

Trend Penggunaan Antikoagulan Oral Direk Dan Warfarin Pada Pasien Fibrilasi Atrium

Trends in Use of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin In Atrial Fibrillation Patients

ABSTRAK

Pengobatan yang digunakan dalam terapi fibrilasi atrium, seperti yaitu antikoagulan, yang terdiri dari antagonis vitamin K (warfarin) dan antikoagulan oral direk (dabigatran, apixaban, rivaroxaban, dan edoxaban). Penggunaan warfarin membutuhkan pemantauan rutin protrombin time (PT) dan international normalized ratio (INR), range dosis terapi sempit, namun harganya lebih murah. Antikoagulan oral direk, insiden perdarahan mayor lebih rendah, kemudahan penggunaan, interaksi makanan dan obat minor, waktu paruh lebih pendek, dan kurangnya kebutuhan pemantauan laboratorium. Berdasarkan masalah tersebut, peneliti melakukan kajian untuk mengetahui tren penggunaan warfarin dan antikoagulan oral direk pada pasien fibrilasi atrium di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta. Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif, dengan metode longitudinal dan data bersifat retrospektif menggunakan rekam medis pasien rawat jalan periode tahun 2014 sampai tahun 2018. Tren penggunaan antikoagulan warfarin mengalami penurunan dari 82,3% tahun 2014 menjadi 62% tahun 2016, sedangkan antikoagulan oral direk mengalami peningkatan. Antikoagulan oral direk rivaroksaban dan dabigatran lebih banyak digunakan dibandingkan apiksaban, dan edoksaban tidak diperoleh data penggunaannya. Hal sebaliknya pada tahun 2017 sampai 2018, dimana penggunaan warfarin mengalami peningkatan dan menyebabkan penurunan penggunaan antikoagulan oral direk. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi kepada berbagai pihak baik praktisi kesehatan maupun akademisi dalam hal pemilihan terapi untuk fibrilasi atrium.

Kata kunci: Antikoagulan; Antikoagulan Oral Direk; Fibrilasi Atrium; Warfarin

ABSTRACT

Treatments used in atrial fibrillation therapy, such as those of anticoagulants, consist of vitamin K antagonists (warfarin) and direct oral anticoagulants (dabigatran, apixaban, rivaroxaban, and edoxaban). The use of warfarin requires regular monitoring of prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR), the therapeutic dose range is narrow, but the price is cheaper. Oral anticoagulants are directed, the incidence of major bleeding is lower, ease of use, food and drug interactions are minor, the half-life is shorter, and the lack of laboratory monitoring needs. Based on this problem, researchers conducted a study to determine the trend of using warfarin and oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation at Harapan Kita Heart and Blood Vessel Hospital, Jakarta. This study uses a qualitative approach, with longitudinal methods and retrospective data using outpatient medical records for the period 2014 to 2018. The trend of using warfarin anticoagulants decreased from 82.3% in 2014 to 62% in 2016, while oral anticoagulants were reduced. Oral anticoagulants direct rivaroxaban and dabigatran are more widely used than apixaban, and edoxaban no data on their use are obtained. The opposite was true in 2017 to 2018, where the use of warfarin increased and caused a decrease in the use of direct oral anticoagulants. This research is expected to contribute to various parties, both health practitioners and academics in terms of selecting therapies for atrial fibrillation.

Keywords: Anticoagulant; Direct Oral Anticoagulants; Atrial Fibrillation; Warfarin

PENDAHULUAN

Fibrilasi atrium merupakan jenis aritmia jantung yang paling umum.(1) Aritmia adalah ketika jantung berdetak terlalu lambat, terlalu cepat, atau tidak teratur. Ketika seseorang memiliki fibrilasi atrium, detak normal di ruang atas jantung (dua atrium) tidak teratur, dan darah tidak mengalir sebagaimana mestinya dari atrium ke ruang bawah jantung (dua ventrikel). Fibrilasi atrium dapat terjadi dalam episode singkat, atau mungkin merupakan kondisi permanen.(2) Diperkirakan 12,1 juta orang di Amerika Serikat akan memiliki fibrilasi atrium pada tahun 2030. Pada tahun 2019, fibrilasi atrium disebutkan dalam 183.321 sertifikat kematian dan menjadi penyebab utama kematian pada 26.535 kematian tersebut. Lebih dari 454.000 rawat inap dengan fibrilasi atrium sebagai diagnosis utama terjadi setiap tahun di Amerika Serikat. Kondisi tersebut berkontribusi terhadap sekitar 158.000 kematian setiap tahun. Tingkat kematian akibat fibrilasi atrium sebagai penyebab utama atau penyebab kematian telah meningkat selama lebih dari dua dekade.(2) Framingham Heart Study, suatu studi kohort yang dimulai pada tahun 1948 dan melibatkan 5.209 subjek penelitian sehat (tidak menderita penyakit kardiovaskular), menunjukkan bahwa dalam periode 20 tahun, angka kejadian fibrilasi atrium adalah 2,1% pada laki-laki dan 1,7% pada perempuan. Pada studi yang sama, angka kejadian fibrilasi atrium meningkat seiring dengan penambahan usia, yaitu sekitar 70% pada usia 65-85 tahun dan 84% pada usia di atas 85 tahun. Pada populasi urban di Jakarta menunjukkan angka kejadian fibrilasi atrium sebesar 0,2% dengan rasio laki-laki dan perempuan 3:2. Mengingat adanya peningkatan signifikan persentase populasi usia lanjut di Indonesia dari 7,74% (pada tahun 2000-2005) menjadi 28,68% (estimasi WHO tahun 2045-2050), angka kejadian fibrilasi atrium juga akan meningkat secara signifikan. Pada skala yang lebih kecil, tercermin dalam data di Rumah Sakit Pusat Jantung dan Pembuluh Darah Nasional Harapan Kita (RSJPNHK) yang menunjukkan bahwa persentase kejadian fibrilasi atrium pada pasien rawat selalu meningkat setiap tahun, yaitu 7,1% pada tahun 2010, meningkat menjadi 9,0% (2011), 9,3% (2012) dan 9,8% (2013).(1)

