

KOMPILASI MAKALAH
31st WEEKEND COURSE ON CARDIOLOGY (WECOC) 2019

Jakarta, 26 - 27 April 2019



YAYASAN KARDIOVASKULAR INDONESIA

Penerbit:
Yayasan Kardiovaskular Indonesia

KOMPILASI MAKALAH

31st WEEKEND COURSE ON CARDIOLOGY (WECOC) 2019

Panitia Pelaksana:

Ketua Pelaksana	: dr. Dafsah A. Juzar, SpJP(K)
Wakil Ketua	: dr. Oktavia Lilyasari, SpJP(K)
Sekretaris	: dr. Rarsari S. Pratikto, SpJP(K)
Bendahara	: dr. Vienna Rossimarina, SpJP
Registrasi dan Publikasi	: dr. Sony H. Wicaksono, SpJP(K) dr. Dony Y. Hermanto, SpJP
Koordinator Workshop	: dr. Amir Alkatiri, SpJP

Steering Committee:

dr. Renan Sukmawan, ST, SpJP(K), PhD., MARS
dr. Taofan, SpJP(K)
dr. Elen, SpJP
dr. Ario Suryo Kuncoro, SpJP(K)
dr. Rina Ariani, SpJP
dr. Radityo Prakoso, SpJP(K)
dr. Suko Adiarto, PhD., SpJP(K)
dr. Dafsah Arifa Juzar, SpJP(K)
dr. Celly Anantaria Atmadikusuma, SpJP
Dr.dr. Amiliana M. Soesanto, SpJP(K)
dr. Oktavia Lilyasari, SpJP(K), M.Kes
dr. Sunu Budhi Raharjo, PhD, SpJP(K)
dr. Bambang Widyanoro, PhD, SpJP
dr. Dicky A. Hanafy, SpJP(K)
dr. Rita Zahara, SpJP(K)
dr. Ade Meidian Ambari, SpJP
Prof.Dr.dr. Yoga Yuniadi, SpJP(K)
dr. Estu Rudiktyo, SpJP
Dr. dr. Hananto Andriantoro, SpJP(K)
dr. Dian Zamroni, SpJP
dr. Surya Dharma, PhD, SpJP(K)
dr. Yovi Kurniawati, SpJP
Dr.dr. Ismoyo Sunu, SpJP(K)

dr. Rarsari Soerarso, SpJP
Prof.Dr.dr. Bambang Budi Siswanto, SpJP(K)
dr. Poppy S. Roebiono, SpJP(K)
dr. Siska Suridanda Dani, SpJP
Prof.Dr.dr. Budhi Setianto, SpJP(K)
Dr.dr. Anwar Santoso, SpJP(K)
Dr. Amir Aziz Alkatiri, SpJP

Reviewer:

dr. Suko Adiarto, PhD, SpJP(K)
Prof. Dr. dr. Bambang B. Siswanto, SpJP(K)
Prof. Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP(K)
Dr. dr. Amiliana M. Soesanto, SpJP(K)
Dr. dr. Doni Firman, SpJP(K)
dr. B. R. M. Ario S. Kuncoro, SpJP(K)
dr. Radityo Prakoso, SpJP(K)
dr. Renan Sukmawan, ST, PhD, SpJP(K)
dr. Sunu B. Raharjo, PhD, SpJP(K)
dr. Siska S. Danny, SpJP(K)

Editor:

dr. Ade M. Ambari, SpJP
dr. Amir. A. Alkatiri, SpJP
Dr. dr. Amiliana M. Soesanto, SpJP(K)
Dr. dr. Anwar Santoso, SpJP(K)
Prof. Dr. dr. Bambang B. Siswanto, SpJP(K)
dr. Bambang Dwiputra, SpJP
dr. Celly A. Atmadikoesoemah, SpJP
dr. Dafsah A. Juzar, SpJP(K)
Dr. dr. Doni Firman, SpJP(K)
dr. Elen, SpJP
dr. Estu Rudiktyo, SpJP
Dr. dr. Indriwant S. Atmosudigdo, SpJP(K)
dr. Nani Hersunarti, SpJP(K)
dr. Oktavia Lilyasari, SpJP(K)
dr. Radityo Prakoso, SpJP(K)
dr. Rakhmad Hidayat, SpS(K)
dr. Rarsari S. Pratikto, SpJP(K)
dr. Renan Sukmawan, ST, SpJP(K), PhD., MARS
dr. Rina Ariani, SpJP(K)
dr. Siti E. Nauli, SpJP(K)

dr. Sony H. Wicaksono, SpJP(K)
dr. Suci Indriani, SpJP(K)
dr. Suko Adiarto, PhD, SpJP(K)
dr. Yovi Kurniawati, SpJP

Managing Editor:
dr. Suko Adiarto, PhD, SpJP(K)

Penerbit:
Yayasan Kardiovaskular Indonesia

Redaksi:
Jl. Let. Jend S. Parman Kav. 87, Slipi Jakarta Barat 11420
Telp: (021) 5684093
Fax : (021) 5608902
Website : www.wecoc.id
Email: scientific.wecoc@gmail.com

Cetakan pertama, April 2019

Hak cipta dipegang oleh WECOC dan dilindungi oleh undang-undang. Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian maupun seluruh isi buku ini dengan cara maupun bentuk apapun tanpa seizin dari panitia WECOC.

KATA PENGANTAR KETUA PANITIA

Salam kepada semua peserta!

Mewakili seluruh jajaran panitia, saya mengucapkan selamat datang di Weekend Course on Cardiology (WECOC) ke-31. Acara ini diselenggarakan oleh Yayasan Kardiovaskular Indonesia dan didukung oleh Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Universitas Indonesia. Melalui pertemuan tahunan ini, kami berharap dapat menjalin kerja sama untuk mengurangi permasalahan penyakit jantung di Indonesia.

Panitia telah menyusun serangkaian program ilmiah yang menarik, dimana profesional medis seperti dokter layanan primer, spesialis jantung dan pembuluh darah, para klinisi dari spesialisasi lain, para peneliti, peserta program pendidikan dokter spesialis, dan anggota perkumpulan profesional akan mendapatkan kebutuhan edukasi yang sesuai. Kami berharap lewat pertukaran informasi dan pengalaman, bersama kita dapat menjelajahi temuan baru dalam tatalaksana penyakit kardiovaskular dan masalah-masalah lain yang terkait. Dalam rangkaian aktivitas ilmiah ini, telah disiapkan sepuluh *workshop* pre-kongres dan delapan *workshop* paralel selama kongres berlangsung, termasuk di antaranya *bootcamp* intensif dalam berbagai aspek ilmu penyakit jantung dan pembuluh darah. Simposium yang berdurasi dua hari ini akan mengulas berbagai topik mulai dari manajemen faktor risiko hingga terapi alat bantu mutakhir. Kami juga menampilkan *Joint Session* dengan *University of Malaya Medical Centre (UMMC)* dan dua sesi diskusi kasus, yang akan mengupas tantangan penegakan diagnosa yang akan dibawa oleh pakarnya dan diskusi kasus sulit yang akan dipaparkan oleh beberapa alumni dari Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI dari seluruh Indonesia. Tidak kalah menarik adalah "Cardiology in Jeopardy", sebuah acara kuis interaktif untuk dokter umum yang senantiasa menarik perhatian peserta dari tahun ke tahun. Lebih lanjut lagi, kami juga telah menseleksi lebih dari 100 abstrak dan kasus dari seluruh Indonesia untuk didiskusikan pada sesi *moderated poster*.

