

Review Artikel: Pengaruh Terapi Statin terhadap Risiko *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD)

Achmad Quraisy Aljufri

Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim Jl. Menoreh Tengah X No.22, Sampangan, Kec. Gajahmungkur, Kota Semarang, Jawa Tengah 50232

*email: achmadquraisy@unwahas.ac.id

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh terapi statin terhadap risiko *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD) dari berbagai penelitian terkini. Penelitian ini dilakukan dengan melakukan penelusuran literatur di *Google Scholar* menggunakan berbagai macam kata kunci. Kriteria inklusi pada penelitian ini antara lain pasien memiliki riwayat pemakaian statin dan penelitian diambil dari 8 tahun terakhir dihitung dari tahun 2023. Kriteria eksklusi penelitian antara lain penelitian *review* artikel, pasien diberikan statin dalam bentuk kombinasi dengan obat penurun Kolesterol *low-density lipoprotein* (K-LDL) yang lain, penelitian yang meneliti obat penurun K-LDL tidak hanya statin. Dari total sebanyak 94 sumber yang ditemukan, didapatkan sebanyak 5 penelitian yang memenuhi kriteria-kriteria tersebut. Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa pengaruh terapi statin harus mempertimbangkan kategori risiko ASCVD pada 10 tahun yang akan datang agar dapat memberikan manfaat yang optimal dalam pencegahan primer maupun sekunder terhadap kejadian ASCVD.

Kata kunci: statin, *atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD

Abstract

The aim of this study is to identify the effect of statin therapy on the risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) based on various recent studies. This study was conducted by searching for literature on Google Scholar using various related keywords. The inclusion criteria in this study included patients with a history of statin use, and the study was taken from the last 8 years. The exclusion criteria are review articles, studies in which patients are given statins in combination with other Cholesterol low-density lipoprotein (C-LDL)-lowering drugs, and studies where C-LDL-lowering drugs are used aside from statins. From a total of 94 sources, there were 5 studies that met these criteria. The results of this study concluded that the effect of statin therapy must consider the risk category for ASCVD in the next 10 years in order to provide optimal benefits in the primary and secondary prevention of ASCVD events.

Keywords: statins, *atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD

1. PENDAHULUAN

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) merupakan suatu proses inflamasi yang ditandai dengan adanya peningkatan inflamasi dan akumulasi lipid (plak) pada dinding pembuluh darah. Plak aterosklerosis mengandung banyak zat-zat yang bersifat trombogenik dan ditutupi oleh serat (*fibrous cap*). Bila terjadi lesi, erosi atau ulserasi pada *fibrous cap* tersebut maka plak aterosklerosis akan ruptur dan menyebabkan terjadinya trombosis sehingga menimbulkan sindroma koroner akut (Perkeni, 2021). ASCVD meliputi sindroma koroner akut, pasien dengan riwayat infark miokard, angina pektoris, stroke, *transient ischemic attack* atau penyakit arteri perifer termasuk aneurisma dan sumber penyebab aterosklerosis lainnya (Stone dkk., 2019).

Kolesterol dan lipoproteinya (*low-density lipoprotein* [LDL], *very low-density lipoprotein* [VLDL], dan *high-density lipoprotein* [HDL]) telah banyak diteliti hubungannya dengan ASCVD. Kolesterol yang memiliki sifat aterogen paling tinggi adalah kolesterol LDL (K-LDL), kolesterol VLDL (K-VLDL) dan trigliserida (Stone dkk., 2019). Seseorang dengan usia ≥ 21 tahun dengan kadar K-LDL tinggi (≥ 190 mg/dL) berisiko tinggi terkena kejadian ASCVD di masa yang akan datang karena faktor genetik (Mahmood dkk., 2014).