Kasus fibrilasi atrium meningkat seiring bertambahnya usia, beberapa orang yang memiliki fibrilasi atrium tidak tahu bahwa mereka mengidapnya dan tidak memiliki gejala apa pun. Gejala yang mungkin dapat dirasakan, seperti: detak jantung tidak teratur; jantung berdebar-debar (cepat, berdebar, atau berdebar); pusing; kelelahan ekstrim; sesak napas; nyeri dada.(2) Ketidakteraturan irama jantung tersebut menyebabkan komplikasi yang berdampak pada timbulnya stroke dan infark miokard.(3) Faktor risiko untuk fibrilasi atrium meliputi: usia lanjut, tekanan darah tinggi, kegemukan, keturunan Eropa, Diabetes, gagal jantung, penyakit jantung iskemik, hipertiroidisme, penyakit ginjal kronis, penggunaan alkohol sedang hingga berat, merokok, pembesaran bilik di sisi kiri jantung.(2) Registri Fibrilasi Atrium pada 10 rumah sakit di Indonesia dengan jumlah pasien 615 orang (Indonesian Atrial Fibrillation Registry/OneAF) menunjukkan bahwa 71% pasien menunjukkan gejala, dan sisanya tanpa gejala (asimtomatik). Gejala yang paling sering dikeluhkan oleh pasien adalah sesak napas (42,1%), dan berdebar (41,1%). Gejala lain yang dikeluhkan pasien adalah nyeri dada, pingsan, pusing, dada berat pandangan gelap, dan keringat dingin. Data OneAF juga menunjukkan bahwa klasifikasi pasien FA yang datang ke rumah sakit meliputi FA paroksismal (39,3%), FA persisten (28,6%), FA persisten lama (long standing persistent,14%) dan FA permanen (18,1%).(1) Fibrilasi atrium (AF) adalah jenis aritmia yang paling umum pada penyakit klinis dan secara bertahap menjadi beban perawatan kesehatan yang meningkat di dunia. Menurut studi jantung Framingham, risiko fibrilasi atrium seumur hidup adalah sekitar 25%. Penyakit ini menunjukkan bahwa aktivitas atrium tidak teratur, dan komplikasi yang dihasilkan seperti stroke dan infark miokard (MI), membahayakan kesehatan dan kehidupan manusia secara serius.(3) Oleh karena itu, penting untuk melakukan deteksi dini penyakit sehingga penatalaksanaan dengan konseling dan obat-obatan dapat dimulai. Deteksi dini dan pengobatan yang tepat dapat mencegah kematian dini.(4)

Pengobatan yang digunakan dalam terapi fibrilasi atrium, seperti yaitu antikoagulan, yang terdiri dari antagonis vitamin K (warfarin) dan antikoagulan baru. Warfarin merupakan obat antikoagulan yang paling banyak digunakan untuk pencegahan stroke pada fibrilasi atrium. Saat ini terdapat tiga jenis

antikoagulan baru di pasaran Indonesia, yaitu dabigatran, rivaroxaban, dan apixaban. Dabigatran bekerja dengan cara menghambat langsung trombin sedangkan rivaroxaban dan apixaban keduanya bekerja dengan cara menghambat faktor Xa.(1) Antikoagulan oral paling umum diresepkan adalah rivaroxaban dan apixaban untuk fibrilasi atrium, namun banyak praktisi tetap enggan untuk meresepkan karena kekhawatiran mereka tentang perdarahan dan reversibilitas meskipun bukti terbaru dari profil keamanan yang lebih baik, termasuk hampir setengah risiko perdarahan intrakranial dibandingkan dengan warfarin.(5)

Pada penggunaan warfarin, dosis warfarin secara historis rumit karena perbedaan besar dalam respon antara pasien. Hubungan antara dosis warfarin dan respon dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan (misalnya diet, interaksi obat, penyakit kritis, dll); dengan demikian, dosis terapeutik sulit diprediksi. Setelah inisiasi, dosis warfarin dititrasi berdasarkan hasil international normalized ratio (INR); kebutuhan akan pemantauan ketat dan pengulangan hasil tes laboratorium ini merupakan salah satu kerugian dari warfarin. Kisaran dosis yang luas diperlukan untuk mempertahankan INR terapeutik dengan dosis yang relatif rendah sering diperlukan untuk orang tua dan pasien dengan komorbiditas yang mendasari. Warfarin dimetabolisme di hati dan terutama dihilangkan sebagai metabolit oleh ginjal.(6)

