

PROSIDING BOOK



16TH SEMARANG CARDIOLOGY UPDATE

2019

**Update on Management of
ISCHEMIC & VALVULAR HEART DISEASE**

**Faculty of Medicine Diponegoro University
Semarang
2019**

PROSIDING BOOK

The 16th Semarang Cardiology Update 2019

Update on Management of ISCHEMIC & VALVULAR HEART DISEASE

Gumaya Tower Hotel Semarang

1 - 3 November 2019

Faculty of Medicine Diponegoro University
Semarang
2019

The 16th Semarang Cardiology Update 2019

Update on Management of

ISCHEMIC & VALVULAR HEART DISEASE

Gumaya Tower Hotel Semarang

1 - 3 November 2019

REVIEWER:

dr. Sodikur Rifqi, SpJP(K)
dr. Yan Herry, SpJP(K)
dr. Susi Herminingsih, SpJP(K)
dr. Ilham Uddin, SpJP(K)
dr. M. Arif Nugroho, SpJP(K)

EDITOR:

dr. Sodikur Rifqi, SpJP(K)
dr. Yan Herry, SpJP(K)
dr. Susi Herminingsih, SpJP(K)
dr. Ilham Uddin, SpJP(K)
dr. M. Arif Nugroho, SpJP(K)
dr. Pipin Ardhianto, SpJP(K)
dr. Safir, SpJP

ISBN : 978-623-7222-42-2

Published by: Faculty of Medicine, Diponegoro University
Jln. Prof. Sudharto, SH, Tembalang, Semarang, Indonesia
Phone : +62 844 22 66
Email: kardiologi@fk.undip.ac.id
Website: kardiologi.undip.ac.id

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced without the prior permission of the publisher.

First Edition, November 2019

SUSUNAN PANITIA

Pelindung	: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia Cabang Semarang IDI Wilayah Jawa Tengah
Penasehat	: dr. Susi Herminingsih, SpJP(K)
Ketua Panitia	: dr. Ilham Uddin, SpJP(K)
Wakil Ketua	: dr. Safir, SpJP
Sekretaris	: dr. Pipin Ardhianto, SpJP(K)
Bendahara	: dr. M Arif Nugroho, SpPJP(K) dr. Sefri Noventi Sofia, SpJP, MSi.Med
Seksi -Seksi	
Sie Ilmiah	: dr. Sodiqur Rifqi, SpJP(K) dr. Yan Herry, SpJP(K) dr. Bahrudin, MSi.Med, PhD, SpJP dr. Rahageng Wida K
Sie Acara	: dr. M Fauziar Ahnaf M, SpJP dr. M Ali Sobirin, PhD, SpJP dr. Septian Seno Nugroho

- Sie Konsumsi : dr. Aulia Mustika
dr. Aldila Pradityawati
- Sie IT dan Publikasi : dr. Aruman Yudanto ABM, SpJP
dr. Misbah Hari Cahyadi
dr. Arjatya Pramadita M
dr. Aboesina Sidiek
- Sie Transportasi : dr. Ali Zaenal Abidin
- Sie Umum & Perkap : dr. Valentino Rangga Pradipta
- Sie Dokumentasi : dr. Arman Christiawan
dr. Septian Yudho Pradana

Daftar Isi

Daftar Isi	v
Kata Pengantar	xi
Kontributor	xv
Moderator	xvii

Symposium

An Update ESC Guideline of Chronic Coronary Syndrome	
Pipin Ardhianto, Mari Gita	3
Management of Recurrent Angina Pectoris in Patients after Percutaneous Coronary Intervention: Role of Trimetazidine	
Yan Herry, Robert A. Raharjo	11
Achieving Blood Pressure GOAL: From Guideline to Clinical Practice	
Ilham Uddin	23
Improving Management of Hypertension in Heart Disease : the Role of Nebivolol	
Susi Herminingsih, Maria Gita	33
Dual Antiplatelet for ACS Patients – Consideration to Choose P2Y12 Inhibitor to Achieve Optimum Outcomes: Role of Clopidogrel	
Ilham Uddin	41
Management of Gastrointestinal Bleeding in Patients with Anti Platelet Therapy	
Hery Djagat Purnomo	51
Rationale Use of High Intensity Statin in Cardiovascular Disease Patients	
Sefri Noventi Sofia, Kiki Rizki	59
The Diagnosis and Management of Chronic Aortic Valve Disease	
Mochamad Ali Sobirin	73
Management of Mitral Valve Disease : What the Guidelines Tell Us?	

Aruman Yudanto ABM	75
Hipertensi dan Penyakit Kardiovaskular	
Novi Anggriyani	99
Biomarkers in Acute Coronary Syndrome: From Basic Science to Practical Implementation	
Udin Bahrudin	109
Optimalization of Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome : Role of Ticagrelor	
Safir Sungkar	123
Clinical Use of High Intensity Statin in Acute Coronary Syndrome	
M. Arif Nugroho, Anggita Rahma A	137
Fixed Dose Combination of Lipid Lowering Agent: Think Beyond Statin Monotherapy	
Yan Herry	149
Optimalization Use of Beta Blocker in Heart Failure Management : Focus on Bisoprolol	
M. Fauziar Ahnaf	161
The Role of Cardio Selective Beta Blocker in Patient with Acute Coronary Syndrome	
Susi Herminingsih, Maria Gita	165
Idhiopathic Ventricular Arrhythmia: When to Refer for Catheter Ablation?	
Pipin Ardianto	173
Arrhythmia in Valvular Heart Disease	
Aruman Yudanto ABM	179
Triglycerides and Risk of Cardiovascular Disease	
Sodiqur Rifqi	187
Advance of the Anticoagulant Co-therapy in STE-ACS Patient: Role of Enoxaparin	
Sodiqur Rifqi, Desy Ayu Permitasari	201

Abstract

Moderated Poster Presentation

The Correlation between Homocysteine Levels and Carotid Intima Media Thickness in Patients with Acute Myocardial Infarction

David Jimmy Kurniawan Rejosaputro, Edmond Jim, Reggy Lefrandt,
Agnes Lucia Panda, Janry Pangemanan 5

Effects of SGLT-2 inhibitors on Heart Failure: Was it a Class Effect?