Di antara obat-obatan penurun kolesterol yang ada, statin merupakan golongan obat yang paling utama diberikan terhadap ASCVD (Stone dkk., 2019). Selama beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian menyatakan bahwa statin dapat mengurangi inflamasi pembuluh darah dan perkembangan aterosklerosis melalui mekanisme penurunan kolesterol yang disebut sebagai "efek pleiotropik". Oleh karena itu, statin merupakan agen hipolipidemik yang paling banyak digunakan dan paling efektif dalam mengurangi risiko ASCVD (pencegahan primer) dan mencegah

perburukan penyakit pada pasien dengan riwayat ASCVD (pencegahan sekunder) (Mahmood dkk., 2014). Statin dibagi menjadi 3 kategori berdasarkan intensitasnya: tinggi, sedang dan rendah. Terapi statin intensitas tinggi dapat menurunkan kadar K-LDL sebesar $\geq 50\%$, terapi statin intensitas sedang sebesar 30-49% dan terapi statin intensitas rendah sebesar $< 30\%$ (Puspaseruni, 2021).

Dalam melakukan upaya pencegahan primer terhadap ASCVD, diperlukan perhatian khusus pada faktor-faktor risikonya sejak awal masa kehidupan. Pada kategori usia dewasa muda (20-39 tahun), hal yang dapat dilakukan adalah dengan memperkirakan risiko yang akan datang dari riwayat penyakit sebelumnya dan membiasakan gaya hidup sehat. Terapi statin baru dapat diindikasikan pada pasien tertentu dengan K-LDL cukup tinggi (≥ 160 mg/dL) atau semua pasien dengan K-LDL sangat tinggi (≥ 190 mg/dL). Pada kategori dewasa (usia 40-75 tahun), risiko ASCVD pada 10 tahun yang akan datang dapat menjadi pedoman dalam pemberian terapi. Semakin tinggi estimasi risiko, semakin besar kemungkinan pasien mendapat manfaat dari pengobatan statin. Untuk pasien > 75 tahun, penilaian status risiko dan diskusi lebih lanjut dengan dokter diperlukan untuk memutuskan apakah akan melanjutkan atau memulai terapi dengan statin (Arnett dkk., 2019).

Di Indonesia, kebijakan pemberian statin untuk pencegahan primer dan sekunder pada pasien dengan risiko ASCVD masih belum aplikatif sebagaimana pemberian aspirin. Artikel ini bertujuan untuk memberikan gambaran dari penelitian-penelitian terbaru tentang pengaruh pemberian statin terhadap risiko ASCVD pada pasien dengan berbagai macam kategori risiko di Indonesia.

Tabel 1. Obat-obatan statin berdasarkan intensitasnya (Puspaseruni, 2021)

Statin Intensitas Tinggi (Penurunan K-LDL ≥50%)	Statin Intensitas Sedang (Penurunan K-LDL 30- 49%)	Statin Intensitas Rendah (Penurunan K-LDL <30%)
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg	Pravastatin 10-20 mg
	Simvastatin 20-40 mg	Lovastatin 20 mg
	Pravastatin 20-80 mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Lovastatin 40 mg	Pitavastatin 1 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Fluvastatin 40 mg bid	
	Pitavastatin 2-4 mg	

2. METODE

Hasil penelitian dikumpulkan dari penelusuran literatur menggunakan *Google Scholar* di sepanjang bulan Februari 2023 menggunakan berbagai macam kata kunci ("statin terhadap ASCVD", "*statin and cardiovascular events*" dan "*statin effect on ASCVD risk*").