Tidak lupa kami ingin mengungkapkan rasa terima kasih kami kepada seluruh jajaran Fakultas Kedokteran, tamu kehormatan kami dari rumah sakit jejaring dan ilmu kesehatan lainnya seperti kedokteran olahraga, rekan industri kami, serta seluruh pihak yang telah memberikan dukungan untuk terlaksananya WECOC yang ke-31. Tentunya seluruh rangkaian acara tidak dapat terlaksana tanpa kehadiran seluruh peserta, yang telah datang dari seluruh penjuru Indonesia untuk menghadiri WECOC ke-31. Merupakan suatu kehormatan bagi Kami, Anda semua dapat bergabung dengan kami.

Kami berharap agar acara ini dapat dinikmati oleh seluruh pihak dan dapat bermanfaat dalam perkembangan pelayanan kedokteran jantung dan pembuluh darah di Indonesia.

Salam Hangat

dr. Dafsah A. Juzar, SpJP(K)

Ketua Panitia Penyelenggara WECOC ke-31

KATA PENGANTAR

**Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia**

Atas nama Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kesehatan Universitas Indonesia, merupakan suatu kehormatan menyambut seluruh peserta Weekend Course on Cardiology ke 31, yang diadakan pada tanggal 25 – 27 April 2019 di Jakarta. Simposium ini diselenggarakan oleh Yayasan Kardiovaskular Indonesia dan program ilmiah didukung oleh Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Program ilmiah akan membahas tentang ilmu pengetahuan yang mutakhir dan terdepan dalam penanganan kardiovaskular untuk para SpJP serta spesialis dalam bidang lain dan dokter umum dengan menekankan pada pentingnya kolaborasi dan profesionalisme untuk penanganan serta memperbaiki luaran tatalaksana kardiovaskular yang holistik. Berbagai workshop dan program lain seperti *Cardiology in Jeopardy* akan membuat acara ini semakin meriah.

Pada kesempatan ini, kami mengucapkan terimakasih sebesar – besarnya kepada para ahli dari Departemen Neurologi FK UI dan *University of Malaya Medical Centre (UMMC)*, juga kepada para pembicara sekalian yang berkenan untuk berpartisipasi dan berbagi pengalaman serta pengetahuan melalui simposium ini. Kami juga sangat menghargai segenap panitia dan seluruh pihak yang telah bekerja keras demi suksesnya acara ini. Saya yakin simposium ini akan menjadi forum yang efektif untuk para peserta untuk berbagi pengetahuan dan meningkatkan kolaborasi baru. Saya merasa terhormat Anda dapat mengikuti acara bergengsi ini dan mengucapkan selamat datang.

Salam Hormat

dr. Renan Sukmawan, ST, SpJP(K), PhD, MARS

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

DAFTAR ISI

Halaman judul	2
Kata pengantar ketua panitia	5
Kata pengantar Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI	6
Daftar isi	7
 <i>EECP Therapy in Coronary Artery Disease: Does It Really Work?</i> <i>dr. Ade M. Ambari, SpJP</i>	10
 <i>Chest Pain</i> <i>dr. Amir. A. Alkatiri, SpJP</i>	14
 Ekokardiografi untuk Sindroma Koroner Akut <i>Dr. dr. Amiliana M. Soesanto, SpJP(K)</i>	19
 <i>Addressing Challenges in Hypertension and Related Comorbidities: a look at Nebivolol</i> <i>Dr. dr. Anwar Santoso, SpJP(K)</i>	29
 Kembali Bekerja Setelah Hospitalisasi Gagal Jantung Prof. Dr. dr. Bambang B. Siswanto, SpJP(K)	31
 Kembali Bekerja pasca Sindroma Koroner Akut <i>dr. Bambang Dwiputra, SpJP</i>	37
 Kembali Bekerja Pasca Operasi Bypass Arteri Koroner <i>Dr. dr. Basuni Radi, SpJP(K)</i>	42
 <i>The Role of Neprilysin Inhibitor to Achieve Long Term Chronic Heart Failure Treatment Goal</i> <i>dr. Celly A. Atmadikoesoemah, SpJP</i>	48
 <i>Anticoagulant for Acute Coronary Syndrome</i> <i>dr. Dafsah A. Juzar, SpJP(K)</i>	55
 Manfaat Penilaian Fungsional Secara Invasif Pada Tindakan Intervensi Koroner Perkutan Pada Angina Pektoris Stabil <i>Dr. dr. Doni Firman, SpJP(K)</i>	62

<i>Antihypertensive Drugs and Risk of Cancer</i> <i>Dr. Elen, SpJP</i>	68
<i>Tatalaksana Gangguan Fungsi Ginjal pada Pasien dengan Penyakit Kardiovaskular</i> <i>dr. Estu Rudiktyo, SpJP</i>	72
<i>Recognizing Critical Congenital Heart Disease: Prenatal and Postnatal Evaluation</i> <i>Dr. dr. Indriwanto S. Atmosudigdo, SpJP(K)</i>	77
<i>Managing Chronic Heart Failure in Special Population</i> <i>dr. Nani Hersunarti, SpJP(K)</i>	80
<i>Advances in Pediatric Cardiology Imaging: State of the Art</i> <i>dr. Oktavia Lilyasari, SpJP(K)</i>	82
<i>The Practical Approach of Patient with CCHD</i> <i>dr. Radityo Prakoso, SpJP(K)</i>	92
<i>Interventional Approach in Cerebro Vascular Disease</i> <i>dr. Rakhmad Hidayat, SpS(K)</i>	97
<i>Tatalaksana Hipertensi Terkini Peran Monitor Pengukuran Tekanan Darah di Rumah</i> <i>dr. Rarsari S. Pratikto, SpJP(K)</i>	104
<i>Menurunkan Kejadian Kardiovaskular dengan Statin: Perspektif Terkini</i> <i>dr. Renan Sukmawan, ST, SpJP(K), PhD, MARS</i>	107
<i>Symptom Based Approached in Cardiovascular Medicine: Shortness of Breath</i> <i>dr. Rina Ariani, SpJP(K)</i>	114
<i>How to Use AVP Antagonist in Heart Failure setting</i> <i>dr. Siti E. Nauli, SpJP(K)</i>	122
<i>Cardiovascular Protection of Calcium Channel Blockers in Hypertension Management</i> <i>dr. Sony H. Wicaksono, SpJP(K)</i>	128
<i>Update on the Management of Venous Thromboembolism</i> <i>dr. Suci Indriani, SpJP(K)</i>	132

Diseksi Aorta: Satu Penyakit dengan Gambaran Klinis Kritis yang Beragam <i>dr. Suko Adiarto, PhD, SpJP(K)</i>	135
<i>Syncope and Epigastric Pain: What Do They Have in Common?</i> <i>dr. Vienna Rossimarina, SpJP</i>	138
Penyakit Jantung Bawaan Kritis <i>dr. Yovi Kurniawati, SpJP</i>	147

Menurunkan Kejadian Kardiovaskular dengan Statin: Perspektif Terkini *)

