

Efek Statin dalam Menurunkan Angka Kejadian Penyakit Kardiovaskular

Nicholas Wijayanto, Andrew Kencana

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana
Alamat Korespondensi: Jalan Arjuna Utara No.6 Jakarta 11510

Abstrak

Statin adalah golongan obat penurun kadar lemak yang dikenal juga sebagai penghambat *HMG-CoA reductase* yang memiliki efek penurunan *Low Density Lipoprotein* (LDL), anti inflamasi, anti trombotik, anti proliferasi, dan anti oksidan. Keuntungan pemakaian statin dalam menurunkan insiden terjadinya *Cardio Vascular Disease* (CVD) telah banyak diketahui dari berbagai penelitian. *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) 2004 dan *American Heart Association* (AHA) 2013 merekomendasikan statin sebagai terapi pada CVD, dimana didapatkan jumlah pasien yang layak untuk diberikan terapi statin meningkat pada rekomendasi AHA 2013 dibandingkan NCEP ATP III 2004. Penelitian lain juga memperlihatkan efek positif dari penggunaan statin terhadap insiden CVD pada pasien *Peripheral Arterial Disease* (PAD), *Diabetes Mellitus* (DM), *Chronic Kidney Disease* (CKD), dan *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD). Statin terbukti bermanfaat dalam menurunkan insiden CVD pada berbagai kasus.

Kata Kunci: Statin, CVD, AHA, NCEP ATP III

The Effects of Statin in Reducing the Incidence of Cardiovascular Disease

Abstract

Statins are class of lipid lowering drugs also known as HMG-CoA reductase inhibitor which have Low Density Lipoprotein (LDL)-lowering effect, anti inflammation, anti thrombotic, anti proliferative, and anti oxidant. The advantage of using statins in lowering the incidence of Cardio Vascular Disease (CVD) has been widely known from various studies. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) 2004 and American Heart Association (AHA) 2013 also recommend statin as therapy for CVD, where AHA 2013 recommendation showed that the number of eligible patients for statin therapy was increased compare to the NCEP ATP III 2004. The other studies also showed the positive effect of statin in reducing the incidence of CVD particularly in patient with underlying disease such as Peripheral Arterial Disease (PAD), Diabetes Mellitus (DM), Chronic Kidney Disease (CKD), and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Statin has been proven to be beneficial in reducing the incidence of CVD in many cases.

Keywords : Statin, CVD, AHA, NCEP ATP III

Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular masih merupakan masalah kesehatan yang utama di Indonesia, karena menyebabkan tingginya angka perawatan dan kematian. Sudah diketahui secara luas, banyak faktor risiko dari penyakit kardiovaskular, merupakan faktor yang dapat dimodifikasi, baik dengan

perubahan gaya hidup atau dengan penggunaan terapi farmakologis. Beberapa faktor risiko tersebut adalah merokok, adanya riwayat hipertensi, dan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang tinggi. Kolesterol LDL merupakan salah satu faktor utama yang menyebabkan terjadinya *Atherosclerotic Heart Disease*. Seperti yang diketahui, 60-70% kolesterol di dalam tubuh terdapat dalam

bentuk LDL, dimana LDL sendiri merupakan faktor utama terbentuknya *Atherosclerotic plaque*, sedangkan sisanya terdapat dalam bentuk kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) yang berguna untuk mengikat kolesterol di perifer untuk kembali ke hepar untuk di metabolisme dan Trigliserida yang tersimpan dalam bentuk jaringan adiposa.^{1,2}

The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) pada tahun 2004, merekomendasikan penurunan kadar lipid secara intensif bagi pasien yang telah memiliki penyakit kardiovaskular, atau bagi pasien yang memiliki beberapa faktor risiko yang akan menyebabkan meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular sebesar 20% dalam waktu 10 tahun. *American Heart Association* (AHA), pada tahun 2013, memberikan rekomendasi untuk menggantikan rekomendasi dari NCEP ATP III, dimana pada perubahan ini, jumlah

pasien yang layak untuk mendapatkan terapi farmakologis, meningkat.³ Beberapa *guidelines* merekomendasikan statin sebagai pengobatan farmakologis lini pertama untuk menurunkan kadar LDL pada pasien. Statin (*HMG-CoA reductase*) merupakan penghambat kompetitif untuk menurunkan biosintesis lipid. Beberapa *Randomized Clinical Trial* menunjukkan bahwa statin dapat menurunkan kejadian penyakit kardiovaskular, dimana efek statin sendiri adalah menurunkan progresifitas dari pembentukan *Atherosclerotic plaque*.^{4,5}

