

# PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Buku pengobatan rasional seri 1 membahas penyakit kardiovaskular secara holistik dari sudut pandang ahli, yaitu: dokter, apoteker, dan farmasi klinis. Buku ini membahas beberapa penyakit kardiovaskular, antara lain: hipertensi, dislipidemia, sindroma koroner akut dengan atau tanpa peningkatan segmen ST, stroke, dan atrial fibrilasi. Setiap penyakit kardiovaskular pada buku ini dibahas secara detail mulai dari definisi penyakit, etiologi, tanda dan gejala hingga pengobatan rasional yang berbasis bukti klinis (evidence based). Selain itu, perkembangan obat-obat kardiovaskular yang disertai bukti-bukti klinis dibahas pada bagian akhir buku ini. Materi buku ini adalah :

## PENYAKIT KARDIOVASKULAR

oleh : *R. Rukma Jusim dan Fauna Herawati*

## HIPERTENSI

oleh : *Pranawa dan Bobby Presley*

## DISLIPIDEMIA

oleh : *Markus Tjahjono dan Lyna Irawati*

## SINDROMA KORONER AKUT TANPA ELEVASI SEGMENT ST

oleh : *Irwan Gondosudjanto dan Sylvi Irawati*

## SINDROMA KORONER AKUT DENGAN ELEVASI SEGMENT ST

oleh : *Irwan Gondosudjanto dan Bobby Presley*

## STROKE


oleh : *Gurawan Budiarto, Haryo Pratiknyo, Agus Willyono, Hadi Susanto, Christian Kamallan, Meryana, dan Bobby Presley*

## ATRIAL FIBRILASI

oleh : *R. Rukma Jusim dan Sylvi Irawati*

## KAJIAN OBAT KARDIOVASKULAR

oleh : *Bobby Presley, Dewi Primayani H, Eko Setiawan, Elyana Linden, Sylvi Irawati, dan Yosi Irawati W*

 GRAHA ILMU

ISBN: 978-602-262-969-9



Editor: Adji Prayitno Setiadi, Steven Victoria Halim

PENYAKIT KARDIOVASKULAR

 GRAHA ILMU

Seri Pengobatan Rasional

# PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Editor:  
Adji Prayitno Setiadi  
Steven Victoria Halim

**PENYAKIT**  
**KARDIOVASKULAR**  
SERI PENGOBATAN RASIONAL



**PENYAKIT**  
**KARDIOVASKULAR**  
SERI PENGOBATAN RASIONAL

Adji Prayitno Setiadi  
Steven Victoria Halim

 GRAHA ILMU

**PENYAKIT KARDIOVASKULAR; SERI PENGOBATAN RASIONAL**

*Penyunting: Adji Prayitno Setiadi; Steven Victoria Halim*

Hak Cipta © 2018 pada penulis



GRAHA ILMU

Ruko Jambusari 7A Yogyakarta 55283

Telp: 0274-889398; Fax: 0274-889057; E-mail: info@grahailmu.co.id

Hak Cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apa pun, secara elektronik maupun mekanis, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya, tanpa izin tertulis dari penerbit.

Tajuk Entri Utama: Judul

PENYAKIT KARDIOVASKULAR; SERI PENGOBATAN RASIONAL/Penyunting: Adji Prayitno Setiadi; Steven Victoria Halim

- Edisi Pertama. Cet. Ke-1. - Yogyakarta: Graha Ilmu, 2018  
xii + 204 hlm.; 24 cm

Bibliografi: 113

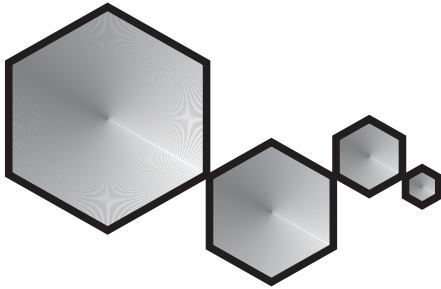
ISBN :  
E-ISBN :

1. ....

I. Setiadi, Adji Prayitno  
III. Judul

II. Halim, Steven Victoria

.....



## **KATA PENGANTAR**

**P**uji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, rahmat dan karuniaNya sehingga buku ini dapat terselesaikan dengan baik. Buku ini diharapkan dapat menjadi media untuk mendukung tenaga kesehatan dalam memberikan pelayanan yang optimal dan mendorong pengobatan yang rasional, terutama pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Terlebih dalam dua dekade terakhir, telah terjadi pergeseran beban penyakit dari penyakit menular ke penyakit tidak menular, dimana penyakit kardiovaskular merupakan penyebab nomor satu kematian di dunia dan di Indonesia.

Buku “Pengobatan Rasional Seri 1: Penyakit Kardiovaskular” ini disusun dari kumpulan artikel Buletin Rasional dan Medikamen yang diterbitkan Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) - Fakultas Farmasi Universitas Surabaya sejak tahun 2000 sampai dengan tahun 2014. Tulisan yang dimuat dalam buku ini merupakan hasil kolaborasi tenaga kesehatan, yaitu: dokter spesialis jantung dan farmasis sehingga diharapkan dapat memberikan perspektif yang komprehensif. Dokter spesialis jantung berkontribusi dalam memberikan perspektif seputar penyakit kardiovaskular dan didukung oleh farmasis yang memberikan perspektif mengenai terapi penyakit kardiovaskular. Buku ini terdiri dari delapan bab yang terdiri dari penyakit kardiovaskular, hipertensi, dislipidemia, sindroma koroner akut dengan dan tanpa elevasi segmen

ST, stroke, dan atrial fibrilasi. Perkembangan obat kardiovaskular dibahas dalam bagian tersendiri dalam buku ini untuk mendorong pengobatan berbasis bukti (*evidence-based medicine*).

Terselesaikannya penyusunan buku ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Tim Penyunting menyampaikan terima kasih kepada Dekan Fakultas Farmasi, Rumah Sakit Katholik St. Vincentius A Paulo, Rumah Sakit Angkatan Laut (RSAL) Dr. Ramelan, Rumah Sakit Premier, Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo, dan tim apoteker PIOLK. Tim penyunting dengan segala penghargaan dan keterbukaan menerima segala bentuk kritik dan saran bagi kesempurnaan buku ini. Akhir kata, Tim Penyunting berharap buku ini dapat memberikan sumbangan bagi khazanah ilmu pengetahuan, terutama dalam mendukung pengobatan yang rasional pada penyakit kardiovaskular.

Surabaya, Juni 2018

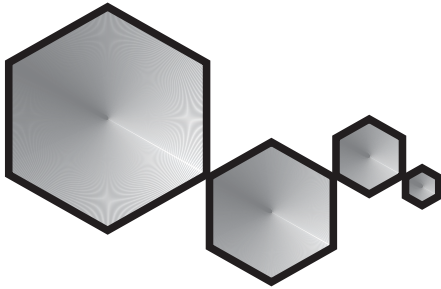
Tim Penyunting

**Catatan:**

Pengetahuan medis berubah secara terus menerus. Tersedianya informasi baru, dapat menyebabkan perlunya perubahan dalam terapi, prosedur, peralatan dan penggunaan obat. Oleh karena itu, para pembaca sangat dianjurkan untuk mengkonfirmasi informasi yang tersedia dalam buku ini, terutama yang terkait dengan penggunaan obat, agar sesuai dengan aturan dan standar praktek yang terbaru. Hal ini khususnya apabila terdapat perbedaan yang bermakna antar negara dalam hal kebijakan nasional, praktek, pilihan dan ketersediaan obat. Oleh karenanya, farmasis dan praktisi medis di Indonesia harus memastikan bahwa ia mematuhi peraturan yang berlaku di negara ini.

Demikian pula informasi yang terkandung dalam buku ini tidak ditujukan untuk menggantikan pedoman klinis yang berlaku, keputusan klinis, atau pengobatan pasien secara individual.

Para pengguna informasi menanggung sendiri semua tanggung jawab untuk setiap keputusan maupun tindakan yang dilakukan berdasarkan informasi yang terkandung di dalam buku ini. Universitas Surabaya, penerbit, penulis, dan penyunting, menolak semua tuntutan yang berkaitan dengan penggunaan informasi dari dalam buku ini, baik langsung maupun tidak langsung.



## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>vii</b>
<b>BAB 1 PENYAKIT KARDIOVASKULAR</b>	
<i>R. Rukma Juslim dan Fauna Herawati</i>	1
1.1 Penyakit Jantung Koroner	2
1.1 Faktor Risiko	3
1.3 Penatalaksanaan Risiko Penyakit Kardiovaskular	9
1.4 Penilaian Efektivitas Beberapa Intervensi Pada Penyakit Kardiovaskular	13
Daftar Pustaka	14
<b>BAB 2 HIPERTENSI</b>	
<i>Pranawa dan Bobby Presley</i>	17
2.1 Patofisiologi dan Prinsip Terapi Hipertensi	18
2.2 Penatalaksanaan Hipertensi	24
Daftar Pustaka	34
<b>BAB 3 DISLIPIDEMIA</b>	
<i>Markus Tjahjono dan Lyna Irawati</i>	37
3.1 Definisi Dislipidemia	37
3.2 Patofisiologi Dislipidemia	38
3.3 Diagnosis Dislipidemia	39



3.4	Etiologi Dislipidemia	41
3.5	Penatalaksanaan Dislipidemia	45
	Daftar Pustaka	50
<b>BAB</b>	<b>SINDROMA KORONER AKUT TANPA ELEVASI</b>	
	<b>SEGMENT ST</b>	
	<i>Irwan Gondosudijanto dan Sylvi Irawati</i>	53
4.1	Patofisiologi Sindroma Koroner Akut Tanpa Elevasi Segment ST	53
4.2	Aspek Farmakologis UA dan NSTEMI	55
4.3	Penatalaksanaan Jangka Panjang Sindroma Koroner Akut Tanpa Elevasi Segment ST	62
	Daftar Pustaka	67
<b>BAB 5</b>	<b>SINDROMA KORONER AKUT dengan ELEVASI</b>	
	<b>SEGMENT ST</b>	
	<i>Irwan Gondosudijanto dan Bobby Presley</i>	69
5.1	Terapi Sindroma Koroner Akut dengan Elevasi Segment ST	69
5.2	Penatalaksanaan Jangka Panjang Sindroma Koroner Akut dengan Elevasi Segment ST	75
	Daftar Pustaka	79
<b>BAB 6</b>	<b>STROKE</b>	
	<i>Gunawan Budiarto, Haryo Pratiknyo, Agus Willyono, Hadi Susanto, Christian Kamallan, Meryana, dan Bobby Presley</i>	81
6.1	Definisi dan Epidemiologi Stroke	82
6.2	Klasifikasi Stroke	82
6.3	Vaskularisasi Serebral dan Manifestasi Klinik Stroke	83
6.4	Faktor Risiko Stroke	84
6.5	Patofisiologi Stroke	85
6.6	Penatalaksanaan Farmakologi Stroke Iskemik Akut	91
	Daftar Pustaka	98
<b>BAB 7</b>	<b>ATRIAL FIBRILASI</b>	
	<i>R. Rukma Juslim dan Sylvi Irawati</i>	103
7.1	Klasifikasi Atrial Fibrilasi (Af)	104
7.2	Penanganan Atrial Fibrilasi (Af)	105

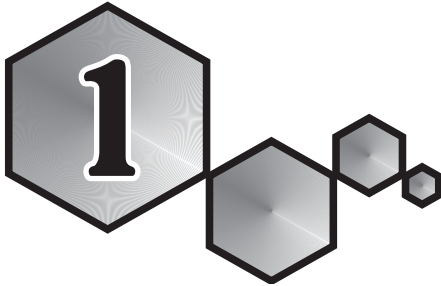
7.3	Farmakoterapi Atrial Fibrilasi	107
	Daftar Pustaka	116
<b>BAB 8</b>	<b>KAJIAN OBAT KARDIOVASKULAR</b>	<b>119</b>
	<i>Bobby Presley, Dewi Primayani H, Eko Setiawan, Ellyana Linden, Sylvi Irawati, dan Yosi Irawati W</i>	119
8.1	<i>Direct Renin Inhibitor, Aliskiren, Sebagai Terapi Hipertensi</i>	119
8.1.1	Sistem Renin-Angiotensin Aldosteron	119
8.1.2	Aspek Farmakologi <i>Direct Renin Inhibitor</i>	121
8.1.3	Efektivitas Aliskiren	122
8.1.4	Keamanan Penggunaan Aliskiren	127
8.2	Apixaban: Antikoagulan Oral Baru-Penghambat Spesifik Faktor Xa	127
8.2.1	Mekanisme Kerja Antikoagulan	128
8.2.2	Mekanisme Kerja Apixaban	128
8.2.3	Farmakokinetika Apixaban Dibandingkan dengan Antikoagulan Oral Lain	129
8.2.4	Perhatian dan Kontraindikasi	129
8.2.5	Indikasi	132
8.2.6	Efektivitas	132
8.2.7	Keamanan	136
8.3	Ivabradin: Penghambat Arus F (If <i>Current</i> ) Pertama untuk Terapi Angina Stabil	136
8.3.1	Pendahuluan	136
8.3.2	Mekanisme Kerja	140
8.3.3	Farmakokinetika	141
8.3.4	Interaksi Obat	141
8.3.5	Indikasi	142
8.3.6	Dosis dan Aturan Pakai	142
8.3.8	Efektivitas	143
8.3.9	Keamanan	146
8.3.10	Biaya	146
8.4	Eptifibatide	146
8.4.1	Mekanisme Kerja	147
8.4.2	Farmakokinetik	147
8.4.3	Indikasi	148

8.4.4	Dosis dan Aturan Pakai	148
8.4.5	Perhatian dan Kontraindikasi	148
8.4.6	Efektivitas	149
8.4.7	Keamanan	153
8.4.8	Biaya	154
8.4.9	Posisi Eptifibatide Dalam Terapi Acs	154
8.5	Ticagrelor: Antagonis P2y <sub>12</sub>	155
8.5.1	Mekanisme Kerja	156
8.5.2	Farmakokinetik	156
8.5.3	Indikasi	157
8.5.4	Dosis dan Aturan Pakai	157
8.5.5	Perhatian dan Kontraindikasi	157
8.5.6	Efektivitas	158
8.5.7	Keamanan	162
8.5.8	Biaya	162
8.5.9	Posisi Ticagrelor Pada Pedoman Terapi	163
8.6	Alteplase: <i>Tissue Plasminogen Activator</i> Sebagai Terapi Infark Miokard Akut	163
8.6.1	Mekanisme Kerja	164
8.6.2	Indikasi dan Dosis	164
8.6.3	Efikasi	165
8.6.4	Keamanan	167
8.6.5	Biaya	169
8.7	Pitavastatin: Generasi Terbaru Golongan Statin	169
8.7.1	Mekanisme Kerja	170
8.7.2	Farmakokinetik	170
8.7.3	Interaksi Obat	171
8.7.4	Indikasi	171
8.7.5	Dosis dan Aturan Pakai	172
8.7.6	Perhatian dan Kontraindikasi	172
8.7.7	Efektivitas	173
8.7.8	Keamanan	175
8.7.9	Biaya	176
8.7.10	Posisi Pitavastatin Pada Pedoman Terapi	176
8.8	Ezetimibe: Obat <i>Lipid-Regulating</i> Baru	177
8.8.1	Mekanisme Kerja	178

8.8.2	Farmakokinetik	178
8.8.4	Efek Samping	182
8.8.5	Interaksi Obat	183
8.8.6	Biaya	184
	Daftar Pustaka	184
<b>KONTRIBUTOR</b>		<b>203</b>

-oo0oo-





# **PENYAKIT KARDIOVASKULAR**

*R. Rukma Juslim dan Fauna Herawati*

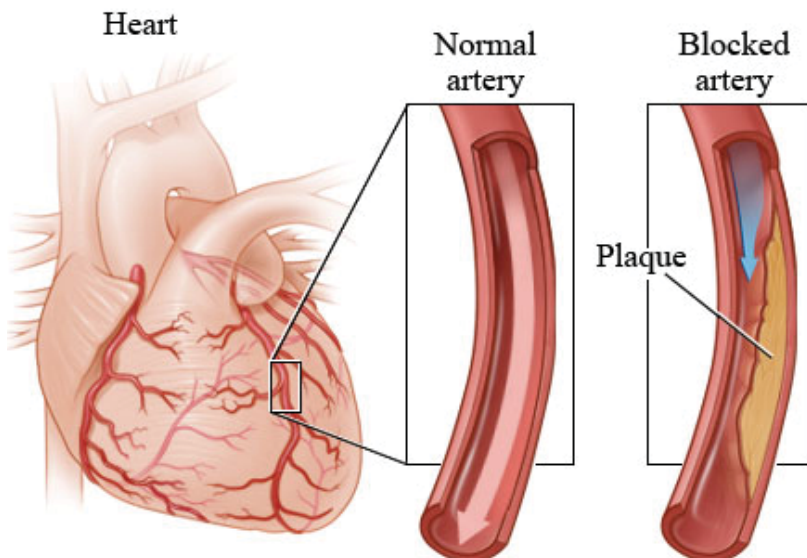
**P**enyakit kardiovaskular adalah sekelompok penyakit jantung dan pembuluh darah yang meliputi: penyakit jantung koroner (*coronary heart disease*), penyakit serebrovaskular (*cerebro-vascular disease*), penyakit arteri perifer (*peripheral arterial disease*), penyakit jantung rematik (*rheumatic heart disease*), penyakit jantung bawaan (*congenital heart disease*), trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis*) dan emboli pulmonal (*pulmonary embolism*).<sup>1</sup> Berdasarkan *International Classification of Diseases* (ICD-10) edisi ke 10 tahun 2007, penyakit kardiovaskular digolongkan sebagai penyakit sistem sirkulasi darah dan termasuk penyakit tidak menular menurut pengelompokan penyakit Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) dan Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) yang dilakukan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hasil Riskesmas 2007 menyatakan bahwa proporsi penyakit tidak menular (PTM) di Indonesia pada tahun 2007 adalah 60%, dua kali lebih besar daripada proporsi penyakit menular (28%). Prevalensi PTM utama di Indonesia pada tahun 2007 adalah hipertensi 29,8%, diabetes melitus 1,1% (berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan dan gejala), dan sindrom metabolik 18,8%.<sup>2</sup>

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian di dunia. Pada tahun 2004, sekitar 17,1 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskular, sebanyak 7,2 juta di antaranya meninggal akibat penyakit jantung koroner dan 5,7 juta akibat stroke. Kematian yang disebabkan oleh

penyakit kardiovaskular ini lebih banyak terjadi pada negara-negara dengan penghasilan rendah dan sedang (82%), termasuk Indonesia. Berdasarkan data di Indonesia, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab lebih dari 30% kematian pada semua usia dengan proporsi kematian akibat: (i) stroke sebesar 15,4%, (ii) hipertensi sebesar 6,8%, (iii) penyakit jantung koroner sebesar 5,1%, dan (iv) penyakit jantung sebesar 4,6%.<sup>2</sup> Jika tidak dilakukan tindakan pencegahan terhadap faktor risiko penyakit kardiovaskular, maka pada tahun 2030 jumlah orang yang meninggal akan meningkat sampai 23,6 juta, dan peningkatan jumlah kematian terbanyak akan terjadi di wilayah Asia Tenggara.

## 1.1 PENYAKIT JANTUNG KORONER

Penyakit jantung koroner seringkali dikaitkan dengan aterosklerosis. Aterosklerosis berasal dari bahasa Yunani, yaitu: *athero* yang berarti sejenis bubur atau pasta dan *sclerosis* yang berarti pengerasan. Aterosklerosis digambarkan sebagai penumpukan bahan lemak dan kolesterol yang berkonsistensi lunak dan/ atau kalsium yang mengeras di sepanjang dinding arteri. Bentuknya inilah yang dikenal dengan plak aterosklerosis (gambar 1.1). Plak ini akan menyumbat sebagian atau seluruh lumen arteri.



**Gambar 1.1** Plak Aterosklerosis Arteri Jantung

Arteri yang tersumbat biasanya arteri yang berukuran sedang dan/atau besar. Pada dasarnya aterosklerosis adalah proses penyempitan perlahan-lahan lumen arteri akibat penumpukan lemak, proliferasi sel-sel otot polos, pembentukan kolagen yang meningkat, serta kalsifikasi. Pada jaman dahulu proses aterosklerosis dianggap sebagai proses degeneratif. Akan tetapi, saat ini diketahui bahwa progresivitas proses aterosklerosis dapat dikendalikan.

Proses aterosklerosis sudah dimulai sejak dini, ditandai dengan terbentuknya *fatty streak*. *Fatty streak* akan berkembang sejalan dengan usia. Progresivitas *fatty streak* untuk berkembang menjadi aterosklerosis, sangat dipengaruhi oleh ada tidaknya faktor-faktor risiko yang menyertainya. Semakin banyak faktor risiko yang mendasarinya akan menyebabkan semakin beratnya proses aterosklerosis.

Plak aterosklerosis yang kecil, yaitu dengan penyumbatan/stenosis kurang dari 50% dan bersifat stabil (tidak mudah ruptur), tidak menyebabkan gangguan aliran darah koroner sehingga tidak menyebabkan gangguan kebutuhan oksigen otot jantung (miokard). Hal ini dikenal dengan penyakit jantung koroner subklinis. Pada kondisi ini belum terjadi proses iskemia miokard. Plak aterosklerosis yang bertambah besarnya akan membentuk trombus intrakoroner yang berakibat rupturnya plak tersebut. Dengan demikian, akan terjadi gangguan pada aliran darah koroner yang dikenal dengan proses iskemia miokard (penyakit jantung iskemik). Ketidakseimbangan antara kebutuhan oksigen dan pemakaian oksigen miokard akan menimbulkan keluhan angina. Berkurangnya oksigen secara absolut akan menyebabkan keluhan angina saat istirahat (angina pectoris tidak stabil) dan bila disertai dengan nekrosis miokard yang mendadak disebut infark miokard akut (IMA). Sementara itu, berkurangnya pasokan oksigen yang relatif akan mengakibatkan meningkatnya kebutuhan oksigen miokard dan menimbulkan keluhan hanya pada saat beraktivitas (angina pectoris stabil), tanpa disertai nekrosis miokard.

## 1.1 FAKTOR RISIKO

Faktor risiko penyakit kardiovaskular ada yang tidak dapat dimodifikasi dan ada yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, antara lain: usia, jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, dan ras. Sedangkan, faktor risiko penyakit kardiovaskular



yang dapat dimodifikasi, antara lain: hipertensi, profil lipid yang buruk, merokok, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, diabetes melitus, konsumsi makanan berlemak, dan konsumsi alkohol berlebih. Faktor risiko penyakit kardiovaskular bersifat kumulatif, artinya semakin banyak faktor risiko yang dimiliki, maka risiko untuk menderita penyakit kardiovaskular semakin tinggi.

Berdasarkan pustaka lainnya, faktor risiko penyakit jantung koroner dapat diklasifikasikan menjadi faktor risiko *major-independent*, kondisional, dan pencetus. Faktor-faktor risiko *major-independent* penyakit jantung koroner (PJK) adalah hipertensi, diabetes mellitus (DM), kebiasaan merokok, tingginya kadar kolesterol total dan kolesterol LDL, serta rendahnya kadar kolesterol HDL serum; sedangkan faktor-faktor lainnya yang berhubungan dengan peningkatan risiko PJK adalah faktor risiko kondisional (*conditional risk factors*) dan faktor risiko pencetus (*predisposing risk-factors*).<sup>3</sup> Detail ketiga faktor risiko tersebut dapat dilihat pada tabel 1.1.

Faktor-faktor risiko kondisional berhubungan dengan peningkatan risiko PJK, walaupun kontribusinya terhadap faktor risiko PJK belum jelas dibuktikan. Faktor-faktor risiko pencetus adalah faktor-faktor yang jelas memperburuk pengaruh faktor-faktor risiko *major-independent*. Dua di antaranya yaitu: obesitas sentral dan aktifitas fisik yang rendah. Akan tetapi, *American Heart Association* memasukkan obesitas sentral dan aktivitas fisik yang rendah sebagai faktor risiko *major independent*.

Hubungan kuantitatif antara faktor-faktor risiko tersebut diuraikan dengan jelas oleh studi Framingham dan beberapa penelitian lainnya. Berbagai penelitian tersebut menunjukkan bahwa faktor-faktor risiko itu bersifat aditif. Jadi jumlah faktor risiko total seseorang ditentukan oleh keseluruhan faktor risiko yang dimilikinya.

Sebagian faktor risiko di atas telah menjalani evaluasi melalui penelitian klinis sampai diketahui responnya terhadap pengobatan. Beberapa faktor risiko lainnya belum dievaluasi melalui studi klinis sehingga respons terhadap pengobatan hanya dapat diperkirakan dari berbagai studi observasional. Tabel 1.2 menunjukkan tingkat respon terhadap intervensi faktor-faktor risiko.

**Tabel 1.1** Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner<sup>3</sup>

Faktor risiko <i>major independent</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensi</li> <li>• Diabetes melitus</li> <li>• Kebiasaan merokok</li> <li>• Tingginya kadar kolesterol total serum</li> <li>• Tingginya kadar LDL total serum</li> <li>• Rendahnya kadar kolesterol HDL</li> </ul>
Faktor risiko kondisional ( <i>conditional risk factors</i> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tingginya kadar trigliserida serum</li> <li>• Kolesterol LDL partikel kecil-padat</li> <li>• Hiperhomosisteinemia</li> <li>• Tingginya kadar lipoprotein-a [Lp(a)]</li> <li>• Petanda inflamasi (<i>C-reactive protein</i>)</li> <li>• Faktor-faktor trombolitik</li> </ul>
Faktor risiko pencetus ( <i>predisposing risk factors</i> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesitas</li> <li>• Obesitas abdominal (sentral)</li> <li>• Aktivitas fisik yang rendah</li> <li>• Riwayat keluarga menderita PJK</li> <li>• Karakteristik etnis</li> <li>• Faktor psikososial</li> </ul>

Keterangan:

HD = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, PJK = penyakit jantung koroner

Menurut *National Cholesterol Education Program (NCEP) III*, beberapa dari faktor risiko kategori II dan III disebut sebagai *emerging risk factors*. Yang dimaksud dengan *emerging risk factors* adalah belum adanya bukti yang kuat untuk mendukung hubungan antara modifikasi faktor risiko dengan penurunan kejadian PJK sehingga kekuatannya dalam memprediksi kejadian PJK di masa depan masih sangat terbatas.

Secara garis besar, *emerging risk factors* dapat dibagi menjadi 3 kategori, yaitu: faktor risiko lipid, faktor risiko nonlipid, dan penyakit aterosklerosis subklinis. Kategori faktor risiko lipid, antara lain: trigliserida, lipoprotein remnan, Lp(a), LDL partikel kecil-padat, subspecies HDL (HDL2 dan HDL3), ApoB dan ApoA1, serta rasio kolesterol total-HDL. Faktor risiko nonlipid,

meliputi: homosistein, faktor trombogenik, *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP), dan *impaired fasting plasma glucose*. Penyakit aterosklerosis subklinis meliputi beberapa pemeriksaan seperti *ankle brachial blood pressure index* (ABPI) untuk mengetahui penyakit pembuluh darah perifer pada ekstremitas bawah, tes iskemia otot jantung (*treadmill*, stres ekokardiografi), tes plak aterosklerosis (sonografi karotis, pengukuran kalsium koroner melalui *electron beam computed tomography*).

