



THE ROLE OF STATINS IN DYSLIPIDEMIA MANAGEMENT AND ATHEROSCLEROSIS PREVENTION

Dr.dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM

Divisi Kardiologi Departemen Penyakit Dalam FK UNSRI /
RSMH Palembang

Abstrak

Tahun 2002 WHO melaporkan penyakit jantung koroner merupakan penyebab utama kematian dibanding penyebab lain. Telah lama diketahui bahwa PJK didahului oleh proses aterosklerosis, dan salah satu faktor risiko utamanya adalah hiperkolesterolemia. Setiap kita harus selalu mengerti dan mengingat apa yang telah lama disampaikan oleh *Dzau dkk* dalam “*the cardiovascular continuum*”, yang menunjukkan perjalanan penyakit kardiovaskular yang berkelanjutan sampai pada gagal jantung.

Selain menekan pembentukan lipid sekaligus mengurangi kadar lipid yang beredar di dalam darah, statin juga mempunyai banyak efek lain sehingga dapat menstabilkan dan mencegah ruptur plak. Penyakit TIA, stroke dan DM dianggap sebagai penyakit yang sebanding dengan PJK sehingga penanganan Lipid pada pasien ini sama dengan penanganan pasien PJK.

Dalam rekomendasi ACC/AHA 2013, Pitavastatin merupakan salah satunya dan dipakai untuk terapi *intensitas moderate*. Pitavastatin 2-4 mg setara dengan Atorvastatin 10-20 mg dan Rosuvastatin 5-10 mg serta setara dengan Simvastatin 20-40 mg. Studi epidemiologi menunjukkan setiap 1% penurunan kadar LDL-C sama dengan penurunan 1% risiko pjk, dan setiap 1% peningkatan HDL-C sama artinya dengan penurunan 3% risiko pjk. Efek ini dapat diperoleh dari penggunaan Pitavastatin mampu menekan LDL sekaligus meningkatkan HDL. Pitavastatin menurunkan LDL-C sebanyak 34% dengan dosis 1mg/hari, 42% dengan dosis 2mg/hari, dan 47% dengan dosis 4mg/hari.

JAPAN-ACS dan ESTABLISH trial menunjukkan bahwa pemakaian Pitavastatin pada pasien dengan angina pektoris stabil mampu menginduksi regresi plak secara bermakna dan menginduksi stabilisasi plak.

Kesimpulan

Pitavastatin terbukti sama baiknya dengan atorvastatin dan simvastatin dalam menekan kadar LDL-C. Pitavastatin dan atorvastatin sama efeknya dalam meregresi plak. Pitavastatin juga mampu mengurangi MACE (Major Adverse Cardiac Events) pada pasien PJK.

Kata kunci : cardiovascular continuum, terapi intensitas moderate, regresi plak



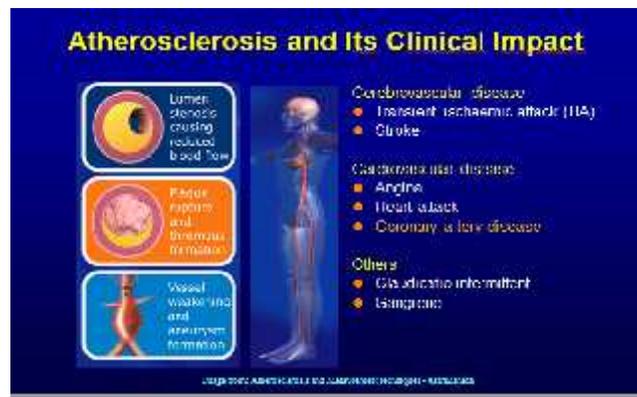
**Temu Ilmiah Penyakit Dalam 2017
& Sumatera Cardiometabolic Forum**

PENDAHULUAN

Tahun 2002 WHO melaporkan penyakit jantung koroner merupakan penyebab utama kematian dibanding penyebab lain. Sekitar 3,8 juta laki-laki dan 3,4 juta wanita meninggal setiap tahunnya akibat penyakit jantung koroner ini. Diperkirakan pada tahun 2020 kematian akibat PJK ini mencapai 20 juta orang.

Sebagaimana telah diketahui bahwa PJK didahului oleh proses aterosklerosis, dan salah satu faktor risiko utamanya adalah hiperkolesterolemia. *Park dkk* melaporkan keberhasilan beberapa negara Asia dalam mencapai target kadar LDL melalui pemberian obat penurun kadar Lipid, dan Indonesia menempati urutan terbawah (31,3%), sedikit di bawah Vietnam.