Parameter laboratorium yang digunakan untuk memantau keamanan dan kemanjuran warfarin adalah waktu protrombin (PT) dan INR. PT mengukur jumlah detik yang dibutuhkan darah untuk menggumpal dan INR memungkinkan standarisasi pengukuran PT. INR pasien yang tidak menjalani terapi warfarin kira-kira 1,0. Jika seorang pasien memiliki INR 2,0 atau 3,0, itu akan menunjukkan bahwa dibutuhkan waktu dua atau tiga kali lebih lama untuk pembekuan darah individu tersebut dibandingkan dengan seseorang yang tidak menggunakan antikoagulasi. Tujuan INR terapeutik tergantung pada indikasi, faktor lingkungan dan riwayat pasien, dan preferensi penyedia. Untuk sebagian besar indikasi, target INR adalah 2–3. Pencapaian tujuan INR adalah proses yang dinamis dan membutuhkan pemantauan kronis (kadang-kadang beberapa kali per minggu, terutama pada awal terapi atau pada saat penyakit akut yang

mungkin terdapat variabilitas INR). Pemantauan yang sering berpotensi merusak kualitas hidup pasien dan juga membebankan biaya yang signifikan pada sistem perawatan kesehatan dan meningkatkan beban penyedia.(7) INR yang lebih rendah (1.6-2.6) pada pasien diatas 70 tahun dapat mengurangi risiko pendarahan.(8)

Pemakaian antagonis vitamin K di Indonesia mengalami kendala, seperti tidak tersedianya fasilitas pemeriksaan INR di daerah-daerah perifer. Faktor lain juga perlu diperhatikan seperti genetik pada etnis Indonesia yang berkaitan dengan sensitivitas individu terhadap warfarin.(9) Sedangkan penggunaan terapi antikoagulan oral langsung tidak diperlukan pemantauan berat badan, usia, jenis kelamin, ras, atau variasi demografi.(10) Keuntungan antikoagulan oral direk yang terdiri dari dabigatran, apixaban, rivaroxaban, dan edoxaban, adalah insiden perdarahan mayor yang lebih rendah, kemudahan penggunaan, interaksi makanan dan obat minor, waktu paruh lebih pendek, dan kurangnya kebutuhan pemantauan laboratorium.(11) Kurangnya kebutuhan pemantauan INR (atau lainnya) pada penggunaan antikoagulan oral merupakan pilihan yang baik untuk pasien dengan INR yang tidak stabil pada warfarin atau resimen obat yang berinteraksi dengan warfarin. Obat-obatan ini memiliki dosis tetap, yaitu dosis tidak dimaksudkan untuk disesuaikan berdasarkan parameter laboratorium koagulasi. Sebagai hasil dari penghambatan Faktor Xa, apixaban, rivaroxaban, dan edoxaban memperpanjang tes pembekuan lainnya termasuk PT/INR dan aPTT. Namun, perubahan ini kecil dan bergantung pada variabilitas sehingga tidak berguna dalam pemantauan obat-obatan ini.(10)

Berdasarkan latarbelakang tersebut, maka peneliti melakukan tertarik untuk mengetahui tren penggunaan antikoagulan warfarin dan antikoagulan direk pada pasien fibrilasi atrium di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi kepada berbagai pihak baik praktisi kesehatan maupun akademisi dalam hal pemilihan terapi untuk fibrilasi atrium.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif dengan metode longitudinal. Data bersifat retrospektif, melalui penelusuran data rekam medis pasien fibrilasi atrium yang menggunakan warfarin dan antikoagulan oral direk periode 2014 hingga 2018 di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita Jakarta. Pengambilan data dilakukan pada Februari sampai April 2020.

Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan teknik purposive sampling. Besar sampel sebanyak 380 rekam medis, dengan kriteria inklusi; pasien yang berusia 25 hingga ≥ 85 tahun, pasien yang menggunakan obat antikoagulan oral direk dan warfarin, dan kriteria eksklusi; rekam medis pasien yang tidak dapat diakses dan tidak lengkap.

Etik Penelitian

Penelitian ini memperoleh persetujuan etik dengan nomor: LB.02.01/VII/413/KEP.002/2020 dari komite etik penelitian RS Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita Jakarta.

Analisa Data

Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan microsoft excel dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk tabel dan grafik. Pengambilan data dilakukan pada saat pandemi Covid-19 sehingga menyebabkan keterbatasan waktu pengambilan data.