**Tabel 1.2.** Klasifikasi Faktor-Faktor Risiko Berdasarkan Tingkat Respon terhadap Intervensi <sup>4</sup>

Klasifikasi	Faktor-faktor risiko
Kategori 1 Intervensi terbukti menurunkan risiko	Kebiasaan merokok, LDL, diet tinggi kolesterol, hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri
Kategori 2 Intervensi sangat mungkin menurunkan risiko	Diabetes mellitus, HDL, aktifitas fisik yang kurang, trigliserida, LDL partikel kecil-padat, obesitas, pasca menopause
Kategori 3 Modifikasi faktor risiko mungkin menurunkan risiko	Psikososial, lipoprotein-a [Lp(a)], homosistein, stres oksidatif, kebiasaan minum alkohol
Kategori 4 Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi	Usia, jenis kelamin pria, riwayat PJK dini dalam keluarga

**Keterangan:**

HDL = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, PJK = penyakit jantung koroner

Hasil Riskesdas menunjukkan bahwa makanan merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular di Indonesia. Mayoritas (93,6%) masyarakat Indonesia berisiko terkena penyakit kardiovaskular karena konsumsi buah dan sayur yang tidak cukup, terutama pada masyarakat berusia lebih dari 10 tahun. Selain itu, konsumsi makanan manis juga berkontribusi terhadap penyakit kardiovaskular.<sup>2</sup> Detail prevalensi faktor risiko tersebut dapat dilihat pada tabel 1.3.

**Tabel 1.3.** Prevalensi Nasional Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular di Indonesia pada Tahun 2007<sup>2</sup>

Faktor risiko	Prevalensi (%)
Hipertensi, pada penduduk berusia >18 tahun	29,8%
Konsumsi makanan asin, pada penduduk berusia ≥10 tahun	24,5%
Konsumsi makanan berlemak, pada penduduk berusia ≥10 tahun	12,8%
Merokok setiap hari, pada penduduk berusia >10 tahun	23,7%
Perilaku merokok, pada penduduk berusia >15 tahun	33,4%
Kurang aktivitas fisik, pada penduduk berusia >10 tahun	48,2%
Obesitas umum (berat badan lebih dan obese), pada penduduk berusia ≥15 tahun	19,1%
Obesitas sentral (LP pria >90cm, LP wanita >80cm), pada penduduk berusia ≥15 tahun	18,8%
Konsumsi makanan manis, pada penduduk berusia ≥10 tahun	65,2%
Kurang makan buah dan sayur, pada penduduk berusia >10 tahun	93,6%

**Keterangan:**

BB = berat badan, LP = lingkar pinggang, individu obes adalah individu yang berat badannya lebih dari 10% berat badan ideal atau BMI >25kg/m<sup>2</sup>.

**Penilaian Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner**

Banyak penelitian membuktikan bahwa perhitungan perkiraan risiko individu sebaiknya didasarkan pada data epidemiologi risiko dan prevalensi penyakit kardiovaskular di negara tersebut.<sup>1,5,6</sup> Perhitungan perkiraan risiko tertua adalah *Framingham score* yang didasarkan pada data epidemiologi penduduk kota Framingham, Massachusetts, Amerika Serikat.<sup>7,8</sup> Penelitian *Framingham Heart Study* yang dilakukan pada tahun 1948 telah mengilhami banyak penelitian tentang epidemiologi/ prevalensi penyakit kardiovaskular dan efektivitas berbagai intervensi faktor risiko untuk tindakan pencegahan, serta model-model perhitungan perkiraan risiko di berbagai negara, misalnya: (i) *QRISK calculator* yang diterbitkan oleh University of Nottingham dan EMIS (*Egton Medical Information Systems*) versi 2 tahun 2010, yang disesuaikan berdasarkan populasi di Inggris baik kaukasian (ras 'kulit putih') maupun beberapa ras minoritas di Inggris,

misalnya Indian, Pakistan, Bangladesh, Chinese, Black Caribbean, Black African dan Irish<sup>5</sup>; (ii) ASSIGN score yang diterbitkan oleh *Dundee University*, pada tahun 2006 di Skotlandia di mana perhitungan ini menambahkan faktor sosial ekonomi (dengan mencantumkan kode pos wilayah) dan riwayat penyakit kardiovaskular anggota keluarga<sup>9</sup>; (iii) *Reynolds Risk Score* yang didanai oleh Donald W. Reynolds Foundation dan *National Heart Lung and Blood Institute* yang menambahkan dua faktor risiko, yaitu: pemeriksaan hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) dan riwayat penyakit kardiovaskular anggota keluarga.<sup>10</sup> *World Health Organization* (WHO) juga mengembangkan perhitungan perkiraan risiko untuk berbagai negara, termasuk Indonesia, berdasarkan data epidemiologi di negara masing-masing. Dalam mengembangkan perhitungan perkiraan risiko tersebut, WHO memper-timbangkan keterbatasan pemeriksaan laboratorium di negara-negara berpenghasilan rendah (*low income country*).

### Penilaian Perkiraan Risiko untuk Populasi Indonesia

Berdasarkan tingkatan angka kematian akibat penyakit kardiovaskular, WHO membagi Asia Tenggara menjadi dua wilayah, yaitu: *subregion B* atau *mortality strata B* (*low child mortality and low adult mortality*) yang tingkatan angka kematiannya rendah dan *subregion D* atau *mortality strata D* (*high child mortality and high adult mortality*) yang tingkatan angka kematiannya tinggi. Indonesia adalah satu dari tiga negara anggota WHO di Asia Tenggara, bersama-sama dengan Sri Lanka dan Thailand, dengan prevalensi kematian akibat penyakit kardiovaskular yang rendah atau negara *subregion B* (menurut *World Health Report 2002*).<sup>1</sup> Distribusi populasi Asia Tenggara *subregion B* pada tiap-tiap kategori risiko dapat dilihat pada tabel 1.4.

Meskipun pada tahun 2002, Indonesia termasuk dalam kelompok Asia Tenggara *subregion B* yang mempunyai angka kematian rendah akibat penyakit kardiovaskular, tetapi hasil Riskesdas tahun 2007 menunjukkan bahwa angka kematian akibat penyakit kardiovaskular di Indonesia (3.190 per 100.000 penduduk) lebih tinggi daripada angka kematian di negara-negara dengan angka kematian tinggi (542- $<$ 1.894 per 100.000 penduduk) akibat penyakit kardiovaskular dalam *World Health Report 2002*.<sup>1,2,11</sup> Selain itu, ada peningkatan prevalensi beberapa faktor risiko, misalnya penyakit hipertensi mulai dijumpai pada usia muda 15-17 tahun (8,3%), perilaku

glukosa 2 jam sesudah makan <180mg/dL, dan nilai HbA1C <7,0%.<sup>12</sup> Suatu penelitian kohort selama 10 tahun menunjukkan penurunan kejadian infark miokard sebesar 15% dengan sulfonilurea atau insulin, dan 33% dengan metformin.<sup>12</sup>

### **Pemberian Terapi Hipertensi**

Pemberian obat antihipertensi dapat menurunkan risiko stroke hingga 35-40%, dan menurunkan sedikitnya 16% risiko infark miokard. *The Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial* menemukan bahwa manfaat yang maksimal terhadap jantung dan pembuluh darah akan diperoleh apabila tekanan darah diturunkan hingga 139/83mmHg. Hasil suatu meta-analisis menyebutkan bahwa efektivitas antarkelas obat antihipertensi tidak menunjukkan perbedaan. Namun karena aspek ketersediaan dan biayanya yang terjangkau, dipilih antihipertensi golongan tiazid, untuk sebagian besar pasien yang tidak mempunyai indikasi pemakaian obat antihipertensi tertentu.<sup>1</sup>

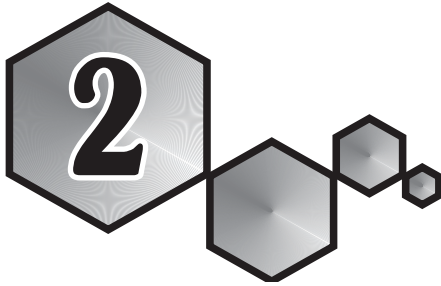
### **Pemberian Aspirin**

Beberapa penelitian dan meta analisis mengindikasikan penggunaan aspirin sebagai pencegahan penyakit kardiovaskular. Dibandingkan dengan plasebo, aspirin menurunkan risiko terkena infark miokard sebesar 32%. Meskipun menurunkan risiko penyakit kardiovaskular, penggunaan aspirin meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal. Oleh karena itu, perlu dipertimbangkan rasio manfaat perlindungan terhadap penyakit kardiovaskular dan risiko efek samping perdarahan lambung pada penggunaan aspirin pada pasien dengan kondisi tertentu.<sup>1</sup>

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva: World health Organization; 2007.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Laporan hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) nasional 2007. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008
3. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk factor assessment equations.

- A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100:1481-92.
4. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Marker of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for health care professional from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
  5. National Institute of Health and Clinical Excellence. Lipid Modification: Cardiovascular risk assessment and the modifications of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care May 2008.
  6. Qrisk.org [homepage on the Internet]. QRISK®2-2010 cardiovascular disease risk calculator [updated 2010 Jan 1; cited 2010 April 22]. Available from: <http://www.qrisk.org/index.php/>.
  7. Framinghamheartstudy.org [homepage on the Internet]. Framingham: A Project of The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) [updated 2010 March 29; cited 2010 April 22]. Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org>
  8. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Philip A, Wolf PA, Cobain M, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the framingham heart study. *Circulation*. 2008;117:743-53.
  9. Assign-score.com [homepage on the Internet]. The ASSIGN Score [updated 2009 June; cited 2010 April 22]. Available from: <http://assign-score.com/>.
  10. Reynoldsriskscore.org [homepage on the Internet]. Reynolds risk score: calculating heart and stroke risk for women and man [updated 2008; cited 2010 April 22]. Available from: <http://www.reynoldsriskscore.org/default.aspx/>.
  11. Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008
  12. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:S11-61.



## **HIPERTENSI**

*Pranawa dan Bobby Presley*

**T**ransi epidemiologi yang terjadi di dunia telah mengakibatkan perubahan pola penyakit, dari penyakit menular ke penyakit tidak menular, termasuk pada negara berkembang seperti Indonesia. Di negara berkembang, persoalan penyakit tidak menular, seperti hipertensi, telah menggeser penyakit menular sebagai penyebab terbesar mortalitas dan morbiditas. Hal ini dibuktikan dengan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang menunjukkan hipertensi berada pada peringkat ketiga penyebab kematian di Indonesia, yaitu sebanyak 6,8%.<sup>1</sup> Fakta ini juga didukung oleh hasil survei Direktorat Jenderal Bina Pelayanan Medik yang dilaksanakan pada tahun 2009, bahwa hipertensi termasuk dalam 10 penyakit yang paling sering dijumpai pada pasien-pasien rawat jalan, yaitu sebanyak 123.269 kasus, berjajar bersama penyakit menular lainnya seperti infeksi saluran napas, diare dan gastroenteritis, dll.<sup>2</sup> Jumlah ini meningkat drastis, mengingat pada tahun 2007 penyakit hipertensi tidak termasuk dalam 10 penyakit yang paling sering dijumpai pada pasien-pasien rawat jalan.<sup>1</sup>

Selain prevalensi hipertensi di Indonesia yang terus meningkat dan telah menjadi salah satu penyebab kematian terbanyak, hipertensi juga telah menarik perhatian dunia mengingat hipertensi dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Risiko penyakit kardiovaskular ini pada hakikatnya dapat diminimalkan dengan penatalaksanaan hipertensi yang tepat, sehingga dapat memperpanjang harapan hidup dan meningkatkan



kualitas hidup penderita hipertensi.<sup>3</sup> Namun, pada kenyataannya hipertensi tetap saja menjadi masalah di seluruh dunia dan belum dapat diatasi sepenuhnya. Di Amerika, terdapat kurang dari 40% penderita hipertensi dengan tekanan darah terkontrol, sedangkan 60% sisanya tidak terkontrol, sehingga risiko terjadinya penyakit kardiovaskular masih tinggi. Sebagai akibatnya, dilaporkan sebesar \$73.4 milyar telah habis tersedot sebagai biaya langsung dan tidak langsung hipertensi di Amerika.<sup>4</sup>

Mengingat besarnya beban dan dampak hipertensi bagi Indonesia dan seluruh dunia, maka sangatlah penting untuk membahas secara khusus tentang hipertensi. Patofisiologi hipertensi dan informasi dalam terapi hipertensi akan dibahas pada bagian “Patofisiologi dan Prinsip Terapi Hipertensi”. Kemudian secara khusus penggunaan obat-obat antihipertensi serta manajemen gaya hidup penderita hipertensi sesuai pedoman terapi akan diulas secara lengkap pada bagian mengenai “Penatalaksanaan Obat Antihipertensi”.

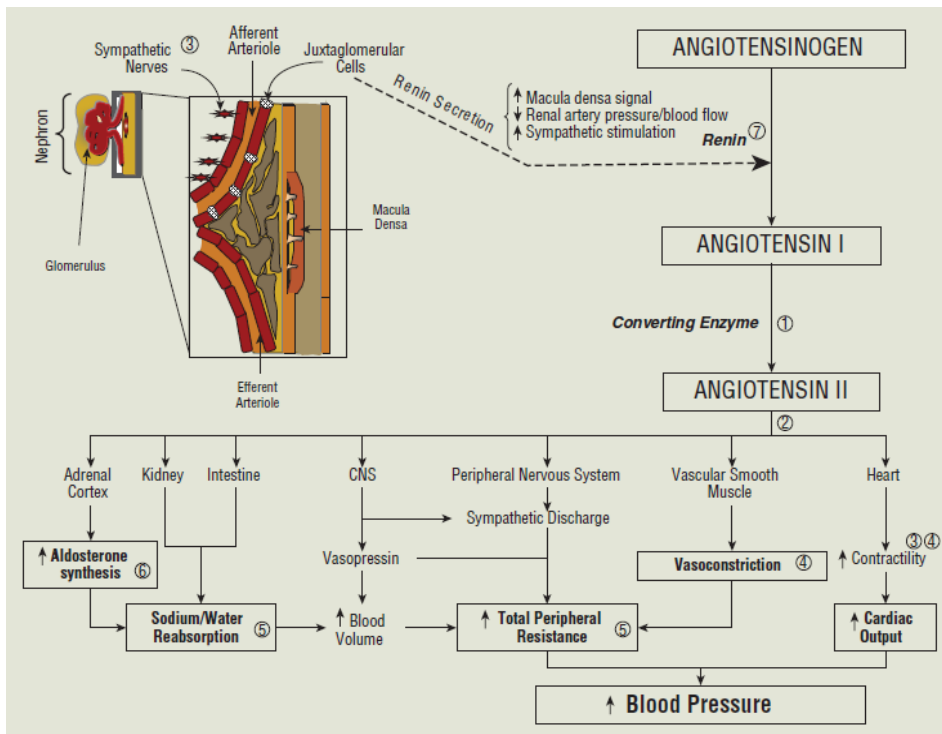
## **2.1 PATOFISIOLOGI DAN PRINSIP TERAPI HIPERTENSI**

### **Patofisiologi Hipertensi**

Hipertensi merupakan sindroma akibat terganggunya regulasi vaskular karena tidak berfungsinya mekanisme kontrol tekanan arteri (melalui: sistem saraf pusat, sistem renin-angiotensin-aldosteron, volume cairan ekstraselular). Sebagian besar hipertensi tidak dapat diketahui sebabnya. Sampai saat ini hipertensi tidak dapat disembuhkan, pengobatan hipertensi bertujuan untuk mengendalikan tekanan darah sampai pada target dengan tujuan mencegah terjadinya kerusakan organ sasaran (otak, jantung, ginjal, mata dan pembuluh darah perifer).

Penjelasan dasar yang paling mungkin untuk hipertensi adalah tekanan darah meningkat saat terjadi peningkatan curah jantung dan peningkatan tahanan vaskular perifer.<sup>5</sup> Regulasi tekanan darah diatur oleh mekanisme neural dan mekanisme humoral. Pada mekanisme neural, regulasi tekanan darah dilakukan melalui aktivitas simpatik dan vagal. Stimulasi pada aktivitas simpatik menghasilkan peningkatan denyut jantung dan kontraktilitas jantung sehingga dapat meningkatkan tekanan darah, sedangkan stimulasi vagal pada jantung menghasilkan perlambatan denyut jantung sehingga

dapat menurunkan tekanan darah. Pada mekanisme humoral, melibatkan berbagai hormon termasuk mekanisme renin-angiotensin-aldosteron. Mekanisme renin-angiotensin-aldosteron merupakan mekanisme yang utama dalam regulasi tekanan darah. Renin adalah suatu enzim yang disintesis, disimpan, dan dilepaskan oleh ginjal sebagai respons terhadap ketidakseimbangan tekanan darah. Enzim renin ini berperan mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I. Angiotensin I ini kemudian akan diubah menjadi angiotensin II oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE). Angiotensin II ini merupakan vasokonstriktor kuat pada arteri. Respons vasokonstriktor ini akan meningkatkan tahanan vaskular perifer sehingga tekanan darah meningkat. Selain sebagai vasokonstriktor, angiotensin II ini juga berfungsi menstimulasi sekresi aldosteron dari kelenjar adrenal. Aldosteron ini akan mengakibatkan retensi air dan garam pada ginjal. Dengan adanya retensi air dan garam akan meningkatkan volume darah sehingga tekanan darah meningkat (gambar 2.1).<sup>5</sup>



Gambar 2.1. Mekanisme Regulasi Tekanan Darah<sup>6</sup>

## Klasifikasi Hipertensi

Menurut JNC 7, definisi hipertensi adalah jika didapatkan tekanan darah sistolik (TDS) 140 mmHg atau tekanan darah diastolik (TDD) 90 mmHg. Penentuan klasifikasi ini berdasarkan rata-rata 2 kali pengukuran tekanan darah pada posisi duduk.<sup>7</sup> Pada tabel 2.1 JNC 7 memasukkan kategori *prehypertension*, dasar pemikirannya adalah pasien dengan *prehypertension* berisiko untuk mengalami progresivitas menjadi hipertensi, dan mereka dengan tekanan darah 130 - 139/80 - 89 mmHg berisiko dua kali lebih besar untuk menjadi hipertensi dibanding dengan yang tekanan darahnya lebih rendah.<sup>7</sup>

**Tabel 2.1.** Klasifikasi Tekanan Darah Menurut European of Cardiology <sup>7</sup>

Klasifikasi Tekanan Darah	TDS (mmHg)		TDD (mmHg)
Optimal	<120	dan	<80
Normal	120-129	dan/atau	80-84
<i>High normal</i>	130-139	dan/atau	85-89
Hipertensi tingkat 1	140-159	dan/atau	90-99
Hipertensi tingkat 2	160-179	dan/atau	100-109
Hipertensi tingkat 3	180	dan/atau	110
<i>Isolated systolic hypertension</i>	140	dan	<90

**Keterangan:** TDS = tekanan darah sistol; TDD = tekanan darah diastol

## Prinsip Terapi Hipertensi

Seperti kita ketahui, target tekanan darah yang disarankan untuk penderita hipertensi adalah < 140/90 mmHg atau <130/80 mmHg pada penderita hipertensi dengan diabetes mellitus dan/atau gangguan ginjal. Namun, pada kenyataannya untuk mencapai target tersebut tidaklah mudah. Banyak penderita hipertensi yang tidak dapat terkontrol tekanan darahnya hanya dengan satu jenis obat saja. Tidak jarang beberapa penderita dengan risiko kardiovaskular tinggi harus menggunakan kombinasi tiga jenis obat antihipertensi sekaligus.<sup>7</sup>

Berdasarkan pedoman terapi terbaru yang dikeluarkan oleh *Canadian Hypertension Education Program* pada tahun 2011, diketahui bahwa salah satu cara untuk meningkatkan ketercapaian target terapi hipertensi adalah

dengan menggunakan sistem *single pill combination* (SPC). Penggunaan SPC menjadi rasional karena dapat meningkatkan <sup>8</sup>:

1. Efikasi. Terapi SPC menghasilkan penurunan tekanan darah yang lebih baik daripada yang ditunjukkan oleh masing-masing komponen sebagai mono-terapi [ $p < 0.05$ ; antagonis kalsium (CCB)+antagonis reseptor angiotensin II (ARB) vs CCB & ARB tunggal]. Penggunaan dua atau lebih obat antihipertensi dengan mekanisme kontrol tekanan darah yang saling melengkapi lebih disukai pada manajemen terapi hipertensi untuk mencapai kontrol tekanan darah.<sup>9</sup> Masing-masing obat antihipertensi berpotensi menetralkan mekanisme *counter-regulatory* tekanan darah, misalnya: diuretik menurunkan volume plasma, sebagai akibatnya akan menstimulasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan berdampak meningkatkan tekanan darah; penambahan penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron menetralkan efek tersebut. Oleh karena itu, dengan adanya SPC akan memberikan efek aditif pada kontrol tekanan darah.<sup>10</sup>
2. Tolerabilitas. Terapi SPC dapat memperbaiki profil tolerabilitas penderita dibanding dengan masing-masing komponen sebagai monoterapi. Pemberian dosis rendah dari dua agen antihipertensi menghasilkan lebih sedikit reaksi obat yang tidak dikehendaki dibandingkan pemakaian dosis tinggi agen tunggal. Di samping itu, reaksi obat yang tidak dikehendaki yang spesifik akibat struktur obat dapat dinetralkan, misalnya: golongan penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron dapat menetralkan reaksi edema yang disebabkan oleh penggunaan golongan antagonis kalsium.<sup>10</sup>
3. Kepatuhan dan persistensi. Penggunaan satu pil saja dengan dosis satu kali sehari (sistem SPC) menyederhanakan regimen terapi yang diterima oleh penderita dibandingkan bila obat antihipertensi diberikan dalam pil yang terpisah-pisah. Dengan demikian akan meningkatkan kenyamanan penderita dan mengurangi beban minum obat penderita. Hal ini tentunya akan memperbaiki kepatuhan (perbaikan 21%;  $p = 0,02$ ) dan persistensi (perbaikan 54%;  $p = 0,07$ ) penderita dalam melaksanakan manajemen terapi anti-hipertensinya. Persistensi yang dimaksud di sini adalah penderita tetap menggunakan terapi yang sama selama 12 bulan atau lebih.<sup>9</sup>

4. Biaya pengobatan. Manfaat lain dari sistem SPC adalah menurunkan biaya kesehatan. Hal ini terbukti di Amerika terjadi penghematan dana tahunan bagi penderita hipertensi dengan penggunaan SPC (Tabel 2.2).<sup>11</sup>

Pada penderita hipertensi dengan risiko kardiovaskular tinggi, kombinasi antihipertensi yang lebih dianjurkan adalah penghambat *angiotensin converting-enzyme* (ACE) dengan antagonis kalsium (CCB). Hal ini didukung oleh sebuah studi dengan sampel penelitian yang sangat besar (n=19.257) yang dikenal dengan sebutan *ASCOT Study*, yang mana peneliti membandingkan kombinasi perindopril + amlodipin versus atenolol + bendroflumethazine. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa kombinasi perindopril + amlodipin dapat mencegah berbagai penyakit kardiovaskular (1362 vs 1602; 0,84, CI: 0,78-0,90; p<0,0001) dan memicu diabetes lebih rendah (567 vs 799; 0,70, CI: 0,63-0,78; p<0,0001) dibandingkan dengan atenolol + bendro-flumethazine. Berangkat dari penelitian ini, mulai muncul tren baru terapi antihipertensi, yaitu penggunaan kombinasi penghambat ACE dengan CCB yang menggunakan sistem SPC.<sup>12</sup>

**Tabel 2.2.** Rata-rata Biaya Tahunan per Pasien Lebih Rendah dengan SPC Dibanding dengan Penggunaan Pil yang Terpisah-Pisah<sup>11</sup>

Skor Keparahan	SPC (\$)	Pil terpisah (\$)	p value
0	538	879	<0.001
1	781	1,029	0.038
2	723	1,016	0.013
3	952	1,953	0.001
4	1,581	2,370	0.204
5	908	3,767	0.026
6	3,180	6,289	0.086
Total	726	1,600	<0.001

Sementara studi lain telah menggemparkan dunia, dengan kesimpulannya bahwa ternyata antagonis reseptor angiotensin II (ARB) mempunyai efek yang setara dengan penghambat ACE. Sebelumnya, penghambat ACE diketahui mempunyai efek proteksi renal dan kardiovaskular. Atas dasar mekanisme kerja ARB yang sama-sama mempengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosteron, ARB mulai dikenal karena efeknya menekan bradikinin

relatif kecil sehingga tidak menimbulkan batuk seperti pada penghambat ACE, sehingga dapat menggantikan penghambat ACE pada penderita yang mengalami batuk kering. Namun, penggantian ini masih diragukan terkait efek ARB pada proteksi renal dan kardiovaskular yang belum jelas. Melalui studi yang dikenal dengan istilah *On Target* ini telah membuktikan bahwa telmisartan memiliki efek yang setara dengan ramipril dalam memperbaiki risiko kardiovaskular dan mempertahankan fungsi renal (RR = 1,13; CI = 0,94-1,09).<sup>13,14</sup>

Dari hasil penelitian *On Target* yang melengkapi temuan *ASCOT Study*, maka muncul tren baru dalam terapi antihipertensi, yaitu penggunaan kombinasi ARB dan CCB untuk penderita dengan risiko kardiovaskular tinggi. Oleh karena itu, beberapa industri farmasi mulai mengeluarkan produk-produk kombinasi ARB dan CCB dalam sistem SPC. Di Indonesia sendiri, yang sudah beredar saat ini adalah SPC dari valsartan+amlodipin, dan akan segera menyusul SPC dari olmesartan+ amlodipin dan telmisartan + amlodipin.

Di samping terapi farmakologi, salah satu modalitas terapi hipertensi adalah perubahan gaya hidup. Pedoman terbaru menunjukkan bahwa perubahan gaya hidup berupa pembatasan asupan garam mampu memperbaiki kontrol tekanan darah. Sebelumnya asupan garam yang dianjurkan untuk penderita hipertensi adalah kurang dari 3500 mg. Namun, pada pedoman terbaru tahun 2011, asupan garam yang dianjurkan adalah kurang dari 1700 mg. Dengan menurunkan asupan garam dari 3500 mg menjadi 1700 mg memberikan dampak:<sup>8</sup>

- Penurunan jumlah penderita hipertensi baru sebanyak 1 juta kasus per tahun.
- Jumlah kunjungan rawat jalan untuk penderita hipertensi juga menurun hingga 5 juta kunjungan per tahun.
- Terjadi penghematan biaya kesehatan untuk penderita hipertensi di Kanada, sekitar \$430-540 juta per tahun akibat penurunan jumlah kunjungan rawat jalan, biaya obat dan laboratorium.
- Perbaikan kontrol tekanan darah penderita hipertensi.
- Penurunan kejadian kardiovaskular sebanyak 13%.