Renan Sukmawan

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI/

Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta

Abstrak

Kejadian kardiovaskular mayor (*major cardiovascular events*) seperti infark miokard dan stroke merupakan penyebab utama kematian di Indonesia dan dunia. Aterosklerosis merupakan patofisiologi utama dan awal untuk terjadinya kejadian kardiovaskular tersebut. Proses aterosklerosis dimulai dengan LDL-cholesterol (LDL-C) yang bermigrasi ke subintima kemudian menyebabkan pembentukan plak dan progresifitasnya. Statin, suatu obat dalam kelompok penghambat enzim HMG Co-a reductase telah dikenal lama sebagai obat yang efektif menurunkan total kolesterol dan LDL. Penurunan LDL-C oleh statin berbanding lurus dengan penurunan kejadian kardiovaskular mayor baik pada setting prevensi primer maupun prevensi sekunder, sesuai hasil dari ratusan studi dengan berbagai jenis statin yang berbeda. Pitavastatin salah satu statin original produksi Asia yang terbukti setara dengan atorvastatin dalam menurunkan kolesterol. Profil *safety*nya bahkan lebih baik daripada beberapa statin jenis lainnya. Beberapa studi menunjukkan kesetaraan Pitavastatin dalam menurunkan kolesterol dibandingkan statin pada kelompok moderate intensity lainnya, juga dalam hal kemampuannya dalam meregresi plak koroner. Studi REAL-CAD membandingkan Pitavastatin 4 mg dan 1 mg pada pasien Asia dengan penyakit jantung koroner (PJK) stabil menunjukkan efektifitasnya dalam menurunkan kejadian kardiovaskular mayor dengan profil keamanan yang baik. Dapat disimpulkan bahwa terapi dislipidemia dengan statin secara konsisten menunjukkan penurunan kejadian kardiovaskular. Pitavastatin sebagai statin produksi Asia telah menunjukkan efektifitasnya menurunkan kejadian kardiovaskular pada populasi Asia dengan profil keamanan yang baik.

Pendahuluan

Kematian karena penyakit kardiovaskular menempati urutan pertama sebagai penyebab kematian yang ada di dunia. Diperkirakan pada tahun 2020 tingkat mortalitas dari kardiovaskular akan mencapai 20 juta di seluruh dunia. Setiap tahunnya 3.8 juta pria dan 3.4 juta wanita meninggal karena penyakit jantung koroner. Aterosklerosis merupakan sebuah kontinum yang dimulai dari akumulasi faktor resiko kardiovaskular, seperti dislipidemia, hipertensi, resistensi insulin dan diabetes serta merokok yang berinteraksi, menyebabkan disfungsi endotel dan kaskade kejadian yang berujung pada terbentuknya plak aterosklerosis, ruptur plak, kematian sel miokard, *remodelling* dan gagal jantung yang merupakan tahap akhir dari penyakit ini.¹ Intervensi dapat dilakukan di tahap mana saja dalam kontinum ini untuk memutus rantai patofisiologis dan progresi penyakit. Pencegahan primer dapat dilakukan untuk mengintervensi faktor resiko sehingga mencegah terbentuknya plak aterosklerosis, sedangkan pencegahan sekunder untuk mencegah kejadian kardiovaskular ulangan dan kecacatan lebih lanjut.

Proses aterogenesis sudah dimulai terjadi sejak dekade pertama kehidupan, diawali dengan disfungsi endotel. Proses ini terus berkembang hingga terbentuk plak yang signifikan pada dekade ketiga dan terjadi event koroner pada dekade keempat.² Oleh karena itu, pencegahan seharusnya dimulai sedini mungkin, setidaknya sejak dekade ketiga kehidupan untuk mengontrol faktor risiko yang bisa dikendalikan sehingga plak yang telah terbentuk dapat dihambat progresivitasnya dan mencegah kejadian akut kardiovaskular karena ruptur

plak. Bila ruptur plak telah terjadi, maka upaya pencegahan sekunder dilakukan untuk mencegah atau meminimalisir remodelling miokard agar tidak terjadi gagal jantung di kemudian hari.

Berbagai *clinical trial* besar telah menunjukkan bahwa terapi dengan statin menurunkan morbiditas dan mortalitas dari kejadian kardiovaskular, baik pada pencegahan primer maupun pencegahan sekunder. Oleh karena itu, terapi dengan statin telah menjadi salah satu terapi standard dan lini pertama pada pasien dengan penyakit jantung koroner (PJK).

Statin merupakan inhibitor poten sintesis kolesterol. Namun efek protektif statin tampak jauh melebihi efek dari penurunan kadar kolesterol semata. Statin ditunjukkan memiliki efek pleiotropik yang dapat memperbaiki disfungsi endotel, menurunkan kadar inflamasi dan radikal bebas, menghambat aktivasi platelet dan koagulasi, menghambat degradasi matriks dan stabilisasi plak, menekan proliferasi dan migrasi otot polos, serta meningkatkan sel progenitor endotel di sirkulasi.³

National Cholesterol Education Program (NCEP) terus memperbaharui rekomendasi terhadap target kolesterol yang harus dicapai, dan memberikan perhatian khusus pada LDL-C sebagai target primer dalam terapi penurunan kolesterol. Berdasarkan NCEP III, target LDL-C berbeda berdasarkan tingkat resiko, dengan kelompok resiko rendah memiliki target LDL-C yang lebih longgar. Pasien dengan 0-1 faktor resiko dan faktor resiko multipel memiliki target LDL-C berturut-turut adalah <160 mg/dl dan <130 mg/dl. Pasien yang telah terdiagnosis PJK ataupun faktor resiko PJK ekuivalen (seperti TIA, stroke dan DM) memiliki target < 100 mg/dl. Namun pasien dengan faktor resiko sangat tinggi memiliki target yang sangat agresif, yaitu <70 mg/dL.⁴⁻⁵ Sementara itu, target kolesterol total adalah < 200 mg/dl, HDL-C >40 mg/dl dan Trigliserida <150 mg/dl.

Selaras dengan NCEP-III, rekomendasi ESC tahun 2016 menyebutkan bahwa pasien dengan resiko sangat tinggi memiliki target LDL-C <70 mg/dL atau minimal reduksi 50% dari baseline bila baseline antara 70-135 mg/dl.⁷ Pasien-pasien ini membutuhkan terapi statin intensitas tinggi, yang setara dengan Atorvastatin 40-80 mg dan Rosuvastatin 20-40 mg.⁶ Di Amerika Serikat, NCEP mengestimasi bahwa setiap 1% penurunan LDL-C menghasilkan 1% reduksi pada resiko PJK. Selain itu, setiap 1% peningkatan HDL-C akan menghasilkan 3% reduksi pada resiko PJK.

Pitavastatin Sebagai Obat Unik Penurun Kolesterol

Pitavastatin merupakan statin sintetis yang poten menurunkan kolesterol dan telah disetujui untuk terapi hiperlipidemia. Pitavastatin memiliki absorpsi oral yang baik dan bioavailabilitas yang tinggi, hampir seluruhnya berikatan dengan protein di plasma, dan waktu paruh yang panjang. Selain itu, pitavastatin hanya sedikit sekali dipengaruhi oleh metabolisme CYP 450 sehingga tingkat interaksi dengan obat lain yang juga dimetabolisme oleh CYP 450 sangat rendah yang menyebabkan kadarnya di dalam plasma relatif stabil.⁸

Sebuah *multicenter*, prospektif, *double-blind* RCT oleh Budinski et al,⁹ menunjukkan bahwa pitavastatin non inferior bila dibandingkan terhadap atorvastatin dalam menurunkan kadar LDL-C dan non-HDL-C, baik pada dosis rendah (pitavastatin 2 mg vs atorvastatin 10 mg) maupun pada dosis tinggi (pitavastatin 4 mg vs atorvastatin 20 mg). Sementara itu, RCT lain oleh Ose L et al¹⁰ menunjukkan bahwa Pitavastatin lebih superior dibandingkan Simvastatin dalam menurunkan kadar LDL-C dan non-HDL-C pada dosis rendah. Sementara itu, Pitavastatin ditunjukkan ekuivalen terhadap simvastatin dalam menurunkan kadar lipid pada dosis tinggi.