Perbandingan Rekomendasi NCEP ATP III 2004 vs AHA 2013

Pada tahun 2004, NCEP ATP III mengeluarkan rekomendasi inisiasi awal terapi statin. Pada rekomendasi ini, didapatkan beberapa keadaan yang membutuhkan intervensi statin, yaitu:³

Tabel 1. Kriteria Terapi Statin Menurut NCEP ATP III 2004.³

| No | Kategori | Resiko CVD dalam 10 tahun | Kadar LDL (mg/dL) |
|----|--|---------------------------|-------------------|
| 1 | Resiko sangat tinggi / ≥ 2 faktor resiko* | 20% | ≥ 100 |
| 2 | Resiko tinggi / ≥ 2 faktor resiko | 10-20% | ≥ 130 |
| 3 | Resiko sedang / ≥ 2 faktor resiko | 10% | ≥ 160 |
| 4 | Resiko rendah / ≤ 1 faktor resiko | $< 10\%$ | ≥ 190 |

*Faktor risiko: merokok, hipertensi, kadar HDL < 40 mg/dL, Diabetes Melitus, riwayat penyakit jantung dini pada keluarga (laki-laki < 50 tahun, perempuan < 65 tahun)

Sedangkan pada rekomendasi AHA tahun 2013, didapatkan kriteria sebagai berikut:

Tabel 2. Kriteria Terapi Statin Menurut AHA 2013.³

| No | Kriteria |
|----|---|
| 1 | Usia ≥ 21 tahun dengan kadar LDL ≥ 190 mg/dL |
| 2 | Usia 40 – 75 tahun dengan Diabetes Melitus, kadar LDL 70 – 189 mg/dL |
| 3 | Usia 40 – 75 tahun tanpa DM dan gejala ASCVD*, namun dengan resiko ASCVD $> 7.5\%$ **, LDL 70 – 189 mg/dL |

*ASCVD : *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*

**Risiko ASCVD $> 7.5\%$ dalam 10 tahun, dihitung dengan menggunakan parameter *Pooled Cohort Equations*, yang meliputi jenis kelamin, umur, ras, total kolesterol, kolesterol HDL, tekanan darah sistolik, riwayat Diabetes Melitus, merokok, dan penggunaan obat anti-hipertensi.

Mekanisme Kerja Statin

Statin, *3-hidroksi-3-metilglutaril-coenzime A* (HMG-CoA) *reductase inhibitor*, tergolong dalam golongan obat yang dapat menurunkan kadar lipid. Obat dalam golongan

ini, menghambat secara kompetitif bio-sintesis lipid, yaitu menghambat konversi HMG-CoA menjadi mefalonat yang akan mencegah biosintesis kolesterol. Beberapa tahun belakangan ini, beberapa literatur melaporkan adanya efek statin dalam menurunkan inflamasi vaskular

dan penurunan terjadinya aterosklerotik, efek ini dikenal dengan nama *pleiotropic effect*.^{1,2}

Statin juga dilaporkan memiliki efek anti inflamasi, anti oksidan, anti platelet, dan anti proliferasi. Statin menyebabkan peningkatan stabilitas dari plak, melalui penurunan kadar lipid, makrofag, dan *matrix metalloproteinase*, dan mencegah disfungsi endotel.^{1,5}