Dari total sebanyak 94 sumber yang ditemukan, terdapat sebanyak 5 penelitian yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu: 1) pasien memiliki riwayat pemakaian statin, 2) penelitian diambil dari 8 tahun terakhir dihitung dari tahun 2023. Kriteria eksklusi penelitian antara lain: 1) penelitian *review* artikel/literatur, 2) pasien diberikan statin dalam bentuk kombinasi dengan obat penurun K-LDL yang lain, 3) penelitian yang meneliti obat penurun K-LDL tidak hanya statin. Penelitian-penelitian yang ditemukan kemudian disajikan secara deskriptif.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam melakukan penilaian risiko terhadap kejadian ASCVD pada 10 tahun ke depan, terdapat beberapa metode yang umum digunakan antara lain 1) *Framingham Risk Score*, 2) *World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH) Risk Prediction*

Charts, dan 3) *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Pooled Cohort Equation*. Penelitian yang dilakukan oleh Anharudin & Tejamaya (2022) menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan hasil perhitungan terhadap faktor risiko ASCVD pada 10 tahun yang akan datang di antara ketiga metode tersebut dimana pada *Framingham Risk Score* memberikan hasil kategori "*high risk*" paling banyak dibandingkan dengan *WHO/ISH Risk Prediction Charts* dan *ACC/AHA Pooled Cohort Equation*.

Penelitian yang dilakukan oleh Putri dkk. (2019) memberikan gambaran tentang data pasien berdasarkan faktor risiko ASCVD pada 10 tahun ke depan menggunakan *Pooled Cohort Equation* meliputi kadar kolesterol, tekanan darah dan status merokok. Jenis statin yang digunakan pada pasien dengan risiko ASCVD <7,5% adalah simvastatin 10 mg pada 3 pasien (15,79%), simvastatin 20 mg pada 1 pasien (5,26%), atorvastatin 20 mg pada 14 pasien (73,68%), dan atorvastatin 40 mg pada 1 pasien (5,26%). Pasien dengan risiko ASCVD >7,5% menggunakan obat atorvastatin 20 mg pada 19 pasien (79,16%), dan atorvastatin

Tabel 2. Daftar penelitian yang direview

No.	Peneliti	Judul	Jumlah Sampel	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Brigita Fernanda Julian Putri, dkk. (2019)	Evaluasi Penggunaan Statin dan Prediksi Risiko Penyakit Kardiovaskular Aterosklerosis Pada Pasien Dislipidemia Dengan Metode <i>Pooled Cohort Risk Assessment Equation</i>	43 pasien	Desain penelitian <i>cross-sectional</i> , sampel diambil dengan <i>purposive sampling</i> . Data diambil secara retrospektif melalui data rekam medis, data lab dan data peresepan obat periode 1 Januari-31 Desember 2018.	Pada pasien dengan risiko ASCVD <7,5% (n = 19) terdapat sebanyak 4 pasien yang memperoleh statin tidak tepat berdasarkan intensitasnya sedangkan pada pasien dengan risiko ASCVD >7,5% (n = 24) semuanya mendapatkan terapi statin dengan intensitas yang sudah tepat.
2.	Martanty Aditya, dkk. (2022)	Hubungan Intensitas Statin Dengan Keterulangan Stroke	88 pasien	Desain penelitian <i>cross-sectional</i> , sampel diambil dengan <i>purposive sampling</i> . Data diambil secara retrospektif melalui data rekam medis periode 1 Januari 2020-31 Desember 2021.	Penggunaan statin pada penelitian ini efektif dalam mencegah keterulangan stroke. Hal tersebut dapat diketahui dari persentase terjadinya keterulangan stroke yang hanya 23 pasien (26,1%) dari 88 pasien (100%) selama 1 tahun. Terdapat hubungan yang signifikan antara kejadian stroke dengan intensitas statin (p=0,009).
3.	Fatima Rodriguez, dkk. (2016)	<i>Association Between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>	509.766 pasien	Penelitian kohort, data diambil secara retrospektif melalui health care system dari 1 April 2013-1 April 2014.	Terdapat hubungan antara intensitas statin dengan angka mortalitas pasien dengan ASCVD. Statin intensitas tinggi dikaitkan dengan meningkatnya angka harapan hidup pasien dibandingkan dengan statin intensitas sedang.