Pitavastatin pun menunjukkan efek pleiotrofik yang protektif, seperti penurunan aktivasi platelet, perbaikan disfungsi platelet, penurunan proliferasi dan migrasi otot polos, serta menghambat aktivasi makrofag dan respon inflamasi. Hasil dari JAPAN-ACS Trial ini mengkonfirmasi hasil dari ESTABLISH Trial bahwa statin dosis tinggi sangat efektif dalam menyebabkan regresi plak dan bahwa hasil ini juga dapat diamati pada pasien-pasien di Jepang.¹¹

Hattori et al¹² melakukan studi *case-control non-randomized* pada pasien dengan angina stabil untuk menilai efek Pitavastatin terhadap komposisi dan morfologi plak aterosklerosis. Pada *baseline*, morfologi dan komposisi plak dievaluasi dengan kombinasi *optical coherence tomography* (OCT), grayscale dan integrated backscatter (IB) *intravascular ultrasound* (IVUS). Kriteria eksklusi adalah pasien yang telah mendapatkan terapi penurunan kolesterol sebelumnya atau memiliki kontraindikasi terhadap tindakan angiografi ulangan dan pencitraan intrakoronar. Sebanyak 26 pasien menerima Pitavastatin 4 mg, sementara 16 pasien yang menolak statin hanya mendapat intervensi diet saja. Follow-up dilakukan setelah 9 bulan kemudian, dan pemeriksaan OCT, grayscale dan IB IVUS serial ulangan kembali dilakukan.

Kelompok yang mendapatkan Pitavastatin mengalami penurunan kolesterol total, LDL-C, dan rasio LDL-C/HDL-C secara bermakna, sementara tidak ada perubahan yang diamati pada kelompok diet saja. Selain itu, kelompok Pitavastatin juga mengalami peningkatan kadar HDL-C secara bermakna, yang tidak dijumpai pada kelompok diet. Grayscale IVUS menunjukkan bahwa terjadi penurunan persentase indeks volume plak secara bermakna pada *follow-up* di kelompok Pitavastatin ($48.5 \pm 10.4\%$ ke $42.0 \pm 11.1\%$; $p = 0.033$), namun tidak dijumpai pada kelompok diet ($48.7 \pm 10.4\%$ ke $50.4 \pm 11.8\%$; $p = \text{NS}$).

IB IVUS mengidentifikasi adanya reduksi yang signifikan pada persentase indeks volume lipid pada kelompok pitavastatin ($34.9 \pm 12.2\%$ ke $28.2 \pm 7.5\%$; $p = 0.020$), namun tidak dijumpai pada kelompok diet ($31.0 \pm 10.7\%$ ke $33.8 \pm 12.4\%$; $p = \text{NS}$).

Sementara itu, OCT menunjukkan peningkatan ketebalan *fibrous cap* secara signifikan pada kelompok pitavastatin ($140 \pm 42 \mu\text{m}$ ke $189 \pm 46 \mu\text{m}$; $p 0.001$), yang juga tidak dijumpai pada kelompok diet saja ($140 \pm 35 \mu\text{m}$ ke $142 \pm 36 \mu\text{m}$; $p \text{ NS}$). Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok Pitavastatin dan kelompok diet dalam perubahan pada persentase indeks volume lipid ($6.8 \pm 8.0\%$ vs. $2.8 \pm 9.9\%$, $p 0.031$) dan ketebalan *fibrous cap* ($52 \pm 32 \mu\text{m}$ vs. $2 \pm 22 \mu\text{m}$, $p 0.001$). Dari studi ini dapat disimpulkan bahwa terapi dengan Pitavastatin pada pasien dengan angina stabil menginduksi regresi plak yang signifikan dan stabilisasi plak melalui penurunan kadar lipid plak dan peningkatan ketebalan *fibrous cap*.

Efek Pitavastatin dalam Menurunkan Angka Kejadian Kardiovaskular

Berbagai penelitian di Eropa dan Amerika telah menunjukkan bahwa statin intensitas tinggi lebih bermanfaat menurunkan kejadian kardiovaskular dibandingkan statin intensitas rendah/tanpa statin. Oleh karena itu, ACC/AHA merekomendasikan terapi dengan statin intensitas tinggi pada pasien-pasien dengan resiko sangat tinggi dan target LDL-C yang lebih agresif. Namun ternyata terapi dengan statin intensitas tinggi tidak luas digunakan di dalam praktik klinis sehari-hari, terutama di Asia sehingga tidak ada bukti yang jelas manfaat statin intensitas tinggi pada populasi Asia.

Sebagian besar dosis statin intensitas tinggi yang direkomendasikan oleh ACC/AHA tidak disetujui penggunaannya di Jepang. Bahkan, dosis tertinggi yang disetujui penggunaannya di Jepang pun sangat jarang digunakan di dalam praktik sehari-hari. Oleh karena itu, studi Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD) dilakukan pada 13,054 pasien dengan PJK stabil di Jepang bertujuan untuk mengevaluasi apakah terapi statin intensitas tinggi akan bermanfaat bagi pasien-pasien di Jepang.¹³ Studi ini merupakan studi terbesar yang pernah dilakukan untuk membandingkan efektivitas statin dosis tinggi terhadap statin dosis rendah pada pasien dengan diagnosis PJK.¹³

Studi ini merupakan studi multi-center, randomized, prospektif, open-label yang bertujuan mengevaluasi apakah pemberian Pitavastatin dosis tinggi dibandingkan terhadap dosis rendah dalam *range* dosis yang telah disetujui dapat menurunkan kejadian kardiovaskular pada pasien PJK di Jepang. Kriteria inklusi adalah laki-laki dan perempuan berusia 20-80 tahun, terdiagnosis PJK stabil, mengalami SKA atau menjalani PCI/CBAG > 3 bulan sebelumnya, bukti stenosis koroner $\geq 50\%$ diameter, dan kadar LDL-C $< 120 \text{ mg/dl}$ setelah mendapatkan Pitavastatin 1 mg/hari pada periode *run-in* selama satu bulan. Pasien kemudian dirandomisasi ke dalam kelompok Pitavastatin 1 mg/hari dan Pitavastatin 4 mg/hari dan diikuti selama 36-60 bulan. Tidak ada perbedaan bermakna pada karakteristik klinis dasar kedua kelompok. Target keluaran primer adalah komposit dari kematian kardiovaskular/infark miokard non-fatal/stroke iskemik non fatal/*unstable angina*. Target keluaran sekunder adalah target primer + revaskularisasi.

Pemeriksaan serial parameter lipid dan marker inflamasi menunjukkan bahwa Pitavastatin 4 mg menurunkan kadar LDL-C, trigliserida dan hs-CRP secara bermakna dibandingkan terhadap kelompok Pitavastatin 1 mg. Selain itu, terjadi peningkatan kadar HDL-C secara

bermakna pada kelompok Pitavastatin 4 mg dibandingkan terhadap kelompok Pitavastatin 1 mg.

Kelompok Pitavastatin dosis tinggi menurunkan insiden kumulatif dari target primer sebesar 19% (HR 0.81 (95% CI, 0.69-0.95), Cox P=0.01) dibandingkan kelompok dengan dosis rendah selama follow-up hingga 5 tahun. Selain itu, insiden kumulatif target sekunder pun menurun sebesar 17% pada kelompok Pitavastatin dosis tinggi dibanding Pitavastatin dosis rendah (H.83 (95% CI, 0.73-0.93), Cox P=0.002). *All-cause mortality* menurun secara signifikan (HR 0.81 (0.68-0.98), p=0.03), demikian pula dengan infark miokard (HR 0.57 (0.38-0.83), p=0.004) dan revaskularisasi koroner (HR 0.86 (0.76-0.96), p =0.008) pada kelompok Pitavastatin 4 mg dibandingkan terhadap Pitavastatin 1 mg.