Dengan demikian, nampak jelas bahwa pembatasan asupan garam sangat efektif dalam manajemen terapi hipertensi. Sangat dianjurkan agar tidak menyajikan garam dapur di meja restoran dan sangat direkomendasikan pada penderita hipertensi untuk tidak menambahkan garam dapur dan penyedap makanan (*monosodium glutamate*/MSG) pada menu makanannya.<sup>8</sup>

## 2.2 PENATALAKSANAAN HIPERTENSI

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang banyak diderita masyarakat dunia dan menjadi salah satu faktor risiko penyebab kematian akibat kardiovaskular di dunia. Sekitar 31% populasi penduduk Amerika menderita hipertensi, menurut data yang diperoleh dari *National Health and Nutrition Examination Survey* tahun 2010 diperoleh data prevalensi orang dengan tekanan darah yang tinggi sebanyak 30%.<sup>15</sup> Angka kejadian hipertensi di Indonesia sendiri menurut data Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 pada usia > 18 tahun sebanyak 29,8%.<sup>16</sup>

Hipertensi merupakan kondisi yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah baik sistolik, diastolik, maupun keduanya. Tekanan darah sistolik dan diastolik juga digunakan sebagai salah satu parameter yang dapat memprediksi morbiditas dan mortalitas akibat kardiovaskular. Menurut penyebabnya hipertensi dibagi menjadi 2 yaitu:<sup>6</sup>

1. Hipertensi esensial

Hipertensi jenis ini terjadi pada lebih dari 90% penderita hipertensi. Penyebab hipertensi ini tidak jelas dan diduga dipengaruhi oleh faktor genetika.

2. Hipertensi sekunder

Hipertensi jenis ini terjadi pada kurang dari 10% penderita hipertensi. Hipertensi ini disebabkan oleh penyakit penyerta (seperti: penyakit ginjal kronik, *pheochromocytoma*, penyakit tiroid, dll), obat-obatan (seperti: kortikostereoid, amfetamin, dll), atau makanan (sodium/garam).<sup>6</sup>

Terdapat beberapa faktor yang menjadi pertimbangan pemberian obat anti-hipertensi pertama kali, antara lain: tekanan darah dan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Seseorang dikatakan memiliki faktor risiko kardiovaskular tinggi apabila memiliki beberapa kondisi, seperti: riwayat penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 1 atau 2, atau kerusakan organ.

Faktor risiko kardiovaskular ini dapat dihitung dengan beberapa metode, misalnya: *Framingham risk score*, *PROCAM study* atau *SCORE*.<sup>7</sup> Pada pedoman terapi *European Society of Cardiovascular* nilai tekanan darah dan faktor risiko kardiovaskular digunakan dalam menentukan dimulainya pemberian terapi obat antihipertensi. Tabel 2.3. diharapkan dapat membantu klinisi dalam menentukan kapan diperlukannya terapi antihipertensi.

Tujuan pengobatan hipertensi ini bukan hanya menurunkan tekanan darah, melainkan yang lebih penting adalah untuk mencapai penurunan risiko morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular yang optimal. Target tekanan darah <140/90 mmHg pada semua penderita hipertensi dan <130/80 mmHg pada penderita hipertensi dengan faktor risiko tinggi (*myocardial infarction*, *stroke*, disfungsi renal, *proteinuria*) atau disertai diabetes mellitus.<sup>7,8</sup>

Penatalaksanaan hipertensi terbagi menjadi 2 yaitu:

1. Terapi non-farmakologi

Terapi non-farmakologi ini fokus pada perubahan gaya hidup, termasuk di dalamnya: *smoking cessation*, penurunan berat badan, pengurangan minuman beralkohol, aktivitas fisik, pengurangan asupan garam, program *dietary approaches to stop hypertension* (DASH).<sup>7,8,17</sup> Perubahan gaya hidup jika memungkinkan, sebaiknya dilakukan pada semua penderita hipertensi, termasuk yang sudah mendapatkan terapi farmakologi untuk menurunkan tekanan darah sekaligus mengontrol faktor risiko kardiovaskular yang lain.<sup>7</sup>

2. Terapi farmakologi

Terapi farmakologi untuk hipertensi, dapat menggunakan beberapa macam golongan obat antihipertensi sebagai berikut:

i. *Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) blockers*

Sistem renin-angiotensin-aldosteron/ RAA merupakan salah satu mekanisme yang bertanggung jawab pada regulasi tekanan darah dalam tubuh dengan meregulasi sodium, potasium, dan keseimbangan cairan tubuh. Beberapa obat antihipertensi yang ada saat ini bekerja pada RAA dalam mencapai penurunan tekanan darah yang optimal. Golongan obat yang bekerja pada sistem RAA adalah sebagai berikut:



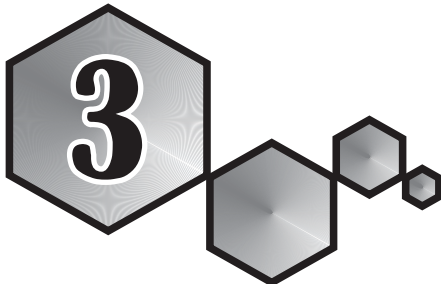
## DAFTAR PUSTAKA

1. Depkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2009. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2010.
2. Depkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2008. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2009.
3. Whitworth JA. 2003. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens.* 2003 Nov;21(11):1983-92.
4. Cohen JD. Hypertension epidemiology and economic burden: refining risk assessment to lower costs. *Manag Care.* 2009 Oct;18(10):51-8.
5. Porth CM. *Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States.* Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
6. Saseen JJ, Maclaughlin EJ. Hypertension. In: Dippiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach.* 7th ed. China: McGraw Hill; 2008.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guideline for management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2007 Jun; 28(12): 1462-536
8. Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS, Khan NA, Grover SA, Hackam DG, et al. The 2011 Canadian Hypertension Education Program recommendation for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol.* 2011 Aug; 27(4): 415-33.e1-2.
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010 Feb; 55(2):399-407
10. Quan A, Chavanu K, Merkel J. A review of the efficacy of fixed-dose combinations olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide and amlodipine besylate/benazepril in factorial design studies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6(2):103-13
11. Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy. *Congest Heart Fail.* 2003 Dec;9(6):324-32.

12. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10;366(9489): 895–906.
13. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med*. 2008 Apr 10; 358(15):1547-59
14. Fitchett D. Result of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:21-9
15. Yoon SS, Ostchega Y, Louis T. Recent trends in the prevalence of high blood pressure and its treatment and control, 1999-2008; Oct 2010.
16. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Riset Kesehatan Dasar Nasional 2007, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2007.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension clinical management of primary hypertension in adults. August 2011.
18. Saseen JJ. Essential hypertension. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ, Kradjan WA, Williams BR. *Applied therapeutics the clinical use of drugs*. 9th edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2009.
19. Santoso A, Pusponegoro AD, Sani A, Rani HA, Lelo A, Azwar A. MIMS edisi bahasa Indonesia. UBM Medica Asia Pte Ltd; 2011; volume 2
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WS, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-52
21. National Heart Foundation of Australia. Guide to management of hypertension 2008 Assessing and managing raised blood pressure in adults. 2010
22. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook with international trade names index*. American Pharmacist Association; 2008-2009.

23. Martin J, Ryan RSM. British National Formulary 62. Pharmaceutical press; Sept 2011.
24. Thomson Reuters. Micromedex® 1.0 (Healthcare Series). 1974-2011. available from:[https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/CS/E3403 C/P Faction Id/pf.Homepage/ssl/true](https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/CS/E3403C/PFactionId/pf.Homepage/ssl/true)
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. Diabetes Care. 2011 Jan; 34(1): S11-61
26. Triller DM, Evang SD, Tadrous M, Yoo BK. First renin inhibitor, aliskiren, for the treatment of hypertension. Pharm World Sci. 2008; 30:741-749.

-oo0oo-



# DISLIPIDEMIA

*Markus Tjahjono dan Lyna Irawati*

**D**islipidemia merupakan suatu kondisi gangguan metabolisme lipid yang ditandai oleh peningkatan parameter lipid di luar rentang normal. Banyak penelitian hingga saat ini menemukan bahwa dislipidemia sebagai penyebab morbiditas, mortalitas, dan biaya pengobatan yang tinggi. Selain itu, dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko penting terjadinya penyakit jantung koroner yang merupakan penyebab kematian utama di Amerika Serikat. *World Health Organization* memperkirakan dislipidemia berhubungan dengan kasus penyakit jantung iskemik secara luas, serta menyebabkan 4 juta kematian per tahun.<sup>1</sup> Survei MONICA (*Monitoring Trends and Determinant in Cardiovascular Disease Survey*) yang dilakukan pada populasi usia 25-64 tahun di Jakarta pada tahun 1993 menunjukkan adanya peningkatan dislipidemia dari 13,4% menjadi 16,4%.<sup>2</sup> Salah satu faktor yang perlu diperhatikan adalah dislipidemia seringkali tidak disertai gejala sehingga masyarakat kurang waspada akan bahayanya. Detail mengenai dislipidemia akan dibahas secara komprehensif melalui beberapa bagian dibawah ini.

## 3.1 DEFINISI DISLIPIDEMIA

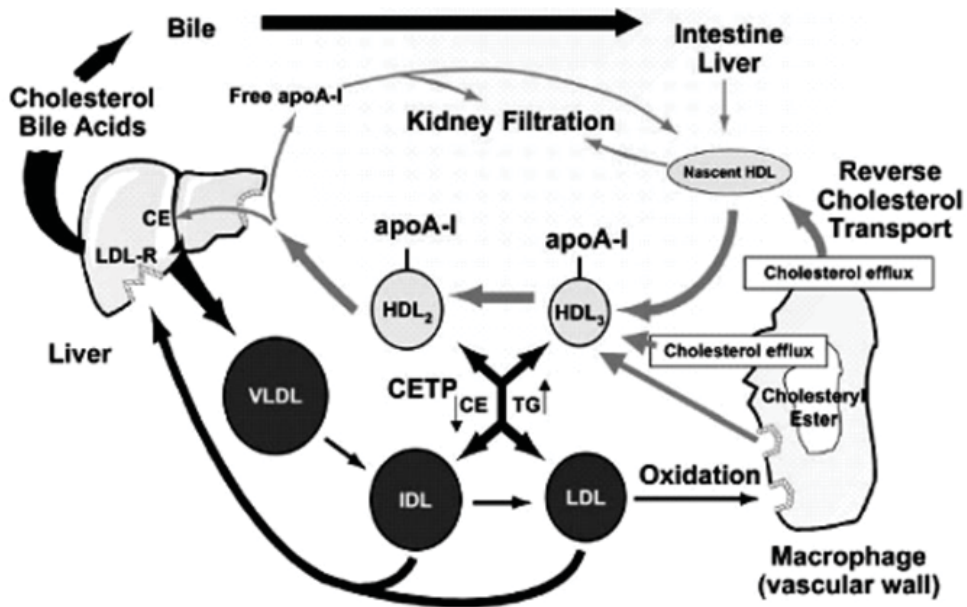
Dislipidemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar kolesterol dan/atau trigliserida dalam plasma, atau rendahnya kadar kolesterol HDL (*High-Density Lipoprotein Cholesterol*, HDL-C), yang berperan pada terjadinya

aterosklerosis.<sup>3</sup> Gangguan metabolisme lipid menyebabkan perubahan fungsi dan/atau kadar lipoprotein plasma. Gangguan metabolisme lipid ini, secara tunggal dan melalui interaksi dengan faktor risiko kardiovaskular lainnya, mempengaruhi terbentuknya aterosklerosis. Peningkatan kadar kolesterol total dan LDL (*Low-Density Lipoprotein*) mendapat banyak perhatian terutama karena dapat dimodifikasi dengan perubahan gaya hidup dan obat.<sup>4</sup>

### 3.2 PATOFISIOLOGI DISLIPIDEMIA

HDL *nascent* (cikal bakal HDL) diproduksi di hepar dan intestin dengan komponen utama apolipoprotein A-1 (apoA-1), dan ukurannya meningkat saat mendapat kolesterol. Pada proses transport, kolesterol apoA-1 berikatan dengan reseptor spesifik pada permukaan sel makrofag di dinding arteri dan akibatnya terjadi pengeluaran (efluksi) kolesterol dan fosfolipid dari sel tersebut. HDL *nascent* mengalami modifikasi progresif (sebagai HDL 2 dan HDL 3) dapat lebih lanjut menyebabkan efluksi kolesterol dari makrofag melalui ikatan dengan reseptor spesifik. Kolesterol dalam bentuk kolesterol ester diambil dari HDL di hepar melalui reseptor spesifik. Kolesterol kemudian dieksresi via empedu.<sup>5</sup>

Pada jalur lain, *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) memperantarai perpindahan *cholesteryl ester* (CE) dari HDL ke VLDL, IDL dan LDL. VLDL diproduksi di hepar dan kaya trigliserida yang ditransportasikan ke jaringan perifer. Trigliserida diambil dari VLDL oleh lipase lipoprotein menjadi IDL yang dapat direabsorpsi ke hepar melalui reseptor LDL atau selanjutnya dimetabolisme oleh lipase lipoprotein menjadi LDL. Trigliserida dari VLDL dan IDL dapat ditransfer ke HDL via CETP. LDL dapat direabsorpsi dengan perantaraan reseptor LDL di hepar dan dapat juga dimodifikasi oleh *oxidative stress* (SO). Selanjutnya LDL yang telah teroksidasi menginfiltrasi dinding vaskular dan diambil oleh reseptor *scavenger* di makrofag, membentuk *lipid-laden foam cell* dan akhirnya terbentuk plak aterosklerotik (lihat Gambar 3.1).<sup>5</sup>



Gambar 3.1. Metabolisme Lipoprotein yang Diproduksi secara Endogen<sup>5</sup>

### 3.3 DIAGNOSIS DISLIPIDEMIA

Pemeriksaan penyaring untuk dislipidemia meliputi anamnesis dan pemeriksaan fisik digabung dengan pengukuran laboratorium. Beberapa pemeriksaan fisik yang dapat mengindikasikan adanya dislipidemia yaitu: adanya arkus kornea pada kelompok ras kulit putih (kaukasian) berusia <35 tahun merupakan manifestasi genetik dislipidemia, namun hal ini tidak berlaku pada kaukasian dan keturunan Afrika-Amerika bila berusia >45 tahun. Adanya *xanthoma* di tendon Achilles spesifik menunjukkan adanya hiperkolesterolemia pada keluarga. Lipemia retinalis atau *eruptive xanthoma* merupakan petanda bermakna adanya hipertrigliseridemia. Namun, diagnosis dislipidemia ditegakkan dengan pemeriksaan profil lipid puasa dengan menentukan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserida; sedangkan kadar lipoprotein a tidak rutin digunakan.<sup>5</sup> *European Society of Cardiology* (ESC) merekomendasikan pemeriksaan penyaring pada pria berusia  $\geq 40$  tahun, wanita berusia  $\geq 50$  tahun atau pasca menopause, terutama bila disertai adanya faktor risiko lain, juga pada semua

subyek dengan diagnosis aterosklerosis atau diabetes mellitus tipe 2 tanpa memandang umur, atau individu dengan riwayat keluarga adanya penyakit kardiovaskular prematur (yaitu: menderita penyakit kardiovaskuler pada pria berusia <55 tahun dan wanita <65 tahun). Pemeriksaan penyaring juga direkomendasikan pada penderita hipertensi arterial, obesitas sentral, penyakit autoimun kronik (seperti lupus eritematosus sistemik, reumatoid artritis dan psoriasis), serta penderita gagal ginjal kronik.<sup>4</sup>

ATP (*Adult Treatment Panel*) III telah memberikan kriteria identifikasi subyek dengan dislipidemia. Klasifikasinya dapat dilihat di Tabel 3.1. Faktor-faktor risiko mayor yang dapat memodifikasi target LDL pada tabel tersebut antara lain: merokok, tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg atau menggunakan obat anti hipertensi, kadar HDL <40 mg/dL, riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner prematur, serta usia (pria  $\geq 45$  tahun dan wanita  $\geq 55$  tahun).<sup>6</sup>

**Tabel 3.1.** Klasifikasi Kriteria Profil Lipid Menurut ATP III<sup>6</sup>

Klasifikasi	Interpretasi
<i>Total Cholesterol (TC)</i> <200 mg/dl 200-239 mg/dl >240 mg/dl	Optimal Agak tinggi Tinggi
<i>Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)</i> <100 mg/dl 100-129 mg/dl 130-159 mg/dl 160-189 mg/dl >190 mg/dl	Optimal Mendekati optimal Agak tinggi Tinggi Sangat tinggi
<i>High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C)</i> <40 mg/dl >40 mg/dl	Rendah Tinggi
<i>Triglycerides (TG)</i> <150 mg/dl 150-199 mg/dl 200-499 mg/dl $\geq 500$ mg/dl	Normal Agak tinggi Tinggi Sangat tinggi

### 3.4 ETIOLOGI DISLIPIDEMIA

Dislipidemia dapat disebabkan oleh faktor genetik saja, bisa karena penyakit lain seperti diabetes atau akibat pemakaian obat tertentu, atau kombinasi kedua-nya.<sup>4,5</sup> Ada beberapa penyebab dislipidemia genetik yaitu:

1. Hiperkolesterolemia familia

Disebabkan oleh abnormalitas genetik jumlah atau fungsi reseptor LDL yang mengakibatkan kadar kolesterol LDL di atas 95<sup>th</sup> persentil untuk usia dan jenis kelamin. Pada pemeriksaan fisik sering didapatkan *xanthelasma*, arkus kornea, dan *xanthoma* di tendon ekstensor. Gen ini ditransmisikan sebagai faktor ko-dominan autosomal. Pada tipe homozigot yang jarang (1:1.000.000), abnormalitas disebabkan adanya mutasi 2 reseptor LDL yang mencegah ambilan lipoprotein yang mengandung baik apo B-100 atau apo E dari sirkulasi. Penelitian genetik mendemonstrasikan adanya lebih dari 600 mutasi gen reseptor LDL; sedangkan frekuensi bentuk heterozigot sekitar 1:500, walaupun sekitar 10% kejadian infark miokard prematur ditandai oleh variasi genetik tipe heterozigot ini. Kadar kolesterol LDL berkisar 200–400 mg/dL. Pada umumnya trigliserida normal meskipun kadang dapat juga meningkat, terutama pada individu yang obesitas. Bentuk homozigot refrakter terhadap diet maupun terapi medis. Terapi aferesis LDL dan transplantasi hepar telah dilakukan tetapi terbatas di sentra-sentra khusus. Bentuk heterozigot memerlukan terapi agresif dimana sering dibutuhkan kombinasi obat. Baru-baru ini ditemukan adanya mutasi peningkatan fungsi pada gen *proprotein convertase subtilisin/kexin* tipe 9 (PCSK9) yang meng-inaktivasi reseptor LDL yang menyebabkan kadar lipid yang menyerupai hiperkolesterolemia familial. Sebaliknya, mutasi hilangnya fungsi gen PCSK9 berhubungan dengan kadar kolesterol LDL yang rendah sepanjang hidup.<sup>4,5</sup>

2. Efektif apoB-100 familial

Merupakan kelainan genetik dengan karakteristik mutasi pada gen apoB-100. Jumlah dan fungsi reseptor LDL normal, tetapi interaksi ligan-reseptor terganggu disebabkan gagalnya pengenalan tempat ikatan abnormal apoB-100 pada partikel LDL. Hasilnya adalah peningkatan kadar kolesterol LDL serupa hiperkolesterolemia familial heterozigot. Frekuensi gen ini sekitar 1:500, mutasinya terjadi pada posisi 3500



(A ke G) apoB-100. Partikel lipoprotein dengan apoB-100 defektif ini mempunyai waktu paruh di plasma yang memanjang karena gangguan klirens. Akhirnya terjadi aterosklerosis prematur sehingga kelainan ini memerlukan terapi agresif, biasanya dengan statin dan atau asam nikotinat.<sup>5</sup>

### 3. Hiperkolesterolemia poligenik

Kelainan memiliki dasar metabolik yang kompleks dan terkait dengan gen polimorfisme multipel yang berinteraksi dengan faktor lingkungan, indeks massa tubuh, diabetes mellitus dan tingkat aktivitas fisik. Prevalensinya 5-10% dari populasi umum dan berhubungan dengan kadar kolesterol LDL >190 mg/dL. Kunci utama adalah modifikasi gaya hidup, dan jika diet dan terapi olahraga gagal menormalkan, maka diperlukan terapi farmakologik.<sup>5</sup>

### 4. Hiperlipidemia kombinasi familial

Kelainan ini umum terjadi disebabkan abnormalitas transmisi lipid. Diagnosis memerlukan riwayat keluarga yang detil, termasuk fenotipe lipid, sehingga sulit ditegakkan. Frekuensinya sekitar 2% dari populasi umum tetapi bertanggung jawab pada 20% infark miokard prematur. Penulis lain mengatakan prevalensinya tinggi (1:100) dan penting dalam menyebabkan penyakit jantung koroner prematur.<sup>4</sup> Abnormalitas lipid disebabkan oleh interaksi antara produksi apoB-100 hepar yang berlebihan dengan perubahan katabolisme lipoprotein kaya trigliserida. Karakteristiknya kadar kolesterol LDL melebihi 90<sup>th</sup> persentil dan/atau peningkatannya serupa dengan trigliserida di sirkulasi.<sup>5</sup> Di dalam keluarga kelainan lipidnya bervariasi sehingga diagnosis sering terlewatkan. Adanya kombinasi apoB >120 mg/dL dan trigliserida >133 mg/dL dengan riwayat keluarga menderita penyakit kardiovaskular prematur dapat digunakan untuk mengidentifikasi subyek penderita hiperlipidemia kombinasi familial.<sup>4</sup>

### 5. Hipertrigliseridemia familial

Merupakan gangguan genetik dengan karakteristik peningkatan moderat kolesterol VLDL (*Very Low-Density Lipoprotein*) di sirkulasi. Kadar trigliserida umumnya antara 200-500mg/dL sedangkan kadar kolesterol LDL dan HDL tereduksi. Abnormalitas metabolik primer

disebabkan produksi berlebihan VLDL oleh hepar. Fenotipe lipid dan derajat hipertriglisieridemia bervariasi dan mungkin dipengaruhi oleh diet, indeks massa tubuh, asupan alkohol dan aktivitas fisik. Frekuensi gen ini sekitar 1-2% dari populasi umum.<sup>5</sup>

#### 6. Disbetalipoproteinemia familial

Merupakan defek genetik autosomal resesif dengan karakteristik menetapnya lipoprotein kaya triglisierida yang termetabolisasi parsial di sirkulasi. Hal ini berhubungan dengan peningkatan prevalensi aterosklerosis. Abnormalitas fisik yaitu *xanthoma palmar* dan *xanthoma tuberoeruptif*. Fenotipe lipidnya adalah peningkatan yang ekuivalen kadar kolesterol dan triglisierida sebagai tambahan pada rendahnya kadar kolesterol HDL. Penegakan diagnosis memerlukan elektroforesis lipoprotein dan pemetaan gen apoE. Populasi dengan gen ini memiliki prevalensi tinggi genotipe apoE2/E2. Tingginya partikel sisa di sirkulasi merupakan manifestasi gangguan pengenalan apoE2/E2 oleh reseptor LDL normal. Frekuensi gen ini hampir 1% dari populasi umum tetapi memerlukan kondisi tertentu (misal peningkatan indeks massa tubuh atau diet lemak jenuh) untuk terekspresinya gangguan lipid. Tes penyaring dengan pengukuran rasio apoB (g/L):kolesterol total (mmol/L) yang <0,15. Terapi diet mungkin menormalkan kadar lipid. Kegagalan diet memerlukan statin, asam nikotinat, atau fibrat.<sup>4,5</sup>

#### 7. Hipoalfalipoproteinemia

Reduksi genetik kadar kolesterol HDL disebabkan penurunan sintesis apoA-1 di hepar dan ileum. Frekuensi gen ini sekitar 5% dari populasi umum. *Turkish Heart Study* menemukan kadar kolesterol HDL yang sangat rendah di seluruh populasi Turki dan juga populasi Turki yang tinggal di Jerman. Kolesterol HDL mungkin berkurang oleh sejumlah etiologi selain genetik, seperti: merokok, diabetes tipe 2, dan hipertriglisieridemia. Pada hipoalfalipo-proteinemia, penurunan kolesterol HDL berdiri sendiri dan tidak berhubungan dengan kelainan lipid yang lain. Penderita dianjurkan untuk berolahraga, menurunkan berat badan, dan berhenti merokok. Terapi farmakologik relatif tidak efektif untuk kelainan ini, walaupun asam nikotinat merupakan obat yang paling efektif.<sup>5</sup>

#### 8. Defisiensi lipoprotein lipase familial

Terjadi gangguan katabolisme kilomikron dan VLDL yang mengakibatkan kilomikronemia dan kadar trigliserida >1330 mg/dL. Kelainan ini disebabkan oleh mutasi enzim lipoprotein lipase. Defisiensi apoC2 atau mutasi gen apoCIII dan apoA-5 juga dapat menyebabkan hipertrigliseridemia berat.<sup>4</sup>

Dislipidemia juga dapat disebabkan oleh faktor lainnya, antara lain: hipotiroid, sindroma nefrotik, terapi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), penyakit hepar obstruktif, diabetes, dan pemakaian obat. Beberapa kondisi lain yang perlu diperhatikan sebagai penyebab sekunder dislipidemia yaitu kehamilan, obesitas, anoreksia nervosa, akromegali, hiperurisemia, gagal ginjal kronik, lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid dan pankreatitis.<sup>4,7</sup> Faktor-faktor tersebut merupakan penyebab sekunder dislipidemia. Detail penjelasan faktor tersebut dapat dilihat pada bagian dibawah ini.