4.	Felicity Brown, dkk. (2017)	<i>Statin-prescribing trends for primary and secondary prevention of cardiovascular disease</i>	149.262 pasien	Penelitian kohort, data diambil secara retrospektif melalui sistem informasi periode 2010-2015.	Di Manitoba, Kanada, <5% populasi mendapatkan statin untuk pencegahan primer penyakit jantung dan <30% populasi mendapatkan statin untuk pencegahan sekunder.
5.	Rafel Ramos, dkk. (2018)	<i>Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study</i>	46.864 pasien	Penelitian kohort, data diambil secara retrospektif melalui sistem informasi periode 1 Juli 2006-31 Desember 2007.	Analisis faktor usia pada skala berkelanjutan membuktikan kurangnya manfaat efek statin untuk ASCVD dan semua penyebab kematian pada pasien tanpa diabetes tipe 2 berusia >74 tahun. Pada peserta dengan diabetes tipe 2, statin menunjukkan efek protektif terhadap ASCVD dan semua penyebab kematian.

40 mg pada 5 pasien (20,83%). Pada pasien dengan risiko ASCVD >7,5%, semua pasien menerima jenis statin yang tepat. Pada pasien dengan risiko ASCVD <7,5%, terdapat sebanyak 4 pasien yang menerima jenis statin yang tidak tepat. Pada kelompok risiko ini, simvastatin 10 mg yang merupakan statin intensitas rendah seharusnya diganti dengan statin intensitas sedang sedangkan atorvastatin 40 mg yang merupakan statin intensitas tinggi seharusnya juga diganti dengan statin intensitas sedang. Hal ini sesuai dengan pedoman *ACC/AHA Guideline on Management of Blood Cholesterol* tahun 2019 dimana pada kelompok “*Borderline Risk*” jenis statin yang dapat diberikan adalah statin intensitas sedang (Stone dkk., 2019).

Aditya dkk. (2022) melakukan penelitian tentang hubungan intensitas statin dengan keterulangan stroke dengan jumlah sampel sebanyak 88 pasien yang

memenuhi kriteria inklusi: 1) usia >35 tahun, 2) pasien stroke atau memiliki riwayat stroke yang mendapatkan terapi statin, dan 3) mengalami satu atau lebih serangan stroke dan menggunakan terapi statin sebesar 88 pasien. Seluruh pasien diketahui telah mendapatkan terapi statin dengan intensitas yang sudah sesuai dengan pedoman *ACC/AHA Guideline on Management of Blood Cholesterol* tahun 2019. Pada penelitian ini terdapat 23 pasien (26,1%) yang mengalami kejadian stroke berulang dalam 1 tahun. Beberapa pasien tersebut memiliki riwayat serangan stroke sebelumnya tanpa mendapatkan terapi statin dan beberapa pasien yang lain memiliki kepatuhan rendah dalam mengonsumsi obat dan jarang melakukan kontrol atas penyakitnya. Pasien yang tidak mengalami stroke berulang pada penelitian ini telah menerima terapi statin setelah serangan pertama. Selanjutnya dilakukan uji *Chi-Square* dan didapatkan

hasil signifikansi 0,009 ($p = <0,05$) yang berarti terdapat hubungan yang bermakna antara intensitas statin dengan kejadian stroke berulang.