Dari sisi *safety analysis*, Pitavastatin 4 mg menyebabkan sedikit lebih banyak keluhan nyeri otot (1.9% vs 0.7%, p<0.001) dibandingkan Pitavastatin 1 mg. Selain itu, sedikit lebih banyak pasien yang menghentikan penggunaan obat pada kelompok Pitavastatin 4 mg (9.8% vs 8.1%, p <0.001) yang mungkin berhubungan dengan keluhan nyeri otot yang dialami.¹³

Dapat ditarik kesimpulan dari studi ini bahwa Pitavastatin dosis tinggi (4mg/hari) menurunkan kejadian kardiovaskular serta *all-cause mortality* secara bermakna dibandingkan kelompok dengan dosis rendah (1mg/hari) pada populasi pasien di Jepang. Ini merupakan bukti pertama dari efektivitas statin intensitas tinggi sebagai pencegahan sekunder pada pasien di Asia. Selain itu, Pitavastatin dosis tinggi pun relatif dapat ditoleransi dengan baik. Selama ini terdapat keengganan untuk menggunakan statin dosis tinggi pada populasi pasien di Asia. Studi ini dapat menjadi bukti bahwa strategi statin intensitas tinggi adalah aman, relatif ditoleransi dengan baik dan bermanfaat bagi pasien. Sebuah rekomendasi yang dikhususkan bagi populasi Asia akan dibutuhkan.

Kesimpulan

Aterosklerosis merupakan sebuah kontinum yang dimulai dari dari akumulasi faktor resiko kardiovaskular yang menyebabkan disfungsi endotel dan kaskade kejadian yang berujung pada terbentuknya plak aterosklerosis, ruptur plak, kematian sel miokard, *remodelling* dan gagal jantung. Intervensi dapat dilakukan di tahap mana saja dalam kontinum ini untuk memutus rantai patofisiologis dan progresi penyakit.

Statin merupakan terapi standar dan lini pertama pada pasien dengan penyakit jantung koroner (PJK), baik sebagai pencegahan primer maupun sekunder. Statin terbukti menurunkan morbiditas dan mortalitas dari kejadian kardiovaskular.

Diantara berbagai jenis statin, Pitavastatin merupakan statin sintesis yang sangat poten menurunkan kolesterol, memiliki absorpsi oral yang baik, bioavailabilitas yang tinggi, waktu paruh yang panjang dan kadar plasma yang stabil. Pitavastatin ditunjukkan non-inferior terhadap Atorvastatin dalam menurunkan LDL-C dan non-HDL-C, dan lebih superior dibandingkan Simvastatin dalam menurunkan berbagai parameter lipid. Pitavastatin juga ditunjukkan dapat menginduksi regresi plak yang signifikan dan stabilisasi plak. Selain itu, studi keluaran kardiovaskular terbesar di Asia menunjukkan bahwa Pitavastatin dosis tinggi

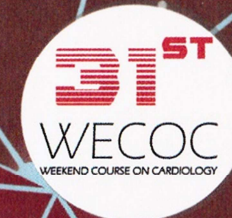
aman dan bermanfaat menurunkan angka kejadian kardiovaskular dalam jangka panjang pada pasien dengan penyakit jantung koroner.

Daftar Pustaka

1. Dzau V, Braunwald E. *Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement*. Am Heart J 1991;121:1244-63.
2. Pepine CJ. *The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia*. Am J Cardiol 1998;82 (suppl 10A):23-7S.
3. Liao JK. *Effects of Statins on 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibition Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol*. Am J Cardiol. 2005;96(suppl 1):24F-33F.
4. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. Report. JAMA 2001;285:2486-97.
5. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. Circulation 2004;110:227-239.
6. Stone NJ, et al. *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 Guidelines*. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias*. Eur Heart J;37(39): 2999–3058.
8. Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. *Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor*. Cardiovasc Drug Rev 2003;21(3):199-215
9. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. *Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia*. Clin Lipidol 2009;4(3):291-302.
10. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. *Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia*. Curr Med Res Opin 2009;25(11):2755-2764.
11. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al. *Effect of Intensive Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Multicenter Randomized Trial Evaluated by Volumetric Intravascular Ultrasound Using Pitavastatin Versus Atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study)*. J Am Coll Cardiol 2009; 54(4): 293-302
12. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. *Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS*. JACC Cardiovasc Imaging 2012; 5:169-77.

13. Kimura T, Inoue T, Taguchi I, et al. *High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL -CAD): A Randomized Superiority Trial*. *Circulation*. 2018 May 8;137(19):1997-2009.

*) Disampaikan pada Weekend Course on Cardiology 2019



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that

Renan Sukmawan, PhD, MD

Has participated in

31ST WECOC (WEEKEND COURSE ON CARDIOLOGY)

April 25 - 27, 2019

Sheraton Grand Jakarta - Gandaria City Hotel

as

Speaker

has earned 12 SKP ID

SK PB IDI No. : 0353/PB/A.4/04/2019

Participant 10 SKP, Speaker 12 SKP, Moderator 4 SKP

Renan Sukmawan, Md

Chairman of Department of Cardiology
and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Universitas Indonesia

Ismoyo Sunu, MD

Head of Yayasan kardiovaskular
Indonesia

Dafsah A. Juzar, MD

Chairman of Organizing Committee

SURAT KETERANGAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Renan Sukmawan S.T., Sp.JP., Ph.D
NIP : 196908172009121001
Pangkat/Golongan : Pembina Utama Muda - IV/c
Jabatan : Staf Pengajar Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI

Menyatakan bahwa

Judul Karya Ilmiah : **Menurunkan Kejadian Kardiovaskular dengan Statin: Perspektif terkini**
Publikasi : 31st WECOC 2019 (Weekend Course On Cardiology) - Symposium
Prosiding ISBN: 978-623-90735-5-8 - Publisher: Yayasan Kardiovaskular Indonesia. Tanggal Kegiatan: Jakarta, 26 - 27 April 2019

Adalah benar bahwa saya sebagai Peneliti/Penulis Utama pada karya ilmiah tersebut di atas yang merupakan publikasi dalam bentuk **Review Article**. Publikasi tersebut tidak menggunakan manusia maupun hewan sebagai subjek penelitian, dan telah sesuai dengan kaidah dari komite etik. Pengusul besar berharap penilai tetap berkenan mereviu dan memberikan penilaian terhadap karya ilmiah ini.

Demikian Surat Keterangan ini pengusul buat sebagai prasyarat dalam rangka rangkaian proses usulan kenaikan jabatan fungsional dosen dari Lektor ke Lektor Kepala.