##### 1. Hipotiroid

Miksedema dan hipotiroid berhubungan dengan peningkatan kadar kolesterol LDL. Hormon tiroid meningkatkan aktivitas reseptor LDL sehingga terjadi peningkatan ambilan lipoprotein yang mengandung apoB atau apoE dari sirkulasi.<sup>5,7</sup>

##### 2. Sindroma nefrotik

Keadaan hipoalbuminemia pada sindroma nefrotik menyebabkan produksi berlebihan lipoprotein kaya trigliserida di hepar dan meningkatkan konversi LDL. Dislipidemia terkait sindroma nefrotik berkorelasi dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner.<sup>5,7</sup>

##### 3. Terapi HIV

Obat-obat penghambat protease mungkin berhubungan dengan abnormalitas lipid seperti lipodistrofi, peningkatan lemak visceral, resistensi insulin dan diabetes. Triad lipid (tinggi trigliserida, rendah kolesterol HDL, dan small dense LDL) sering terjadi pada keadaan tersebut dan dikelola dengan terapi farmakologik.<sup>4,5,7</sup>

##### 4. Penyakit hepar obstruktif

Kelainan obstruksi saluran empedu berhubungan dengan dislipidemia dan seringkali sulit diatasi dengan terapi farmakologi. Keadaan ini

Apabila target kadar lemak dalam darah yang dikehendaki masih belum tercapai setelah pasien mengkonsumsi obat dislipidemia pilihan pertama selama 8-12 minggu, maka peningkatan dosis obat perlu dilakukan atau kombinasi obat perlu diberikan (Tabel 3.4).<sup>8-10</sup> Pemeriksaan kadar kolesterol LDL dapat dilakukan setelah pasien menggunakan obat dislipidemia selama 8 minggu. Apabila target kadar lemak dalam darah telah tercapai, maka pemeriksaan kolesterol LDL dapat dilakukan setiap 4-6 bulan.<sup>8,10</sup> Uji fungsi hepar perlu dilakukan sebelum dan sesudah pasien mengkonsumsi statin/fibrat selama 1-3 bulan. Penggunaan statin/fibrat perlu dihentikan apabila kadar transaminase dalam darah [*aspartat aminotransferase* (AST) dan *alanin aminotransferase* (ALT)] meningkat sebesar 3 kali lipat di atas nilai normal.<sup>8,10,13,14</sup>

**Tabel 3.4.** Golongan Obat Pilihan Pertama dan Kombinasi Obat untuk Mengatasi Dislipidemia<sup>8-10</sup>

Kadar lemak dalam darah	Golongan obat dislipidemia pilihan pertama	Golongan obat dislipidemia yang perlu ditambahkan
LDL-C >130 mg/dl dan/ atau TG: 150-200 mg/dl	Statin	Resin/ <i>Cholesterol Absorption Inhibitors</i> / Fibrat/ Asam Nikotinat
LDL-C ≥130 mg/dl dan/ atau TG: 200-500 mg/dl	Statin	Fibrat/ Asam Nikotinat
HDL-C <40 mg/dl dan/ atau TG: 200-500 mg/dl	Statin	Fibrat/ Asam Nikotinat
TG >500 mg/dl	Fibrat	Asam Nikotinat/Statin

Keterangan: LDL-C: *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*; HDL-C: *High-Density Lipoprotein Cholesterol*; TG: *Triglycerides*

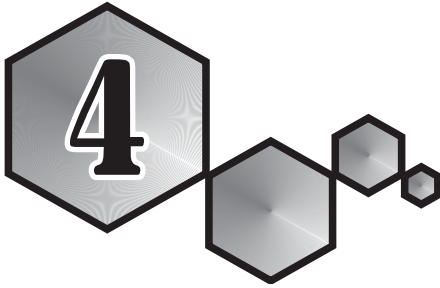
## DAFTAR PUSTAKA

1. Smith DG. Epidemiology of Dyslipidemia and Economic Burden on the Healthcare System. *Am J Manag Care* 2007;13:S68-71
2. Hatma RD. Lipid Profiles Among Diverse Ethnic Groups in Indonesia. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2011;43(1)
3. Goldberg AC. Dslipidemia (hyperlipidemia) [Internet]. 2008 Sep [cited 2012 May 13]. Available from: <http://www.merckmanuals.com/>

- professional/endocrine and metabolic disorders/ lipid disorders/ dyslipidemia.html
4. Reiner Z, Catapano AL, De backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur H Journal* 2011; 32:1769-818
  5. Gotto AM, Farmer JA. Dyslipidemia (including pathophysiology of lipids). In Ferdinand KC, editor. *Educational review manual in cardiovascular disease*. 1<sup>st</sup> ed. Castle Connolly Graduate Medical Publishing Ltd.; 2009, p. 511-27
  6. 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) final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-421
  7. Institute for Clinical System Improvement. Health care guideline: lipid management in adults [internet]. 2011 Oct [cited 2012 May 13]. Available from: [http://www.icsi.org/lipid management 3/ lipid management in adults 4.html](http://www.icsi.org/lipid%20management%203/lipid%20management%20in%20adults%204.html)
  8. National Institutes of Health. 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) Final Report. [Internet]. 2002 [cited 2012 May 1]. Available [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3\\_rpt.html](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.html).
  9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease [Internet]. 2010 [cited 2012 May 6]. Available from: <http://www.nice.org.uk>
  10. Ministry of Health, National Heart Association of Malaysia, and Academy of Medicine of Malaysia. Management of dyslipidaemia. 2011 June [cited 2012 May 6]. Available from: <http://www.acadmed.org.my>.
  11. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412-23

12. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*; 2010;31:2844-53.
13. DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
14. Koda-Kimbel MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, Alldredge BK, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008.

-oo0oo-



# **SINDROMA KORONER AKUT TANPA ELEVASI SEGMENT ST**

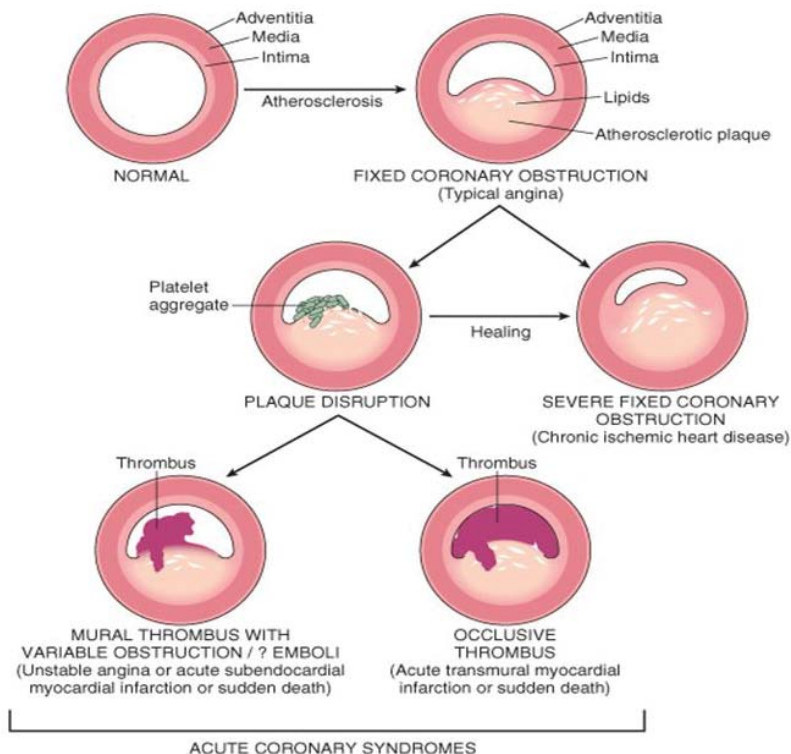
*Irwan Gondosudijanto dan Sylvi Irawati*

Penyakit jantung koroner merupakan manifestasi proses aterosklerosis, proses peradangan yang ditandai adanya pembentukan plak ateromatous yang kaya lemak di dalam dinding arteri.<sup>1</sup> Tanpa deteksi dan pengobatan yang tepat, plak di dalam koroner akan berkembang dan menimbulkan manifestasi klinis angina stabil, angina tak stabil, infark miokard, komplikasi kardiovaskular dan kematian. Penyakit jantung koroner tetap menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia yang mana kondisi ini diduga akibat pengobatan yang belum optimal.<sup>2</sup> Sindroma koroner akut (*acute coronary syndrome, ACS*) adalah sindroma klinik yang terdiri dari angina tak stabil (*unstable angina, UA*), infark miokard tanpa elevasi segmen ST (*Non ST segment elevation/ NSTEMI*) dan infark miokard dengan elevasi segmen ST (*ST segment elevation/STEMI*). Dalam banyak kasus penyebab utama sindroma koroner akut adalah proses aterosklerosis.<sup>3</sup> Di bawah akan dibahas penanganan terkini sindroma koroner akut ditinjau dari aspek farmakologis

## **4.1 PATOFISIOLOGI SINDROMA KORONER AKUT TANPA ELEVASI SEGMENT ST**

Aterosklerosis adalah suatu proses pembentukan plak yang terus berlangsung di dalam dinding pembuluh darah arteri (terutama ukuran sedang dan besar). Proses ini terjadi sepanjang waktu dan sering tanpa menimbulkan gejala. Proses aterosklerosis ini dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko ko-

roner yang meliputi hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes dan merokok.<sup>4</sup> Semua bentuk sindroma koroner akut ditandai oleh ketidakseimbangan antara pasokan dan kebutuhan oksigen miokard dan adanya beberapa faktor yang memberikan peranan dalam ketidakseimbangan ini. Penyebab paling sering penurunan perfusi miokard adalah penyempitan pembuluh darah koroner akibat pembentukan trombus yang tidak oklusif sebagai respon terhadap pecahnya plak aterosklerosis pada dinding pembuluh darah. Pecahnya plak aterosklerosis mencetuskan adesi platelet dalam sirkulasi, diikuti aktivasi dan agregasi platelet. Agregasi platelet menyebabkan pembentukan trombus yang menimbulkan oklusi parsial dan secara klinik dikenal sebagai angina tak stabil dan bila menetap dalam waktu lama menimbulkan infark miokard akut tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI). Trombus yang menyebabkan oklusi total akan memberikan manifestasi sebagai infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (STEMI).



**Gambar 4.1.** Proses Trombosis di Pembuluh Darah



Trombus yang menyumbat pembuluh darah koroner/mikrovaskular, baik parsial maupun total akan mengakibatkan kematian sel miokard. Luasnya kerusakan sel miokard dapat ditentukan dengan meningkatnya marker jantung seperti *creatin kinase-MB* (CK-MB) atau troponin. Penelitian menunjukkan adanya 2 tipe trombus yang dibentuk yaitu: trombus yang kaya platelet (*white clot*) dan trombus yang kaya fibrin (*red clot*).<sup>3</sup> Trombus yang kaya platelet terutama dibentuk di daerah yang *shear stress*nya tinggi dan biasanya hanya menyumbat secara parsial, sedangkan trombus yang kaya fibrin seringkali menimbulkan oklusi total akibat aktivasi jalur koagulasi dan terperangkapnya eritrosit di dalam jaringan fibrin (seringkali *superimpose* dengan *white clot*).<sup>5,6</sup>

## 4.2 ASPEK FARMAKOLOGIS UA DAN NSTEMI

Penatalaksanaan optimal dari UA/NSTEMI bertujuan menghilangkan iskemia dan mencegah berulangnya iskemia yang lebih jelek. Hal ini dapat dicapai dengan pemberian terapi anti iskemia, antiplatelet dan antitrombin. Stratifikasi risiko akan membantu menetapkan pasien untuk tindakan konservatif atau invasif dini.<sup>5,6</sup>

### Terapi anti iskemia

#### 1. Golongan nitrat (nitrogliserin)

Nitrogliserin mempunyai efek vasodilatasi koroner dan perifer yang mengakibatkan penurunan kebutuhan oksigen miokard dan meningkatkan penghantaran oksigen ke miokard. Untuk menghilangkan nyeri yang dihubungkan dengan iskemia dapat diberikan nitrogliserin di bawah lidah atau melalui *spray* di pipi setiap 5 menit sampai 3 dosis. Pemberian nitrogliserin intravena (IV) bermanfaat pada pasien yang tidak berespon terhadap pemberian sublingual (SL). Nitrogliserin (IV) dimulai pada dosis 10 g/menit dan ditingkatkan dengan 10 mg setiap 2-5 menit sampai menghilangnya keluhan angina atau terdapat respon tekanan darah menurun. Tekanan darah sistolik sebaiknya tidak diturunkan <110 mmHg pada pasien yang sebelumnya normotensi atau penurunan tidak lebih dari 25% di bawah tekanan darah yang biasanya. Nitrogliserin harus dihindari pada pasien dengan tekanan sistolik <90 mmHg atau penurunan 30 mmHg dibawah tekanan darah basal atau bradikardia atau takikardia. Sesudah kondisi stabil pemberian IV harus

diubah ke pemberian peroral dalam waktu 48 jam. Pemberian nitrat ini tergolong kelas I dengan *level of evidence C*.<sup>5</sup>

## 2. Golongan penyekat $\beta$

Obat penyekat bekerja secara kompetitif dengan menghambat efek katekolamin pada reseptor sel membran. Penyekat dianjurkan dimulai secara oral dalam 24 jam pertama bila tidak ada kontraindikasi (gagal jantung). Penggunaan secara IV harus sangat hati-hati dengan indikasi spesifik dan hindari adanya gagal jantung, hipotensi, dan hemodinamik tak stabil. Penggunaan penyekat secara oral sebagai pencegahan sekunder sebelum ke luar rumah sakit dianjurkan pada pasien dengan gagal jantung atau disfungsi sistolik yang terkompensasi. Penggunaan penyekat ini tergolong kelas I dengan *level of evidence B*.<sup>5,7</sup>

## 3. Golongan penyekat kanal kalsium

Penyekat kanal kalsium bekerja secara langsung sebagai vasodilator koroner. Efek yang bermanfaat disebabkan karena penurunan kebutuhan oksigen miokard dan memperbaiki aliran darah ke miokard. Tidak semua penyekat kanal kalsium bekerja dengan cara yang sama dan harus diperhatikan dalam menentukan jenis yang dipilih. Penyekat kanal kalsium dapat digunakan untuk mengontrol keluhan yang berhubungan dengan iskemia pada pasien yang tidak berespon atau tidak toleransi terhadap nitrat dan penyekat (kelas I dengan tingkat bukti B). Dua penyekat kanal kalsium yang dipilih berdasarkan data ilmiah adalah diltiazem dan verapamil oleh karena efeknya dalam menurunkan denyut jantung dan tidak digunakan pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri yang berat dan edema paru. Penggunaan golongan penyekat kanal kalsium dihidropiridin yang bekerja cepat harus dihindari oleh karena menimbulkan refleks takikardia dan meningkatkan kebutuhan oksigen miokard sehingga memperburuk iskemia. Golongan penyekat kanal kalsium dihidropiridin yang bekerja panjang (amlodipin dan felodipin) mempunyai risiko dan manfaat yang relatif dibandingkan golongan yang lain dan tidak secara spesifik dipastikan penggunaannya pada sindroma koroner akut.<sup>5-7</sup>

## 4. Morfin

Morfin bekerja terutama sebagai venodilator, dilatasi arteriolar ringan dan sedikit menurunkan denyut jantung sehingga menurunkan kebutuhan

oksigen miokard. Penggunaannya terutama untuk efek analgesiknya. Morfin sulfat diberikan pada pasien dengan keluhan yang menetap meskipun sudah diberikan golongan nitrat atau berulangunya nyeri meskipun dengan terapi iskemia yang adekuat (kelas IIa dengan tingkat bukti B/ turun dari kelas I). Diperlukan monitoring yang ketat selama pemberian morfin oleh karena efek samping hipotensi, mual, dan depresi pernapasan.<sup>5,6,8</sup>

### Terapi antiplatelet

Tujuan pengobatan dengan antiplatelet adalah untuk menurunkan pembentukan platelet dan agregasinya yang merupakan bagian integral dari pembentukan trombus setelah terjadinya disrupsi plak.

#### 1. Aspirin

Aspirin bekerja menghambat *acetyl cyclooxygenase* (COX-1) dalam platelet secara menetap sehingga mencegah pembentukan *thromboxane A2* dan menurunkan agregasi platelet. Sejumlah penelitian menunjukkan efek yang bermanfaat dari aspirin pada pasien sindroma koroner akut. Hasil dari 12 penelitian yang tergabung dalam *Antithrombotic Trialist Collaboration* menunjukkan angka kejadian infark miokard, stroke, atau kematian dari penyebab kardiovaskular menurun sebesar 46% pada pasien yang diobati antiplatelet (aspirin) dibandingkan plasebo.<sup>9</sup> Dianjurkan pemberian aspirin dimulai sesegera mungkin pada pasien dengan diagnosis atau dugaan sindroma koroner akut, kecuali terdapat kontraindikasi dan diteruskan dalam waktu yang tidak terbatas (kelas I, tingkat bukti A). Dosis permulaan 160-325 mg/hari/oral dan diteruskan 75-162 mg/hari/oral.<sup>6,9</sup> Meskipun aman, aspirin dihubungkan dengan meningkatnya perdarahan intrakranial dan gastrointestinal. Data penelitian dari CURE (*the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*) dan BRAVO menunjukkan angka perdarahan yang kecil pada dosis aspirin yang rendah (75-100 mg) dibandingkan dosis 200-325 mg.<sup>9</sup>

#### 2. Tiklodipin

Tiklodipin dan klopidogrel adalah golongan *thienopyridine* yang bekerja sebagai penyekat reseptor (P2Y<sub>12</sub>) adenosine difosfat (ADP) yang menetap pada platelet sehingga mengakibatkan hambatan aktivasi

platelet dan menurunnya agregasi platelet dan viskositas darah.<sup>6,9</sup> Tiklopidin sudah digunakan secara sukses untuk pencegahan sekunder terjadinya stroke, infark miokard, dan pencegahan oklusi *stent/graft*, akan tetapi oleh karena efek sampingnya yang besar (neutropenia dan purpura trombositopenia trombotik), penggunaannya menjadi terbatas. Saat ini tiklopidin digunakan untuk pencegahan stroke/TIA (*transient ischemic attack*) pada pasien dengan intoleransi/ resistensi terhadap aspirin dan digunakan bersama-sama aspirin sampai 30 hari pada pasien dengan pemasangan *stenting* tanpa obat (*non drug eluting stent*).<sup>10,11</sup>

### 3. Klopido-rel

Klopido-rel merupakan *prodrug* yang tidak aktif dan memerlukan oksidasi oleh sitokrom P450 dan isoenzim 2C19 di dalam hepar dan atau usus. Permulaan kerja obat dalam 1 jam setelah pemberian oral dosis tunggal, tetapi efek penghambatan menetap memerlukan waktu antara 3-7 hari. Pemberian dosis muatan 300 mg/oral memberikan efek penghambatan maksimal dalam 24-48 jam, sedangkan pemberian dosis muatan 600 mg mencapai efek penghambatan maksimal setelah 2 jam.<sup>11</sup> Efek penghambatan klopido-rel bersifat menetap, oleh karena itu diperlukan waktu 5 hari untuk pembentukan 50% platelet baru. Klopido-rel diberikan pada pasien UA/ NSTEMI yang tidak toleransi terhadap aspirin, sedangkan pasien dengan riwayat perdarahan gastrointestinal oleh karena aspirin, harus diberikan penghambat pompa proton untuk mengurangi berulangnya perdarahan. Pemberian klopido-rel bersama aspirin pada pasien dengan UA/NSTEMI memberikan manfaat penurunan angka kejadian kematian, infark miokard non fatal, dan stroke sebesar 20% dibandingkan pemberian aspirin sendiri (*CURE trial*).<sup>5,9,11</sup> Pemberian klopido-rel sebelum dilakukan *percutaneous coronary intervention* (PCI) memberikan penurunan angka kejadian kematian kardiovaskular, infark miokard atau stroke sebesar 30% (*PCI-CURE trial*). Dengan demikian, klopido-rel bersama aspirin diberikan pada semua pasien dengan sindroma koroner akut baik yang akan dilakukan intervensi dini maupun yang dilakukan perawatan secara konservatif dan minimum diberikan selama 1 bulan (idealnya 1 tahun) (kelas I, tingkat bukti B). Efek samping neutropenia lebih jarang dibandingkan tiklopidin, sedangkan perdarahan besar meningkat tanpa meningkatkan perdarahan intrakranial.<sup>6,11</sup>

#### 4. Prasugrel

Prasugrel merupakan golongan baru *thienopyridine (prodrug)* generasi ke-3 yang permulaan kerjanya lebih cepat dan penghambatan plateletnya lebih kuat dibandingkan klopido­grel oleh karena kurangnya ketergantungan prasugrel terhadap sitokrom P450.<sup>12</sup> Pada penelitian TRITON-TIMI 38 (*TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel- Thrombolysis In Myocardial Infarction*) dengan dosis muatan 60 mg dan dosis pemeliharaan 10 mg, menunjukkan penurunan angka kejadian kematian karena kardiovaskular, infark miokard non fatal, stroke non fatal sebesar 19% pada penggunaan prasugrel dibandingkan dengan klopido­grel pada pasien sindroma koroner akut yang dilakukan tindakan PCI. Angka kejadian perdarahan besar meningkat (2,4%) pada prasugrel dibandingkan klopido­grel (1,8%).<sup>9</sup>

#### 5. Penyekat glikoprotein (GP) Iib/IIIa

Penyekat reseptor GP Iib/IIIa bekerja menutupi reseptor platelet GP Iib/IIIa sehingga mencegah ikatan dengan fibrinogen yang berakibat agregasi platelet pada jalur akhir dari aktivasi platelet dapat dicegah.<sup>11</sup> Ada 3 penyekat reseptor GP Iib/IIIa yang sering digunakan yaitu: abciximab, tirofiban, dan eptifibatide. Penyekat reseptor ini terutama digunakan pada pasien yang akan dilakukan strategi invasif dini. Manfaat terutama didapatkan pada pasien dengan risiko tinggi, troponin positif, TIMI *risk score*  $\geq 4$  atau nyeri iskemia yang terus berlangsung (kelas I, tingkat bukti B).<sup>5</sup> Untuk pasien dengan pilihan terapi konservatif, pemberian penyekat reseptor GP Iib/IIIa (tirofiban atau eptifibatide) bersama dengan antikoagulan dan antiplatelet oral pada pasien dengan risiko tinggi masih dapat dipertimbangkan (an­juran kelas Iib). Abciximab tidak diberikan pada pasien yang tidak direncanakan dilakukan PCI (kelas III, tingkat buktiA). Dosis pemeliharaan infus tirofiban harus diturunkan setengahnya pada pasien dengan klirens kreatinin  $< 50$  mL/menit dan infus dengan dosis setengahnya pada pemberian eptifibatide bila kreatinin 2-4 mg/dL. Sedangkan penggunaan antibodi monoklonal abciximab dapat digunakan tanpa mengubah dosis pada pasien insufisiensi ginjal atau pasien dengan hemodialisis.<sup>5,9</sup>

Beberapa rekomendasi penatalaksanaan jangka panjang yang terbukti bermanfaat bagi pasien setelah pulih dari serangan sindroma koroner akut antara lain: pengendalian faktor risiko dan pemberian obat-obat yang efikasinya sudah terbukti, yaitu: aspirin, penghambat reseptor P2Y<sub>12</sub>, penyekat  $\beta$  (beta bloker), statin, penghambat enzim pengubah angiotensin (*angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEIs) atau penghambat reseptor angiotensin (*angiotensin receptor blockers*, ARBs), dan penghambat aldosteron.<sup>5,12</sup> Target dan intervensi untuk mengendalikan faktor risiko diberikan di tabel 4.1; sedangkan keterangan dan bukti terkait pemberian obat-obat tersebut diberikan di tabel 4.2.

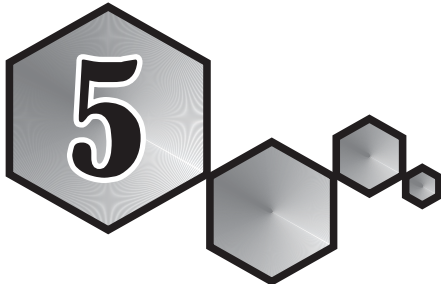
Kepatuhan pasien terhadap pengobatan jangka panjang menjadi isu yang penting untuk tercapainya tujuan terapi. Keterlibatan pasien dalam program-program pencegahan sekunder atau rehabilitasi jantung dapat meningkatkan kepatuhan pasien.<sup>12</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
2. World Health Organization. World Health Statistics 2008 [Internet]. 2008 [Cited 2013 Aug 8]. Available from: <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/>.
3. Pharmacological consideration in acute coronary syndrome (ACS): an expert debate. *Pharmacy and Therapeutics Supplement* 2007;32(3):3-20.
4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathophysiology of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 1992;326:242-50, 310-18.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J.Am.Coll Cardiol*. 2007;50:652-726.
6. Cannon CP. Pathophysiology of acute coronary syndrome. In: Cannon CP. Contemporary diagnosis and management of the acute coronary syndrome. 1st ed. Handbooks in health care; 2007. P. 5-25.

7. ESC guidelines desk reference. ESC committee for practice guidelines to improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. Compendium of Abridged ESC Guidelines 2008. Lippincott Williams&Wilkins; 2008.
8. Kusner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/ AHA guideline for management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/ SCAI guideline on percutaneous coronary intervention(updating the 2005 guideline and 2007 focused update). A report of the American College of Cardiology foundation/American Heart Association Task force on practice guideline. *Circulation*. 2009;120:2271-306.
9. Gelfand EV, and Cannon CP. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. In: Management of acute coronary syndrome. W. Editor: Gelfand EV. 1st edition. John Willey & Sons; 2009. p 37-78.
10. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
11. Fox KAA, White H, Opie JJS, Gersh BJ, and Opie LH. Antithrombotic agents: platelet inhibitors, anticoagulants, and fibrinolytics. In: Opie LH, editor. *Drugs for the heart*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2009. P. 293-340.
12. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
13. Menzin J, Wygan G, Hauch O, Jackel J, Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Research Opin*. 2008;24(2):461-8.