HASIL DAN DISKUSI

Karakteristik Pasien

Karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan dan metode pembayaran pasien, seperti pada tabel 1. Hasil penelitian (tabel 1) menunjukkan bahwa fibrilasi atrium lebih banyak terjadi pada kelompok usia 55-64 tahun dan 65-74 tahun, masing-masing sebesar 30,3% dan 25%. Penelitian

lain juga memperoleh hasil yang relatif sama yaitu pasien fibrilasi atrium paling banyak terjadi pada rentang usia 51-60 tahun sebesar 32,4% dan 61-70 tahun sebesar 24,9%.⁽¹²⁾ Insidensi fibrilasi atrium meningkat seiring dengan bertambahnya usia, mayoritas orang menderita fibrilasi atrium setelah berusia 50 tahun. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa fibrilasi atrium cukup jarang terjadi pada orang berusia di bawah 50 tahun tetapi ditemukan pada 0,5% orang berusia 50-59, meningkat menjadi 8,8% pada usia 80-89.⁽¹³⁾ Usia merupakan faktor pemicu terbesar pada fibrilasi atrium. Peningkatan usia memicu terjadinya remodelling dan dilatasi. Atrofi otot atrium dapat mengganggu konduksi dan kontraksi di atrium sehingga semakin memperburuk kondisi atrium. Peningkatan usia lebih berisiko menjadi fibrilasi atrium melalui penyakit kardiovaskular lain, seperti hipertensi, penyakit arteri koroner, gangguan katup jantung, dan gagal jantung.⁽¹²⁾ Selain itu, hipertiroid juga dapat menjadi penyebab lain dari fibrilasi atrium, khususnya pada lansia. Satu studi melaporkan kejadian fibrilasi atrium 25% di antara pasien hipertiroid yang lebih tua dari 60 tahun dibandingkan dengan 5% pada mereka yang berusia kurang dari 60 tahun.⁽¹⁴⁾

Pasien dengan jenis kelamin pria memiliki jumlah tertinggi pada kasus fibrilasi atrium, sebanyak 219 orang (57,6%) dan wanita sebanyak 161 orang (42,4%). Penelitian lain juga memiliki hasil yang relatif sama yaitu 59,5% pada pria dan 40,5% wanita.⁽¹²⁾ Hal ini disebabkan karena pria mempunyai ekspresi repolarisasi kanal ion berlebih, sehingga dapat mempercepat repolarisasi atrium, pemendekan periode refrakter atrium dan mekanisme keluar masuk ion. Pria juga memiliki diameter atrium kiri lebih besar dibandingkan dengan diameter atrium kiri wanita.⁽¹²⁾ Faktor lain, gaya hidup pada pria cenderung kurang baik dibandingkan dengan wanita seperti mengonsumsi alkohol dan merokok sehingga dapat memperbesar faktor risiko fibrilasi atrium. Mekanisme fibrilasi atrium akut yang diinduksi alkohol meliputi asidosis metabolik, pelepasan katekolamin, dan gangguan elektrolit sedangkan konsumsi berlebih yang kronis menyebabkan fibrosis miokard, dilatasi, dan perubahan otonom. Merokok telah terbukti menyebabkan fibrosis atrium yang dikenal baik untuk menandakan fibrilasi atrium.⁽¹⁴⁾ Pada karakteristik pendidikan, sebanyak 33,4% pasien menempuh

pendidikan sekolah lanjutan tingkat atas dan 30,5% sarjana atau perguruan tinggi.

Pasien menggunakan metode pembayaran seperti jaminan kesehatan nasional (JKN), perusahaan (asuransi), pribadi dan Jamkesda. Pasien fibrilasi atrium yang menggunakan JKN sebesar 333 orang (87,6%), pribadi sebesar 30 orang (7,9%), perusahaan (asuransi) sebesar 16 orang (4,2%) dan Jamkesda sebesar 1 orang (0,3%). Banyaknya pasien JKN menyebabkan rumah sakit harus mengatur efisiensi pengeluaran untuk pasien tersebut dapat berjalan dengan baik, termasuk dalam memberikan terapi obat yang sesuai dengan formularium nasional dan formularium rumah sakit.(15) Obat-obat antikoagulan yang ditanggung oleh jaminan kesehatan nasional adalah warfarin, dabigatran dan rivaroksaban.(16) Pemilihan obat sesuai dengan formularium nasional bagi pasien JKN agar dapat diklaim oleh rumah sakit, sedangkan untuk pasien pribadi dan perusahaan tidak tergantung formularium nasional.

Tren Penggunaan Antikoagulan

Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji tren penggunaan antikoagulan meliputi warfarin (antagonis vitamin K) (Gambar 1) dan antikoagulan oral direk seperti; dabigatran, rivaroksaban, apiksaban dan edoksaban (Gambar 2).

Trend Warfarin (Antagonis Vitamin K)

Warfarin (antagonis vitamin K) secara kompetitif menghambat vitamin K epoksida reduktase kompleks 1 (VKORC1), yang merupakan enzim penting untuk mengaktifkan vitamin K yang tersedia dalam tubuh. Warfarin dapat menguras cadangan vitamin K fungsional dan karenanya mengurangi sintesis faktor pembekuan aktif.(7;6) Trend penggunaan warfarin (gambar 1) mengalami peningkatan dan penurunan dalam penggunaannya. Penggunaan warfarin mengalami penurunan tahun 2014 hingga 2016 dari 82,3% menjadi 62% meskipun pada penggunaannya tetap menjadi pilihan terapi yang paling banyak digunakan dibandingkan dengan antikoagulan oral direk, tetapi pada tahun 2017 penggunaan warfarin kembali meningkat menjadi 78,8% dan pada tahun 2018 penggunaannya sebesar 80,6%. Penurunan ini sejalan dengan peningkatan penggunaan antikoagulan oral direk yang meningkat selama periode tahun 2014

hingga 2016. Begitu pun dengan peningkatan penggunaan warfarin pada tahun 2017 hingga 2018 yang sejalan dengan penurunan penggunaan antikoagulan oral direk.

