan propranolol dengan kejadian miopati, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang menyimpulkan adanya kemungkinan hubungan antara propranolol dengan risiko rawat inap karena miopati.

SIMPULAN

- Selain obat golongan statin, pemberian propranolol menimbulkan tanda-tanda molekuler dan fisiologik yang berhubungan dengan toksisitas pada otot tikus, sehingga diperkirakan pemberian propranolol juga dapat menimbulkan miopati pada manusia.

- Propranolol diperkirakan meningkatkan risiko rawat inap karena miopati pada pasien usia lanjut. Peningkatan risiko untuk miopati adalah 45%. Propranolol juga meningkatkan risiko rawat inap karena rabdomiolisis sebesar 48%.
- Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengetahui lebih dalam mekanisme miopati dengan pemberian propranolol. ■ (YYA)

REFERENSI :

1. Medscape. Propranolol and the Risk of Hospitalized Myopathy: Translating Chemical Genomics Findings into Population-level Hypotheses. Abstract. [cited 2010 June 02]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/719136?src=mp&spon=2&uac=117092CG>
2. Setoguchi S, Higgins JM, Mogun H, Mootha VK, Avorn J. Propranolol and the risk of hospitalized myopathy: Translating chemical genomics findings into population-level hypotheses. *American Heart Journal*; 159(3): 428-33. Abstract. [cited 2010 June 02]. Available from: [http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703\(09\)00962-4/abstract](http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703(09)00962-4/abstract)