Wibawa, Samuel Raditya, Puspowardojo, Ivana Yulia, Sobirin,
Mochamad Ali 7

Relationship Between Reduced Ejection Fraction (HFrEF) with Total Bilirubin, Bilirubin Direct, Gamma Glutamyl Transferase, Alkaline Phosphatase

Fannia Debora Setiani, David Jimmy Kurniawan Rejosaputro 9

Association Between Level of Vitamin D and Modified Gensini Score on Coronary Artery Disease Patients

David Jimmy Kurniawan Rejosaputro, Janry Pangemanan, Reggy Lefrandt,
Agnes Lucia Panda 10

Single-pill ARB/CCB is a Promising Therapeutic Strategy in Reducing Cardiovascular Events: A Literature Review

Valeria A, Monica M, Halim SN, Yoyada W 12

Potential of garlic (*Allium sativum*) to prevent Coronary Artery Disease : A Review Literature

D. Adrian, F.Susanti, A. Tonang 14

Coronary Arteriovenous Fistula: Diagnosis and Management in General Practice

Nadine Nurani Shabrina, Pingkan Permata Putri, Rakhma Dyah Sawitri,
Nurul Rahayu Ningrum 16

A 25-Years-Old-Multiparous-Woman with Peripartum Cardiomyopathy: a Case Report

M Joel Hebert, P Tahir Avanty, A Pandhycha Veryza Pratama 18

Inferior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction with First-Degree Atrioventricular Block: a Challenge to Sub-District Emergency Physicians	
Aditya Doni Pradana, M.D, PGDip, Jarot Widodo, M.D, FIHA	20
Idiopathic Fascicular Left Ventricular Tachycardia	
Devina Gabriella Nugroho, Udin Bahrudin, Pipin Ardianto	22
Acute Right Ventricular Failure and Pulmonary Hypertension Secondary to Acute Massive Pulmonary Embolism	
Santi P Ramdhani and Imnizarifka	24

Original Research Poster Session

Arrhythmia In Patients With Hyperthyroidism	
Danielle Karen Widjaja, Andreas Arie Setiawan	29
Hypertension and Its Risk Factor Among Senior High School Student In Central Aceh	
WN Sempaty, IA Siregar	30
The Correlation between Random Plasma Glucose Level with Troponin I Enzyme in the Non Diabetic Acute Myocardial Infarction Patient	
Kadafi, Syahdi N., Uddin, Ilham, Sofia, Sefri N	32
Difference in Level of Knowledge between Pregnant Women with Gestational Hypertension and or Preeclampsia and Normal Pregnant Women Regarding Pregnancy Heart Disease at Blora Public Health Center in 2019	
Christian Suryajaya , Nugroho Adiwarsa , Alvin Tonang	34
Evaluation of Electrocardiographic Findings in Elderly Polyclinic of Cilincing Community Health Centre	
Fariz Dwiky Adithya, Ryan Aulianur, Rara Purbasari, Rinaldi	36
The Correlation Framingham Risk Score with Stenosis Degree Based Significant and Non Significant Angiography and Gensini Score Angiography	
Izza AY, Sahal WA, Abduh SM	38

Demographic and Management Overview of Supraventricular Tachycardia Patients at Dr Soedirman General Hospital Kebumen	
Suprayoga IM, Firnanda SW, Paramita D	40

Case Report Poster Session

Anticoagulant Therapy in Acute ST Elevation Myocardial Infarction : A Case Report	
M. F. Akroma, M. A. Sjughiarto	45
Salbutamol-induced Supraventricular Tachycardia treated by Intravenous Digoxin : A Case Report	
Wildan Mubarok, Rahmat Santosa	46
STEMI Anterior With Severe Anemia: Prioritizing The Management	
Yesita Rizky F.P., Dyah Mustika, Dyah Pitaloka P	47
Autoimmune induced Post Partum Cardiomyopathy (PPCM) with Cardiogenic Shock and Sensory Neural Hearing Loss (SNHL)	
Yesita RizkyF.P., Dyah Mustika, Dyah Pitaloka P	48
Pharmacological Cardioversion As An Acute Phase Atrial Fibrillation Management	
Muhammad Arif Budi Prakoso, Bambang Sigit Riyanto	52
Management of Atrial Fibrillation in Rural Area Emergency Department	
D. Adrian, A. Tonang	54
A Successful Fibrinolytic Treatment in Inferior-RV-Posterior Myocardial Infarction Complicated by Total AV Block and Cardiogenic Shock	
Kenny Adhitya	56
ECG Manifestation Of Severe Hypokalemia	
A Case Report	
Sadar Santoso, Argoseto, Uud Saputro, Yanuar Budi Hartanto	58
Case Report: Cardiomyopathy Peripartum	
M. Veronica, Z. Muslikhah	59

Preventive Management In A 50-Year-Old Male With Coronary Artery Disease (CAD) Post Complete Revascularization And Poor Compliance	
Novitri Yulistiawati, Tuko Srimulyo	60
Second Episodes of Myocardial Infarction in Young Adult Airforce Soldier A Case Report	
Ardi Yudha, Wisnoe Pribadi	62
A Case of Recurrent Atypical AVNRT Pediatric: What Should We Do to Manage Pediatric Arrhythmia?	
Niyata Hananta Karunawan, Firman Fauzan Arief Lutfi, Dhani Tri Wahyu Nugroho	65
A Dressler's Syndrome Case as Impact of Delayed Reperfusion in Myocardial Infarction Patient: What Should We Learn and How to Prevent?	
Niyata Hananta Karunawan, Dhani Tri Wahyu Nugroho	67
 Literature Review Poster Session	
Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2) as a Novel Predictor for Sudden Cardiac Death in Heart Failure	
Kevin Andersen, Therisa Adareth, Joceline Theda Kadarman	71