Suatu penelitian kohort tentang hubungan intensitas terapi statin juga dilakukan oleh Rodriguez dkk. (2016) pada 509.766 pasien rawat jalan berusia 21-84 tahun dengan ASCVD. Data diambil dari *Veterans Affairs health care system* dari 1 April 2013-1 April 2014. Penggunaan statin pada penelitian ini didefinisikan sebagai peresepan statin pada 6 bulan sebelumnya. Pasien yang menerima terapi statin intensitas tinggi relatif lebih muda, mayoritas laki-laki dan ras kulit putih dibandingkan dengan pasien yang menerima statin dengan intensitas lainnya. Kepatuhan terhadap terapi statin selama 12 bulan berikutnya sekitar 81-83% yang diukur dengan rasio kepemilikan obat. Pasien yang menerima terapi statin intensitas tinggi memiliki tingkat mortalitas dalam 1 tahun sebesar 4,0%, pasien yang menerima terapi statin intensitas sedang sebesar 4,8% dan pasien yang menerima terapi statin intensitas rendah sebesar 5,7%, dan pasien yang tidak menerima terapi statin sebesar 6,6% ($p < 0,001$). Terdapat hubungan yang konsisten dan bertingkat antara intensitas terapi statin dan mortalitas dengan pengurangan risiko mortalitas terbesar ada pada pasien yang menerima statin intensitas tinggi. Dosis maksimal statin intensitas tinggi (atorvastatin 80 mg dan rosuvastatin 40 mg) memberikan keuntungan kelangsungan hidup terbesar dibandingkan dengan dosis statin intensitas tinggi submaksimal (atorvastatin 40 mg, rosuvastatin 20 mg dan simvastatin 80 mg). Temuan pada penelitian ini menunjukkan adanya potensi untuk perbaikan dalam tatalaksana pencegahan sekunder terhadap ASCVD melalui optimalisasi intensitas terapi statin.

Penelitian yang dilakukan oleh Brown dkk., (2017) membuktikan bahwa sebanyak 149.262 pasien di Manitoba, Kanada di antara tahun 2010-2015

membahas tentang tren peresepan statin untuk pencegahan primer dan sekunder terhadap penyakit kardiovaskuler. Penelitian ini membagi pasien ke 2 kelompok yaitu pasien dengan pencegahan primer dan pencegahan sekunder. Sebanyak 139.025 pasien (93%) dimasukkan ke dalam kelompok pencegahan primer karena tidak memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler pada data mereka. Pada kelompok ini hanya 5.955 pasien (4%) yang mendapatkan terapi dengan statin. Kelompok pencegahan sekunder hanya berjumlah sebanyak 10.237 pasien (7%) dan 3.013 pasien (29%) diantaranya diterapi dengan statin. Dari kedua kelompok tersebut, tren peresepan meningkat seiring bertambahnya usia pasien dan paling banyak terdapat pada kelompok usia 70-74 tahun dan 75-79 tahun. Karena adanya keterbatasan data, analisis risiko ASCVD dengan menggunakan *Framingham Risk Score* tidak dapat dilakukan sehingga analisis terhadap ketepatan intensitas statin menurut risiko tidak dapat dilakukan. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan karena statin menawarkan manfaat yang signifikan dalam mengurangi angka morbiditas dan mortalitas pada pasien.

Suatu penelitian kohort lain yang dilakukan oleh Ramos dkk. (2018) meneliti tentang statin untuk pencegahan primer penyakit jantung dan mortalitas pada pasien dewasa tua dan sangat tua dengan dan tanpa diabetes tipe 2. Pada penelitian tersebut, sebanyak 46.682 pasien memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien berusia ≥ 75 tahun atau lebih tua dengan setidaknya satu kali pernah dilakukan visit selama 1,5 tahun. Pasien dengan riwayat penyakit jantung, riwayat pengobatan obat-obatan jantung dan penurun kolesterol, pasien dengan diabetes tipe 1, kanker, demensia, paralisis, sedang dialisis dieksklusikan dari penelitian ini. Seluruh sampel yang menggunakan statin pada penelitian ini merupakan pengguna statin pertama kali. Dari total keseluruhan pasien, sebanyak 7.880 pasien (16,8%)