# **SINDROMA KORONER AKUT DENGAN ELEVASI SEGMENT ST**

*Irwan Gondosudijanto dan Bobby Presley*

**I**nfark miokard akut dengan elevasi segmen ST (*ST-elevation myocardial infarction*, STEMI) meliputi 30% penderita dengan sindroma koroner akut. Diantara penderita STEMI, lebih dari 90% kasus menunjukkan oklusi total koroner dengan trombus yang terlihat di dalamnya. Penanganan penderita STEMI bertujuan untuk menentukan secara cepat kelayakan penderita untuk mendapat terapi reperfusi primer, baik secara farmakologis (fibrinolisis) atau mekanikal (*Percutaneous Coronary Intervention*, PCI) dan memulai terapi yang dipilih secara tepat. Terapi anti iskemia dan antitrombotik juga memegang peranan dalam pengobatan penderita STEMI guna mencapai hasil yang optimal. Tujuan terapi reperfusi adalah mencapai patensi sedini mungkin, meningkatkan penyelamatan miokardium, memelihara fungsi ventrikel kiri, dan menurunkan mortalitas.<sup>1</sup>

## **5.1 TERAPI SINDROMA KORONER AKUT DENGAN ELEVASI SEGMENT ST**

### **Terapi fibrinolitik**

Obat golongan fibrinolitik bekerja dengan cara aktivasi plasminogen dan menghasilkan plasmin yang akan memecahkan fibrin sehingga menghasilkan pemecahan bekuan. Obat-obatan fibrinolitik yang sudah disetujui penggunaannya pada penderita STEMI adalah streptokinase dan golongan *tissue plasminogen activator* (t-PA) antara lain: tenecteplase



(TNKase), alteplase, dan reteplase.<sup>1-3</sup> Streptokinase adalah litik yang bukan spesifik fibrin dan tidak mempunyai aktivitas enzimatis intrinsik sehingga harus membentuk kompleks dengan plasminogen. Streptokinase (dan urokinase) menurunkan fibrinogen dalam sirkulasi sehingga menghasilkan keadaan lisis yang sistemik. Obat-obat fibrinolitik yang baru (reteplase, tenecteplase) merupakan spesifik fibrin dan menghasilkan plasmin terutama pada permukaan trombus yang ada. Obat ini menurunkan kadar fibrinogen lebih kecil daripada streptokinase sehingga menurunkan kecenderungan perdarahan yang luas. Pengobatan bersama-sama antikoagulan harus diberikan pada penderita dengan terapi fibrinolitik yang spesifik fibrin. Fibrinolitik streptokinase mempunyai harga yang lebih murah dibandingkan litik spesifik fibrin, akan tetapi dalam studi menunjukkan kurang efektif dibandingkan yang spesifik fibrin dalam mencapai reperfusi koroner dan memperbaiki lama hidup (*survival rate*).<sup>4</sup>

Studi TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) menunjukkan tPA lebih superior daripada streptokinase dalam reperfusi koroner dan lama hidup. Beberapa obat litik spesifik fibrin yang baru mempunyai waktu paruh yang panjang dan pemberiannya sebagai bolus tidak menimbulkan perbedaan *survival rate*, namun memberikan kenyamanan oleh karena pemberiannya yang lebih cepat. Dalam studi GUSTO III (*Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries III*), alteplase dan reteplase memberikan hasil serupa; sedangkan studi ASSENT 2 (*Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen 2*) menunjukkan angka mortalitas 30 hari serupa untuk tenecteplase dan alteplase serta dipertahankan selama 1 tahun evaluasi.<sup>3</sup>

Tenecteplase menunjukkan angka perdarahan besar (mayor) yang rendah dan pemberiannya yang hanya 1 kali sebagai bolus menyebabkan litik spesifik fibrin ini paling luas dipakai dibandingkan tPA lainnya. Kombinasi pengobatan fibrinolitik (dengan dosis yang diturunkan) dengan penyekat glikoprotein (GP) IIb/IIIa (abciximab) dilakukan pada studi GUSTO V (fibrinolitik yang digunakan adalah alteplase) dan ASSENT 3 (tenecteplase). Meta-analisis studi tersebut menunjukkan tidak ada penurunan mortalitas yang bermakna antara pemberian kombinasi fibrinolitik separuh dosis dan abciximab dibandingkan dengan fibrinolitik sendiri. Berdasarkan studi tersebut, pedoman ACC/AHA (*American College of Cardiology/*

American Heart Association) menyatakan kombinasi pengobatan fibrinolitik dan penyekat GP IIb/IIIa sebagai anjuran kelas IIB untuk pencegahan berulangnya infark pada penderita tertentu (usia <75 tahun, infark anterior dan risiko perdarahan rendah). Fibrinolisis tidak digunakan pada penderita usia lanjut (>75 tahun), terutama wanita, oleh karena risiko perdarahan yang meningkat.<sup>1-3</sup>

### Terapi antiiskemia

#### 1. Golongan nitrat

Nitrogliserin digunakan untuk pengobatan nyeri iskemia selama infark miokard akut. Pemberian terapi nitrogliserin kontraindikasi untuk penderita dengan infark ventrikel kanan, dimana itu akan mencetuskan hipotensi oleh karena menurunnya *preload* ventrikel.<sup>1,2</sup>

#### 2. Golongan penyekat kanal kalsium (Ca<sup>2+</sup>)

Penyekat kanal kalsium mempunyai peranan yang terbatas dalam pengobatan STEMI karena tidak menunjukkan perbaikan hasil selama infark miokard akut. Diltiazem dan verapamil jarang digunakan untuk menghilangkan iskemia yang sedang terjadi, kecuali bilamana penyekat  $\beta$  tidak efektif atau ada kontraindikasi. Obat tersebut tidak digunakan pada penderita dengan gagal jantung, disfungsi ventrikel kiri, dan blok atrioventrikular.<sup>3</sup>

#### 3. Golongan penyekat $\beta$

Studi terakhir menunjukkan kontroversi dalam penggunaan secara agresif penyekat  $\beta$  pada penderita dengan STEMI akut. Dalam penelitian COMMIT/ CCS 2 (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/ Second Chinese Cardiac Study 2*) menunjukkan bahwa metoprolol menurunkan risiko infark berulang dan terjadinya fibrilasi ventrikel tetapi tidak mempengaruhi secara bermakna mortalitas di rumah sakit. Pedoman ACC/ AHA 2009 menganjurkan penggunaan penyekat  $\beta$  secara IV hanya pada penderita dengan hipertensi tanpa adanya gagal jantung atau disfungsi ventrikel kiri.<sup>1-3</sup> Pengobatan penyekat  $\beta$  harus dimulai 24 jam pertama pada penderita STEMI yang tidak mempunyai tanda gagal jantung, peningkatan risiko syok kardiogenik, dan adanya kontraindikasi (*PR interval* >0,24 detik, blok derajat 2 atau 3, dan penderita asma aktif atau penyakit saluran napas yang reaktif).<sup>1,3,5</sup>

## Terapi antiplatelet dan antitrombin

### 1. Aspirin

Semua penderita dengan STEMI harus mendapat aspirin sesegera mungkin tanpa memperhatikan apakah penderita akan dilakukan reperfusi dengan fibrinolisis atau PCI primer. Meta-analisis 15 penelitian terakhir menunjukkan penurunan mortalitas 30% selama 1 bulan. Untuk penderita dengan alergi aspirin, harus diberikan clopidogrel dan dipertimbangkan dilakukan desensitasi aspirin.<sup>1-3</sup>

### 2. Clopidogrel

Manfaat clopidogrel dalam meningkatkan reperfusi farmakologi pada penderita STEMI didapat dari studi CLARITY-TIMI 28 (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy 28*) dan COMMIT/CCS-2. Studi ini menunjukkan tambah-an terapi clopidogrel bersama aspirin dan terapi fibrinolitik akan menurunkan mortalitas dan kejadian vaskular pada penderita STEMI. Dosis pembebanan clopidogrel 300 mg diikuti 75 mg/hari untuk penderita dengan usia <75 tahun, sedangkan untuk penderita dengan usia >75 tahun dosis dapat disesuaikan. Untuk penderita dengan strategi invasif, diberikan dosis pembebanan clopidogrel 300-600 mg sesegera mungkin sebelum atau saat PCI primer/non primer (ACC/AHA kelas I, tingkat bukti C).<sup>2</sup>

### 3. Prasugrel

Prasugrel kemungkinan memegang peranan penting dalam pengobatan penderita dengan STEMI. Studi TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*) yang membandingkan prasugrel dengan clopidogrel, menunjukkan prasugrel memberikan risiko rendah kematian akibat kardiovaskular, infark miokard yang tidak fatal, stroke yang tidak fatal, dan tidak meningkatkan perdarahan.<sup>6</sup> Untuk strategi PCI primer, prasugrel 60 mg harus diberikan sesegera mungkin (ACC/AHA kelas I, tingkat bukti B).<sup>1,3</sup> Dosis pemeliharaan sebesar 10 mg/hari menghasilkan penghambatan platelet lebih kuat dan konsekuen dibandingkan clopidogrel.<sup>7</sup>

### 4. Penyekat glikoproteinIIb/IIIa

Pemberian penyekat GP IIb/IIIa (abciximab, tirofiban dan eptifibatide) merupakan bagian terapi tambahan pada saat PCI primer. Pengobatan

kombinasi dengan fibrinolitik sudah dibicarakan pada bagian fibrinolitik.<sup>1</sup>

5. *Unfractionated heparin (UFH)*

Heparin digunakan secara rutin pada penderita yang mendapat fibrinolitik spesifik fibrin selama minimum 48 jam sampai 8 hari (bila lebih dari 48 jam, dianjurkan menggunakan antikoagulan yang lain di luar UFH oleh karena risiko trombositopenia). UFH mempunyai beberapa kerugian yang meliputi ketergantungan pada antitrombin III untuk penghambatan aktivitas trombin, sensitif terhadap *platelet factor 4*, ketidakmampuan menghambat trombin yang terikat bekuan, memerlukan monitoring aPTT yang sering.<sup>8</sup> Dosis yang biasa digunakan 60 U/kg (tidak >4000 U) iv bolus dan dilanjutkan 12 U/kg/jam secara infus sampai 48 jam dengan tujuan mencapai aPTT 1,5-2 kali kontrol ( $\pm$  50-70 detik).<sup>1,3</sup>

6. *Low molecular weight heparin (LMWH)*

LMWH memberikan keuntungan farmakologis dan praktis dibandingkan dengan UFH pada penderita dengan STEMI. Meta-analisis 14 studi memberikan bukti bahwa LMWH merupakan antitrombin pilihan pada penderita STEMI. Pemberian LMWH 4-8 hari menurunkan kejadian berulangnya infark sebesar 25% dibandingkan plasebo dan hampir 50% dibandingkan dengan UFH.<sup>1</sup> Studi ExTRACT-TIMI 25 (*Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction 25*) pada penderita STEMI dengan terapi fibrinolitik serta menerima enoxaparin menunjukkan penurunan risiko kematian dan infark sebesar 17% selama 30 hari dibandingkan UFH. Perdarahan lebih tinggi pada terapi enoxaparin, akan tetapi manfaat klinik secara keseluruhan lebih nyata pada penderita dengan enoxaparin. Dosis enoxaparin diberikan bolus 30 mg iv diikuti 15 menit kemudian 1 mg/kg secara subkutan setiap 12 jam (diberikan bila serum kreatinin <2,5 mg/dL). Untuk penderita usia >75 tahun pemberian bolus harus dihindari dan dosis subkutan diturunkan menjadi 0,75 mg/kg setiap 12 jam.<sup>1,3</sup>

7. *Penyekat trombin langsung (direct thrombin inhibitor)*

Pengalaman penggunaan penghambat trombin langsung bivalirudin lebih terbatas dibandingkan UFH atau LMWH. Pedoman ACC/AHA

membatasi penggunaan bivalirudin pada penderita yang diketahui mempunyai riwayat trombositopenia yang disebabkan heparin.<sup>1</sup> Bivalirudin digunakan sebagai penyokong (*supportive*) untuk PCI primer dengan atau tanpa terapi UFH sebelumnya (ACC/AHA kelas I, tingkat bukti B). Untuk penderita dengan rencana PCI yang mempunyai risiko tinggi perdarahan dapat dipertimbangkan pemberian bivalirudin (ACC/AHA kelas IIa/tingkat bukti B).<sup>2</sup>

#### 8. Penyekat faktor Xa

Pemberian fondaparinux pada penderita STEMI dipelajari pada studi OASIS-6 (*Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndrome 6*) dengan memberikan fondaparinux 2,5 mg/hari selama 8 hari atau sampai penderita ke luar rumah sakit. Studi ini untuk melihat efisiensi dan keamanan fondaparinux pada penderita dengan STEMI. Hasil studi ini menunjukkan tidak terjadi penurunan mortalitas yang bermakna atau berulangnya infark pada pemberian fondaparinux. Sedangkan pada penderita yang dilakukan PCI primer terdapat peningkatan trombus di dalam *catheter guiding* yang merupakan komplikasi selama prosedur PCI. Oleh karena itu, dianjurkan tidak menggunakan fondaparinux pada penderita yang dilakukan PCI primer. Fondaparinux digunakan bersama dengan streptokinase (diberikan bila serum kreatinin <3 mg/dL).<sup>1,6</sup>

#### 9. Antikoagulan oral

Warfarin tidak secara rutin digunakan pada penderita dengan STEMI. Anjuran terbaru penggunaan warfarin sesudah infark miokard akut pada keadaan dimana fraksi ejeksi <30% dengan atau tanpa gagal jantung, fibrilasi atrial, dan adanya trombus dalam ventrikel kiri atau aneurisma ventrikel kiri.<sup>1</sup>

### Terapi tambahan

#### 1. Penyekat ACE dan penyekat reseptor angiotensin

Penyekat ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) diberikan dengan tujuan mengurangi *remodelling* ventrikel kiri yang terjadi setelah STEMI akut, mencegah dilatasi ventrikel kiri dan memulihkan fungsi sistolik ventrikel kiri. Hasil beberapa studi besar secara acak menyokong penggunaan penyekat ACE pada penderita STEMI. Studi tersebut menunjukkan penurunan mortalitas bila pengobatan dimulai sedini

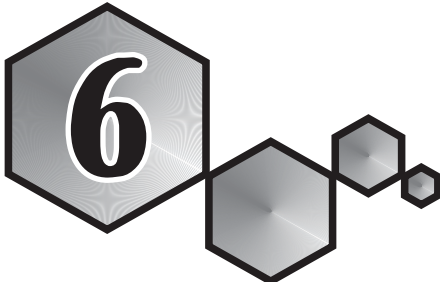
Penatalaksanaan STEMI dapat terbagi menjadi saat terjadi serangan dan terapi jangka panjang yang harus digunakan rutin oleh pasien untuk mencegah kekambuhan dan komplikasi sesuai dengan salah satu tujuan penatalaksanaan STEMI. Penatalaksanaan jangka panjang pada pasien STEMI, termasuk di dalamnya perubahan gaya hidup dan pengobatan yang digunakan rutin pada pasien dengan STEMI diberikan pada tabel 5.1 dan 5.2.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Gelfand EV, Cannon CP. ST-segmen elevation myocardial infarction. In: Gelfand EV, editor. *Management of acute coronary syndrome*. 1<sup>st</sup> ed. Chichester: John Willey & Sons Ltd.; 2009. P. 79-121.
2. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE Jr, Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL, Williams DO. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guideline on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120:2271-306.
3. Cannon CP. Contemporary diagnosis and management of acute coronary syndrome. 1<sup>st</sup> ed. Longboat Key: Handbooks in Health Care; 2007. P. 5-25, 97-133.
4. Fox KAA, White H, Opie JJS, Gersh BJ, and Opie LH. Antithrombotic agents: platelet inhibitors, anticoagulants, and fibrinolytics. In: Opie LH, editor. *Drugs for the heart*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2009. P. 293-340.
5. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. 2007 Focused update of the ACC/ AHA 2004 guidelines for management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American

- Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*. 2008;117:296-329.
6. Gelfand EV, Cannon CP. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. In: Gelfand EV, editor. *Management of acute coronary syndrome*. 1<sup>st</sup> ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2009. P. 37-78.
  7. De Luca G. Adjunctive antithrombotic therapy during primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2008;10 (Supplement J):J2-14
  8. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012 Jul;223(1):1-68.
  9. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK- Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2755-64.
  10. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619.
  11. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):e78-140.





## **STROKE**

*Gunawan Budiarto, Haryo Pratiknyo, Agus Willyono, Hadi Susanto, Christian Kamallan, Meryana, dan Bobby Presley*

**S**troke merupakan sosok penyakit yang menakutkan dalam masyarakat, selain penyakit jantung dan kanker. Ketiga penyakit ini merupakan penyebab kematian yang paling utama di dunia.<sup>1</sup> Selain dampaknya terhadap kematian, efek stroke yang ditakuti juga adalah terjadinya kecacatan pada penderitanya. Memang, stroke merupakan salah satu penyakit penyebab utama kecacatan di masyarakat, di mana bentuk kecacatan yang ditimbulkan tergantung pada lokasi terjadinya gangguan suplai darah ke otak.<sup>2</sup>

Masalah stroke semakin penting dan mendesak. Yayasan Stroke Indonesia (2012) menyatakan bahwa Indonesia menempati urutan pertama di Asia dalam jumlah terbanyak penderita stroke.<sup>3</sup> Data terbaru dan hasil Riset Kesehatan Dasar 2013 (Risikesdas 2013) menunjukkan stroke merupakan penyebab kematian utama di Indonesia. Menurut Riset Kesehatan Dasar (2013) prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 7 per mil dan yang terdiagnosis tenaga kesehatan atau gejala sebesar 12,1 per mil. Prevalensi stroke berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan tertinggi di Sulawesi Utara (10,8%), diikuti DI Yogyakarta (10,3%), Bangka Belitung, dan DKI Jakarta masing-masing 9,7 per mil.<sup>4</sup> Kelompok masyarakat yang terutama berisiko mengalami stroke adalah orang lanjut usia (lansia); namun terdapat kecenderungan peningkatan jumlah penderita yang lebih muda, yang sangat mungkin disebabkan oleh perubahan gaya hidup dalam



hal pola makan dan aktivitas fisik. Edukasi tentang patofisiologi stroke diharapkan dapat membantu usaha promotif dan preventif stroke dalam masyarakat.<sup>5</sup>

## 6.1 DEFINISI DAN EPIDEMIOLOGI STROKE

WHO (*World Health Organization*) mendefinisikan stroke sebagai suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinik baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam, atau dapat menimbulkan kematian disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak. Menurut Kelompok Studi Serebrovaskuler dan Neurogeriatri Perdossi (1999), stroke adalah tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal atau global, dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler.<sup>6</sup>

Insiden stroke bervariasi di berbagai negara di Eropa, diperkirakan terdapat 100-200 kasus stroke baru per 10.000 penduduk per tahun. Setiap tahun, hampir 700.000 orang Amerika mengalami stroke, dan stroke mengakibatkan hampir 150.000 kematian. Di Amerika Serikat tercatat hampir setiap 45 detik terjadi kasus stroke, dan setiap 4 detik terjadi kematian akibat stroke. Pada suatu saat, 5,8 juta orang di Amerika Serikat mengalami stroke, yang mengakibatkan biaya kesehatan berkenaan dengan stroke mendekati 70 miliar dolar per tahun. Pada tahun 2010, Amerika telah menghabiskan US\$ 73,7 juta untuk membiayai tanggungan medis dan rehabilitasi akibat stroke. Selain itu, 11% orang Amerika berusia 55-64 mengalami infark serebral *silent*; prevalensinya meningkat sampai 40% pada usia 80 tahun dan 43% pada usia 85 tahun.<sup>2</sup>

## 6.2 KLASIFIKASI STROKE

Stroke dapat diklasifikasikan berdasarkan atas patologi anatomi lesi, stadium (*TIA/Transient Ischemic Attack, stroke in evolution, dan completed stroke*) dan lokasi (sistem pembuluh darah yang terkena, apakah sistem karotis atau vertebrobasiler).<sup>6</sup> Berdasarkan patologi anatomi, stroke dibagi atas:<sup>6-8</sup>

1. Stroke iskemik
  - a. *transient ischemic attack* (TIA)
  - b. trombosis serebri
  - c. emboli serebri
2. Stroke hemoragik
  - a. perdarahan intraserebral
  - b. perdarahan subarakhnoid.

### 6.3 VASKULARISASI SEREBAL DAN MANIFESTASI KLINIK STROKE

Otak diperdarahi oleh dua pasang arteri, yaitu: arteri karotis interna dan arteri vertebralis, di mana sistem arteri ini membentuk *networking* vaskularisasi di basal otak dengan nama sirkulus willisi. Manifestasi klinis stroke bergantung pada neuroanatomi dan vaskularisasi. Gejala klinis dan defisit neurologik yang ditemukan berguna untuk memperkirakan lokasi iskemia:<sup>6</sup>

1. Gangguan peredaran darah arteri serebri anterior menyebabkan hemiparesis dan hemihipestesi kontralateral yang terutama melibatkan tungkai;
2. Gangguan peredaran darah arteri serebri media menyebabkan hemiparesis dan hemihipestesi kontralateral yang terutama mengenai lengan disertai gangguan fungsi luhur berupa afasia atau *hemispacial neglect*;
3. Gangguan peredaran darah arteri serebri posterior menimbulkan hemianopsi homonim atau kuadrantanopsi kontralateral tanpa disertai gangguan motorik maupun sensorik. Gangguan daya ingat terjadi bila terjadi infark pada lobus temporalis medial. Aleksia tanpa agrafia timbul bila infark terjadi pada korteks visual dominan dan splenium korpus kalosum. Agnosia dan prosopagnosia (ketidakmampuan mengenali wajah) timbul akibat infark pada korteks temporoooksipitalis inferior;
4. Gangguan peredaran darah batang otak menyebabkan gangguan saraf kranial seperti disartri, diplopia dan vertigo, gangguan serebelar seperti ataksia atau hilang keseimbangan atau penurunan kesadaran;
5. Infark lakunar merupakan infark kecil dengan klinis gangguan murni motorik atau sensorik tanpa disertai gangguan fungsi luhur.

## 6.4 FAKTOR RISIKO STROKE

Faktor resiko untuk terjadinya stroke dapat diklasifikasikan berdasarkan kemungkinannya untuk dimodifikasi atau tidak (*nonmodifiable, modifiable, atau potentially modifiable*):<sup>7-11</sup>

1. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (*non modifiable risk factors*):
  - a. Usia
  - b. Jenis kelamin
  - c. Berat badan lahir rendah
  - d. Ras/etnis
  - e. Genetik
2. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi (*modifiable risk factors*):
  - a. Hipertensi
  - b. Paparan asap rokok
  - c. Diabetes
  - d. Atrial fibrilasi dan beberapa gangguan jantung tertentu
  - e. Dislipidemia
  - f. Stenosis arteri karotis
  - g. *Sickle cell disease*
  - h. Terapi hormonal pasca menopause
  - i. Diet yang buruk
  - j. Inaktivitas fisik
  - k. Obesitas
  - l. Sindroma metabolik
  - m. Penyalahgunaan alkohol
  - n. Penggunaan kontrasepsi oral
  - o. *Sleep-disordered breathing*
  - p. Nyeri kepala migrain, khususnya migrain dengan aura
  - q. Hiperhomosisteinemia
  - r. Peningkatan lipoprotein (a)
  - s. Peningkatan *lipoprotein-associated phospholipase*
  - t. *Hypercoagulability*
  - u. Inflamasi
  - v. Infeksi.

Hipertensi, diabetes, penyakit jantung, dan kolesterol yang tinggi (dislipidemia) merupakan faktor risiko mayor stroke.<sup>10</sup>

## 6.5 PATOFISIOLOGI STROKE

Otak memerlukan suplai darah yang berkesinambungan, terutama untuk memenuhi kebutuhannya akan oksigen dan glukosa. Otak menerima 17% curah jantung dan menggunakan 20% konsumsi oksigen total tubuh manusia untuk metabolisme aerobiknya. Dalam kondisi normal, aliran darah otak orang dewasa adalah 50-60 mL/ 100 gram/menit. Berat otak normal rata-rata dewasa adalah 1300 – 1400 gram. Pengurangan aliran darah otak akan menyebabkan gangguan fungsi sel saraf. Hemodinamik aliran darah otak yang secara bertahap dikenal beberapa *critical level* berdasarkan beratnya oklusi, yaitu:<sup>5,8</sup>

1. Tingkat kritis pertama

Terjadi bila aliran darah otak menurun hingga 70-80% (kurang dari 50-55 mL/ 100 gram otak/menit). Pada keadaan ini, respon pertama otak adalah terhambatnya sintesa protein karena adanya disagregasi ribosom

2. Tingkat kritis kedua

Terjadi bila aliran darah otak berkurang hingga 50% (hingga 35 mL/ 100gram otak/menit). Akan terjadi aktivasi glikolisis anaerob dan peningkatan konsentrasi laktat yang selanjutnya berkembang menjadi asidosis laktat dan edema sitotoksik

3. Tingkat kritis ketiga

Terjadi bila aliran darah otak berkurang hingga 30% (hingga 20 mL/100 gram otak/menit). Pada keadaan ini akan terjadi berkurangnya produksi ATP, defisit energi, serta adanya gangguan transport aktif ion, instabilitas membran sel serta dilepaskannya neurotransmitter eksitatorik yang berlebihan. Gambar-an aktifitas EEG akan terganggu.

Pada prinsipnya, stroke merupakan penyakit gangguan fungsional otak berupa kematian sel-sel saraf akibat gangguan aliran darah pada salah satu bagian otak. Gangguan aliran darah ini terjadi karena sumbatan pada pembuluh darah otak (stroke iskemik) atau karena pecahnya pembuluh darah otak (stroke perdarahan). Stroke iskemik terjadi karena terjadi penyempitan lumen/diameter pembuluh darah (stenosis) akibat aterosklerosis atau arteriosklerosis yang menyebabkan insufisiensi aliran darah otak; atau terjadi karena adanya oklusi mendadak dari trombus yang lepas/embolus (bekuan darah yang berjalan ke otak dari tempat lain di tubuh) yang menyumbat

arteri. Pada stroke hemoragik, pembuluh darah otak lemah dan mengalami ruptur/pecah, sehingga aliran darah otak menurun. Dua pertiga kejadian stroke adalah jenis iskemik dan sepertiganya adalah hemoragik.<sup>8</sup>

### Patofisiologi Stroke Iskemik

Gangguan aliran darah dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain 1) trombosis arteri besar yang memperdarahi otak (20%), 2) trombosis arteri kecil yang memperdarahi otak (25%), 3) emboli karena kelainan jantung (20%), 4) *cryptogenic* (30%) dan 5) penyebab lain (5%).<sup>5,8</sup> Pada stroke iskemik karena trombosis, proses aterosklerosis merupakan dasar patofisiologi dan cedera endotel merupakan permulaan dari keseluruhan proses aterosklerosis. Endotel mempunyai banyak fungsi penting, antara lain: mengatur tekanan darah melalui pelepasan bahan vasokonstriktor dan vasodilator, mengatur fungsi antikoagulan, antiplatelet dan fibrinolisis. Paparan berbagai jejas (misalnya tekanan darah yang tinggi) pada endotel khususnya pada tempat aliran darah yang lambat atau terdapat turbulensi memicu berbagai mekanisme patologis yang menginduksi dan mempromosi lesi aterosklerotik. Beberapa mekanisme pada stres oksidatif menyebabkan disfungsi endotel, sehingga terjadi penurunan vasodilator NO (*nitric oxide*) akibat aktivitas ROS (*reactive oxygen species*), terbentuknya produksi peroksidasi lipid yang berperan sebagai vasokonstriktor, berkurangnya BH4 (*tetrahydrobiopterin*) yang merupakan kofaktor penting untuk sintesa NO, terjadi kerusakan sel endotel serta kerusakan pada sel otot polos pembuluh darah, peningkatan konsentrasi kalsium bebas dalam sel dan peningkatan permeabilitas endotel.<sup>12</sup> Disfungsi sel-sel endotel menghasilkan molekul adesi yang terdiri dari glikoprotein yang menyebabkan adesi monosit dan limfosit ke endotel.<sup>11</sup>

Pada aterosklerosis terjadi pengerasan dinding arteri akibat penimbunan berbagai komponen termasuk lipid, kristal kolesterol dan garam-garam kalsium, yang mengakibatkan arteri menjadi kaku. Proses ini pada akhirnya dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan mengganggu aliran darah ke otak, berkurangnya aliran darah ke otak menyebabkan oksigen ke otak juga berkurang sehingga terjadi iskemik.<sup>11</sup> Secara umum, penurunan aliran darah otak mengakibatkan perubahan sel neuron otak secara bertahap, mulai dari pengurang-an oksigen sehingga

proses metabolisme oksidatif terganggu. Metabolisme anaerob terjadi, disertai dengan kegagalan pembentukan energi (ATP) yang dibutuhkan untuk metabolisme sel dan kerja pompa ion. Asidosis terjadi sebagai hasil metabolisme anaerob, yang mempercepat kerusakan sel neuron. Gagalnya kerja pompa ion menyebabkan depolarisasi anoksik yang menyebabkan hilangnya gradien ion (kegagalan homeostasis ion sel), sehingga kalium sel ke luar (yang pada keadaan normal kadarnya lebih besar intraseluler) disertai masuknya natrium (yang pada keadaan normal kadarnya lebih besar ekstraseluler) dan kalsium. Masuknya natrium dan kalsium akan diikuti oleh masuknya air ke dalam sel, yang menimbulkan edema dan kerusakan sel. Dinding sel beserta isinya mengalami kerusakan diikuti lisis (sitolisis). Eksitoksisitas dan inflamasi terjadi, kemudian pada akhirnya apoptosis, suatu disintegrasi elemen-elemen seluler secara bertahap dengan kerusakan dinding sel yang disebut *programmed cell death*. Disintegrasi sitoplasma dan disrupsi membran sel-sel yang mati menghasilkan glutamat dan ion-ion radikal bebas yang dapat makin memperburuk keadaan lingkungan seluler. Glutamat yang membanjiri area sekitarnya akan menempel pada membran sel neuron di sekitar daerah primer yang terserang. Glutamat merusak membran sel dan membuka kanal kalsium (*calcium channels*). Influx kalsium terjadi dan mengakibatkan kematian sel. Sel yang mati ini akan mengeluarkan glutamat, yang selanjutnya akan membanjiri lagi neuron sekitarnya; demikian seterusnya seperti lingkaran setan. Toksisitas terjadi, juga diperantarai oleh radikal bebas. Neuron-neuron yang rusak juga akan melepaskan radikal bebas, yaitu *charged oxygen molecules* (seperti *nitric acid* atau NO), yang akan merombak molekul lemak di dalam membran sel, sehingga membran sel akan bocor dan menyebabkan influx kalsium.<sup>5,8,11,13-15</sup>