Kata Pengantar

Yth. Teman Sejawat,

Penyakit jantung merupakan penyebab kematian tertinggi dan memerlukan penanganan yang terbaik berbasis data yang bersumber dari penelitian terkini. Di Indonesia, alokasi pembiayaan layanan kesehatan paling tinggi adalah untuk penyakit jantung. Hal ini antara lain disebabkan pesatnya perkembangan teknologi penanganan penyakit jantung dan pembuluh darah, sehingga makin banyak jenis-jenis penyakit yang dapat didiagnosis dan ditangani secara lebih baik. Penyakit jantung iskemik merupakan satu dari problem jantung yang paling banyak dijumpai di praktek sehari-hari. Di Indonesia, khususnya di Semarang dan sekitarnya, penyakit katup jantung juga tidak kalah sering ditemukan. Oleh karena itu *Semarang Cardiology Update* (SCU) ke-16 tahun 2019 mengangkat tema “*update on management of ischemic and valvular heart disease*”.

Rangkaian acara berupa simposium dan workshop disusun sesuai dengan tema tersebut. Sembilan sesi simposium mencakup aspek sindrom koroner akut (SKA), penyakit jantung iskemik stabil, faktor risiko penyakit jantung iskemik mencakup hipertensi dan dislipidemia, biomarker SKA, antiplatelet dan anticoagulant, beta-blocker, tata kelola penyakit katup jantung aorta dan mitral serta aritmia yang menyertainya. *Update guideline European Society of Cardiology* tentang sindrom koroner kronik juga disajikan dalam satu sesi simposium. Diskusi kasus interaktif meliputi kasus penyakit jantung koroner dan penyakit jantung valvular. Workshop terdiri dari 2 sesi dengan topik sindrom koroner akut dan kegawatan kardiovaskular. Satu tambahan acara yang baru pertama kali diselenggarakan pada SCU adalah simposium untuk NERS tentang manajemen keperawatan pada sindrom koroner akut. Sesi presentasi makalah bebas menjadi nilai tambah pada SCU kali ini.

Pembicara simposium dan narasumber SCU 2019 kali ini terdiri dari kardiolog senior yang telah banyak pengalaman sebagai pembicara sekaligus praktek menangani pasien, internist serta para kardiolog muda dengan latar belakang ilmu dasar maupun klinik.

Kami berharap SCU kali ini dapat menjadi wahana belajar dan bertukar pengetahuan dalam tata kelola penyakit jantung khususny iskemik dan katup. Terima kasih atas semua dukungan dan partisipasinya dalam SCU ke-16 tahun 2019.

dr. Ilham Uddin,Sp.JP(K), FAsCC, FIHA

Ketua Panitia

Kata Pengantar

Yth. Teman Sejawat,

Segala puji hanya bagi Allah yang Maha Mengetahui, pemilik khasanah pengetahuan yang maha luas. Dengan izin-Nya buku panduan ini berhasil disusun sebagai pelengkap pertemuan *Semarang Cardiology Update* ke-16 tahun 2019.

Atas nama Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Cabang Semarang, kami menyampaikan selamat datang di acara *Semarang Cardiology Update* (SCU) ke-16 tanggal 1 sampai 3 November 2019 dengan tema "*Update On Management Of Ischemic and Valvular Heart Disease*".

Pesatnya kemajuan dibidang Kardiologi ditandai dengan terus berkembangnya rekomendasi dari beberapa *guideline* terkini pada tatalaksana penyakit jantung dan pembuluh darah seperti yang dikeluarkan baik oleh *European Society of Cardiology (ESC)* maupun *American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)* serta organisasi serupa lainnya. Penemuan bukti baru mengenai tatalaksana terapi medikamentosa seperti pada penanganan Sindroma Koroner Kronik, pengelolaan faktor risiko PJK seperti hipertensi, dislipidemia, serta penyakit katup jantung, telah menunjukkan manfaat dari obat-obatan terbaru dan metode penggunaanya dibandingkan dengan terapi yang telah ada sebelumnya sehingga menjadi landasan bagi para klinisi di bidang kardiovaskular untuk memperbaharui cara dalam menangani pasien berdasarkan *evidence based medicine*. Perkembangan tersebut juga tampak pada bidang intervensi kardiovaskular terutama pada penyakit jantung koroner dan penyakit katup jantung, dari yang semula hanya dapat diintervensi secara operasi pembedahan, namun saat ini telah banyak beralih pada intervensi non-operatif atau minimal invasif perkutan yang lebih mudah, aman dengan tingkat keberhasilan yang cukup tinggi. Oleh karena itu, menjadi sangat penting bagi kita untuk senantiasa memperbaharui pengetahuan dengan terus belajar, berlatih serta turut mengembangkan ilmu pengetahuan di bidang kardiovaskular.

Kami berusaha agar SCU kali ini dapat menjadi wahana untuk bertukar pengetahuan dan ketrampilan di bidang kardiologi, sekaligus menjadi tempat untuk menjalin komunikasi dan mempererat kerjasama bagi teman sejawat dokter, perawat, maupun seluruh kolega terkait bidang kardiovaskular.

Besar harapan kami, semoga acara *Semarang Cardiology Update* tahun 2019 ini dapat meningkatkan taraf keilmuan khususnya ilmu jantung dan pembuluh darah yang dapat diaplikasikan dalam praktik kedokteran sehari-hari, serta memberi kontribusi besar dalam peningkatan kualitas pelayanan bidang kesehatan kardiovaskular di Indonesia.