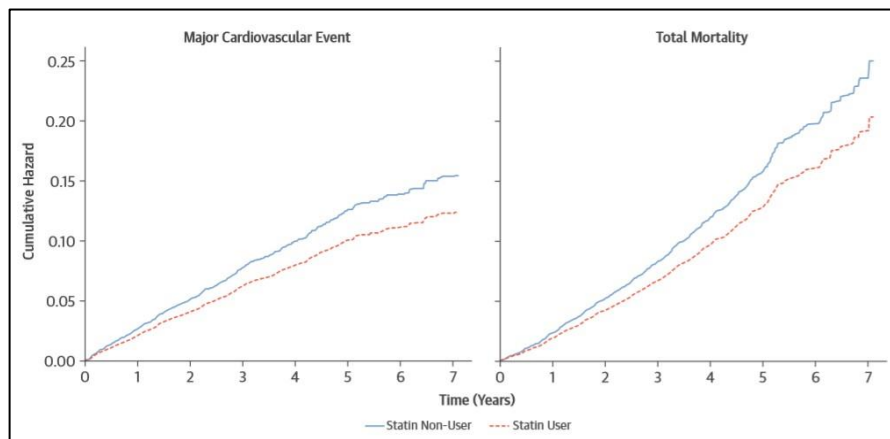
Efek Statin dalam Menurunkan Aterogenesis

Salah satu efek dari terapi statin adalah menurunkan aterogenesis pada pembuluh darah. Suatu studi yang dilakukan oleh Song et al, menunjukkan penggunaan statin pada binatang percobaan mencit, dapat mengurangi aterosklerosis. Hasil studi menunjukkan terjadinya pengurangan pembentukan lesi aterosklerosis sebesar 47% pada mencit yang diterapi dengan simvastatin. Studi lain, yang dilakukan oleh Nicoles et al, menunjukkan pada penggunaan atorvastatin dan rosuvastatin selama 104 minggu, menunjukkan regresi yang signifikan dari aterosklerosis koronaria. Walaupun penurunan LDL dan peningkatan HDL dicapai lebih baik

pada grup rosuvastatin, namun regresi dari aterosklerosis pada kedua grup didapatkan hasil yang sama.^{4,6}

Efek Statin terhadap Penurunan Insiden MACE (Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events) pada Pasien dengan ABI < 0.95

Banyak studi telah menunjukkan efek statin dalam menurunkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Dibawah ini adalah salah satu studi yang menunjukkan penurunan risiko penyakit kardiovaskular pada subjek dengan PAD (*Peripheral Arterial Disease*) yang asimtomatik. Studi ini dilakukan oleh Ramos, et al, Studi ini ingin menunjukkan apakah ada hubungan antara terapi statin dengan penurunan risiko kejadian penyakit kardiovaskular. Pada penelitian ini, terdapat 5.480 sampel, dimana sampel berada pada usia diantara 35–85 tahun, dengan nilai ABI ≤ 0.95, tanpa ada gejala CVD (*Cardiovascular Disease*). Hasil dari studi ini didapatkan pada subjek yang menggunakan statin, angka insidensi dari MACE adalah sebesar 19.7, sedangkan pada subjek yang tidak menggunakan statin, adalah sebesar 24.7.^{1,7}



Gambar 1. Perbandingan Kejadian MACE pada Pengguna Statin dan Bukan Pengguna Statin.⁷

Efek Statin terhadap Penurunan Insiden MI (Myocardial Infarction) pada Lansia Tanpa CVD