Warfarin merupakan antikoagulan yang paling banyak digunakan dalam terapi untuk fibrilasi atrium disebabkan karena ketersediaannya dalam bentuk umum (dalam hal ini terdapat sediaan tablet dan injeksi) dan tidak seperti antikoagulan oral direk.(19) Faktor lain yang menjadi pertimbangan yaitu biaya, sebanyak 47,2% pasien lebih memilih menggunakan warfarin dikarenakan karena tingginya harga antikoagulan oral direk dan sebanyak 31,7% menggunakan warfarin karena pengalaman positif dalam penggunaan jangka panjang.(20) Penggunaan terapi dengan warfarin lebih murah dibandingkan dengan antikoagulan oral direk. Dimana selisihnya berkisar \$3000 hingga \$4000.(21) Warfarin juga lebih disukai karena alasan medis, seperti INR (*International Normalised Ratio*) yang terkontrol dikarenakan dalam penggunaan warfarin perlu pemantauan laboratorium yang sering dan gangguan fungsi ginjal.(20)

Penggunaan warfarin pada fibrilasi atrium juga menunjukkan adanya penurunan kejadian stroke iskemik dan kejadian kardiovaskular, dengan hanya sedikit peningkatan kejadian perdarahan berat. Warfarin mempunyai manfaat lebih besar pada orang tua, bila dibandingkan dengan aspirin.(22) Pada pasien fibrilasi atrium yang dihemodialisis, warfarin menjadi alternatif antikoagulan oral yang lebih cocok dibandingkan dengan antikoagulan oral direk meskipun dalam penggunaannya perlu monitoring yang ketat terutama pada resiko perdarahan.(23) Pada pasien kelainan katup juga sering menimbulkan fibrilasi atrium. Fibrilasi atrium paroksismal maupun permanen merupakan indikasi untuk dilakukan intervensi dini pada kelainan katup. Kelainan katup dengan fibrilasi atrium merupakan indikasi untuk pemberian antikoagulan oral jenis antagonis vitamin K (warfarin).(22) Penggunaan warfarin harus dilakukan dengan hati-hati, dikarenakan jika efeknya terlalu kecil, maka akan gagal dalam mencegah stroke pada pada pasien fibrilasi atrium, sedangkan jika efeknya terlalu tinggi, maka akan menyebabkan perdarahan yang berlebih. Dengan demikian, dosis warfarin

harus disesuaikan untuk menjaga efek pengecer darah dalam kisaran yang tepat.(17)

Rata-rata dosis warfarin yang digunakan adalah 2mg dengan durasi penggunaan 7-10 hari atau kurang dari 10 hari, sehingga nantinya dapat membantu klinisi dalam membuat keputusan mengenai dosis warfarin, durasi warfarin dan target INR yang tepat pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi di Indonesia. Dosis warfarin sebenarnya bergantung pada INR dari pasien tersebut, pada pasien yang belum mencapai target INR (2.0-3.0) perlu meningkatkan dosis mingguan sebesar 10-20%, bila perlu diberikan terapi *bridging*, sedangkan pada pasien yang INR nya telah mencapai target, maka perlu diturunkan dosisnya sebesar 10-20%.(24;25)

Tren Antikoagulan Oral Direk

Penggunaan antikoagulan oral direk mengalami peningkatan dan penurunan dalam penggunaannya (gambar 2). Penurunan warfarin (gambar 1), menggambarkan adanya perubahan penggunaan antikoagulan (gambar 2) yaitu adanya peningkatan penggunaan antikoagulan oral direk selama periode tahun 2014 sampai 2016. Antikoagulan oral direk rivaroksaban dan dabigatran lebih banyak digunakan dibandingkan apiksaban, sedangkan edoksaban tidak diperoleh data penggunaannya (gambar 2). Antikoagulan oral direk memiliki banyak keunggulan dibandingkan warfarin, diantaranya onset yang cepat dan menutupi kerugian dari efek antikoagulan, dosis tetap, lebih sedikit interaksi obat dan makanan dan tidak ada persyaratan dalam pemantauan; hal ini menjadikannya alternatif pilihan yang menarik untuk antikoagulasi. Jenis antikoagulan oral direk yang tersedia seperti dabigatran, rivaroksaban, edoksaban dan apiksaban. Kemanjuran dan keamanan profil antikoagulan oral direk, berdasarkan data percobaan dan dunia nyata, untuk keperluan konseling dan perawatan khusus untuk masing-masing pasien.(26) Rivaroksaban adalah penghambat faktor Xa oral langsung. Rivaroksaban bertindak sebagai antikoagulan dengan secara selektif, langsung, dan menghambat faktor Xa yang bebas dan terkait-gumpalan dalam plasma manusia tanpa berikatan dengan antitrombin.(27) Pada terapi rivaroksaban jumlah penggunaannya meningkat

dimana pada tahun 2014 penggunaannya sebesar 8,1%, tahun 2015 penggunaannya sebesar 11,6%, pada tahun 2016 penggunaannya sebesar 21,1%. Peningkatan ini dapat disebabkan oleh kemampuan yang dimiliki beserta efek yang ditimbulkan. Rivaroksaban dapat ditoleransi dengan baik, dengan profil farmakokinetik yang dapat diprediksi dan tanpa perlu pemantauan laboratorium.(27) Penurunan pada penggunaan rivaroksaban pada tahun 2017 menjadi 15,3% dan pada tahun 2018 menjadi 11,8%, penurunan ini seiring dengan penggunaan warfarin yang kembali meningkat pada tahun tersebut.