Kami sangat berterimakasih kepada semua pihak yang telah mendukung agar SCU kali ini dapat berjalan dengan lancar. Kami berharap semoga semua peserta akan memperoleh manfaat dan kesan baik selama mengikuti SCU ke-16 ini.

dr. Susi Herminingsih, Sp.JP (K), FAsCC, FIHA

Ketua PERKI Cabang Semarang

Kontributor

Aruman Yudanto ABM, MD, FIHA

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Bahrudin, MD, M.Si.Med, Ph.D, FIHA

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang

Hery Djagat Purnomo, MD, Ph.D, FINASIM

Division of Gastroentero-hepatology, Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Ilham Uddin, MD, FIHA, FAsCC

Departement of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

M. Arif Nugroho, MD, FIHA

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

M. Fauziar Ahnaf, MD, FIHA

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Mochamad Ali Sobirin, MD, Ph.D, FIHA

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang

Novi Angriyani, MD, FIHA

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang

Pipin Ardianto, MD, FIHA

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Lisyani B. Suromo, Prof., MD, PhD

Professor of Clinical Pathology
Department of Clinical Pathology
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Safir Sungkar, MD, FIHA

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Sefri Noventi Sofia, MD, FIHA

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Sodiqur Rifqi, MD, FIHA, FAsCC

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Sugiri, Prof., MD, PhD, FIHA

Professor of Cardiology and Vascular Medicine
Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang

Susi Herminingsih, MD, FIHA, FAsCC

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Yan Herry, MD, FIHA, FAsCC

Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Diponegoro University - Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Moderator

1. dr. Alvin Tonang, Sp.JP, FIHA
2. dr. Hisyam Attamimi, Sp.JP(K), FIHA
3. dr. Ilham Uddin, Sp.JP(K), FIHA, FAsCC
4. dr. Jarot Widodo, Sp.JP, FIHA
5. dr. Kana Kurniati Elka, Sp.JP, FIHA
6. dr. M. Arif Nugroho, Sp.JP(K), FIHA
7. dr. M. Yusuf Suseno, Sp.JP(K), FIHA
8. dr. Nurhayadi Aji S, Sp.JP, FIHA
9. dr. Safir Sungkar, Sp.JP, FIHA
10. dr. Sodiqur Rifqi, Sp.JP(K), FIHA, FAsCC
11. dr. Susi Herminingsih, Sp.JP(K), FIHA, FAsCC
12. dr. Sutikno Tanuwidjojo, Sp.PD, Sp.JP(K), FIHA, FAsCC
13. dr. Yanuar Budi Hartanto, Sp.JP, FIHA

SYMPOSIUM

Rationale Use of High Intensity Statin in Cardiovascular Disease Patients

Sefri Noventi Sofia, Kiki Rizki

Abstract

Statins, have become one of the most integral components for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). The benefits of statins are due not only to their ability to lower low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, but also to other benefits that include improving endothelial function, reducing vascular inflammation, and reducing platelet adhesion and thrombus formation. In prior trials, statin dose has mattered, and higher-intensity statin therapy has been demonstrated to provide even more benefits than lower-intensity statin therapy. Current guidelines identify LDL-C as a primary target, emphasizing a 50% or more lowering of LDL-C using high intensity statin as a cornerstone of the treatment for patients with established ASCVD.

Keywords: atherosclerotic cardiovascular disease, high intensity statin, Coronary Heart Disease

Pendahuluan

Statin, yang bekerja dengan menghambat enzim *HMG-CoA reductase*, telah menjadi salah satu komponen paling penting dalam pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular. Penggunaan statin secara konsisten telah terbukti mengurangi risiko kejadian kardiovaskular pada uji coba pencegahan primer^{1,2} dan sekunder³⁻⁵. Efek terapi statin di seluruh spektrum penyakit jantung koroner telah dikaitkan dengan besarnya penurunan kadar LDL. Akibatnya, terbukti dalam penelitian sebelumnya, dosis statin menjadi penting, dan terapi statin intensitas tinggi telah terbukti memberikan manfaat lebih banyak daripada terapi statin intensitas rendah. Terapi statin intensitas tinggi dapat lebih agresif mengurangi perkembangan plak aterosklerotik.⁶ Dalam *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* (PROVE IT-TIMI 22), terapi intensif mencapai hasil yang lebih unggul daripada terapi standar.

dalam mengurangi kejadian klinis pada pasien dengan kejadian koroner akut sebelumnya.⁷ Demikian pula penelitian *Treating to New Target* (TNT) menunjukkan kejadian kardiovaskular mayor yang lebih rendah pada pasien dengan penyakit jantung koroner stabil yang diobati dengan 80mg atorvastatin dibandingkan dengan mereka yang diobati dengan atorvastatin 10mg.⁸

Walaupun terapi statin telah ditemukan bermanfaat untuk berbagai indikasi, jumlah pasien yang diobati dengan obat-obatan ini lebih rendah dari yang diharapkan. Sebagai contoh, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil (hanya 18% -28%) pasien dengan sindrom koroner akut yang mendapat statin saat pulang dari rumah sakit,^{9,10} dan hanya 35 % pasien dengan angina stabil atau tidak stabil mendapatkan statin setelah menjalani intervensi koroner perkutan atau bypass.¹¹

Alasan rendahnya penggunaan statin mungkin multifaktorial, termasuk masalah logistik, lingkungan, sosial, dan budaya. Misalnya, hambatan biaya, transisi dalam perawatan kesehatan antara pengaturan rawat inap dan rawat jalan, pasien yang tidak kembali kontrol setelah masa perawatan, kekhawatiran tentang efek samping, dan kepercayaan budaya semua dapat berdampak pada penggunaan terapi ini. Sub-kelompok khusus pasien - termasuk yang sangat tua, pasien penyakit ginjal kronis, dan pasien yang menjalani dialisis - telah dihipotesiskan memiliki manfaat lebih rendah dari terapi statin intensif.^{12,13} Meskipun demikian, pedoman saat ini mendukung penggunaan statin intensitas tinggi untuk pasien dengan penyakit jantung koroner yang telah ditegakkan, seperti pasien yang telah menjalani intervensi koroner perkutan.

Cara Kerja Statin

Dengan menghambat aktivitas HMG-CoA-reduktase dalam hepatosit, statin mengurangi sintesis kolesterol hepatik, yang menyebabkan kadar kolesterol intraseluler yang lebih rendah. Hal ini pada akhirnya menyebabkan peningkatan regulasi reseptor LDL pada permukaan hepatosit, yang menghasilkan peningkatan penyerapan sehingga selanjutnya menurunkan kadar LDL-C dalam sirkulasi. Tingkat penurunan kadar LDL ini tergantung pada dosis dan jenis statin yang digunakan (lihat Tabel 1).