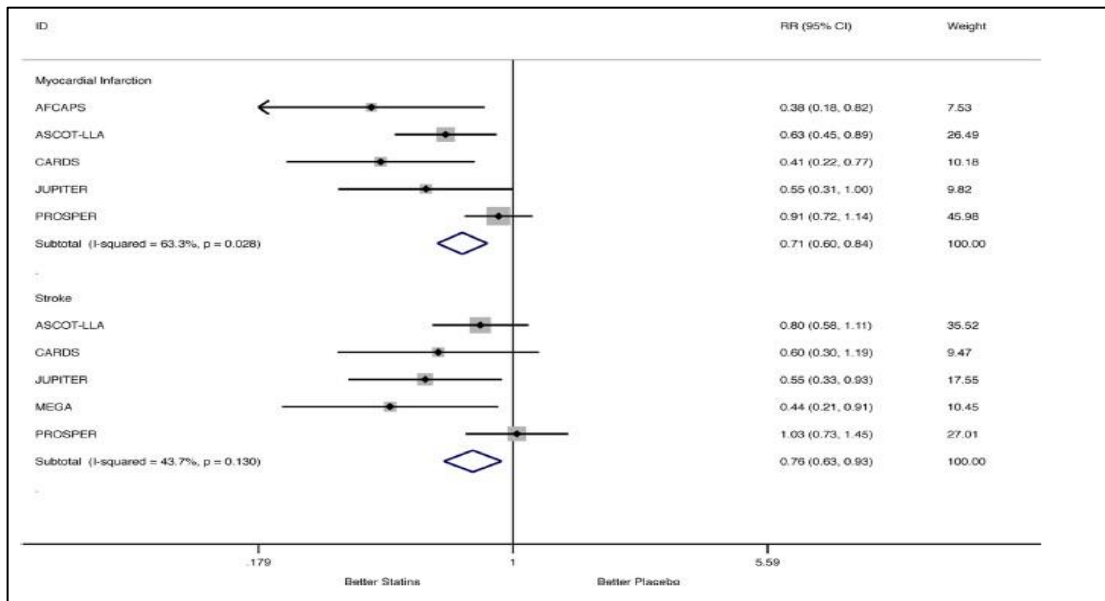
Telah diketahui bahwa statin memiliki efek menurunkan aterogenesis, atau yang dikenal juga *pleiotropic effect*. Suatu studi meta-analisis yang dilakukan oleh Saverese yang membandingkan 8 studi acak terkontrol

dimana studi-studi tersebut membandingkan insiden MI pada subjek yang menggunakan statin dan subjek yang menggunakan plasebo. Studi ini memiliki total subjek sebanyak 24.674, dengan kriteria usia > 65 tahun dan tidak memiliki penyakit kardiovaskular. Hasil meta-analisis menunjukkan, statin dibandingkan dengan plasebo, secara signifikan menurunkan angka kejadian MI

sebesar 39.4%. kesimpulan studi meta-analisis ini adalah statin secara nyata menurunkan

insidensi

MI.^{5,8}

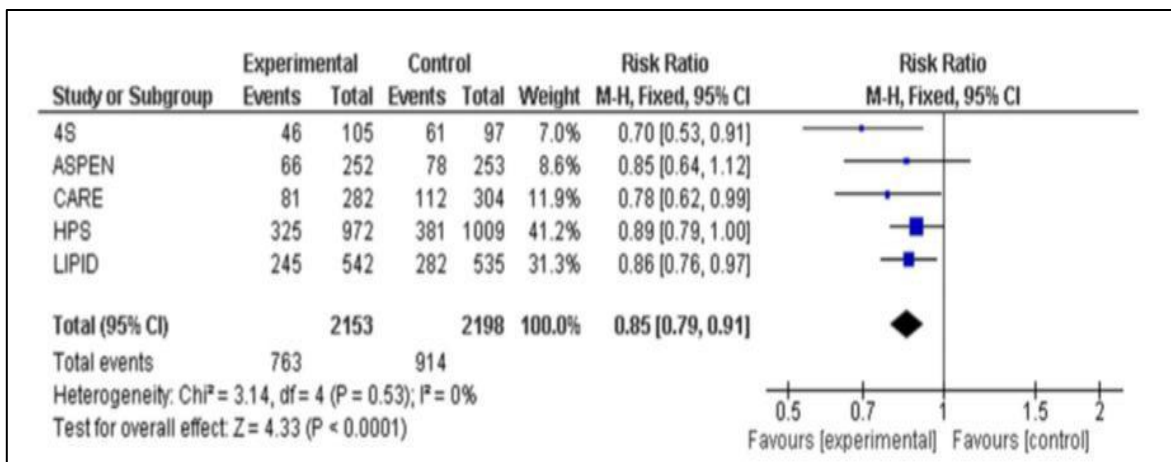


Gambar 2. Perbandingan Meta-analisis Kejadian MI pada Pengguna Statin dan Plasebo.⁸