Pada saat aliran darah otak mencapai hanya 20% dari nilai normal (10-15 mL/100 gr otak/menit), maka neuron-neuron otak mengalami hilangnya gradien ion dan selanjutnya terjadi depolarisasi anoksik dari membran. Berkurangnya aliran darah yang disebabkan oleh sumbatan atau sebab lain akan menyebabkan iskemia di suatu daerah di otak. Kolateral terdapat di daerah sekitarnya, disertai mekanisme kompensasi fokal berupa vasodilatasi lokal memungkinkan kompensasi daerah iskemik dalam waktu yang singkat pada suatu sumbatan kecil. Hal ini akan bermanifestasi secara klinis berupa TIA. Bila sumbatan agak besar dengan daerah iskemik yang

lebih luas, mekanisme kompensasi masih mampu memulihkan fungsi neurologik dalam waktu beberapa hari hingga dengan 2 minggu. Secara klinis akan bermanifestasi berupa RIND (*reversible ischemic neurological deficits*); sedangkan bila sumbatan sedemikian besar sehingga mekanisme kolateral dan kompensasi tidak dapat mengatasinya maka akan timbul defisit neurologis yang dapat berlanjut hingga ke *complete stroke*. Daerah otak di mana aliran darah otak turun hingga kurang dari 10 mL/ 100gram otak/ menit secara cepat akan mengalami kerusakan ireversibel dalam waktu sekitar 6-8 menit, daerah ini dikenal sebagai *ischemic core*.<sup>5,8</sup>

Konsep penumbra iskemik merupakan sandaran dasar terapi stroke, karena merupakan manifestasi terdapatnya struktur seluler neuron yang masih hidup dan mungkin masih reversibel apabila dilakukan pengobatan yang cepat dan tepat. Komponen waktu ini merupakan *therapeutic window*, yaitu: jendela waktu reversibilitas sel-sel neuron penumbra yang terjadi dengan melakukan tindakan resusitasi, sehingga neuron-neuron ini dapat dipertahankan.<sup>5,8</sup> Pada daerah *ischemic core*, kematian sel sudah terjadi sehingga mengalami nekrosis akibat kegagalan energi yang merusak dinding sel beserta isinya sehingga mengalami lisis (sitolisis), sedangkan pada daerah penumbra sel neuron masih hidup, tetapi metabolisme oksidatif sangat berkurang serta pompa ion sangat minimal dan mengalami proses depolarisasi neuronal, yang bila hal ini terjadi secara berkepanjangan maka sel tidak lagi dapat mempertahankan integritasnya sehingga akan terjadi kematian sel yang secara akut timbul melalui proses apoptosis.<sup>13</sup>

Perubahan lain yang terjadi adalah kegagalan autoregulasi di daerah iskemik, sehingga respon arteriol terhadap perubahan tekanan darah dan oksigen/ karbon-dioksida menghilang. Selain itu, mekanisme patologi lain yang terjadi pada aliran darah otak adalah berkurangnya aliran darah seluruh hemisfer di sisi yang sama dan juga di sisi hemisfer yang berlawanan (*diaschisis*) dalam tingkat yang lebih ringan. Selain itu pada daerah *mirror area*, yaitu pada sisi kontralateral, mengalami *diaschisis* yang relatif paling berat dibanding sisi lainnya. Perubahan ini merupakan reaksi global terhadap perubahan aliran darah otak, di mana seluruh aliran darah otak berkurang. Proses *diaschisis* berlangsung beberapa waktu, mekanisme ini diduga karena adanya perubahan global dan pengaturan neurotransmitter.<sup>5,8</sup>

Selain iskemia jaringan otak, trombus juga menyebabkan edema dan kongesti di area sekitar. Kadang-kadang area edema ini menyebabkan disfungsi yang lebih besar daripada area infark itu sendiri. Edema dapat berkurang dalam beberapa jam atau kadang-kadang sesudah beberapa hari. Dengan berkurangnya edema, pasien mulai menunjukkan perbaikan gejala klinis.<sup>16</sup> Selain karena proses aterosklerosis, oklusi pembuluh darah otak juga dapat terjadi karena emboli (sumbatan dari tempat lain). Yang paling sering adalah emboli trombus (bekuan darah) dari jantung, misalnya pada gangguan irama jantung (terutama atrial fibrilasi), atau post operasi jantung, atau kelainan katup jantung yang menyebabkan terbentuknya trombus dalam jantung yang dapat terlepas ke pembuluh darah saat jantung berdenyut. Walaupun jarang, emboli lemak juga dapat menyebabkan stroke. Endapan lemak dapat terlepas dari dinding arteri, atau terbentuk jika lemak dari sumsum tulang yang pecah terlepas ke dalam aliran darah dan menyumbat arteri yang lebih kecil. Adanya vaskulitis (peradangan pembuluh darah), atau infeksi, atau pemakaian obat-obatan tertentu (misalnya kokain dan amfetamin) dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah yang menuju ke otak. Pada penurunan tekanan darah yang berat juga dapat terjadi stroke iskemik.<sup>16</sup>

### **Patofisiologi Stroke Hemoragik**

Stroke hemoragik terdiri atas perdarahan intraserebral (di parenkim otak) dan perdarahan subarakhnoid. Insiden stroke hemoragik adalah kurang lebih 20 %, di mana 10% adalah perdarahan intraserebral dan 10% adalah perdarahan sub-arakhnoid dan perdarahan intraserebral. Lokasi perdarahan intraserebral yang paling banyak adalah pada arteri lentikulosriata yang merupakan cabang kecil dari arteri serebri media, yang memberikan suplai darah ke kapsula interna (70%). Dua puluh persen perdarahan terjadi di serebelum dan batang otak, sementara 10% terjadi di hemisfer di luar kapsula interna.<sup>6-8,10</sup>

Faktor risiko yang paling penting untuk terjadinya perdarahan intraserebral adalah usia dan hipertensi. Penuaan menyebabkan degenerasi pembuluh darah otak yang berisiko untuk ruptur. Hipertensi kronik menyebabkan pembuluh arteriola berdiameter 100–400 mikrometer mengalami perubahan patologi pada dinding pembuluh darah tersebut



terbaru termasuk *ICTUS trial* menunjukkan bahwa penambahan *citicoline* tidak memberikan manfaat dibandingkan dengan plasebo.<sup>28</sup> Penggunaan *flunarizine* juga tidak menunjukkan adanya manfaat pada pasien stroke berdasarkan penelitian terdahulu dan belum ada data penelitian terbaru terkait efektifitasnya pada stroke iskemik.<sup>25</sup> Demikian juga halnya dengan penggunaan golongan statin berdasarkan salah satu kajian sistematis menunjukkan belum adanya bukti yang cukup kuat terkait efektifitasnya pada stroke iskemik.<sup>29</sup> Namun pada pasien yang sudah menggunakan statin sebelumnya, statin sebaiknya tetap dilanjutkan dan tidak ditunda penggunaannya. Salah satu penelitian pada pasien stroke iskemik yang sudah menggunakan statin sebelumnya dan statin dihentikan saat terjadi stroke iskemik akut selama 3 hari meningkatkan risiko kematian 4,7 kali lebih tinggi dalam 3 bulan ke depan.<sup>25,30</sup> Oleh sebab itu pedoman terapi yang ada menyatakan bahwa statin dapat dilanjutkan penggunaannya pada pasien stroke iskemik akut yang sudah menggunakan statin sebelumnya.<sup>25</sup> Penggunaan *pentoxifylline* yang tergolong *methylxanthine* berdasarkan salah satu kajian sistematis belum menunjukkan bukti yang kuat terkait efektifitas maupun keamanannya pada pasien stroke iskemik.<sup>31</sup>

Prinsip penatalaksanaan farmakologi stroke iskemik akut adalah untuk segera memperbaiki perfusi darah ke bagian otak yang mengalami iskemik serta mengurangi risiko terjadinya serangan ulang stroke pada masa mendatang hingga dapat mengurangi terjadinya risiko kecacatan dan kematian akibat serangan stroke iskemik. Oleh sebab itu sangat penting untuk memilih terapi obat secara tepat dan cepat dengan mempertimbangkan efektifitas dan keamanan bagi penggunaannya.

## DAFTAR PUSTAKA

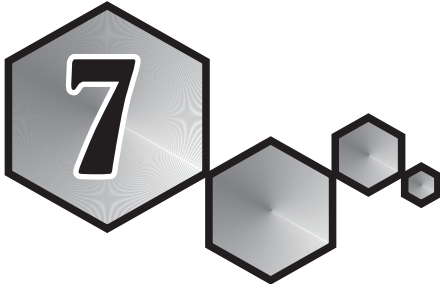
1. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. [Internet]. 2013. Available from: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
2. Stroke penyebab kematian ketiga dan penyebab cacat utama di dunia [Internet]. 2011 Medicastore. Available from: <http://medicastore.com/stroke.html>.

3. Yayasan Stroke Indonesia. Indonesia tempati urutan pertama di dunia dalam jumlah terbanyak penderita stroke [Internet]. 2012. Available from: <http://www.yastroki.or.id/read.php?id=341>.
4. Riset Kesehatan Dasar [Internet]. 2013. Available from: <http://depkes.go.id/downloads/riskedas2013/Hasil%20Riskedas%202013.pdf>
5. Corwin EJ. Buku saku patofisiologi. Alih bahasa: Nike Budhi Subekti. 251. Jakarta. EGC. 2009.
6. Dewanto G, dkk. Panduan praktis diagnosis dan tata laksana penyakit saraf. 25. Jakarta. EGC. 2009.
7. Gofir A. Manajemen stroke: evidence based medicine . Edisi Kedua. Jakarta. Salemba Medika. 2009.
8. Goldszmidt, Adrian J, Louis R, Caplan. Stroke esensial edisi II (Melfiawati, penerjemah). Jakarta. Penerbit Indeks. 2013.
9. Dinata CA, dkk. Gambaran faktor risiko dan tipe stroke pada pasien rawat inap di bagian Penyakit Dalam RSUD Kabupaten Solok Selatan Periode 1 Januari 2010 - 31 Juni 2012. Scriptura. 2013;2(2);1-5. Available from: <http://jurnal.fk.unand.ac.id>.
10. Pinzon R, Asanti L. Awas stroke! Pengertian, gejala, tindakan, perawatan, dan pencegahan. Yogyakarta: Penerbit Andi. 2010.
11. Rambe AS. Kadar lipoprotein (a) pada penderita stroke iskemik fase akut dan pada non stroke. 2003;1-37. Available from: <http://library.usu.ac.id/download/fk/penysaraf-aldy.pdf>.
12. Wiryanthini IAD, dkk. Pemberian ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao* L.) menurunkan kadar malondialdehid dan meningkatkan kadar NOx darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi stres psikososial. Scriptura. 2012;43(3);146-52.
13. Sherki YG, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: Current State. Pharmacol Rev. 2012;54;271-84.
14. Murray, R.K. Biokimia Harper: edisi 27. Jakarta. ECG. 2009.
15. Patrisia, Talita H. Kadar plasminogen aktivator inhibitor-1 sebagai prediktor outcome status neurologis pada stroke iskemik akut. Tesis (tidak diterbitkan). Semarang: Pendidikan Dokter Spesialis I Universitas Diponegoro. 2009.

16. Burns DK, Kumar V. Sistem saraf. Dalam : Kumar, V., R. S. Cortran, dan S. L. Robbins. Buku Ajar patologi. 2007. Edisi 7. Volume 2. Terjemahan B. U. Pendit. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2007;903-48.
17. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Stroke: national clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). London: Royal College of Physicians (UK); 2008.
18. World Stroke Organization. World stroke campaign [Internet]. 2012 [cited 2014 June 6]. Available from: <http://www.world-stroke.org/advocacy/world-stroke-campaign>
19. World Health Organization. The atlas of heart disease and stroke. 2014 [cited 2014 June 6]. Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/)
20. Welty TE. Cerebrovascular disorders. In: Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo, Jacobson PA, Kradjan WA, et al. Koda-kimble & young's applied therapeutics the clinical use of the drugs tenth edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer business. 2013
21. Lansberg MG1, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e601S-36S.
22. Ping NH, Lim C, Evaria, Jonelle M. Mims edisi bahasa Indonesia edisi 14. Jakarta: Kelompok Gramedia. 2013
23. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology international edition. McGrawHill Lange. 2012
24. Micromedex Healthcare Series. DRUGDEX System. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics, 2014. Available from: <http://www.Micromedex solutions.com/micromedex2/librarian>
25. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. Stroke. 2013 Mar;44(3):870-947.

26. Huang Y, Li M, Li JY, Li M, Xia YP, Mao L, Hu B. The efficacy and adverse reaction of bleeding of clopidogrel plus aspirin as compared to aspirin alone after stroke or TIA: a systematic review. *PLoS One*. 2013 Jun 20;8(6):e65754.
27. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):520-6.
28. Dávalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al; International citicoline trial on acute stroke trial investigators (ICTUS). Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380:349-57.
29. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8):CD007551.
30. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodríguez-Yáñez M, García-Gil M, Leira R, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):904-10.
31. Bath PM1, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000162.

-oo0oo-

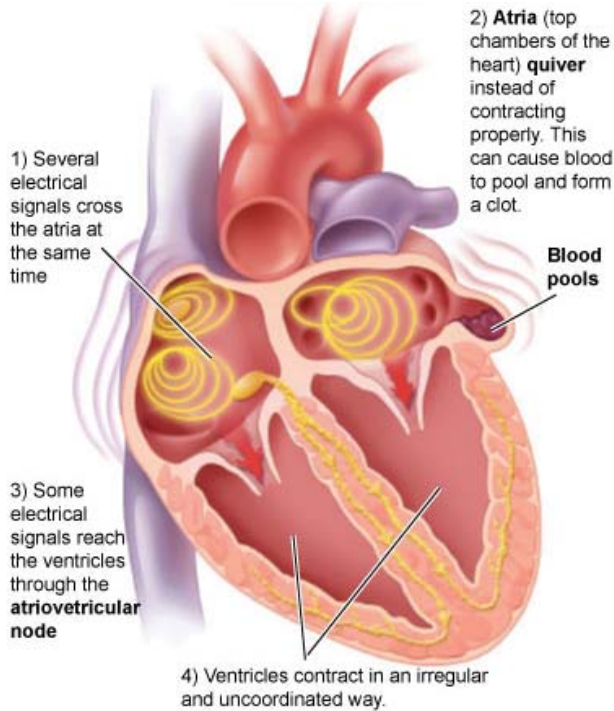


## ATRIAL FIBRILASI

*R. Rukma Juslim dan Sylvi Irawati*

**A**trial fibrilasi (AF) adalah suatu keadaan dimana hantaran impuls elektrik di kedua atrium jantung (atria) lebih cepat dari keadaan normal, sehingga menyebabkan atrium berkontraksi sangat cepat dan tidak beraturan (fibrilasi). Definisi lain menyebutkan bahwa AF merupakan salah satu aritmia yang disebabkan oleh karena adanya kelainan jantung di atrium. Hal ini ditandai dengan timbulnya *focus ectopic-focus ectopic* yang terjadi di dalam atrium. *Focus ectopic* yang terjadi menyebabkan atrium berkontraksi lebih dari satu kali. Dengan kata lain, atrium akan bergetar, sehingga disebut sebagai atrium yang mengalami fibrilasi.<sup>1</sup>

Penyebab timbulnya AF dapat dibedakan menjadi penyebab yang berkaitan dengan penyakit sistem kardiovaskular dan penyakit yang tidak terkait dengan sistem kardiovaskular. Riwayat tekanan darah tinggi (hipertensi) yang ber-kepanjangan, *ischemic heart disease*, dan *cardiomyopathy*, merupakan beberapa contoh penyebab AF terkait dengan sistem kardiovaskular. Beberapa kondisi yang tidak berkaitan dengan sistem kardiovaskular yang dapat memicu AF, antara lain: *hyperthyroidism*, *pheochromocytoma*, kadar kalium (K<sup>+</sup>), magnesium atau kalsium yang rendah. Beberapa penyakit pada paru-paru yang diketahui dapat menyebabkan timbulnya AF, misalnya: *pulmonary embolism*, pneumonia, dan kanker paru.<sup>1</sup>



**Gambar 7.1** Patogenesis Atrial Fibrilasi<sup>1</sup>

Salah satu hal penting yang perlu diperhatikan dalam penanganan AF adalah bahaya tromboemboli pada jantung yang dapat terjadi. Tromboemboli adalah gumpalan yang muncul pada saat atrium mengalami fibrilasi, dimana bila trombus ini lepas atau dikeluarkan dari jantung dapat menimbulkan sumbatan pada pembuluh darah secara mendadak. Bila pembuluh darah otak yang tersumbat, maka akan terjadi *cerebrovascular accident* (CVA) yang mendadak atau yang lebih dikenal dengan stroke. Bila yang tersumbat adalah pembuluh darah jantung itu sendiri atau arteria koronaria, maka akan terjadi serangan jantung atau infark miokard akut.<sup>1</sup>

## 7.1 KLASIFIKASI ATRIAL FIBRILASI (AF)

Berdasarkan penyebabnya, AF dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu: AF primer atau yang dikenal dengan *lone AF* dan AF sekunder. *Lone AF* adalah semua AF yang tidak diketahui penyebabnya secara pasti.

Atrial fibrilasi yang diketahui penyebabnya seperti penyakit katup jantung, kelainan tiroid, hipertensi, dan lain-lain dikenal sebagai AF sekunder.<sup>1</sup>

Bila diklasifikasikan berdasarkan waktu timbulnya, AF dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu: AF paroksismal, persisten, dan adrenergik. Atrial fibrilasi paroksismal merupakan AF yang muncul secara *intermittent* atau timbulnya sewaktu-waktu kemudian berhenti secara spontan. Durasi pada AF paroksismal dapat bervariasi dari beberapa detik sampai dengan jam bahkan hari. Risiko tromboemboli paling besar terjadi pada pasien dengan AF paroksismal. Oleh sebab itu, pemberian antikoagulan pada pasien dengan AF paroksismal sangatlah bermanfaat.<sup>1</sup>

Atrial fibrilasi *persistent* merupakan kebalikan dari AF paroksismal dimana AF ini bersifat menahun dan kronis. Selain itu, AF juga dapat timbul akibat meningkatnya produksi adrenalin. Jenis AF yang dipicu oleh adrenalin seringkali disebut dengan AF adrenergik dimana stimulasi atau rangsangan pada saraf simpatis (seperti: stress) dapat menyebabkan terjadinya AF.<sup>1</sup>

## 7.2 PENANGANAN ATRIAL FIBRILASI (AF)

Tujuan dari pengobatan AF secara garis besar dibedakan menjadi dua, yaitu: *rate control* dan *rhythm control*. *Rate control* merupakan salah satu upaya untuk mengendalikan kecepatan detak jantung, khususnya atrium agar menjadi normal (rata-rata detak jantung <100 kali/menit). *Rhythm control* adalah upaya untuk mengembalikan irama jantung dari irama AF menjadi irama jantung normal (irama sinus).<sup>2</sup>

Persiapan yang harus dikerjakan sebelum menangani kasus AF adalah menentukan fungsi pompa jantung secara cepat. Beberapa cara untuk menentukan normalitas pompa jantung, antara lain<sup>3,4</sup>:

1. Evaluasi klinis penderita dengan cara melihat ada tidaknya tanda-tanda gagal jantung
2. Pemeriksaan radiologi untuk melihat ada tidaknya pembesaran jantung, serta tanda-tanda bendungan paru (kongesti paru)
3. Konfirmasi pemeriksaan *echo-cardiography* yang merupakan standar baku penilaian pompa jantung, yaitu dengan melihat *ejection fraction* (EF).



### ***Rate control***

Seperti telah dikatakan di atas tujuan dari *rate control* untuk mengendalikan kecepatan irama atrial. Apabila evaluasi pompa jantung pasien normal, maka pilihan obat anti aritmianya adalah penghambat kanal kalsium (*calcium channel blocker*) atau penghambat beta (*beta blockers*). Sedangkan pilihan antiaritmia untuk penderita AF yang memiliki gangguan fungsi pompa jantung menurun atau dengan kata lain ditemukan tanda-tanda gagal jantung adalah digoksin atau amiodaron. Digitalisasi dengan menggunakan obat antiaritmia digoksin dapat dicapai secara cepat dengan menggunakan sediaan intravena atau secara lambat dengan menggunakan sediaan oral.<sup>3,4</sup>

### ***Rhythm control***

Pemilihan obat untuk *rhythm control* dapat mempertimbangkan onset AF. Onset AF dapat dibedakan menjadi 2, yaitu: onset kurang dari 48 jam dan lebih dari 48 jam. Pasien yang mengalami AF dengan onset kurang dari 48 jam dapat dipertimbangkan untuk kardioversi dengan menggunakan alat defibrilator dimana hasil evaluasi pompa jantung masih normal. Kardioversi juga dapat dilakukan dengan menggunakan obat-obatan antiaritmia, seperti: amiodaron, ibutilid, flekainamid, dan lain-lain. Namun, pada kondisi pompa jantung yang menurun, kardioversi dengan defibrilator merupakan pilihan utama. Apabila tidak terdapat fasilitas mesin defibrilator, maka obat antiaritmia amiodaron dapat digunakan.

Pada kondisi pasien dengan AF onset lebih dari 48 jam, kardioversi dapat dilakukan apabila persiapan-persiapan sebelumnya sudah dilakukan. Hal ini bertujuan untuk menghindari terjadinya tromboemboli akibat adanya trombus di atrium. Persiapan yang dilakukan dapat dibedakan menjadi dua, yaitu: *delayed cardioversion* dan *early cardioversion*. *Delayed cardioversion* dilakukan dengan cara memberikan antikoagulan selama 3 minggu sebelum tindakan kardioversi dan dilanjutkan sampai 4 minggu sesudah tindakan kardioversi. Sedangkan persiapan *early cardioversion*, antara lain<sup>3,4</sup>:

1. Pemberian antikoagulan heparin secara intravena beberapa saat sebelum dilakukan tindakan (*heparinisasi*)
2. Pemeriksaan *transesophageal echocardiography* (TEE) untuk melihat ada tidaknya sumbatan atrial



3. Tindakan kardioversi dalam 24 jam berikutnya
4. Pemberian antikoagulan selama 4 minggu setelah tindakan

### 7.3 FARMAKOTERAPI ATRIAL FIBRILASI

Atrial fibrilasi (AF) merupakan jenis aritmia (gangguan irama) jantung yang paling sering terjadi. AF merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas kardio-vaskuler yang penting, terutama karena AF dapat menyebabkan terjadinya stroke dan gagal jantung.<sup>5</sup> Terapi AF melibatkan 3 strategi, yaitu: 1) *rate control*, 2) *rhythm control*, dan 3) pencegahan tromboemboli. Berikut akan diuraikan golongan obat yang dapat digunakan dalam strategi tersebut.