Tabel 1. Dosis Dan Penurunan Kadar LDL-C yang Diharapkan pada *High-Moderate-* dan *Low-intensity Statin*.

<i>High-Intensity Statin</i>	<i>Moderate-Intensity Statin</i>	<i>Low-Intensity Statin</i>
Penurunan LDL-C >50%	Penurunan LDL-C 50%-30%	Penurunan LDL-C < 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 40-80 mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Lovastatin 40 mg	Pitavastatin 1 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Fluvastatin 40 mg bid	
	Pitavastatin 2-4 mg	

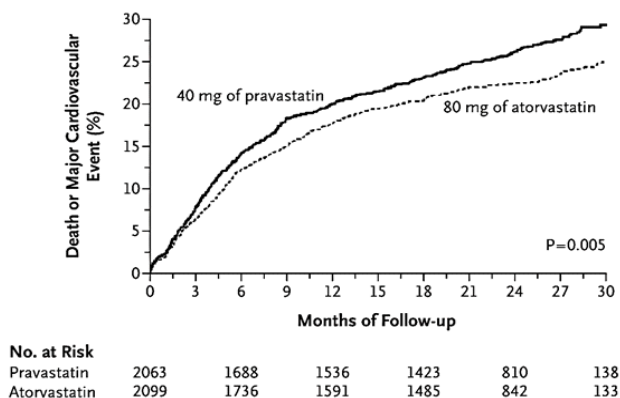
Statin adalah salah satu obat yang paling banyak diteliti dalam kedokteran kardiovaskular, bukti yang mendasari hanya dapat dibahas sebagian di sini. Data hasil metanalysis *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) yang melibatkan > 170.000 peserta dari 26 uji coba terkontrol secara acak (RCT) menunjukkan bahwa pengurangan 40 mg / dL dalam LDL-C menghasilkan pengurangan 10% dari kematian total dan penurunan 20% dari kematian yang disebabkan penyakit jantung koroner serta pengurangan 23% dalam kejadian kardiovaskular mayor.¹⁴ Manfaat ini konsisten di semua subkelompok dan bahkan lebih signifikan setelah periode perawatan yang lebih lama.

Dalam pencegahan sekunder, terutama setelah Infark Miokard Akut, terdapat efek menguntungkan sangat signifikan yang melibatkan efek lain dari statin (pleiotropik) termasuk efek anti inflamasi atau penstabil plak.¹⁵

Penelitian Penggunaan *High Intensity Statin* Pada Penyakit Kardiovaskular PROVE-IT (2004)⁷

Setelah publikasi penelitian LIPID pada tahun 1998 dan beberapa penelitian kardiovaskular lainnya, telah terbukti bahwa statin secara signifikan mengurangi risiko kematian dan kejadian kardiovaskular, namun tingkat optimal kolesterol LDL belum jelas. Dalam penelitian sebelumnya, dosis statin digunakan mengurangi kadar LDL sebesar 25% sampai dengan 35%. Namun, beberapa orang dalam komunitas medis berpikir bahwa menggunakan statin dengan dosis yang lebih tinggi akan semakin menurunkan kadar LDL dan meningkatkan hasil klinis.

Untuk menguji hipotesis ini, para peneliti mendaftarkan 4162 pasien yang telah dirawat di rumah sakit untuk sindrom koroner akut (ACS) dalam 10 hari sebelumnya dan secara acak dibagi menjadi 2 kelompok yaitu menerima pravastatin 40 mg setiap hari (terapi standar) atau atorvastatin 80 mg setiap hari (terapi intensif). Sampel penelitian memiliki kadar kolesterol total awal 240 mg/dL atau kurang, dan semua menerima konseling diet selama percobaan. Keluaran utama (*primary endpoint*) adalah gabungan kematian karena sebab apa pun, infark miokard, angina tidak stabil yang memerlukan rawat inap, revaskularisasi, dan stroke. Penelitian ini dirancang untuk menetapkan noninferiority pravastatin dibandingkan dengan atorvastatin.

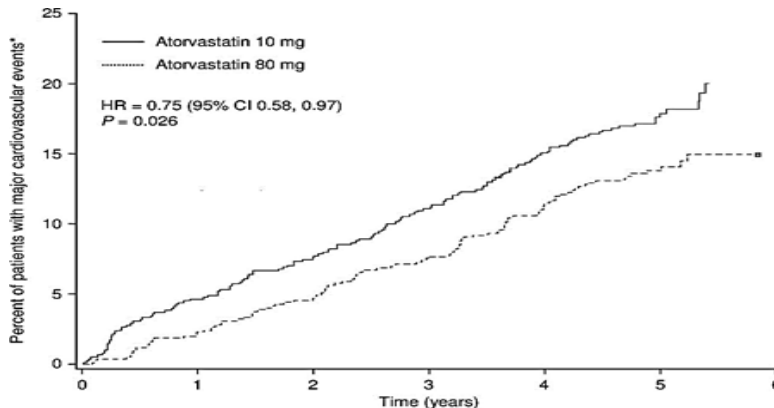


Gambar 1. Kurva Kaplan – Meier tentang Insiden Kematian karena Penyebab Apa pun atau Kejadian Kardiovaskular Mayor (PROVE-IT 2004)

Setelah *follow up* rata-rata 24 bulan, tingkat kolesterol LDL rata-rata yang dicapai adalah 95 mg / dL pada kelompok pravastatin dosis standar dan 62 mg / dL pada kelompok atorvastatin dosis tinggi ($p < 0,001$). Keluaran utama pada 2 tahun adalah 26,3% pada kelompok pravastatin dan 22,4% pada kelompok atorvastatin, yang mencerminkan penurunan 16% terhadap pemberian atorvastatin ($p = 0,005$). Manfaat atorvastatin dosis tinggi dibandingkan dengan pravastatin dosis standar muncul dalam 30 hari dan konsisten dari waktu ke waktu. Tingkat penghentian pengobatan karena efek samping atau preferensi pasien serupa di antara 2 kelompok.