Efek Statin terhadap Penurunan Insiden CVD pada Pasien Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu faktor risiko terjadinya CVD. Pada AHA 2013, penggunaan statin pada pasien diabetes melitus dikaitkan dengan penurunan angka kejadian CVD. Salah satu studi meta-analisis yang dilakukan oleh De vries, et al,

membandingkan insiden terjadinya MI pada pasien diabetes melitus yang diberikan terapi statin dan plasebo. Besar sampel adalah 4.351 subjek. Hasil daripada studi ini menunjukkan, penurunan *relative risk* terjadinya MI sebesar 15% untuk subjek yang mendapat terapi statin dibandingkan dengan subjek yang diberikan plasebo.^{5,9}

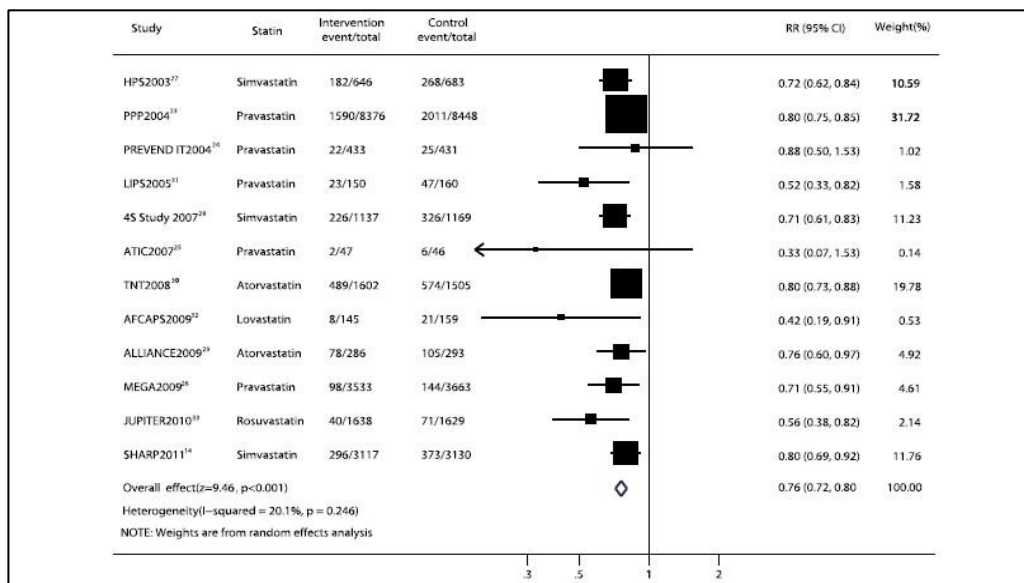


Gambar 3. Perbandingan Meta-Analisis, Kejadian MI pada Pasien DM Pengguna Statin dan Plasebo.⁹

Efek Statin terhadap Penurunan Insiden CVD pada Pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Beberapa studi telah mengemukakan bahwa pada pasien dengan CKD, angka kematian akibat CVD sepuluh kali lebih tinggi dibandingkan populasi normal. Penggunaan statin dalam pencegahan kejadian kardiovaskular pada pasien CKD telah dibuktikan oleh beberapa penelitian. Berdasarkan penelitian Zhang et al, didapatkan hasil bahwa terapi statin memiliki efek

menurunkan angka kejadian kardiovaskular dan angka kematian pada pasien dengan gangguan ginjal ringan sampai sedang. Keberhasilan terapi statin berkaitan erat dengan *Glomerular Filtration Rate* (GFR), level kreatin, dan adanya riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya. Hal senada juga dikemukakan oleh Wanner, dimana terapi statin memberikan efek penurunan angka kejadian dan kematian akibat kardiovaskular pasien CKD stadium awal. Pada penelitian ini, ditemukan statin menurunkan kejadian kardiovaskular sebesar 23%.^{10,11}



Gambar 4. Efek Statin dalam Menurunkan CVD pada Pasien CKD.¹⁰

Efek Statin dalam Menurunkan CVD pada Pasien *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD)