Proses atherogenesis sudah mulai terjadi sejak dekade pertama sebagai akibat disfungsi endotel, berkembang pada dekade ke3 dan terjadi event koroner pada dekade ke 4. Oleh karena itu paling baik kita sudah mencegahnya paling tidak sejak umur 30an dimana faktor risiko yang bisa dikendalikan harus betul2 dikendalikan sesuai dengan target yang dianjurkan karena pada umur tersebut plak sudah terbentuk dan usaha kita adalah untuk mencegah progresifitas dari plak tersebut, dan kalau plak sudah ruptur serangan jantung sudah terjadi uaha kita hanya bisa pada tahap remodeling miokard untuk mencegah terjadinya gagal jantung dikemudian hari.



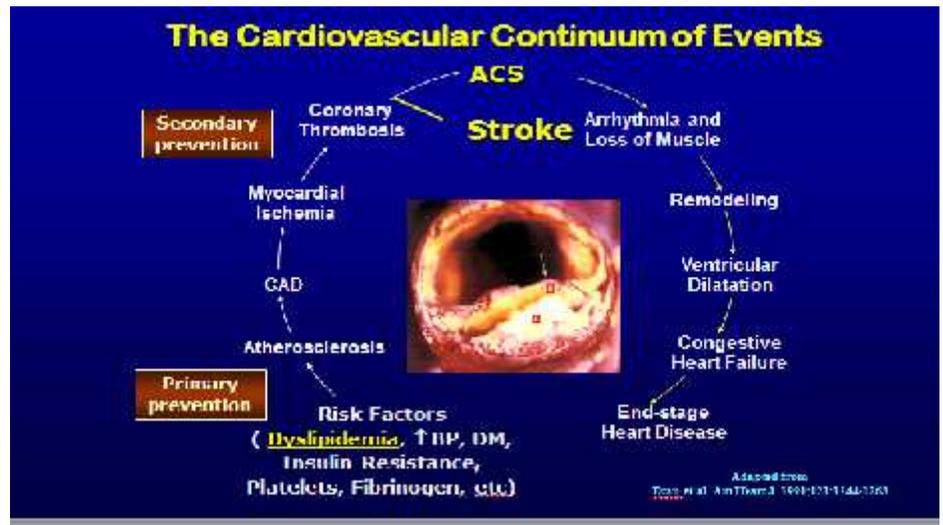


**Temu Ilmiah Penyakit Dalam 2017
& Sumatera Cardiometabolic Forum**

Aterosklerosis menyebabkan stenosis lumen pembuluh darah hingga terjadinya ruptur plak dan pembentukan trombus. Semua ini dapat menyebabkan kejadian serebrovaskular antara lain stroke, pjk, klaudikasio intermitten sampai terjadinya gangren.

CARDIOVASCULAR CONTINUUM

Setiap kita harus selalu mengerti dan mengingat apa yang telah lama disampaikan oleh Dzau dkk dalam “the cardiovascular continuum”.



Gambar di atas menunjukkan perjalanan penyakit kardiovaskular yang berkelanjutan sampai pada gagal jantung. Ini merupakan rangkaian proses progresi dari adanya faktor risiko hingga terjadinya akibat dari aterosklerosis yang sebenarnya dengan mudah dapat dicegah. Pencegahan penyakit ini dibagi menjadi 2 yaitu: **Pencegahan Primer** – Mencegah pasien untuk terbentuk aterosklerosis yang menuju ke kejadian kardiovaskular. **Pencegahan Sekunder** – Mencegah pasien untuk mendapatkan kejadian kardiovaskular ulangan.



**Temu Ilmiah Penyakit Dalam 2017
& Sumatera Cardiometabolic Forum**

Dalam tatalaksana dislipidemia, faktor risiko merupakan hal yang harus diperhitungkan. Faktor risiko itu antara lain umur, riwayat keluarga mati usia muda akibat pjk, kebiasaan merokok, hipertensi dan hipo-HDL emia.