Dabigatran telah terbukti dalam mengurangi risiko komplikasi tromboemboli pada pasien fibrilasi atrium non valvular. Efek penggunaan dabigatran seperti pendarahan gastrointestinal terkait dengan penggunaannya. Juga terdapat insufisiensi ginjal pada pasien lansia.(28;19) Penurunan penggunaan dabigatran dapat disebabkan peningkatan penggunaan rivaroksaban, dalam hal ini terjadi persaingan dalam pangsa pasar antikoagulan oral direk, selain itu terdapat dabigatran juga memiliki kecenderungan untuk menyebabkan dispepsia yang dapat membatasi penggunaannya pada pasien yang memiliki gangguan pencernaan.(29) Peningkatan dabigatran dapat disebabkan karena keunggulan yang dimiliki. Dabigatran memiliki mula kerja yang relatif cepat, interaksi dengan makanan dan dengan obat lain pun lebih sedikit dibandingkan dengan warfarin, serta dabigatran tidak memerlukan monitoring laboratorium secara intensif seperti pada warfarin.(30) Pada terapi dabigatran terjadi peningkatan dalam penggunaannya, pada tahun 2014 penggunaannya sebesar 9,7%, tahun 2015 sebesar 13%, tahun 2016 sebesar 16,9%. Akan tetapi pada tahun tahun 2017 terjadi penurunan yang sangat signifikan pada dabigatran menjadi 4,7% dan terjadi peningkatan kembali pada tahun 2018 menjadi 7,5% meskipun dalam penggunaannya masih lebih sedikit dibandingkan rivaroksaban. Percobaan RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate*) menunjukkan bahwa dabigatran 110 mg dua kali sehari tidak kalah dengan warfarin sedangkan dabigatran 150 mg dua kali sehari lebih unggul daripada warfarin untuk mengurangi stroke dan emboli sistemik pada pasien dengan fibrilasi atrium. Tingkat stroke hemoragik yang secara signifikan lebih

rendah pada kedua kelompok dabigatran (dalam hal ini, dabigatran 110 mg dan dabigatran 150 mg).(28)

Apiksaban adalah antikoagulan oral direk yang disetujui oleh FDA (*Food and Drug Administration*) pada tahun 2012. Mekanisme apiksaban sama seperti rivaroksaban yaitu menghambat faktor Xa. Pada terapi apiksaban jumlah penggunaannya paling sedikit dibandingkan dengan antikoagulan oral direk lain seperti dabigatran dan rivaroksaban, pada tahun 2015 penggunaannya hanya sebesar 1,4% dan pada tahun 2017 penggunaannya hanya 1,2% saja. Tidak banyaknya penggunaan apiksaban dapat disebabkan oleh harga dari obat tersebut. Apiksaban untuk indikasi fibrilasi atrium lebih mahal dibandingkan dengan antikoagulan oral lainnya untuk indikasi yang sama.(31) Selain itu, menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 328/MENKES/SK/VIII/2013 tentang Formularium Nasional, apiksaban juga tidak ditanggung oleh JKN, tidak seperti antikoagulan oral direk lainnya (dalam hal ini adalah rivaroksaban dan dabigatran) maupun warfarin.

Pada terapi edoksaban, dalam penelitian ini tidak diperoleh data penggunaannya. Edoksaban merupakan obat antagonis non-vitamin K yang bersifat cepat dan selektif. Edoksaban dapat digunakan sekali sehari secara oral. Edoksaban mengalami biotransformasi menjadi berbagai metabolit. Edoksaban dieliminasi dalam feses dan urin.(30;32) Alasan penggunaan antikoagulan oral direk yang lebih sedikit dibandingkan dengan warfarin dapat disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal yang dilaporkan oleh 25,7% dokter. Antikoagulan oral direk memiliki beberapa tingkat ekskresi ginjal; dabigatran adalah yang tertinggi pada 80%, diikuti oleh edoksaban (50%), rivaroksaban (33%), dan apiksaban (27%).(20) Penggunaan antikoagulan oral direk sendiri juga masih belum umum dikalangan klinisi. Selain itu penelitian, strategi, dan standarisasi terapi terkait antikoagulan oral direk masih terbatas dan sejauh ini juga antikoagulan oral direk masih difokuskan hanya pada kasus fibrilasi atrium.(30)

KESIMPULAN

Penggunaan antikoagulan pada pasien rawat jalan fibrilasi atrium, yaitu tren penggunaan antikoagulan warfarin mengalami penurunan dari 82,3% tahun 2014

menjadi 62% tahun 2016, sedangkan antikoagulan oral direk, mengalami peningkatan penggunaan pada tahun 2014 hingga 2016. Penurunan penggunaan warfarin mungkin dipengaruhi oleh ketatnya pemantauan yang rutin protrombin time (PT) dan international normalized ratio (INR). Hal tersebut menyulitkan bagi pasien rawat jalan, tapi juga tersedianya antikoagulan oral direk yang penggunaannya lebih mudah karena tidak membutuhkan pemantauan yang ketat. Antikoagulan oral direk rivaroksaban dan dabigatran lebih banyak digunakan dibandingkan apiksaban, sedangkan edoksaban tidak diperoleh data penggunaannya. Hal sebaliknya pada tahun 2017 sampai 2018, dimana penggunaan warfarin mengalami peningkatan dan menyebabkan penurunan penggunaan antikoagulan oral direk. Peningkatan ini mungkin terkait dengan tingginya harga antikoagulan oral direk.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan terimakasih kepada pihak Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita yang telah memberikan ijin untuk melakukan penelitian dan memfasilitasi dalam pengambilan data.