Dibuat di Jakarta,
Tanggal 18 September 2023,
Pengusul,



dr. Renan Sukmawan S.T., Sp.JP., Ph.D, MARS

Menurunkan Kejadian Kardiovaskular dengan Statin : Perspektif Terkini

Bukti Korespondensi – Renan Sukmawan

NO.	Proses Korespondensi	Tanggal	Halaman
1.	Submission	23 April 2019	2
2.	Accepted	12 April 2019	3
3.	Manuscript	-	4

**SUBMISSION**

Fwd: Fw: Makalah DR Renan

2 messages

Nabila Ramadina <nabila17006@mail.unpad.ac.id>
To: nabila.ramadin@gmail.com

29 September 2023 at 12:52

From: renan sukmawan <renan1708@hotmail.com>**Sent:** Tuesday, April 23, 2019 3:19 AM**To:** Charles Saputra <charlessaputra01@gmail.com>; scientific.wecoc@gmail.com
<scientific.wecoc@gmail.com>**Subject:** Makalah DR Renan**Dear panitia WECOC, terlampir makalah saya utk CD proceeding.**

Tksh

RS

**Kejadian Kardiovaskular dan Statin - DR Renan WECOC 2019.pdf**
396K

Nabila Ramadina <nabila17006@mail.unpad.ac.id>
To: nabila.ramadin@gmail.com

4 October 2023 at 10:05

[Quoted text hidden]

**Kejadian Kardiovaskular dan Statin - DR Renan WECOC 2019.pdf**
396K

Nomor : 093/31st WECOC/IV/2019
Lampiran : -
Perihal : Konfirmasi Makalah/Karya ilmiah 31st Wecoc 2019

Jakarta, 12 April 2019

Kepada Yth.
dr. Renan Sukmawan, ST, Ph.D, Sp.JP(K)
Staf Pengajar
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI/RSJPDHK
di Jakarta.

Sehubungan dengan pengiriman naskah karya ilmiah prosiding symposium 31th WECOC 2019, Bersama ini kami sampaikan bahwa karya ilmiah dengan judul: ***Menurunkan Kejadian Kardiovaskular dengan Statin: Prespektif Terkini*** , telah kami terima dan akan kami publikasikan pada buku makalah lengkap / prosiding kegiatan dengan nomor ISBN: 978-623-90735-5-8.

Adapun kegiatan The 31th Wecoc 2019 tersebut akan di selenggarakan pada tanggal: 25 s.d 27 April 2019 yang bertempat di Sheraton Grand Jakarta – Gandaria City Hotel - Jakarta.

Demikianlah hal ini kami sampaikan beserta ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya atas partisipasi dokter dalam kegiatan 31st WECOC 2019. Atas perhatian dan kerjasamanya yang baik, kami mengucapkan terima kasih.

31st WECOC 2019

Ketua Pelaksana



YAYASAN
KARDIOVASKULAR
INDONESIA

dr. Dafsah Arifa Juzar, Sp.JP(K).FIHA

Menurunkan Kejadian Kardiovaskular dengan Statin: Perspektif Terkini *)

Renan Sukmawan

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI/

Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta

Abstrak

Kejadian kardiovaskular mayor (*major cardiovascular events*) seperti infark miokard dan stroke merupakan penyebab utama kematian di Indonesia dan dunia. Aterosklerosis merupakan patofisiologi utama dan awal untuk terjadinya kejadian kardiovaskular tersebut. Proses aterosklerosis dimulai dengan LDL-cholesterol (LDL-C) yang bermigrasi ke subintima kemudian menyebabkan pembentukan plak dan progresifitasnya. Statin, suatu obat dalam kelompok penghambat enzim HMG Co-a reductase telah dikenal lama sebagai obat yang efektif menurunkan total kolesterol dan LDL. Penurunan LDL-C oleh statin berbanding lurus dengan penurunan kejadian kardiovaskular mayor baik pada setting prevensi primer maupun prevensi sekunder, sesuai hasil dari ratusan studi dengan berbagai jenis statin yang berbeda. Pitavastatin salah satu statin original produksi Asia yang terbukti setara dengan atorvastatin dalam menurunkan kolesterol. Profil *safety*nya bahkan lebih baik daripada beberapa statin jenis lainnya. Beberapa studi menunjukkan kesetaraan Pitavastatin dalam menurunkan kolesterol dibandingkan statin pada kelompok moderate intensity lainnya, juga dalam hal kemampuannya dalam meregresi plak koroner. Studi REAL-CAD membandingkan Pitavastatin 4 mg dan 1 mg pada pasien Asia dengan penyakit jantung koroner (PJK) stabil menunjukkan efektifitasnya dalam menurunkan kejadian kardiovaskular mayor dengan profil keamanan yang baik. Dapat disimpulkan bahwa terapi dislipidemia dengan statin secara konsisten menunjukkan penurunan kejadian kardiovaskular. Pitavastatin sebagai statin produksi Asia telah menunjukkan efektifitasnya menurunkan kejadian kardiovaskular pada populasi Asia dengan profil keamanan yang baik.

Pendahuluan

Kematian karena penyakit kardiovaskular menempati urutan pertama sebagai penyebab kematian yang ada di dunia. Diperkirakan pada tahun 2020 tingkat mortalitas dari kardiovaskular akan mencapai 20 juta di seluruh dunia. Setiap tahunnya 3.8 juta pria dan 3.4 juta wanita meninggal karena penyakit jantung koroner. Aterosklerosis merupakan sebuah kontinum yang dimulai dari akumulasi faktor resiko kardiovaskular, seperti dislipidemia, hipertensi, resistensi insulin dan diabetes serta merokok yang berinteraksi, menyebabkan disfungsi endotel dan kaskade kejadian yang berujung pada terbentuknya plak aterosklerosis, ruptur plak, kematian sel miokard, *remodelling* dan gagal jantung yang merupakan tahap akhir dari penyakit ini.¹ Intervensi dapat dilakukan di tahap mana saja dalam kontinum ini untuk memutus rantai patofisiologis dan progresi penyakit. Pencegahan primer dapat dilakukan untuk mengintervensi faktor resiko sehingga mencegah terbentuknya plak aterosklerosis, sedangkan pencegahan sekunder untuk mencegah kejadian kardiovaskular ulangan dan kecacatan lebih lanjut.

Proses aterogenesis sudah dimulai terjadi sejak dekade pertama kehidupan, diawali dengan disfungsi endotel. Proses ini terus berkembang hingga terbentuk plak yang signifikan pada dekade ketiga dan terjadi event koroner pada dekade keempat.² Oleh karena itu, pencegahan seharusnya dimulai sedini mungkin, setidaknya sejak dekade ketiga kehidupan untuk mengontrol faktor risiko yang bisa dikendalikan sehingga plak yang telah terbentuk dapat dihambat progresivitasnya dan mencegah kejadian akut kardiovaskular karena ruptur

plak. Bila ruptur plak telah terjadi, maka upaya pencegahan sekunder dilakukan untuk mencegah atau meminimalisir remodelling miokard agar tidak terjadi gagal jantung di kemudian hari.

Berbagai *clinical trial* besar telah menunjukkan bahwa terapi dengan statin menurunkan morbiditas dan mortalitas dari kejadian kardiovaskular, baik pada pencegahan primer maupun pencegahan sekunder. Oleh karena itu, terapi dengan statin telah menjadi salah satu terapi standard dan lini pertama pada pasien dengan penyakit jantung koroner (PJK).

Statin merupakan inhibitor poten sintesis kolesterol. Namun efek protektif statin tampak jauh melebihi efek dari penurunan kadar kolesterol semata. Statin ditunjukkan memiliki efek pleiotropik yang dapat memperbaiki disfungsi endotel, menurunkan kadar inflamasi dan radikal bebas, menghambat aktivasi platelet dan koagulasi, menghambat degradasi matriks dan stabilisasi plak, menekan proliferasi dan migrasi otot polos, serta meningkatkan sel progenitor endotel di sirkulasi.³

National Cholesterol Education Program (NCEP) terus memperbaharui rekomendasi terhadap target kolesterol yang harus dicapai, dan memberikan perhatian khusus pada LDL-C sebagai target primer dalam terapi penurunan kolesterol. Berdasarkan NCEP III, target LDL-C berbeda berdasarkan tingkat resiko, dengan kelompok resiko rendah memiliki target LDL-C yang lebih longgar. Pasien dengan 0-1 faktor resiko dan faktor resiko multipel memiliki target LDL-C berturut-turut adalah <160 mg/dl dan <130 mg/dl. Pasien yang telah terdiagnosis PJK ataupun faktor resiko PJK ekuivalen (seperti TIA, stroke dan DM) memiliki target < 100 mg/dl. Namun pasien dengan faktor resiko sangat tinggi memiliki target yang sangat agresif, yaitu <70 mg/dL.⁴⁻⁵ Sementara itu, target kolesterol total adalah < 200 mg/dl, HDL-C >40 mg/dl dan Trigliserida <150 mg/dl.