merupakan pasien diabetes tipe 2. Lebih dari 85% pengguna statin baru dengan diabetes tipe 2 menerima statin intensitas rendah dan sedang untuk menurunkan K-LDL. Efektivitas statin dalam pencegahan primer penyakit jantung pada populasi yang lebih tua sangat bervariasi tergantung pada kehadiran riwayat diabetes tipe 2 pada pasien. Tidak ditemukan hubungan antara statin dengan pengurangan risiko ASCVD atau dalam semua penyebab kematian pada peserta tanpa diabetes tipe 2 berusia ≥ 75 tahun dan bebas dari penyakit jantung. Pada peserta dengan diabetes tipe 2, statin dapat mengurangi kejadian ASCVD dan dalam semua penyebab kematian secara signifikan. Hal ini sesuai dengan Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia Tahun 2021 yang mengatakan bahwa semua pasien diabetes harus mendapatkan terapi statin dengan intensitas sedang atau intensitas tinggi (Perkeni, 2021).

Dalam pencegahan primer terhadap ASCVD, pada pasien dengan usia 20-39 tahun terapi statin hanya diberikan bila terdapat kadar K-LDL yang tinggi yaitu ≥ 160 mg/dl atau sangat tinggi yaitu ≥ 190 mg/dl sedangkan pada pasien dengan usia 40-75 tahun lakukan perhitungan risiko penyakit ASCVD dalam 10 tahun yang akan datang terlebih dahulu untuk kemudian ditentukan intensitas statin yang tepat diberikan. Semakin tinggi nilai prediksi yang diperoleh, maka semakin besar manfaat pemberian terapi statin. Statin juga dapat diberikan pada usia lanjut terutama untuk pencegahan sekunder (Perkeni, 2021).

4. SIMPULAN

Pengaruh terapi statin harus mempertimbangkan kategori risiko ASCVD pada 10 tahun yang akan datang agar dapat memberikan manfaat yang optimal dalam pencegahan primer maupun sekunder terhadap kejadian ASCVD.

5. DAFTAR PUSTAKA

Aditya, M., Aisy, S.R., dan Hendra, G.A.,

2022. Hubungan Intensitas Statin dengan Keterulangan Stroke. *Prosiding Seminar Nasional Universitas Ma Chung*, 178–188.

Arnett, D.K., Blumenthal, R.S., Albert, M.A., Buroker, A.B., Goldberger, Z.D., Hahn, E.J., dkk., 2019. *Circulation ACC / AHA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 2019 ACC / AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*.

Brown, F., Singer, A., Katz, A., dan Konrad, G., 2017. Statin-prescribing trends for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Canadian Family Physician*, **63**: e495–e503.

Mahmood, D., Jahan, K., dan Habibullah, K., 2014. Primary prevention with statins in cardiovascular diseases: A Saudi Arabian perspective. *Journal of the Saudi Heart Association*, **27**: 179–191.

Perkeni, 2021. *Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2021*, 2021 ed. PB PERKENI.

Puspaseruni, K., 2021. Tatalaksana Dislipidemia Terkait Penyakit Kardiovaskular Aterosklerosis (ASCVD): Fokus pada Penurunan LDL-c **48**: 395–401.

Putri, Julian, B.F., Nurmainah, dan Pratiwi, L., 2013. Evaluasi Penggunaan Statin Dan Prediksi Risiko Penyakit Kardiovaskular Aterosklerosis Pada Pasien Dislipidemia Dengan Metode Pooled Cohort Risk Assessment Equation **18**: 458–465.

Ramos, R., Comas-Cufi, M., Martí-Lluch, R., Balló, E., Ponjoan, A., Alves-Cabrato, L., dkk., 2018. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes:

Retrospective cohort study. *BMJ (Online)*, **362**: 1–4.

- Rodriguez, F., Maron, D.J., Knowles, J.W., Virani, S.S., Lin, S., dan Heidenreich, P.A., 2017. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiology*, **2**: 47–54.
- Stone, N.J., Bailey, A.L., Beam, C., Birtcher, K.K., Blumenthal, R.S., Braun, L.T., dkk., 2019. *CHOLESTEROL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES 2018 AHA / ACC / AACVPR / AAPA / ABC / ACPM / ADA / AGS / APhA / ASPC / NLA / PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*.