REFERENSI

1. Hartono B, Hanafy DA, Yugo D, Maharani E, Antara IMPS, Raharjo SB. Pedoman Tatalaksana Fibrilasi Atrium Non-valvular. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). Edisi Kedua, Cetakan Pertama. Trans Medical International. 2019. p. xviii–144.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Atrial Fibrillation [Internet]. 2023. p. 3–6. Available from: https://www.cdc.gov/heartdisease/atrial_fibrillation.htm#. Diakses Februari 2023.
3. Xu X, Wei S, Ma C, Luo K, Zhang L, Liu C. Atrial Fibrillation Beat Identification Using the Combination of Modified Frequency Slice Wavelet Transform and Convolutional Neural Networks. *J Healthc Eng*. 2018:1-8.

4. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021. p. 1–5. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Diakses Februari 2023.
5. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G, Favalaro EJ. Direct oral anticoagulants: Analysis of worldwide use and popularity using Google Trends. *Ann Transl Med.* 2017;5(16):1–8. Doi: 10.21037/atm.2017.06.65
6. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2013;1(2):83–97. Doi: 10.1007/s40138-013-0014-6
7. Patel S, Singh R, Preuss C V, Patel N. Warfarin [Internet]. Vol. 1. StatPearls [Internet]; 2022. 1–7 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>. Diakses Februari 2023.
8. Shendre A, Parmar GM, Dillon C, Beasley TM, Limdi NA. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. *Pharmacotherapy.* 2018;38(6):588–96. Doi:10.1002/phar.2089.
9. Suriapranata IM, Tjong WY, Wang T, Utama A, Raharjo SB, Yuniadi Y, Tai SSW. Genetic factors associated with patient-specific warfarin dose in ethnic Indonesians. *BMC Med Genet.* 2011;12(80):2-9.
10. Ten Cate H, McHenskens Y, Lancé MD. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:457–67.
11. Myers K, Lyden A. A review on the new and old anticoagulants. *Orthop Nurs.* 2019;38(1):43–52.
12. Adeyana S, Haryadi H, Wijaya C. Hubungan kejadian fibrilasi atrium dengan diameter atrium kiri pada fibrilasi atrium valvular dan fibrilasi atrium non-valvular di RSUD Arifin Achmad. *J Ilmu Kedokt.* 2017;11(1):31–8.
13. Dharma Rao V, Rajaneesh Reddy M, Srikanth K, Raj Kumar Prakash B, Satya Prasad A, Guru Prasad SS. To Study The Prevalence and Clinical Profile of Chronic Atrial Fibrillation in Hospitalized Patents. *Nitte Univ J Heal Sci.* 2014;4(2):17–20.

14. Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Dibb K, Garratt CJ. Comparison of atrial fibrillation in the young versus that in the elderly: A review. *Cardiol Res Pract.* 2013. Doi: 10.1155/2013/976976.
15. Mendrofa DE, Suryawati C. Analisis Pengelolaan Obat Pasien BPJS Di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Panti Wilasa Citarum Semarang. *J Manaj Kesehat Indones.* 2016;4(3):214–21.
16. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. KEPMENKES Nomor 328/MENKES/SK/VIII/2013 tentang Formularium Nasional. 2013;53(9):100. Available from: <https://bpjs-kesehatan.go.id/bpjs/dmdocuments/a85e064985b713815222f9a4ca213f94.pdf>
17. Unger EF. Atrial fibrillation and new oral anticoagulant drugs. Oct 2016 [Internet]. 2015;2015:1–3. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/newsevents/ucm405148.htm>
18. Zimetbaum Peter MD. DOACs now recommended over warfarin to prevent blood clots in people with atrial fibrillation. Harvard Heal Publ [Internet]. 2019;1–13. Available from: <https://www.health.harvard.edu/blog/doacs-now-recommended-over-warfarin-to-prevent-blood-clots-in-people-with-atrial-fibrillation-2019121618354>. Diakses Juli 2020.
19. Alalwan AA, Voils SA, Hartzema AG. Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation. *Am J Heal Pharm.* 2017;74(16):1237–44. Doi: 10.2146/ajhp160756.
20. Ikeda T, Yasaka M, Kida M, Imura M. A survey of reasons for continuing warfarin therapy in the era of direct oral anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: The SELECT study. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:135–43.
21. Coyle D, Coyle K, Cameron C, Lee K, Kelly S, Steiner S, Wells GA. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value Heal* [Internet]. 2013;16(4):498–506. Doi:

10.1016/j.jval.2013.01.009

22. Yuniadi Y, Hanafy DA, Rahardjo SB, Tondas AE, Maharani E, Hermanto DY, Munawar M. 2014 Indonesian Heart Association Guidelines of Management of Atrial Fibrillation. *Indones J Cardiol*. 2015;35(2):102–33.
23. Erlanda W, Karani Y. Penggunaan Antikoagulan Pada Penyakit Ginjal Kronik. *J Kesehat Andalas*. 2018;7(Supplement 2):168.
24. Khairunnisa, Dini, Sari, Ika Puspita, dan Gofir A. Hubungan Dosis Dan Durasi Penggunaan Warfarin Terhadap Target Inr (International Normalized Ratio) 1,5-2,0 Pada Pasien Stroke Iskemik dengan Atrial Fibrilasi the Corelation Between Dose and Duration in Warfarin Administration. *J Manaj dan Pelayanan Farm*. 2013;3(4):269–72.
25. Furdianti NH. Evaluasi dosis warfarin dan hasil terapi pada pasien rawat jalan. *J Manaj dan Pelayanan Farm*. 2014;4(3):176–80.
26. Sikorska J, Uprichard J. Direct oral anticoagulants: A quick guide. *Eur Cardiol Rev*. 2017;12(1):40–5. Doi: 10.15420/ecr.2017:11:2.
27. Vimallesvaran K, Dockrill SJ, Gorog DA. Role of rivaroxaban in the management of atrial fibrillation: Insights from clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2018;14:13–21.
28. Leung TS, Fradette M, Thompson A, Koshman SL. Dabigatran in atrial fibrillation: New kid on the block. *Can Pharm J*. 2012;145(2):83–8.
29. Ahmad Y, Lip GYH. Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* [Internet]. 2012;1(1):12–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4711491/>
30. Krisnayanti MW. Penggunaan Antikoagulan Oral Baru Pada Fibrilasi Atrium. *J Farm Udayana*. 2019;8(1):1. Doi: 10.24843/JFU.2019.v08.i01.p01.
31. Irawati S. Apixaban: Antikoagulan Oral Baru- Penghambat Spesifik Faktor Xa. *Medikamen*. 2014;(22):1.
32. Schwarb H, Tsakiris DA. New direct oral anticoagulants (DOAC) and their use today. *Dent J*. 2016;4(1):1–11. Doi: doi:10.3390/dj4010005.

TABEL

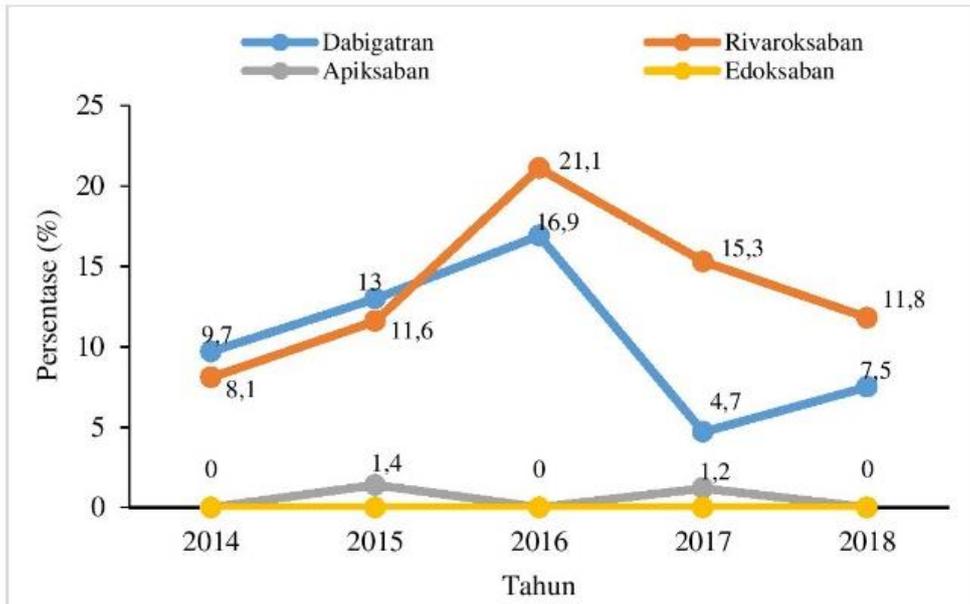
Tabel 1. Karakteristik Pasien

Variabel	Jumlah (n = 380)	Persentase (%)
Usia		
25-34 tahun	2	0,5
35-44 tahun	45	11,8
45-54 tahun	92	24,2
55-64 tahun	115	30,3
65-74 tahun	95	25
75-84 tahun	30	7,9
≥85 tahun	1	0,3
Jenis Kelamin		
Pria	219	57,6
Wanita	161	42,4
Pendidikan		
Tidak Sekolah	12	3,2
SD	29	7,6
SLTP	39	10,3
SLTA	127	33,4
Diploma	57	15
Sarjana	116	30,5
Metode Pembayaran		
Perusahaan	16	4,2
Jamkesda	1	0,3
JKN	333	87,6
Pribadi	30	7,9

GAMBAR



Gambar 1. Tren Penggunaan Warfarin



Gambar 2. Tren Antikoagulan Oral Direk