Treating to New Target / TNT (2005)⁸

Secara acak 10.001 pasien dibagi menjadi 2 kelompok dengan pemberian atorvastatin 10 mg dengan tujuan LDL-C rata-rata 100 mg / dL dibandingkan kelompok atorvastatin 80 mg dengan rata-rata LDL-C 80 mg / dL. Kedua kelompok sebelumnya diberikan atorvastatin 10 mg selama 8 minggu. Keluaran utama yang diperiksa adalah peristiwa kardiovaskular mayor pertama kali (kematian akibat PJK, Infark Miokard nonfatal, resusitasi jantung, stroke fatal atau nonfatal). Pasien diikuti selama 5 tahun.



Gambar 2. Kurva Kaplan – Meier Kejadian Kardiovaskular Mayor Pada Pasien Dengan Atorvastatin 10 mg Dibandingkan Dengan Atorvastatin 80 mg (TNT 2005)

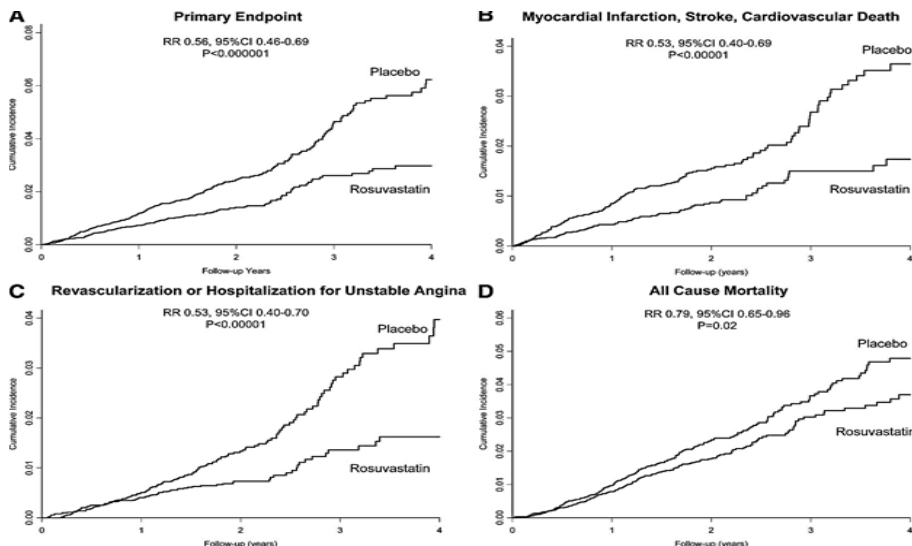
Selama periode pemberian atorvastatin 10 mg selama 8 minggu, level LDL-C berkurang 35% dari rata-rata 152 mg / dL (3,9 mmol / L) menjadi rata-rata 98 mg / dL (2,6 mmol / L). Setelah pengacakan, rata-rata kadar LDL-C selama penelitian adalah 77 mg / dL (2 mmol / L) pada pasien yang menerima atorvastatin 80 mg dan 101 mg / dL (2,6 mmol / L) pada pasien yang menerima atorvastatin 10 mg. Kelompok dosis tinggi mengalami pengurangan relatif yang signifikan dalam kejadian kumulatif kardiovaskular mayor sebanyak 22% dibandingkan dengan kelompok dosis rendah (HR = 0,78; 95% CI, 0,69-0,89; P <0,001).

Jupiter (2008)¹⁶

Pada 2008, pedoman pengobatan secara universal merekomendasikan terapi statin untuk pasien dengan penyakit vaskular, diabetes, dan hiperlipidemia. Namun, setengah dari semua infark dan stroke miokard terjadi pada pria dan wanita yang mungkin sehat dengan kadar kolesterol LDL normal. Sebagai hasilnya, para peneliti melihat untuk menilai dampak protein C-reactive sensitivitas tinggi (HS-CRP), sebuah penanda biologis yang secara independen memprediksi peristiwa kardiovaskular di masa depan, terlepas dari kadar kolesterol LDL, dan apakah individu dengan kadar HS-CRP tinggi dan kolesterol normal akan mendapat manfaat dari terapi statin.

JUPITER dilakukan sebagai uji coba acak, tersamar ganda, dilakukan di 1.315 lokasi di 26 negara. Para peneliti secara acak menetapkan 17.802 pria dan wanita yang tampaknya sehat dengan kadar kolesterol LDL kurang dari 130 mg / dL dan kadar HS-CRP 2,0 mg / L atau lebih tinggi untuk rosuvastatin 20 mg setiap hari atau plasebo. Hasil utama adalah terjadinya peristiwa kardiovaskular mayor pertama.

Percobaan dihentikan lebih awal setelah median tindak lanjut 1,9 tahun, setelah evaluasi efikasi yang ditentukan sebelumnya. Rosuvastatin terbukti mengurangi kadar kolesterol LDL hingga 50% dan kadar HS-CRP sebesar 37%. Kejadian kardiovaskular mayor pada kelompok rosuvastatin dan plasebo, masing-masing adalah 0,77 dan 1,36 (pengurangan 46%; $p < 0,00001$). Tidak ada perbedaan efek samping bermakna antara kelompok, meskipun pada kelompok rosuvastatin dilaporkan memiliki insiden diabetes onset baru.