#### Beta bloker

Beta bloker dapat digunakan dalam strategi *rate control* dan *rhythm control*.<sup>6</sup> Untuk *rate control*, beta bloker yang digunakan adalah propranolol, atenolol, metoprolol, atau esmolol (esmolol tidak ada di Indonesia). Secara intravena, obat-obat ini efektif mengendalikan kecepatan ventrikel pada AF akut, khususnya saat tonus adrenergik tinggi (misalnya: setelah operasi). Meskipun beta bloker mungkin efektif untuk AF yang terjadi setelah operasi, golongan ini berpotensi memperburuk AF yang berkaitan dengan nervus vagus. Beta bloker aman digunakan pada AF kronik.<sup>7,8</sup>

Atenolol dan metoprolol adalah beta bloker standar yang direkomendasikan untuk *rate control* pada AF, seharusnya dipertimbangkan sebagai lini pertama, khususnya pada pasien hipertensi atau angina. Kedua obat tersebut mengurangi kecepatan ventrikel pada saat istirahat dan selama olahraga. Meskipun propranolol juga dapat digunakan, pemberiannya kurang menguntungkan dibandingkan atenolol atau metoprolol karena manfaat pemberian propranolol dapat diperoleh dengan dosis yang lebih sering, yaitu: tiga kali sehari, sementara atenolol dan metoprolol dapat diberikan hanya sekali sehari.<sup>6</sup>

Efektivitas beta bloker didukung oleh suatu *systematic review* yang menunjukkan bahwa dibandingkan plasebo, atenolol (50 mg sekali atau dua kali sehari atau 100 mg sehari) lebih baik secara signifikan dalam mengendalikan kecepatan detak jantung pada kondisi istirahat maupun

berolahraga.<sup>9</sup> Suatu tinjauan yang baik dan menyeluruh mengenai penatalaksanaan *new onset* AF menyatakan bahwa efikasi beta bloker dalam mengurangi detak jantung lebih baik daripada plasebo atau digoksin. Namun, efek beta bloker terhadap detak jantung pada kondisi istirahat tidak konsisten.<sup>10</sup> Pemberian beta bloker mengurangi kapasitas berolahraga pada pasien.<sup>8,10</sup> Beta bloker juga terbukti efektif pada AF dengan tirotoksitas, infark jantung akut, angina stabil kronik, dan wanita hamil.<sup>8</sup>

Bila digunakan sebagai *rhythm control*, atenolol atau metoprolol direkomendasikan sebagai pilihan terapi awal pada pasien AF paroksismal atau persisten dengan atau tanpa penyakit jantung struktural (penyakit jantung koroner atau disfungsi ventrikel kiri).<sup>6</sup> Penggunaan beta bloker untuk *rhythm control* didukung oleh suatu studi acak terkontrol dimana metoprolol menurunkan risiko kekambuhan sampai dengan 19% relatif terhadap plasebo pada pasien AF persisten yang telah menjalani kardioversi (NNT=9, N=197 pasien; 93 hari).<sup>11</sup> Studi acak *cross over* tak tersamar menunjukkan bahwa atenolol dapat mengurangi frekuensi, durasi, dan gejala-gejala AF paroksismal secara signifikan bila dibandingkan dengan plasebo.<sup>8,12</sup>

Secara umum, beta bloker dapat ditoleransi dengan baik. Akan tetapi, efek samping serius dapat terjadi, terutama bila obat ini diberikan dalam dosis tinggi. Efek samping bradikardia dan AV *block* sering terjadi terutama pada pasien dengan gangguan fungsi nodus sinus dan konduksi AV. Beta bloker juga dapat menutupi gejala hipoglikemia pada pasien diabetes yang menggunakan insulin.<sup>13</sup>

Kontraindikasi absolut penggunaan beta bloker, antara lain: pasien asma atau dengan sejarah bronkospasme, bradikardia berat, *heart block* derajat II/III, *sick sinus syndrome*, syok kardiogenik, gagal ventrikel kiri yang belum stabil, penyakit vaskuler perifer berat (gangren, nekrosis kulit, klaudikasi berat/memburuk, sakit pada ekstremitas saat istirahat). Propranolol dikontraindikasikan pada kondisi depresi berat.<sup>8,14</sup>

### **Penghambat kanal kalsium/ antagonis kalsium non-dihidropiridin**

Kelompok antagonis kalsium non-dihidropiridin (diltiazem dan verapamil) terikat pada dua tempat berbeda dari kanal kalsium sehingga mencegah masuknya ion kalsium pada otot polos dan jantung. Diltiazem dan verapamil lebih selektif menghambat kontraksi otot jantung daripada otot vaskuler,

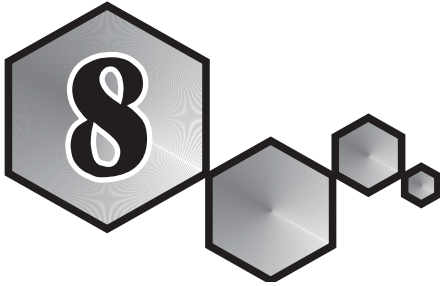
Penggunaan warfarin secara signifikan tidak meningkatkan risiko pendarahan intrakranial, meskipun lebih sering menyebabkan pendarahan ekstrakranial dibandingkan dengan aspirin.<sup>25</sup> Setiap tahun, dari 1000 orang yang menggunakan warfarin, sekitar 9 orang akan mengalami komplikasi pendarahan serius. Oleh karena itu, perlu dilakukan penilaian risiko pendarahan pada pasien yang akan memulai terapi dengan warfarin. Dosis awal warfarin umumnya 2 atau 3 mg per hari. Warfarin harus diminum pada waktu dan jumlah yang sama setiap hari. Penggunaan warfarin membutuhkan monitoring *international normalized ratio* (INR) yang ketat, mula-mula per hari atau selang satu hari sampai nilai INR berada dalam rentang terapeutik (2,0-3,0) dua kali berturut-turut. Monitoring selanjutnya sesuai dengan respon, dapat diperpanjang sampai setiap 12 minggu.<sup>6</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Froelicher VF dan Myers J. Exercise and the heart. Philadelphia: WB Saunders; 2006.
2. Opie LH. Drugs for the heart. Philadelphia: WB Saunders; 2001
3. The American Heart Association in Collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. International guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2000; 102 Suppl 1: 160-1
4. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2003; 10(4): S1-11
5. Bajpai A, Savelieva I, Camm AJ. Epidemiology and Economic Burden of Atrial Fibrillation.[online]. 2007 [cited 2008 Apr 22]; available from: URL: <http://touchcardiology.com/epidemiology-economic-burden-atrial-a7260-3.html>
6. CKS:Atrial Fibrillation.[online].[cited 2008 Apr 22]; Available from: [http://cks.library.nhs.uk/atrial\\_fibrillation/view\\_whole\\_guidance](http://cks.library.nhs.uk/atrial_fibrillation/view_whole_guidance).
7. Fuster V, Ryde'n LE, Cannon DS, Crinjs HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the

- 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Europace* 2006;8:651-745.
8. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, P. Maggioni A, Dargie H et al. Expert consensus document on a-adrenergic receptor blockers: the task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-1362.
  9. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, et al. The evidence regarding the drug used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000 [cited 2008 May 14]; 25(1). Available from: URL:<http://www.jfponline.com/pages.asp?AID=2427>.
  10. McNamara RL, Bass EB, Miller MR, Segal JB, Goodman SN, Kim NL, et al. Management of new onset atrial fibrillation.[Online].2001.Available from: University of York: Database of abstract of reviews of effects (DARE); 2006.[cited 2008 May 14]
  11. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangi K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomised double blind, placebo-controlled study.*J Am Coll Cardiol.* 2000;36:139-146.
  12. Steeds RP, Birchall AS, Smith K, Channer KS. An open Label randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart.* 1999;82:170-175
  13. Trujillo TC, Nolan PE. Ischemic heart disease: anginal syndrome. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradian WA, Guglielmo BJ, Alldradge BK, Corelli RL, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs.* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams&Wilkins; 2005.
  14. Opie LH, Poole-Wilson PA. b-Blocking Agents. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the heart.* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Elsevier, Inc.; 2005.
  15. Opie LH. Calcium Channel Blockers. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drug for the heart.* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Elsevier, Inc.;2005
  16. Martinez EA, Epstein AE, Bass EB. Pharmacologic control of ventricular rate: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128:56-60
  17. Poole-Wilson PA, Opie LH. Digitalis, acute inotropes, and inotropic dilators, acute adn chronic heart failure. In: Opie LH, Gersh BJ, editors. *Drugs for the heart* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Elsevier, Inc.;2005

18. Lip GYH, Watson T. Atrial fibrillation (acute onset). 2008 [2008 May 14]. Available from: URL:[http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/cvd/0210/0210\\_112.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/cvd/0210/0210_112.jsp)
19. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007 Mar 1; 356: 935-941
20. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connoly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342(13): 913-920
21. The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* [Online] 2003 [cited 2008 May 14]; 42:20-29. Available from: URL:<http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/42/1/20>.
22. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22(8); [1screen]. Available from: URL:<http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/22/8/983>
23. Aguilar M, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005. Issue 4. Art. No.:CD001925.
24. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Review* 2005, Issue 3. Art. No.:CD001927.
25. Saxena R, Koristaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.:CD000187.
26. CKS: Antiplatelet treatment.[Online].[cited 2008 May 15]; Available from: [http://cks.library.nhs.uk/antiplatelet\\_treatment/view\\_whole\\_topic#224349001](http://cks.library.nhs.uk/antiplatelet_treatment/view_whole_topic#224349001)



# **KAJIAN OBAT KARDIOVASKULAR**

*Bobby Presley, Dewi Primayani H, Eko Setiawan, Ellyana Linden, Sylvi Irawati, dan Yosi Irawati W*

## **8.1 *DIRECT RENIN INHIBITOR, ALISKIREN, SEBAGAI TERAPI HIPERTENSI***

### **8.1.1 Sistem Renin-Angiotensin Aldosteron**

**S**istem Renin-Angiotensin Aldosteron atau *Renin-Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) merupakan suatu sistem yang berperan penting pada kontrol tekanan darah, perfusi jaringan, dan volume cairan ekstraseluler. Proses yang terjadi dalam RAAS diawali dengan pembentukan renin dari prorenin, oleh *trypsin-like activating enzyme*, yang dilanjutkan dengan pelepasan renin dari sel juxta-glomerular yang terdapat pada arteriol aferen ginjal. Proses tersebut sangat menentukan proses selanjutnya, sehingga dikenal dengan istilah "*rate limiting process*". Renin bekerja dengan memotong bagian N-terminal Angiotensinogen, suatu molekul globulin yang sebagian besar disintesis di hati, membentuk Angiotensin I (Ang-I). Ang-I, suatu molekul dekaeptida, diubah menjadi molekul oktaeptida aktif, yaitu Angiotensin-II (Ang-II), oleh *Angiotensin Converting Enzymes* (ACE) melalui proses hidrolisis pada bagian C-terminal dipeptida. Selain berperan dalam pembentukan Ang-II, ACE juga berperan dalam proses metabolisme bradikinin, suatu vasodilator dan senyawa natriuretik, menjadi metabolit yang tidak aktif.<sup>1,2</sup>

Setelah berikatan dengan reseptornya (*Angiotensin II type receptor*, AT), Ang-II akan menghasilkan dampak fisiologis pada beberapa jaringan tubuh. Terdapat 4 jenis reseptor (AT), yaitu: *Angiotensin II type 1 receptor* (AT1), *Angiotensin II type 2 receptor* (AT2), *Angiotensin II type 3 receptor* (AT3), dan *Angiotensin II type 4 receptor* (AT4). Berikut dampak terjadinya ikatan Ang-II dengan masing-masing reseptor:<sup>1,2</sup>

1. AT1 memfasilitasi terjadinya pertumbuhan dan proliferasi sel, respon inflamasi, stres oksidatif, dan stimulasi pembentukan aldosterone (berperan penting dalam menjaga keseimbangan Na dan K serta volume cairan ekstraseluler). Sebagian besar aksi Ang-II pada sistem kardiovaskuler, ginjal, dan adrenal difasilitasi oleh reseptor AT1;
2. AT2 memfasilitasi proses vasodilatasi, antiproliferatif, dan apoptosis pada otot polos pembuluh darah, serta dapat menghambat proses remodelling jantung;
3. AT3 belum diketahui dampak fisiologisnya; dan
4. AT memfasilitasi proses pelepasan *plasminogen<sup>4</sup> activator inhibitor 1* (PAI-1).

Terdapat 2 golongan obat antihipertensi yang telah lama diketahui bekerja pada RAAS, yaitu: *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors* (ACEI) dan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB). Golongan pertama ACEI, bekerja dengan cara menghambat kerja ACE, sehingga tidak terbentuk Ang-II. Dengan tidak terbentuknya Ang-II maka tidak terjadi ikatan antara Ang-II dan reseptor yang salah satunya berdampak pada tidak terjadinya peningkatan tekanan darah. Akibat tidak terbentuknya Ang-II, maka terjadi peningkatan Ang-I di dalam tubuh yang dampaknya terhadap homeostatik RAAS masih dalam tahap penelitian lebih lanjut. Golongan kedua, ARB, bekerja dengan cara memblok reseptor AT1 sehingga tidak terjadi proses-proses yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah dan disregulasi volume cairan ekstraseluler. Berbeda dengan golongan ACEI, ARB tidak menghambat pembentukan Ang-II dan sebagai dampaknya, terdapat peningkatan Ang-II dalam tubuh yang masih dapat berikatan dengan reseptor lainnya.<sup>1-3</sup>

Berdasarkan bukti penelitian yang ada, kedua golongan obat tersebut telah diindikasikan untuk beberapa penyakit, antara lain: hipertensi dan *diabetic nephropathy*. Penggunaan kedua golongan obat tersebut terbukti memberikan manfaat pada sistem kardiovaskuler dan ginjal pada kelompok



uji penelitian.<sup>4-6</sup> Walaupun telah beredar 2 golongan obat yang telah nyata memberikan manfaat dalam dunia medis, pemikiran untuk menemukan obat baru dengan efektivitas dan keamanan yang lebih baik terus dikembangkan. Eksperimen penemuan obat baru difokuskan pada penemuan obat yang dapat memblokir RAAS lebih baik lagi, yaitu dengan menghambat senyawa yang berperan dalam “*rate limiting process*”, serta memberikan manfaat klinis yang lebih besar, yaitu *Direct Renin Inhibitor* (DRI). Beberapa pertimbangan yang melandasi dikembangkannya DRI, antara lain:

1. teori dan bukti penelitian yang telah dikembangkan sampai saat ini mengasumsikan Ang-II menjadi satu-satunya “penjahat utama” dalam kesetimbangan RAAS. Padahal masih terdapat peptida angiotensin lain yang juga belum diuji dampaknya terhadap patologi penyakit kardiovaskuler dan ginjal.
2. beberapa bukti penelitian menunjukkan adanya peningkatan *plasma renin activity* (PRA) pada pemakaian golongan ACEI dan ARB. Peningkatan PRA memiliki keterkaitan dengan regulasi tekanan darah.<sup>17</sup> Di samping berpengaruh pada pengendalian tekanan darah, peningkatan PRA dilaporkan secara independen meningkatkan faktor risiko kardiovaskuler pada penderita hipertensi.<sup>13</sup>

### 8.1.2 Aspek Farmakologi *Direct Renin Inhibitor*

Aliskiren merupakan golongan DRI dengan sifat hidrofil yang tinggi dan mempunyai bioavailabilitas oral yang baik.<sup>8-9</sup> Aliskiren mendapat persetujuan penggunaan oleh FDA pada bulan Maret 2007 dengan indikasi pengobatan hipertensi, baik dalam pemakaian tunggal maupun kombinasi dengan golongan antihipertensi lain, dan non-FDA approval adalah untuk *diabetic nephropathy*.<sup>10,11</sup> EMEA, *European Medicines Agency*, juga memberikan persetujuan penggunaan Aliskiren sebagai terapi hipertensi.<sup>1</sup> Dibandingkan dengan jenis DRI lain yang dikembangkan sebelumnya, yaitu: Enalakiren, Remikiren, dan Zankiren, Aliskiren memiliki bioavailabilitas oral, efek antihipertensi, dan lama kerja obat yang lebih baik.<sup>7,12</sup>

Aliskiren memiliki afinitas yang tinggi terhadap renin dengan membentuk ikatan pada sisi hidrofobik S1/S3. Sifat inhibisi Aliskiren sangat dominan terhadap renin dan tidak menunjukkan sifat inhibisi terhadap aspartik peptidase yang lain.<sup>13</sup> Berbeda dengan golongan ACEI dan ARB,



Aliskiren tidak menyebabkan peningkatan *plasma renin activity* (PRA).<sup>1,2,10,13-15</sup> Hal tersebut diharapkan dapat memberikan kemanfaatan klinis yang lebih besar pada pengaturan tekanan darah.

Absorpsi Aliskiren setelah pemberian oral baik dengan bioavailabilitas 2,5%.<sup>7,10,13-15</sup> Sebuah penelitian yang dilakukan pada manusia sehat dengan dosis 40-640mg/hari, menunjukkan kadar puncak tercapai setelah 3-6 jam pemberian.<sup>7</sup> Absorpsi obat akan turun apabila diberikan bersamaan dengan makanan tinggi lemak, hal ini dibuktikan dengan turunnya *area under the curve* (AUC) dan Cmax sebesar 71% dan 85%.<sup>10,13,17</sup> Berdasarkan bukti penelitian yang ada, waktu paruh obat ( $t_{1/2}$ ) Aliskiren berbeda-beda, berkisar antara 23-70 jam, sehingga memungkinkan pemberian dosis 1 kali per hari.<sup>13,15-17</sup> Perbedaan  $t_{1/2}$  tersebut dipengaruhi oleh perbedaan sampling setelah pemberian dosis tertentu Aliskiren.<sup>13</sup> Kadar tunak dalam darah (*steady state concentration*) dengan regimen pemberian 1 kali per hari tercapai setelah 7-8 hari.<sup>7,13</sup> Terkait dengan keunggulan waktu paruh yang lebih panjang, sebuah penelitian dengan desain tersamar ganda (*double blind*) membuktikan penggunaan Aliskiren dosis 300mg memberikan efek penurunan tekanan darah secara terus menerus melewati interval pemberian dosis 24jam dibandingkan dengan Irbesartan dosis 300mg atau Ramipril dosis 10mg.<sup>15</sup> Volume distribusi Aliskiren adalah 135 L dan persentase terikat protein adalah 47-51%.<sup>10,13</sup> Rute eliminasi utama adalah melalui feses (91%) dan dalam bentuk tidak berubah (71%).<sup>10,13,17</sup> Di samping itu, lebih kurang  $\frac{1}{4}$  dari dosis yang diabsorpsi ditemukan dalam bentuk tidak berubah di urin.<sup>13,17</sup> Proses metabolisme Aliskiren, berdasarkan studi secara *in vitro*, terutama melalui enzim CYP3A4.<sup>10,13,17</sup>

### 8.1.3 Efektivitas Aliskiren

Efektivitas Aliskiren sebagai antihipertensi tunggal atau kombinasi dengan golongan lain terbukti efektif, baik dibandingkan dengan plasebo maupun dengan golongan antihipertensi lainnya.

#### 8.1.3.1 Aliskiren Monoterapi Perbandingan Aliskiren dengan Plasebo

Sebuah penelitian dengan desain acak tersamar ganda (*placebo-controlled, parallel group, multicenter study*) yang melibatkan 672 penderita hipertensi tingkat ringan sampai sedang (tekanan darah diastolik rata-

rata dengan pengukuran dalam posisi duduk antara 95-110mmHg) membuktikan efektivitas penggunaan Aliskiren monoterapi dibandingkan dengan plasebo. Dosis Aliskiren yang digunakan pada penelitian tersebut adalah 150mg, 300mg, dan 600mg. Secara keseluruhan, Aliskiren lebih besar dalam menurunkan rata-rata tekanan darah sistolik maupun diastolik dan rata-rata pemeriksaan tekanan darah ambulatori selama 24 jam dibandingkan dengan plasebo ( $P < 0,0001$ ).<sup>16</sup> Terdapat 2 penelitian lain yang juga menunjukkan superioritas penggunaan Aliskiren terhadap plasebo. Baik penelitian pertama (*multicenter, randomized, placebo controlled trial*; melibatkan penderita hipertensi dengan tingkat keparahan ringan-sedang), penelitian kedua (*double blind, placebo controlled trial*; melibatkan penderita hipertensi dengan tekanan darah diastolik rata-rata pada waktu duduk 95-109mmHg), maupun penelitian ketiga (*multicenter, randomized, placebo controlled trial, double blind*; pada penderita hipertensi dengan tingkat keparahan ringan sampai sedang) berhasil membuktikan efektivitas Aliskiren satu kali sehari dalam menurunkan baik tekanan darah diastolik maupun sistolik rata-rata pada waktu duduk secara signifikan dibandingkan dengan plasebo.<sup>18-20</sup> Hasil penelitian-penelitian tersebut diperkuat dengan sebuah kajian sistematis Cochrane yang mengkaji 6 penelitian ( $n=3694$ ) dengan desain RCT, *double blind, placebo-controlled*. Hasil dari kajian sistematis tersebut menyatakan Aliskiren lebih efektif menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik dibandingkan dengan plasebo. Efek penurunan tekanan darah tersebut tergantung pada dosis yang digunakan.<sup>20,21,23</sup> Penggunaan dosis 300mg lebih baik dibandingkan dengan dosis 150mg dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik.<sup>21</sup> Sebuah penelitian menunjukkan penggunaan Aliskiren 600mg tidak memberikan efek tambahan penurunan tekanan darah dibandingkan dengan dosis 300mg.<sup>20</sup> Sebagai obat antihipertensi yang bekerja pada RAAS, efektivitas Aliskiren sering dibandingkan dengan dua golongan lain yang juga bekerja pada RAAS, yaitu: ACEI dan ARB.

### 8.1.3.2 Perbandingan Aliskiren dengan ARBs

Penelitian pertama membandingkan Aliskiren dengan Irbesartan. Penelitian tersebut didahului dengan membandingkan efektivitas Irbesartan dengan plasebo. Penggunaan Irbesartan 150mg secara signifikan menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik dibandingkan dengan plasebo ( $P < 0,05$ ). Dibandingkan dengan Irbesartan 150mg, Aliskiren dosis

150mg menunjukkan penurunan tekanan darah yang setara, sedangkan Aliskiren dosis 300mg dan 600mg secara signifikan lebih baik dalam menurunkan tekanan darah diastolik ( $P < 0,05$ ).<sup>20</sup> Perbandingan efektivitas Aliskiren dengan Irbesartan juga dapat dibuktikan dengan sebuah penelitian acak tersamar ganda yang dilakukan pada 141 penderita hipertensi. Hasil dari penelitian tersebut menyatakan, penggunaan Aliskiren 300mg dapat menurunkan tekanan darah rata-rata lebih besar secara signifikan dibandingkan dengan penggunaan Irbesartan 300mg.<sup>22</sup>

Penelitian lain membandingkan efektivitas antihipertensi Aliskiren dengan Losartan.<sup>23</sup> Penelitian dengan desain acak tersamar ganda, *parallel-group* tersebut melibatkan 226 penderita hipertensi tingkat ringan sampai sedang yang kemudian dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu: Aliskiren 37,5mg, 75mg, 150mg, 300mg, atau Losartan 100mg. Rata-rata penurunan tekanan darah pada akhir pengobatan dibandingkan dengan *baseline* setelah pemberian Aliskiren dosis 37,5mg tidak sebaik bila dibandingkan dengan Losartan 100mg. Akan tetapi, efek penurunan tekanan darah dengan pemberian Aliskiren dosis 75mg, 150mg, dan 300mg tidak berbeda secara bermakna bila dibandingkan dengan Losartan 100mg.<sup>23</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Pool dkk. serta Oparil dkk. membuktikan tidak terdapat perbedaan efektivitas penurunan tekanan darah yang bermakna, bila diukur pada waktu duduk, antara Aliskiren dosis 150-300mg per-hari dengan valsartan 160-320mg per hari. Hal tersebut dibuktikan dengan tidak ditemukannya perbedaan yang bermakna penurunan tekanan darah diastolik dan sistolik rata-rata yang diukur pada waktu duduk antara kedua kelompok tersebut.<sup>8,24</sup>

### 8.1.3.3 Perbandingan Aliskiren dengan ACEIs

Penggunaan Aliskiren menunjukkan efektivitas penurunan tekanan darah yang tidak berbeda secara bermakna dengan Lisinopril. Suatu penelitian dengan desain acak tersamar ganda (*multicenter, parallel-group*) pada 183 penderita hipertensi tingkat parah (tekanan darah  $>180/110$ mmHg) membuktikan bahwa Aliskiren dosis 150mg yang kemudian ditingkatkan menjadi 300mg setara dengan lisinopril dosis 20mg yang kemudian ditingkatkan dosisnya menjadi 40mg dalam hal menurunkan rata-rata tekanan darah diastolik dan sistolik (diukur pada saat duduk).<sup>25</sup>

Perbedaan penurunan tekanan darah yang tidak bermakna juga ditemukan pada pemakaian Aliskiren jika dibandingkan dengan Ramipril. Sebuah studi dengan desain tersamar ganda, *multicentre* meneliti 837 penderita diabetes mellitus dan hipertensi yang kemudian dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu: 1) kelompok Aliskiren dosis 150mg yang dinaikkan menjadi 300mg setelah 4 minggu, 2) kelompok Ramipril dosis 5mg yang dinaikkan menjadi 10mg setelah 4 minggu, 3) kombinasi Aliskiren dan Ramipril. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa penggunaan Aliskiren tidak lebih inferior dalam menurunkan tekanan darah diastolik rata-rata (diukur pada saat duduk;  $P=0,0002$ ), dan justru lebih baik dalam menurunkan tekanan darah sistolik rata-rata (diukur pada saat duduk  $P=0,021$ ), dibandingkan dengan Ramipril.<sup>26</sup> Penelitian lain menunjukkan bahwa Aliskiren (dosis 150mg kemudian dinaikkan menjadi 300mg) lebih efektif secara signifikan dalam menurunkan rata-rata tekanan darah sistolik ( $P=0,0036$ ) maupun diastolik ( $P=0,025$ ), masing-masing diukur pada saat duduk, bila dibandingkan dengan Ramipril (dosis pemberian 5mg kemudian ditingkatkan menjadi 10mg).<sup>27</sup>

#### 8.1.3.4 Aliskiren dalam Kombinasi dengan Golongan lain

Terdapat banyak bukti penelitian yang menunjukkan efektivitas penggunaan Aliskiren dalam bentuk kombinasi untuk menurunkan tekanan darah penderita hipertensi dibandingkan dengan penggunaan dalam bentuk tunggal. Sebuah penelitian dengan desain acak tersamar membuktikan efektivitas penggunaan kombinasi Aliskiren dan Valsartan pada penderita hipertensi dengan tingkat keparahan ringan sampai sedang ( $n=1601$ ). Kombinasi Aliskiren 300mg dan valsartan 320mg dapat menurunkan tekanan darah diastolik rata-rata (diukur pada waktu duduk) lebih baik secara bermakna dibandingkan dengan penggunaan pemberian tunggal Aliskiren ( $P<0,0001$ ), Valsartan ( $P<0,0001$ ), dan plasebo ( $P<0,0001$ ).<sup>28</sup>

Kombinasi Aliskiren dan Valsartan tidak hanya terbukti efektif digunakan pada penderita hipertensi tingkat ringan sampai sedang. Penelitian kedua membuktikan efektivitas kombinasi tersebut pada penderita hipertensi tingkat 2 (tekanan darah sistolik rata-rata  $\geq 160$ mmHg). Dosis Aliskiren yang digunakan pada penelitian tersebut adalah 150mg dan Valsartan 160mg selama 4 minggu dan kemudian ditingkatkan dosisnya

menjadi 300mg dan 320mg. Pada akhir penelitian, kombinasi Aliskiren 300mg dan Valsartan 320mg lebih baik secara signifikan dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan dengan sediaan tunggal Aliskiren ( $P < 0,05$ ) dan Valsartan ( $P < 0,01$ ) pada dosis yang sama.<sup>29</sup>

Selain terbukti efektif dikombinasikan dengan golongan ARB, kombinasi Aliskiren dengan golongan ACEI juga terbukti efektif. Sebuah penelitian yang dilakukan pada penderita hipertensi dan diabetes ( $n=837$ ) dengan desain tersamar ganda (*multicentre trials*) membuktikan hal tersebut. Kombinasi Aliskiren dan Ramipril menurunkan tekanan darah diastolik rata-rata (diukur pada waktu duduk) lebih efektif secara bermakna dibandingkan dengan pemberian masing-masing secara tunggal (dibandingkan dengan Aliskiren [ $P=0,043$ ] dan Ramipril [ $P=0,004$ ]).<sup>26</sup>

Kombinasi Aliskiren dengan HCT terbukti lebih efektif dibandingkan dengan pemberian masing-masing obat secara monoterapi. Penelitian dengan desain tersamar ganda (*placebo controlled trial*) pada penderita hipertensi dengan tekanan darah diastolik rata-rata (diukur pada waktu duduk) 95-109mmHg membuktikan hal tersebut. Aliskiren dengan dosis 75mg, 150mg, 300mg masing-masing dikombinasikan dengan HCT dosis 6,25mg, 12,5mg, dan 25mg. Kombinasi dengan berbagai macam dosis tersebut terbukti lebih baik secara signifikan dalam menurunkan tekanan darah diastolik rata-rata (diukur pada waktu duduk) dibandingkan dengan plasebo ( $P < 0,0001$ ) dan masing-masing komponen monoterapi ( $P < 0,05$ ).<sup>30</sup>

Apakah penggunaan Aliskiren dalam bentuk kombinasi dapat dipastikan selalu lebih efektif dibandingkan pemberian monoterapi? Terdapat sebuah penelitian yang tidak sepenuhnya sejalan dengan penelitian yang lain. Penelitian dengan desain acak tersamar ganda tersebut melihat efektivitas penggunaan kombinasi Aliskiren 150mg dan Amlodipin 5mg dibandingkan dengan Amlodipin 5mg dan 10mg yang diberikan secara monoterapi. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan penggunaan kombinasi secara signifikan lebih baik dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan dengan Amlodipin 5mg monoterapi ( $P < 0,0001$ ), dan menunjukkan hasil efektivitas penurunan tekanan darah serupa dengan penggunaan Amlodipine 10mg.<sup>31</sup>