COPD adalah penyempitan parsial kronik dari saluran pernafasan yang disebabkan oleh inflamasi yang abnormal pada saluran pernafasan dan bersifat progresif. Pasien dengan COPD, mempunyai risiko terjadinya kardiovaskular dan angka kematian lebih tinggi dari populasi normal. Studi yang dilakukan oleh Sheng et al menunjukkan pada

pasien dengan COPD, penggunaan terapi statin menurunkan angka kejadian dan angka kematian akibat penyakit kardiovaskular pada pencegahan sekunder (sudah pernah mengalami CVD), namun tidak pada pencegahan primer (belum pernah mengalami CVD). Penggunaan statin pada studi ini juga dikaitkan dengan meningkatnya angka kelangsungan hidup, tanpa memandang adanya riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya.^{12,13}

| | Primary Prevention | | Secondary Prevention | |
|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| | Statin-Exposed | Statin-Unexposed | Statin-Exposed | Statin-Unexposed |
| APTC end point | 2.89 (2.22–3.76) | 3.82 (2.98–4.89) | 4.72 (3.49–6.39) | 12.32 (9.10–16.67) |
| Nonfatal MI | 0.69 (0.41–1.16) | 0.75 (0.44–1.30) | 1.07 (0.57–1.98) | 3.05 (1.69–5.50) |
| Nonfatal stroke | 0.80 (0.49–1.30) | 1.27 (0.83–1.93) | 1.03 (0.56–1.92) | 1.34 (0.56–3.22) |
| CV death | 2.29 (1.69–3.11) | 3.22 (2.47–4.19) | 2.66 (1.71–4.12) | 10.19 (7.36–14.13) |
| All-cause mortality | 5.32 (4.36–6.50) | 10.87 (9.46–12.50) | 8.22 (6.43–10.53) | 21.69 (17.47–26.94) |

APTC = Antiplatelet Trialist's Collaboration; CV = cardiovascular; MI = myocardial infarction.
 *Data expressed as events per 100 person-years (95% CI).

Gambar 5. Efek Statin dalam Menurunkan CVD pada Pasien COPD.¹²

Penutup

Penggunaan statin sebagai pencegahan terjadinya kejadian kardiovaskular telah terbukti bermanfaat, baik sebagai pencegahan primer maupun pencegahan sekunder. Pada pasien dengan penyakit DM, PAD, COPD, CKD, penggunaan statin terbukti menurunkan angka kejadian kardiovaskular. Selain daripada efek menurunkan LDL, statin juga memiliki efek anti-inflamasi, anti-trombotik, anti-proliferatif, dan anti-oksidan.

Daftar Pustaka

1. Mahmood D, Jahan K, Habibulah K. Primary prevention with statin in cardiovascular disease: A Saudi Arabian Perspective: Journal of the Saudi Heart Association: 2015;27:179-191.
2. Executive Summary of The 3rd Report of Cholesterol Education Program. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult. JAMA: 2001;285:2486-97.
3. Jung CH, et al. 2013 AHA versus 2004 NCEP ATP III Guidelines in the assessment of statin treatment in a Korean population with subclinical coronary atherosclerotic; PLOS ONE 10(9): 2015.
4. Nicholls, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. New England J Med: 2011 Dec 01;365(22):2078-87.
5. Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. Journal of the American College of Cardiology:2014 Jul 01;63(25):2889-934.

6. Song, et al. Simvastatin reduces atherogenesis and promotes the expression of hepatic genes associated with reverse cholesterol transport in apo-E knockout mice fed high-fat diet. Journal Lipid in Health and Disease;2011, 10,8.
7. Ramos, et al. Statin for prevention of cardiovascular events in a low-risk population with low angke brachial index. Journal of The American College of Cardiology; 2016; Vol 67. No 6.
8. Savarese G, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology:2013 Dec 03;62(22):2090-9.
9. De Vries FM, Kolthof J, Postma MJ, Denig P, Hak E. Efficacy of standard and intensive statin treatment for the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetes patients: a meta-analysis: PLOS ONE;2014 November. Vol 9,issue 11.
10. Zhang X, et al. Effect of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials: BMC Cardiovascular Disorders; 2014,14:19.
11. Wanner C. Chronic kidney disease and statin therapy :to treat or not to treat. European Heart Journal: 2013; 34, 1772-1774.
12. Sheng X, et al. Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular morbidity, and all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. Clinical Therapeutics: 2012; vol 34, Number 2.
13. Sidney S, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest. 2005; 128:2068–2075.