TERAPI SINDROMA KORONER AKUT

Terdapat sejumlah pendekatan terapi untuk sindroma koroner akut didasarkan kepada berbagai tahapan patofisiologinya antara lain :

1. Beta-blockers dan nitrat yang merupakan terapi simptomatik dan kerjanya menyeimbangkan myocardial oxygen supply and demand.
2. Heparin yang digunakan untuk mencegah pembentukan klot lebih jauh dengan menghambat pembentukan fibrin.
3. Antiplatelet seperti aspirin, clopidogrel dan GP IIb/IIIa inhibitors, mengurangi adhesi platelet dan agregasi, yang merupakan peran kunci pembentukan trombus.
4. Obat yang mampu menstabilkan plak dan mencegah ruptur, disini peran dari

Statin

Selain menekan pembentukan lipid sekaligus mengurangi kadar lipid yang beredar di dalam darah, statin juga mempunyai banyak efek lain. Efek lain tersebut antara lain menekan koagulasi, menekan aktivasi platelet, menekan ROS, menekan inflamasi, menekan reseptor AT1 dan proliferasi otot polos pembuluh darah sehingga dapat menstabilkan dan mencegah ruptur plak.

NCEP ATP III merekomendasikan target LDL-C yang harus dicapai pada berbagai tingkat risiko. Namun catatan yang sangat penting disini adalah tambahan rekomendasi yang semakin agresif pada pasien memiliki risiko yang sangat tinggi yaitu <70 mg/dL. Penyakit TIA, stroke dan DM dianggap sebagai penyakit yang sebanding dengan PJK sehingga penanganan Lipid pada pasien ini sama dengan penanganan pasien PJK. Rekomendasi yang hampir sama juga dapat dilihat pada guideline ACC/AHA 2013. Dalam rekomendasi ini juga mencakup cara penggunaan statin tergantung kelompok pasiennya.

Modifikasi lifestyle masih merupakan komponen utama dalam mengurangi risiko kardiovaskular, baik sebelum atau sedang mengkonsumsi obat penurun kadar kolesterol.



2013 ACC/AHA Guideline Recommendations for Statin Therapy			
ASCVD Statin Benefit Groups Heart: healthy lifestyle habits are the foundation of ASCVD prevention.			
Clinical ASCVD	LDL-C ≥ 190 mg/dL	Diabetes; age 40-75 years*	Estimated 10 yr ASCVD risk $\geq 7.5\%$; age 40-75 years*
<ul style="list-style-type: none">• High Intensity statin (age ≥ 75 years)• Moderate intensity statin if < 75 years or not a candidate for high intensity statin	<ul style="list-style-type: none">• High Intensity statin• Moderate-intensity statin if not a candidate for high intensity statin	<ul style="list-style-type: none">• Moderate Intensity statin• High intensity statin if estimated 10 year ASCVD risk $\geq 7.5\%$	<ul style="list-style-type: none">• Moderate- to high intensity statin

PITAVASTATIN

Berbagai jenis statin dapat digunakan dalam tatalaksana dislipidemia ini sesuai dengan rekomendasi ACC/AHA 2013 dapat dilihat dalam tabel di bawah ini. Tampak bahwa Pitavastatin merupakan salah satunya dan dipakai untuk terapi intensitas moderate. Pitavastatin 2-4 mg setara dengan Atorvastatin 10-20 mg dan Rosuvastatin 5-10 mg serta setara dengan Simvastatin 20-40 mg.



Intensity of Statin Therapy

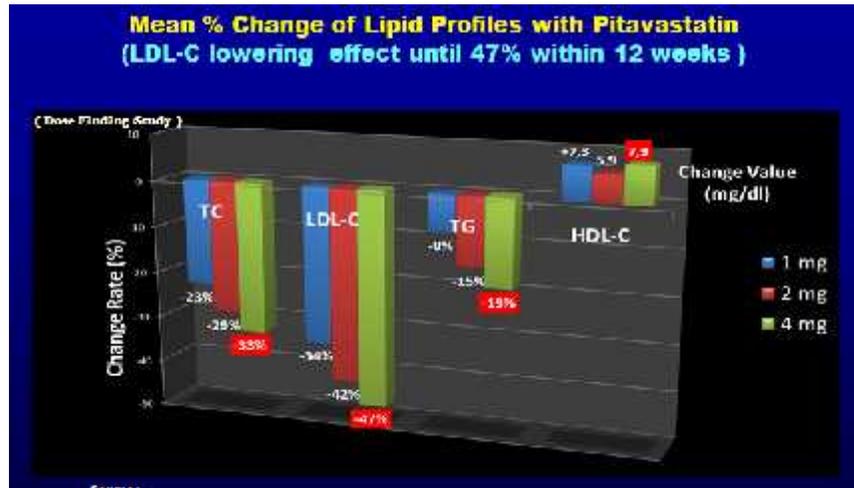
High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
LDL-C \geq 50%	LDL-C 30% to <50%	LDL-C <30%
Atorvastatin (40)-80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20-40 mg [†] Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg bid Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