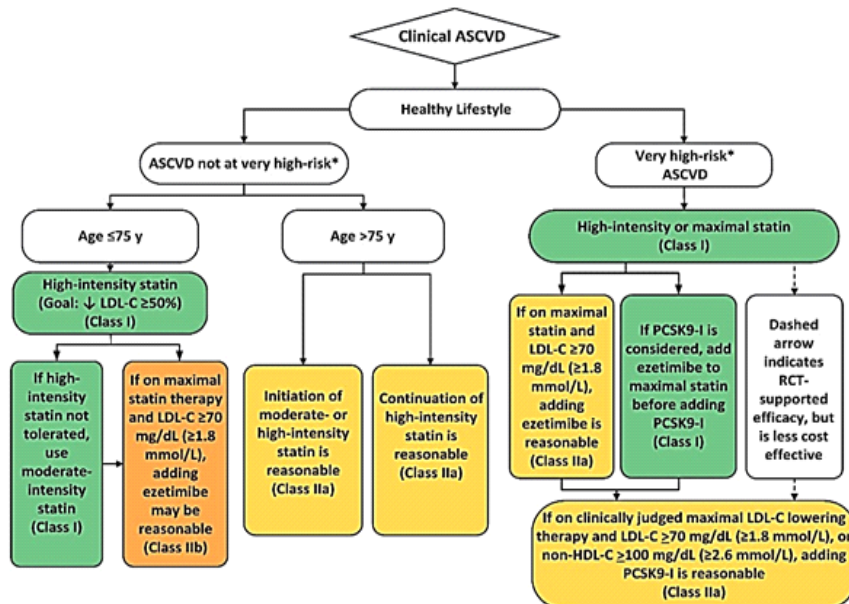
Gambar 3. Kurva Kaplan – Meier Primary Endpoint dan Secondary Endpoint Pada Pasien Dengan Rosuvastatin 20 mg Dibandingkan Dengan placebo (JUPITER 2008)

Dengan publikasi, JUPITER menjadi percobaan klinis pertama yang menunjukkan bahwa terapi statin dapat memberikan manfaat bagi pasien dengan kadar LDL rendah ke normal dan tidak ada penyakit kardiovaskular yang diketahui dengan peningkatan kadar HsCRP.

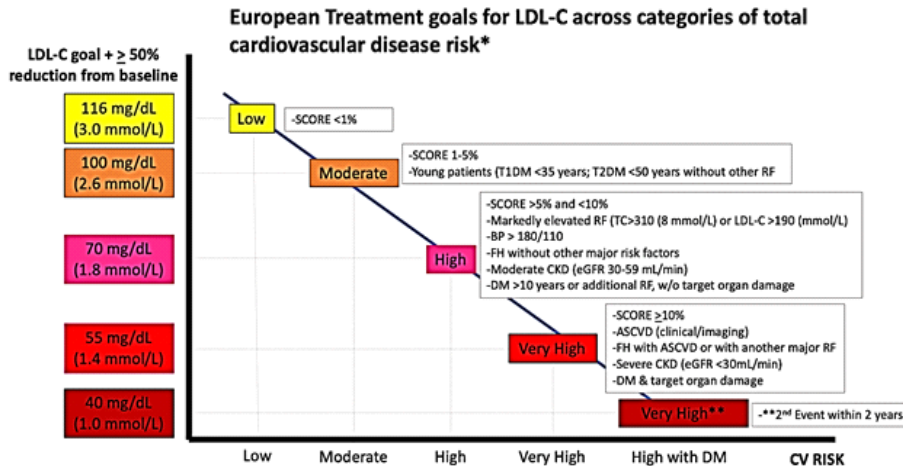
Rekomendasi Penggunaan *High Intensity statin*

Diterbitkan sembilan bulan setelah Pedoman ACC/AHA 2018, pedoman ESC 2019 dan ACC/AHA 2018 berupaya memaksimalkan penggunaan terapi statin dan mencocokkan intensitas pengobatan dengan tingkat risiko. Seperti yang diharapkan, kedua pedoman menggunakan LDL-C sebagai sasaran utama terapi, mengingat basis bukti yang sangat besar. Kedua pedoman menekankan penurunan nilai LDL-C 50% atau lebih pada pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD) dan juga target spesifik kadar LDL-C tergantung dari stratifikasi risiko pasien. Untuk pengurangan kadar LDL-C > 50% diperlukan *High Intensity Statin* yaitu Atorvastatin dosis 40 atau 80 mg atau Rosuvastatin 20 mg atau 40 mg.^{17,18}

Jika kadar LDL-C tetap sub optimal meskipun dosis maksimum statin yang dapat ditoleransi dan perubahan gaya hidup telah dilakukan, maka kedua pedoman menyetujui bahwa terapi non-statin dapat dipertimbangkan pada orang dewasa yang “sangat berisiko tinggi”, meskipun terdapat perbedaan nilai ambang LDL-C untuk pemberian terapi non-statin tambahan pada pedoman ACC/AHA sebesar ≥ 70 mg/dL sedangkan pedoman ESC menggunakan sasaran LDL-C lebih rendah yaitu < 55 mg/dL.^{17,18}



Gambar 4. Flow Chart Tata Kelola Pasien Dengan ASCVD Menurut Pedoman ACC/AHA 2018



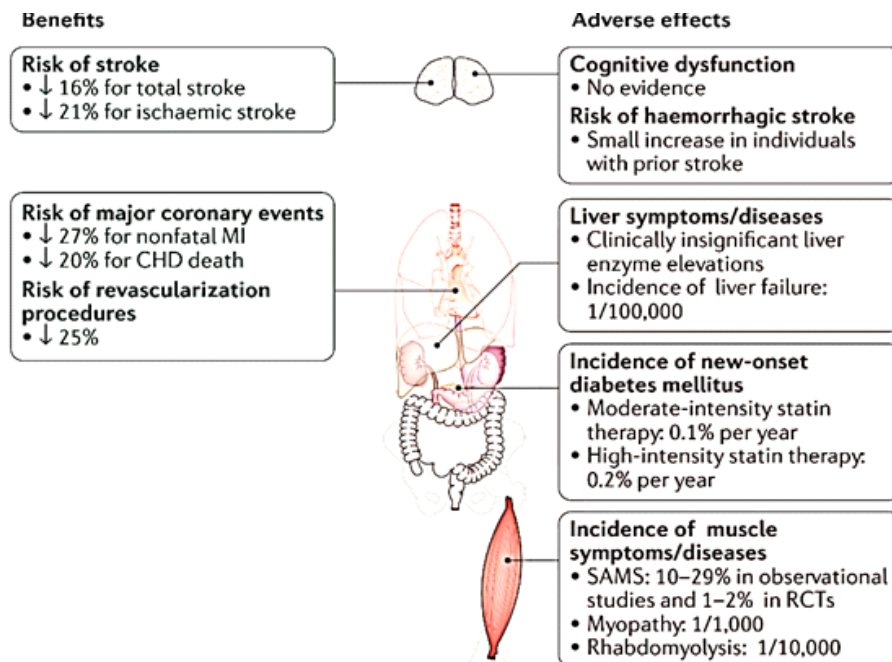
Gambar5. Target LDL-C Berdasarkan Stratifikasi Risiko Menurut Pedoman ESC 2019