Selaras dengan NCEP-III, rekomendasi ESC tahun 2016 menyebutkan bahwa pasien dengan resiko sangat tinggi memiliki target LDL-C <70 mg/dL atau minimal reduksi 50% dari baseline bila baseline antara 70-135 mg/dl.⁷ Pasien-pasien ini membutuhkan terapi statin intensitas tinggi, yang setara dengan Atorvastatin 40-80 mg dan Rosuvastatin 20-40 mg.⁶ Di Amerika Serikat, NCEP mengestimasi bahwa setiap 1% penurunan LDL-C menghasilkan 1% reduksi pada resiko PJK. Selain itu, setiap 1% peningkatan HDL-C akan menghasilkan 3% reduksi pada resiko PJK.

Pitavastatin Sebagai Obat Unik Penurun Kolesterol

Pitavastatin merupakan statin sintetis yang poten menurunkan kolesterol dan telah disetujui untuk terapi hiperlipidemia. Pitavastatin memiliki absorpsi oral yang baik dan bioavailabilitas yang tinggi, hampir seluruhnya berikatan dengan protein di plasma, dan waktu paruh yang panjang. Selain itu, pitavastatin hanya sedikit sekali dipengaruhi oleh metabolisme CYP 450 sehingga tingkat interaksi dengan obat lain yang juga dimetabolisme oleh CYP 450 sangat rendah yang menyebabkan kadarnya di dalam plasma relatif stabil.⁸

Sebuah *multicenter*, prospektif, *double-blind* RCT oleh Budinski et al,⁹ menunjukkan bahwa pitavastatin non inferior bila dibandingkan terhadap atorvastatin dalam menurunkan kadar LDL-C dan non-HDL-C, baik pada dosis rendah (pitavastatin 2 mg vs atorvastatin 10 mg) maupun pada dosis tinggi (pitavastatin 4 mg vs atorvastatin 20 mg). Sementara itu, RCT lain oleh Ose L et al¹⁰ menunjukkan bahwa Pitavastatin lebih superior dibandingkan Simvastatin dalam menurunkan kadar LDL-C dan non-HDL-C pada dosis rendah. Sementara itu, Pitavastatin ditunjukkan ekuivalen terhadap simvastatin dalam menurunkan kadar lipid pada dosis tinggi.

Pitavastatin pun menunjukkan efek pleiotrofik yang protektif, seperti penurunan aktivasi platelet, perbaikan disfungsi platelet, penurunan proliferasi dan migrasi otot polos, serta menghambat aktivasi makrofag dan respon inflamasi. Hasil dari JAPAN-ACS Trial ini mengkonfirmasi hasil dari ESTABLISH Trial bahwa statin dosis tinggi sangat efektif dalam menyebabkan regresi plak dan bahwa hasil ini juga dapat diamati pada pasien-pasien di Jepang.¹¹

Hattori et al¹² melakukan studi *case-control non-randomized* pada pasien dengan angina stabil untuk menilai efek Pitavastatin terhadap komposisi dan morfologi plak aterosklerosis. Pada *baseline*, morfologi dan komposisi plak dievaluasi dengan kombinasi *optical coherence tomography* (OCT), grayscale dan integrated backscatter (IB) *intravascular ultrasound* (IVUS). Kriteria eksklusi adalah pasien yang telah mendapatkan terapi penurunan kolesterol sebelumnya atau memiliki kontraindikasi terhadap tindakan angiografi ulangan dan pencitraan intrakoronar. Sebanyak 26 pasien menerima Pitavastatin 4 mg, sementara 16 pasien yang menolak statin hanya mendapat intervensi diet saja. Follow-up dilakukan setelah 9 bulan kemudian, dan pemeriksaan OCT, grayscale dan IB IVUS serial ulangan kembali dilakukan.

Kelompok yang mendapatkan Pitavastatin mengalami penurunan kolesterol total, LDL-C, dan rasio LDL-C/HDL-C secara bermakna, sementara tidak ada perubahan yang diamati pada kelompok diet saja. Selain itu, kelompok Pitavastatin juga mengalami peningkatan kadar HDL-C secara bermakna, yang tidak dijumpai pada kelompok diet. Grayscale IVUS menunjukkan bahwa terjadi penurunan persentase indeks volume plak secara bermakna pada *follow-up* di kelompok Pitavastatin ($48.5 \pm 10.4\%$ ke $42.0 \pm 11.1\%$; $p = 0.033$), namun tidak dijumpai pada kelompok diet ($48.7 \pm 10.4\%$ ke $50.4 \pm 11.8\%$; $p = \text{NS}$).

IB IVUS mengidentifikasi adanya reduksi yang signifikan pada persentase indeks volume lipid pada kelompok pitavastatin ($34.9 \pm 12.2\%$ ke $28.2 \pm 7.5\%$; $p = 0.020$), namun tidak dijumpai pada kelompok diet ($31.0 \pm 10.7\%$ ke $33.8 \pm 12.4\%$; $p = \text{NS}$).

Sementara itu, OCT menunjukkan peningkatan ketebalan *fibrous cap* secara signifikan pada kelompok pitavastatin ($140 \pm 42 \mu\text{m}$ ke $189 \pm 46 \mu\text{m}$; $p < 0.001$), yang juga tidak dijumpai pada kelompok diet saja ($140 \pm 35 \mu\text{m}$ ke $142 \pm 36 \mu\text{m}$; p NS). Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok Pitavastatin dan kelompok diet dalam perubahan pada persentase indeks volume lipid ($6.8 \pm 8.0\%$ vs. $2.8 \pm 9.9\%$, $p < 0.031$) dan ketebalan *fibrous cap* ($52 \pm 32 \mu\text{m}$ vs. $2 \pm 22 \mu\text{m}$, $p < 0.001$). Dari studi ini dapat disimpulkan bahwa terapi dengan Pitavastatin pada pasien dengan angina stabil menginduksi regresi plak yang signifikan dan stabilisasi plak melalui penurunan kadar lipid plak dan peningkatan ketebalan *fibrous cap*.

Efek Pitavastatin dalam Menurunkan Angka Kejadian Kardiovaskular

Berbagai penelitian di Eropa dan Amerika telah menunjukkan bahwa statin intensitas tinggi lebih bermanfaat menurunkan kejadian kardiovaskular dibandingkan statin intensitas rendah/tanpa statin. Oleh karena itu, ACC/AHA merekomendasikan terapi dengan statin intensitas tinggi pada pasien-pasien dengan resiko sangat tinggi dan target LDL-C yang lebih agresif. Namun ternyata terapi dengan statin intensitas tinggi tidak luas digunakan di dalam praktik klinis sehari-hari, terutama di Asia sehingga tidak ada bukti yang jelas manfaat statin intensitas tinggi pada populasi Asia.