Di Amerika Serikat, the NCEP Expert Panel memperkirakan, berdasarkan data dari studi epidemiologi, bahwa setiap 1% penurunan kadar LDL-C sama dengan penurunan 1% risiko pjk. Dan, setiap 1% peningkatan HDL-C sama artinya dengan penurunan 3% risiko pjk. [Efek ini dapat diperoleh dari penggunaan Pitavastatin yang terbukti mampu menekan LDL sekaligus meningkatkan kadar HDL \(lihat gambar di bawah\).](#)

Penelitian di Jepang menunjukkan perbandingan antara Pitavastatin dengan beberapa statin lain. Hasil yang hampir sama diperoleh oleh atorvastatin dan rosuvastatin, dan hasil ini *dose dependent*. Pitavastatin menurunkan kadar LDL-C sebanyak 34% dengan dosis 1mg/day, 42% dengan dosis 2mg/day, dan 47% dengan dosis 4mg/day.



**Temu Ilmiah Penyakit Dalam 2017
& Sumatera Cardiometabolic Forum**



Efek lain Pitavastatin antara lain kerja anti-inflamasi, anti-oksidan, memperbaiki disfungsi endotel dan memperbaiki sensitifitas insulin. Efek ini mampu meregresi aterosklerosis koroner.

Ada 2 penelitian besar di Jepang yang meneliti kerja dari Pitavastatin ini yaitu:

1. JAPAN-ACS yang meneliti lebih jauh apakah terapi penurunan kadar lipid secara agresif menggunakan statin akan menginduksi regresi plak pada pasien PJK orang Jepang.
2. ESTABLISH trial yang meneliti efektifitas pengobatan statin dosis tinggi untuk meregresi plak pada pasien Jepang.

Kedua penelitian tersebut menunjukkan bahwa pengobatan menggunakan Pitavastatin pada pasien dengan angina pektoris stabil mampu menginduksi regresi plak secara bermakna dan, dengan mengurangi konten lipid plak dan dengan menambah ketebalan fibrous cap plak mampu menginduksi stabilisasi plak.

Aspek lain yang penting dalam merekomendasikan pemakaian suatu obat adalah efek samping obat itu sendiri. Efek samping yang timbul dari pemakaian Pitavastatin hampir sama dengan pemakaian rosuvastatin oleh karena kedua obat ini kerjanya ekstra-hepatik.



**Temu Ilmiah Penyakit Dalam 2017
& Sumatera Cardiometabolic Forum**

Kesimpulan

Dislipidemia pada pasien risiko tinggi, seperti PJK harus diobati dengan statin. Pitavastatin terbukti sama baiknya dengan atorvastatin dan simvastatin dalam menekan kadar LDL-C. Pitavastatin dan atorvastatin sama efeknya dalam meregresi plak. Pitavastatin juga mampu mengurangi MACE (Major Adverse Cardiac Events) pada pasien PJK yang menjalani PCI.

Further readings:

1. WHO Cardiovascular Atlas 2002
2. Park JE et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2011; 0(00): 1-14. DOI: 10.1177/174182671826710397100.
3. Adapted from Pepine CJ. Am J Cardiol. 1998;82(suppl 10A):23S-27S
4. Image from: Atherosclerosis and Measurement techniques – AstraZeneca
5. Adapted from Dzau et al. Am Heart J. 1991;121:1244-1263
6. Jacobson, Ito, Maki, et al. NLA Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1 – Full Report.
7. National Lipid Association. JACL. 2015; (2) 003: 1-41
8. Liao JK. Am J Cardiol. 2005;96(suppl 1):24F-33F
9. NCEP-ATP III Report. JAMA 2001;285:2486-2497
10. Grundy SM, et al. NCEP Report. Circulation 2004;110:227-239
11. Third Report of the NCEP Expert Panel. NIH Publication No. 01-3670 2001. http://hin.nhlbi.nih.gov/ncep_slds/menu.htm.
12. Saito Y, Teramoto T, Yamada N, et al. Clinical efficacy of NK-104 (Pitavastatin), a new synthetic HMG-CoA reductase inhibitor, in the dose finding, double –blind, three-group comparative study. J Clin Ther Med. 2001; 17: 829-55. Japanese
13. J.Clin.Therap.Med. 3 (12) :1445, 1987
14. J.Clin.Therap.Med. 5 (10) : 2011, 1989
15. J.Clin.Therap.Med. 11 (Suppl 1) :153, 1995
16. Prog Med 18:1690, 1998
17. J.Clin.Therap.Med. 17 (6) : 829, 2001
18. J Atheroscler Thromb 10 (6) :329, 2003