Keamanan Penggunaan Statin

Komplikasi serius dari terapi statin jarang terjadi. Gejala otot mulai dari mialgia tanpa peningkatan kadar kreatin kinase hingga rhabdomiolisis, adalah efek samping yang paling umum dideskripsikan dan alasan utama penghentian statin dengan potensi efek merugikan pada pasien. Frekuensi yang dilaporkan sangat bervariasi, dengan bukti yang menunjukkan tingkat kejadian 5% meskipun tingkat dapat ditingkatkan jika statin secara bersamaan digunakan dengan obat lain yang mempengaruhi sistem sitokrom P450 3A4.¹⁹ Tidak dianjurkan untuk memeriksa kadar kreatin kinase secara rutin setelah terapi statin dimulai. Diagnosis harus didasarkan pada pengamatan klinis: apakah gejala hilang setelah penghentian dan muncul kembali setelah pemberian ulang dengan setidaknya tiga jenis statin dan berbagai dosis.

Pencegahan sekunder sangat penting dalam penanganan gejala otot yang diakibatkan statin (*statin-associated muscle symptoms/SAMS*) di antaranya dengan pemeriksaan terstruktur dan pemberian terapi secara selektif terhadap pasien yang benar-benar mendapatkan manfaat dengan dosis maksimum statin yang

dapat ditoleransi dan kombinasi obat penurun lipid non-statin untuk mencapai target LDL-C yang direkomendasikan. Informasi lebih lanjut dapat ditemukan dalam *Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society*.²⁰



Gambar 6. Perbandingan Keuntungan dan Kerugian penggunaan Statin

Tingkat toksisitas hati secara keseluruhan kurang dari 1% tetapi sedikit lebih banyak terjadi pada pemberian intensitas statin yang lebih tinggi: dalam uji coba TNT, komplikasi ini terjadi hanya pada 0,2% pada pasien yang menerima 10 mg atorvastatin dan 1,2% pada pasien yang menerima 80 mg,⁸ namun masih disarankan untuk memeriksakan enzim hati (alanine transaminase - ALT) setiap 8-12 minggu setelah pengobatan statin dimulai atau saat dosisnya ditingkatkan. Peningkatan insidensi Diabetes onset baru yang sedikit lebih tinggi telah dilaporkan terutama pada penggunaan statin dosis tinggi. Mekanisme terjadinya

diabetes onset baru pada penggunaan statin belum sepenuhnya jelas, diperkirakan statin dapat mengganggu pensinyalan insulin perifer dan fungsi sel β pankreas. Namun, terapi statin intensif dikaitkan dengan lebih sedikit kejadian kardiovaskular mayor (OR, 0,84). Meskipun terdapat risiko diabetes baru, manfaat penurunan kejadian kardiovaskular untuk pasien yang menerima terapi intensif adalah relatif sama, ketika dinyatakan secara absolut ada 1 kasus diabetes tambahan untuk setiap 498 pasien yang diobati dalam 1 tahun (*number need to harm*) dibandingkan dengan 1 lebih sedikit pasien yang mengalami kejadian kardiovaskular untuk setiap 155 pasien yang dirawat selama 1 tahun (*number need to treat*).²¹

Kesimpulan

Penggunaan *high intensity statin* secara konsisten telah terbukti mengurangi risiko kejadian kardiovaskular pada pencegahan primer maupun sekunder. Hasil metanalisis dari *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) menunjukkan bahwa pengurangan kadar LDL -C sebanyak 40 mg / dL menghasilkan pengurangan 10% dari kematian total dan penurunan 20% dari kematian pada penyakit jantung koroner serta pengurangan 23% dalam kejadian kardiovaskular mayor. Efek dari penggunaan statin bukan hanya dari penurunan kadar LDL-C namun statin mempunyai efek pleiotropik termasuk efek anti inflamasi atau penstabil plak.

Berdasarkan bukti klinis dari penelitian sebelumnya, maka pedoman ACC/AHA dan ESC menganjurkan pengurangan LDL-C $\geq$ 50% pada pasien penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD) dengan menggunakan *high intensity statin*.

Terdapat beberapa kekhawatiran akan efek samping dari penggunaan statin, namun kejadian efek samping yang berat sangat jarang dan keuntungan dari pemberian statin pada pasien penyakit kardiovaskular aterosklerotik lebih tinggi dibanding risiko kerugian yang dapat terjadi.

Daftar Pustaka

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1308.
2. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. *JAMA* 1998; 279: 1615.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
5. Tonkin A, Alyward P, Colquhoun D, Glasziou P, Harris P, Hunt D, et al. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
8. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C, et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004; 93: 154–158.
9. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063–1068.
10. Stenestrand U, Wallentin L, Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early Statin Treatment Following Acute Myocardial Infarction and 1-Year Survival. *JAMA* 2001; 285: 430.
11. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJRM, Schönberger JPAM, et al. Comparison of Coronary-Artery Bypass Surgery and Stenting for the Treatment of Multivessel Disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117–1124.

12. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
13. Krane V, Winkler K, Drechsler C, Lilienthal J, März W, Wanner C. Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 74: 1461–1467.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
15. Davignon J. Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation* 2004; 109: III-39-III-43.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
17. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139: e1082–e1143.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. Epub ahead of print 31 August 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
19. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation* 2013; 127: 96–103.
20. Stroses ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–1022.
21. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. *JAMA* 2011; 305: 2556.



ISBN 978-623-7222-42-2



9 786237 222422