Sebagian besar dosis statin intensitas tinggi yang direkomendasikan oleh ACC/AHA tidak disetujui penggunaannya di Jepang. Bahkan, dosis tertinggi yang disetujui penggunaannya di Jepang pun sangat jarang digunakan di dalam praktik sehari-hari. Oleh karena itu, studi Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD) dilakukan pada 13,054 pasien dengan PJK stabil di Jepang bertujuan untuk mengevaluasi apakah terapi statin intensitas tinggi akan bermanfaat bagi pasien-pasien di Jepang.¹³ Studi ini merupakan studi terbesar yang pernah dilakukan untuk membandingkan efektivitas statin dosis tinggi terhadap statin dosis rendah pada pasien dengan diagnosis PJK.¹³

Studi ini merupakan studi multi-center, randomized, prospektif, open-label yang bertujuan mengevaluasi apakah pemberian Pitavastatin dosis tinggi dibandingkan terhadap dosis rendah dalam *range* dosis yang telah disetujui dapat menurunkan kejadian kardiovaskular pada pasien PJK di Jepang. Kriteria inklusi adalah laki-laki dan perempuan berusia 20-80 tahun, terdiagnosis PJK stabil, mengalami SKA atau menjalani PCI/CBAG > 3 bulan sebelumnya, bukti stenosis koroner $\geq 50\%$ diameter, dan kadar LDL-C $< 120 \text{ mg/dl}$ setelah mendapatkan Pitavastatin 1 mg/hari pada periode *run-in* selama satu bulan. Pasien kemudian dirandomisasi ke dalam kelompok Pitavastatin 1 mg/hari dan Pitavastatin 4 mg/hari dan diikuti selama 36-60 bulan. Tidak ada perbedaan bermakna pada karakteristik klinis dasar kedua kelompok. Target keluaran primer adalah komposit dari kematian kardiovaskular/infark miokard non-fatal/stroke iskemik non fatal/*unstable angina*. Target keluaran sekunder adalah target primer + revaskularisasi.

Pemeriksaan serial parameter lipid dan marker inflamasi menunjukkan bahwa Pitavastatin 4 mg menurunkan kadar LDL-C, trigliserida dan hs-CRP secara bermakna dibandingkan terhadap kelompok Pitavastatin 1 mg. Selain itu, terjadi peningkatan kadar HDL-C secara

bermakna pada kelompok Pitavastatin 4 mg dibandingkan terhadap kelompok Pitavastatin 1 mg.

Kelompok Pitavastatin dosis tinggi menurunkan insiden kumulatif dari target primer sebesar 19% (HR 0.81 (95% CI, 0.69-0.95), Cox P=0.01) dibandingkan kelompok dengan dosis rendah selama follow-up hingga 5 tahun. Selain itu, insiden kumulatif target sekunder pun menurun sebesar 17% pada kelompok Pitavastatin dosis tinggi dibanding Pitavastatin dosis rendah (H.83 (95% CI, 0.73-0.93), Cox P=0.002). *All-cause mortality* menurun secara signifikan (HR 0.81 (0.68-0.98), p=0.03), demikian pula dengan infark miokard (HR 0.57 (0.38-0.83), p=0.004) dan revaskularisasi koroner (HR 0.86 (0.76-0.96), p =0.008) pada kelompok Pitavastatin 4 mg dibandingkan terhadap Pitavastatin 1 mg.

Dari sisi *safety analysis*, Pitavastatin 4 mg menyebabkan sedikit lebih banyak keluhan nyeri otot (1.9% vs 0.7%, p<0.001) dibandingkan Pitavastatin 1 mg. Selain itu, sedikit lebih banyak pasien yang menghentikan penggunaan obat pada kelompok Pitavastatin 4 mg (9.8% vs 8.1%, p <0.001) yang mungkin berhubungan dengan keluhan nyeri otot yang dialami.¹³

Dapat ditarik kesimpulan dari studi ini bahwa Pitavastatin dosis tinggi (4mg/hari) menurunkan kejadian kardiovaskular serta *all-cause mortality* secara bermakna dibandingkan kelompok dengan dosis rendah (1mg/hari) pada populasi pasien di Jepang. Ini merupakan bukti pertama dari efektivitas statin intensitas tinggi sebagai pencegahan sekunder pada pasien di Asia. Selain itu, Pitavastatin dosis tinggi pun relatif dapat ditoleransi dengan baik. Selama ini terdapat keengganan untuk menggunakan statin dosis tinggi pada populasi pasien di Asia. Studi ini dapat menjadi bukti bahwa strategi statin intensitas tinggi adalah aman, relatif ditoleransi dengan baik dan bermanfaat bagi pasien. Sebuah rekomendasi yang dikhususkan bagi populasi Asia akan dibutuhkan.

Kesimpulan

Aterosklerosis merupakan sebuah kontinum yang dimulai dari dari akumulasi faktor resiko kardiovaskular yang menyebabkan disfungsi endotel dan kaskade kejadian yang berujung pada terbentuknya plak aterosklerosis, ruptur plak, kematian sel miokard, *remodelling* dan gagal jantung. Intervensi dapat dilakukan di tahap mana saja dalam kontinum ini untuk memutus rantai patofisiologis dan progresi penyakit.

Statin merupakan terapi standar dan lini pertama pada pasien dengan penyakit jantung koroner (PJK), baik sebagai pencegahan primer maupun sekunder. Statin terbukti menurunkan morbiditas dan mortalitas dari kejadian kardiovaskular.

Diantara berbagai jenis statin, Pitavastatin merupakan statin sintesis yang sangat poten menurunkan kolesterol, memiliki absorpsi oral yang baik, bioavailabilitas yang tinggi, waktu paruh yang panjang dan kadar plasma yang stabil. Pitavastatin ditunjukkan non-inferior terhadap Atorvastatin dalam menurunkan LDL-C dan non-HDL-C, dan lebih superior dibandingkan Simvastatin dalam menurunkan berbagai parameter lipid. Pitavastatin juga ditunjukkan dapat menginduksi regresi plak yang signifikan dan stabilisasi plak. Selain itu, studi keluaran kardiovaskular terbesar di Asia menunjukkan bahwa Pitavastatin dosis tinggi

aman dan bermanfaat menurunkan angka kejadian kardiovaskular dalam jangka panjang pada pasien dengan penyakit jantung koroner.

Daftar Pustaka

1. Dzau V, Braunwald E. *Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement*. Am Heart J 1991;121:1244-63.
2. Pepine CJ. *The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia*. Am J Cardiol 1998;82 (suppl 10A):23-7S.
3. Liao JK. *Effects of Statins on 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibition Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol*. Am J Cardiol. 2005;96(suppl 1):24F-33F.
4. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. Report. JAMA 2001;285:2486-97.
5. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. Circulation 2004;110:227-239.
6. Stone NJ, et al. *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 Guidelines*. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias*. Eur Heart J;37(39): 2999–3058.
8. Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. *Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor*. Cardiovasc Drug Rev 2003;21(3):199-215
9. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. *Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia*. Clin Lipidol 2009;4(3):291-302.
10. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. *Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia*. Curr Med Res Opin 2009;25(11):2755-2764.
11. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al. *Effect of Intensive Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Multicenter Randomized Trial Evaluated by Volumetric Intravascular Ultrasound Using Pitavastatin Versus Atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study)*. J Am Coll Cardiol 2009; 54(4): 293-302
12. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. *Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS*. JACC Cardiovasc Imaging 2012; 5:169-77.

13. Kimura T, Inoue T, Taguchi I, et al. *High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL -CAD): A Randomized Superiority Trial*. *Circulation*. 2018 May 8;137(19):1997-2009.

*) Disampaikan pada Weekend Course on Cardiology 2019