### 8.1.4 Keamanan Penggunaan Aliskiren

Penggunaan Aliskiren monoterapi memiliki efek tolerabilitas yang cukup baik dibandingkan dengan plasebo atau obat antihipertensi golongan lain.<sup>18,22,25-28</sup> Efek samping yang sering dijumpai pada pemakaian Aliskiren, antara lain: diare, batuk, kemerahan, peningkatan CK (creatin kinase), pusing.<sup>10,17</sup> Sebuah penelitian menunjukkan bahwa diare merupakan efek samping yang secara signifikan paling sering muncul dibandingkan dengan kelompok plasebo, dan insiden meningkat pada peningkatan dosis ( $P < 0,0001$ ).<sup>11</sup> Tidak semua efek samping meningkat insidennya seiring dengan peningkatan dosis.<sup>23</sup> Sebuah penelitian yang membandingkan efektivitas dan keamanan Aliskiren dengan Ramipril menunjukkan secara umum efek samping antara kedua kelompok tidak berbeda, dan efek batuk lebih sering dialami pada kelompok yang mendapatkan Ramipril.<sup>27</sup> Efek samping yang parah akibat pemakaian Aliskiren, antara lain: angioedema, *torsades de pointes*, gagal ginjal akut.<sup>10</sup> Sebagaimana dinyatakan oleh FDA, kejadian angioedema akibat pemakaian Aliskiren lebih rendah dibandingkan dengan pemakaian golongan ACEI.<sup>11</sup> Tolerabilitas Aliskiren yang baik tidak hanya dijumpai pada pemakaian monoterapi, tetapi juga pada pemakaian kombinasi. Beberapa penelitian membuktikan kejadian efek samping pada pemberian Aliskiren dalam kombinasi dengan golongan lain tidak berbeda dengan pemberian monoterapi.<sup>29,32</sup> Sebuah penelitian dengan desain *open-label* dan metode analisis interim menunjukkan efek samping yang paling sering muncul pada pemberian kombinasi Aliskiren dan Valsartan, antara lain: sakit kepala (7,5%), pusing (7,3%), dan nasofaringitis (7,2%).<sup>32</sup>

## 8.2 APIXABAN: ANTIKOAGULAN ORAL BARU-PENGHAMBAT SPESIFIK FAKTOR XA

Sejarah penemuan obat golongan antikoagulan sudah dimulai sejak tahun 1939 saat heparin pertama kali ditemukan. Penemuan heparin diikuti oleh penemuan antikoagulan lainnya, seperti: dicoumarol, warfarin, enoxaparin, bivalirudin, fondaparinux, dabigatran, dan rivaroxaban.<sup>1</sup> Apixaban merupakan antikoagulan oral terbaru yang penggunaannya memperoleh persetujuan dari EMA (European Medicines Agency)<sup>33</sup> pada tahun 2011 dan FDA (Food and Drug Administration) pada tahun 2012.<sup>34</sup>

### 8.2.1 Mekanisme Kerja Antikoagulan

Pada saat terjadi luka/cedera/kerusakan pada lapisan bagian dalam pembuluh darah (endotel), akan terjadi serangkaian proses yang mengubah sifat sel-sel endotel menjadi lebih pro koagulasi. Kerusakan pada lapisan endotel menyebabkan protein-protein di bawah lapisan endotel, seperti kolagen dan faktor von Willebrand terpapar aliran darah. Paparan ini menyebabkan terjadinya perlekatan platelet ke lapisan endotel yang mengalami cedera, sintesis serta sekresi molekul-molekul vasokonstriktor maupun aktivator platelet yang selanjutnya berperan dalam agregasi platelet dan pembentukan *platelet plug* (sumbatan platelet) untuk memperbaiki kerusakan tersebut. Bersamaan dengan proses tersebut, juga terjadi aktivasi sistem koagulasi melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik yang menghasilkan trombin dan fibrin untuk menstabilkan platelet plug.<sup>35</sup>

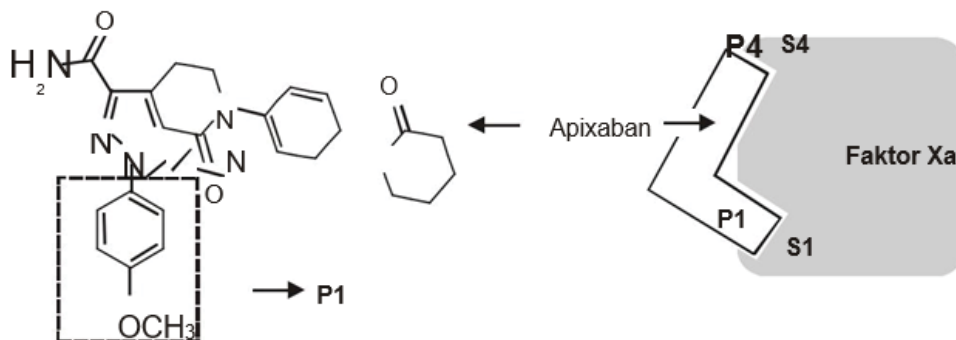
Koagulasi atau pembekuan darah disebabkan oleh perubahan fibrinogen menjadi fibrin oleh enzim trombin. Trombin dan fibrin terbentuk melalui serangkaian reaksi proteolitik. Pada setiap tahapan reaksi, suatu faktor pembekuan mengalami proteolisis menjadi suatu protease aktif (contohnya: faktor VII yang tidak aktif menjadi faktor VIIa yang aktif). Tiap faktor protease akan mengaktifkan faktor pembekuan berikutnya dalam urutan rangkaian tersebut, sampai akhirnya terbentuk trombin (faktor IIa) dan fibrin. Selain berperan dalam pembentukan fibrin, trombin juga mengaktifkan banyak faktor koagulasi lainnya (terutama faktor V, VIII, dan IX), memicu pembentukan lebih banyak trombin, dan mengaktifkan faktor XIII, suatu faktor yang menjalin polimer-polimer fibrin sehingga menstabilkan bekuan darah. Untuk mencegah perdarahan berlebihan, tubuh juga mempunyai antikoagulan endogen, seperti antitrombin yang membuat: trombin, faktor IXa, Xa, XIa, dan XIIa, menjadi tidak aktif. Antitrombin dan beberapa faktor pembekuan inilah yang menjadi target kerja antikoagulan.<sup>35-37</sup>

### 8.2.2 Mekanisme Kerja Apixaban

Apixaban bekerja secara spesifik pada faktor Xa melalui ikatan dengan sisi aktif S1 dan S4 dalam konformasi berbentuk seperti huruf L (Gambar 8.1). Gugus p-methoxyphenyl apixaban (P1) akan menduduki posisi anionik



S1 dari faktor Xa dan gugus lainnya akan menduduki posisi aromatik S4. Hasil dari mekanisme ini adalah penghambatan pembentukan trombin dan trombus sehingga memperpanjang waktu pembekuan darah.<sup>33</sup>



**Gambar 8.1** Struktur Kimia Apixaban dan Ikatannya pada Faktor Xa<sup>33,38</sup>

### 8.2.3 Farmakokinetika Apixaban dibandingkan dengan Antikoagulan Oral lain

Apixaban mempunyai profil farmakokinetik linier sampai dengan dosis 10mg; pada dosis  $\geq 25$ mg bioavailabilitas apixaban berkurang. Bioavailabilitas absolut apixaban sampai dengan dosis 10mg adalah sekitar 50%. Konsentrasi maksimum dalam darah tercapai 3-4 jam setelah pemberian tablet apixaban 10mg.<sup>39</sup> Apixaban dimetabolisme di hepar sebagian besar oleh enzim sitokrom P450 isoenzim CYP3A4 dan CYP3A5. Selain itu, apixaban juga merupakan substrat dari protein transpor P-glycoprotein (P-gp).<sup>39</sup> Tabel 8.1 menampilkan beberapa parameter farmakokinetik apixaban dibandingkan dengan antikoagulan oral lainnya, yaitu: rivaroxaban, dabigatran, dan warfarin.

### 8.2.4 Perhatian dan Kontraindikasi

Beberapa hal yang perlu diperhatikan pada penggunaan apixaban pada pasien, antara lain:

1. Perhatian terkait interaksi obat  
Pemberian apixaban bersamaan dengan penghambat kuat CYP3A4 dan P-gp memerlukan perhatian dan monitoring karena kedua kelompok



ini dapat meningkatkan kadar maksimum (Cmaks) dan jumlah total apixaban dalam darah (*Area Under Curve*, AUC). Beberapa contoh obat penghambat kuat CYP 3A4 dan P-gp antara lain: antijamur golongan azol (ketokonazol, flukonazol) dan penghambat protease HIV (ritonavir). Naproksen (golongan NSAID) merupakan contoh obat yang hanya menghambat P-gp.<sup>39</sup> Demikian pula halnya dengan pemberian apixaban bersamaan dengan penginduksi kuat CYP3A4 dan P-gp karena kedua kelompok tersebut berpotensi mengurangi kadar maksimum dan AUC apixaban dalam darah. Contoh obat-obat yang poten menginduksi CYP3A4 dan P-gp antara lain: rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, dan ekstrak St. John.<sup>39</sup> Apixaban dapat diberikan bersama dengan atau tanpa makanan. Pada dosis 10mg, baik Cmaks maupun AUC apixaban tidak dipengaruhi oleh makanan.<sup>39</sup>

## 2. Perhatian terkait kondisi pasien

Apixaban perlu diberikan dengan hati-hati pada pasien yang berisiko mengalami perdarahan. Pemberian apixaban harus dihentikan bila pasien mengalami komplikasi perdarahan. Pemberian apixaban bersamaan dengan golongan antiplatelet (aspirin) dan NSAIDs berisiko menyebabkan perdarahan sehingga memerlukan perhatian.<sup>39</sup>

## 3. Kontraindikasi

Kontraindikasi pemberian apixaban antara lain: 1) reaksi hipersensitivitas terhadap apixaban atau bahan-bahan pengisi yang terkandung dalam produk (seperti: laktosa, selulosa mikrokristalin, natrium croscarmellose, natrium lauril sulfat, magnesium stearat, hypromellose titanium dioksida, triasetin, besi oksida merah); 2) perdarahan aktif yang signifikan secara klinis; 3) penyakit hepar yang berhubungan dengan koagulopati dan risiko perdarahan yang relevan secara klinis; 4) kondisi-kondisi yang secara signifikan merupakan faktor risiko perdarahan mayor (contoh: baru atau sedang mengalami ulser di saluran cerna, baru mengalami cedera otak atau spinal, baru mengalami perdarahan intrakranial); 5) sedang menggunakan antikoagulan lainnya (contoh: heparin, enoksaparin fondaparinux), kecuali pada kondisi-kondisi khusus yang memang membutuhkan pemberian kombinasi antikoagulan.<sup>39</sup>

Tabel 8.1. Parameter Farmakokinetika Apixaban<sup>33,40</sup>

Parameter	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran Etexilate	Warfarin
Prodrug	-	-	+	-
Bioavailabilitas (%)	50	60-100, tergantung dosis	3-7	100
tmax (jam)	1,5 (dosis 2,5 mg) 3,3 (dosis 5 mg) 3-4 (dosis 10 mg)	2-4	1-6	4
Vd (L)	21-61 52,7 (BB rendah) 75,6 (obesitas)	50	50-70	0,14 L/kg
Ikatan protein (%)	87	92-95	35	>99
Waktu paruh (jam)	6,8 (dosis 2,5 mg) 15,2 (dosis 5 mg) 15,8 (BB rendah) 8,8 (obesitas)	5-9 11-19 (lansia) 10,1-10,4 (gangguan hati) 8,7-9,5 (gangguan ginjal)	12-17 15-34,1 (gangguan ginjal)	36
Metabolisme	Hepar (CYP3A4) <i>P-glycoprotein</i> (P-gp)	Hepar (CYP3A4)	Hepar (hidrolisis, konjugasi, glukoronidasi)	Hepar (CYP2C9, CYP 2C8, CYP2C18, CYP 1A2, CYP3A4)
Interaksi	Penghambat P-gp dan penginduksi CYP 3A4 yang kuat	Penghambat P-gp dan penginduksi CYP 3A4 yang kuat	Penghambat/penginduksi P-gp	Diet, Vitamin K, banyak obat dan makanan
Eliminasi	Feses	Hepar (2/3) Renal (1/3)	Renal	Renal
Ekskresi renal (%)	27	66		
Antidotum	-	-	-	Vitamin K
Monitoring	-	-	-	INR

Keterangan: BB= berat badan

### 8.2.5 Indikasi

Indikasi apixaban yang disetujui oleh FDA dan EMA antara lain untuk: 1) pencegahan tromboemboli vena (*deep vein thrombosis*, DVT) pada pasien dewasa yang menjalani operasi penggantian lutut atau panggul, dan 2) pencegahan stroke dan emboli sistemik pada pasien dewasa dengan fibrilasi atrial non-valvular,<sup>39,40</sup> yang juga mempunyai satu atau lebih faktor risiko berikut: a) stroke atau transient ischemic attack (TIA) sebelumnya, usia  $\geq 75$  tahun, hipertensi, diabetes mellitus, dan gagal jantung simtomatis (kelas NYHA  $\geq$  II).<sup>39</sup> Dosis apixaban yang direkomendasikan untuk indikasi pencegahan tromboemboli vena pasca operasi penggantian lutut maupun panggul adalah 2,5mg 2 kali sehari, dengan dosis awal diberikan 12-24 jam setelah operasi. Durasi penggunaan pasca operasi penggantian lutut adalah 10-14 hari, sedangkan pasca penggantian panggul adalah 32-38 hari.<sup>39</sup>

### 8.2.6 Efektivitas

Efektivitas antikoagulan baru (termasuk apixaban) untuk mencegah tromboemboli stroke pada pasien fibrilasi atrial non-valvular dikaji dalam 3 meta-analisis dan 2 penelitian acak terkontrol,<sup>44,45</sup> sedangkan efektivitas untuk mencegah tromboemboli vena dikaji dalam 4 meta-analisis. Hasil meta analisis dan penelitian acak terkontrol apixaban diberikan pada Tabel 8.2 dan 8.3 berturut-turut.

Tabel 8.2. Meta-analisis Apixaban

Penulis (tahun)	Jumlah RCTs (Σ populasi)	Karakteristik pasien	Intervensi	Hasil intervensi
Sardar et al. (2013) <sup>41</sup>	3 (14527 pasien)	Pasien fibrilasi atrial dengan riwayat stroke atau TIA, usia rata-rata 70,1-71 tahun, sekitar 60% pria	Dabigatran Rivaroxaban Apixaban	Tidak ada perubahan kejadian stroke iskemik (OR 0,86; 95% CI 0,73-1,01) Tidak ada perbedaan kejadian stroke yang fatal dan menyebabkan cacat (OR 0,85; 95% CI 0,71-1,04) Tidak ada perbedaan kematian akibat semua sebab (OR 0,90; 95% CI 0,79-1,02) Kejadian stroke hemoragik lebih kecil pada kelompok obat antikoagulan (OR 0,37; 95% CI 0,19-0,72)*
Bruin Slot (2013) <sup>42</sup>	9 (40777 pasien)	Pasien fibrilasi atrial atau <i>flutter</i> , usia rata-rata 65-74 tahun, 36% wanita	Idraparinux Rivaroxaban	Antikoagulan oral baru mengurangi kejadian stroke dan emboli sistemik [32/1000 pada warfarin vs 25/1000 pada kelompok obat oral antikoagulan baru, terutama apixaban dan rivaroxaban] (OR 0,81; 95% CI 0,72-0,91)*
			Apixaban Edoxaban Betrixaban Darexaban	
			vs Warfarin	
Miller et al (2012)	8 (39606 pasien)	Pasien fibrilasi atrial non-valvular, usia 70-73 tahun, 40% wanita	Apixaban Dabigatran Rivaroxaban vs Warfarin	Antikoagulan oral baru mengurangi kejadian semua stroke (iskemik-hemoragik) [27/1000 pada warfarin vs 20/1000 pada kelompok obat oral antikoagulan baru, terutama apixaban dan rivaroxaban] (OR 0,78; 95% CI 0,69-0,89)* Tidak ada perbedaan kejadian stroke iskemik (OR 0,88; 95% CI 0,76-1,02)
			9 (14749 pasien)	Antikoagulan oral baru mengurangi kejadian emboli sistemik (OR 0,53; 95% CI 0,32-0,87)*
	3 (44563 pasien)		Apixaban Dabigatran Rivaroxaban vs Warfarin	Antikoagulan oral baru mengurangi risiko gabungan stroke dan emboli sistemik (RR 0,78; 95% CI 0,67-0,92)* Tidak ada perbedaan risiko stroke iskemik dan strok tak ter-identifikasi (RR 0,87; 95% CI 0,77-0,99) Antikoagulan oral baru mengurangi risiko stroke hemoragik (RR 0,45; 95% CI 0,31-0,68%)

Tabel 8.2. Meta-analisis Apixaban (Lanjutan)

Penulis (tahun)	Jumlah RCTs ( $\Sigma$ populasi)	Karakteristik pasien	Intervensi	Hasil intervensi
Cohen et al. (2012) <sup>46</sup>	Untuk lutut dan panggul masing-masing 1 penelitian		Apixaban 2,5 mg vs Enoxaparin 40 mg	Apixaban lebih baik dalam hal semua kejadian tromboemboli vena dan semua kematian Paska operasi penggantian panggul (OR 0,35; 95% CI 0,224- 0,546)* Paska operasi penggantian lutut (OR 0,55; 95% CI 0,438-0,691)*
Gomes-Outes et al (2012) <sup>47</sup>	4 (3 lutut, 1 panggul)		Apixaban vs Enoxaparin	Tidak berbeda dalam hal kejadian tromboemboli vena simptomatis (RR 0,82; 95% CI 0,41-1,64)
Neumann et al. (2012) <sup>48</sup>	10		Apixaban Edoxaban Rivaroxaban vs Enoxaparin	Tidak ada perbedaan mortalitas sampai dengan 10 minggu (OR 0,95; 95%CI 0,55-1,63)
Neumann et al. (2012) <sup>48</sup>	12		Apixaban Betrixaban Rivaroxaban vs Enoxaparin	Antikoagulan oral baru mengurangi kejadian tromboemboli vena ( <i>deep vein thrombosis</i> , DVT) simptomatis sampai dengan 5 minggu Kejadian DVT berkurang 3 (1-5) per 1000 pasien selama 1-5 minggu (OR 0,46; 95%CI 0,30-0,70)*

Keterangan: \*signifikan

Tabel 8.3 Penelitian Acak Terkontrol Apixaban

Penelitian	Jumlah dan karakteristik pasien	Intervensi	Hasil intervensi	Besar efek intervensi
ARISTOLE <sup>44</sup>	18201 pasien fibrilasi atrial + minumum 1 faktor risiko stroke. Median <i>follow up</i> 1,8 tahun	Apixaban 5 mg 2x1 vs Warfarin (INR 2-3)	Presentase kejadian stroke atau emboli sistemik per tahun lebih kecil pada kelompok apixaban  Presentase kejadian stroke lebih kecil pada kelompok apixaban  Tidak ada perbedaan persentase kejadian stroke iskemik atau stroke tak teridentifikasi  Presentase kejadian stroke hemoragik lebih kecil pada kelompok apixaban  Tidak ada perbedaan persentase kejadian emboli sistemik	1,27 vs 1,60 (HR 0,79, 95% CI 0,66-0,95, p=0,01); NNT 304/ tahun  1,19 vs 1,51 (HR 0,79, 95% CI 0,65-0,95, p=0,01)  0,97 vs 1,05 (HR 0,92, 95% CI 0,74-1,13, p=0,42)  0,24 vs 0,47 (HR 0,51, 95% CI 0,35-0,75, p<0,001)  0,09 vs 0,10 (HR 0,87, 95% CI 0,44-1,75, p=0,047)
AVERROES <sup>45</sup>	5599 pasien AF atau <i>flutter</i>	Apixaban 5 mg 2x1 vs Aspirin 81-324 mg/hari	Persentase kejadian stroke atau emboli sistemik per tahun lebih kecil pada kelompok apixaban  Persentase kejadian stroke total lebih kecil pada kelompok apixaban Iskemik  Hemoragik	1,6 vs 3,7 (HR 0,45, 95% CI 0,32-0,62, p<0,001)  1,6 vs 3,4 (HR 0,46, 95% CI 0,33-0,65, p<0,001) 1,1 vs 3,0 (HR 0,37, 95% CI 0,25-0,55, p<0,001) 0,2 vs 0,3 (HR 0,67, 95% CI 0,24-0,88, p=0,45)

Keterangan: \*Signifikan

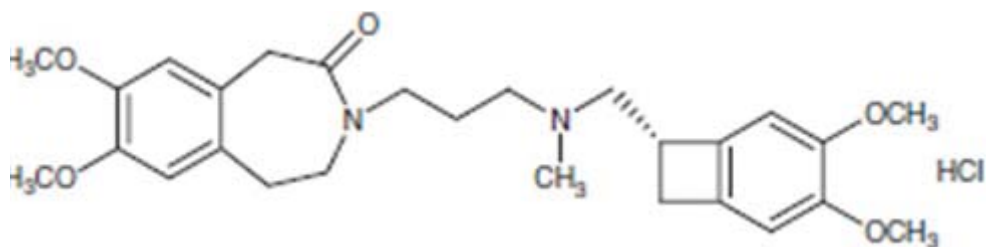
### 8.2.7 Keamanan

Data penelitian acak terkontrol ARISTOTLE menunjukkan persentase perdarahan intrakranial per tahun pada penggunaan apixaban lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan warfarin (0,33 vs 0,80; HR 0,42 [95% CI 0,30-0,58],  $p < 0,001$ ). Sementara itu, persentase perdarahan gastrointestinal pada penggunaan apixaban dibandingkan dengan warfarin tidak menunjukkan perbedaan bermakna.<sup>44</sup> Pada perbandingan penggunaan apixaban dengan aspirin (penelitian AVERROES), kejadian perdarahan intrakranial maupun gastrointestinal tidak berbeda bermakna antara apixaban dan aspirin.<sup>45</sup>

## 8.3 IVABRADIN: PENGHAMBAT ARUS F (IF CURRENT) PERTAMA UNTUK TERAPI ANGINA STABIL

### 8.3.1 Pendahuluan

Ivabradin (Gambar 8.2) adalah obat yang tergolong baru dalam terapi angina stabil kronis.<sup>49,50,52</sup> Sejak 25 Oktober 2005, ivabradin telah disetujui oleh *European Agency for the Evaluation of Medicinal Product* (EMA) untuk dipasarkan di 29 negara Eropa, termasuk *United Kingdom*, untuk mengatasi gejala iskemik pada pasien angina stabil dengan irama sinus normal dan tidak dapat menerima beta bloker karena kontraindikasi atau intoleransi.<sup>49,51,52</sup> Meskipun demikian, ivabradin belum memperoleh persetujuan dari *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika.<sup>50</sup> Di Indonesia sendiri, ivabradin baru memperoleh persetujuan izin edar pada tahun 2007.<sup>53</sup>



**Gambar 8.2** Struktur Ivabradine Hidroklorida<sup>54</sup>

Efek antiangina ivabradin diperoleh dari kemampuan obat ini dalam menurunkan frekuensi denyut jantung/nadi (*heart rate*) dengan menghambat arus  $f$  ( $I_f$  current) di nodus sinoatrium sel-sel otot jantung.<sup>49-53,54-61</sup> Sebelum

lebih jauh memaparkan tentang efektivitas dan keamanan ivabradin, perlu diketahui terlebih dahulu mengenai pentingnya hubungan denyut jantung dengan penyakit kardiovaskular, khususnya angina, serta tentang arus  $I_f$ .

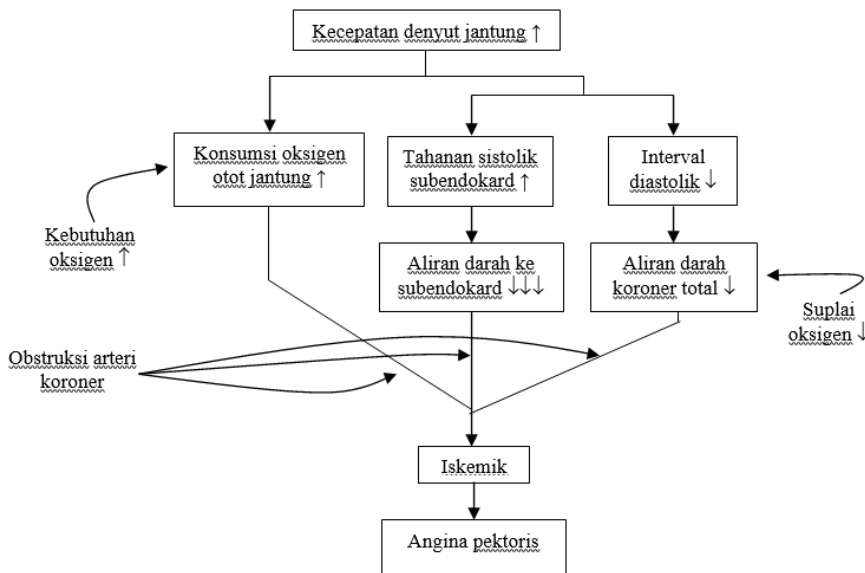
### 8.3.1.1 Kecepatan Denyut Jantung dan Penyakit Angina Stabil

Pada semua individu, kecepatan denyut jantung dan volume strok adalah faktor-faktor utama yang mempengaruhi adaptasi curah jantung untuk memenuhi kebutuhan metabolisme secara efektif.<sup>62</sup> Kecepatan denyut jantung menentukan besarnya beban kerja jantung, sehingga otomatis menentukan jumlah oksigen untuk proses metabolisme jantung itu sendiri.<sup>55,56,64</sup> Kebutuhan oksigen ini dipenuhi oleh suplai aliran darah dari arteri koroner,<sup>63</sup> dimana aliran ini terjadi pada saat fase diastolik.<sup>55,63</sup> Faktor yang memperpanjang durasi fase diastolik akan meningkatkan aliran darah koroner.<sup>63</sup> Bila denyut jantung meningkat, durasi fase diastolik akan memendek sehingga menghasilkan penurunan perfusi darah koroner ke otot jantung, terutama ke daerah subendokard.<sup>55,63</sup> Dengan demikian, selain menentukan besarnya kebutuhan oksigen jantung, kecepatan denyut jantung juga menentukan besarnya perfusi aliran darah koroner dengan mempengaruhi durasi fase diastolik. Ketidakseimbangan antara kebutuhan oksigen otot jantung dan suplai darah dari arteri koroner ke otot jantung akan menimbulkan timbulnya gejala iskemik.<sup>56,57,65</sup> (Gambar 8.3)

Pada pasien dengan angina stabil, sebagian besar gejala iskemik, didahului oleh peningkatan kecepatan denyut jantung secara bermakna dalam beberapa jam sebelumnya.<sup>56,57,65</sup> Penelitian klinis menunjukkan bahwa kecepatan denyut jantung berhubungan langsung dengan risiko kejadian iskemik.<sup>65,66</sup> Semakin tinggi *baseline* atau rata-rata kecepatan denyut jantung pada pasien dengan penyakit angina stabil,<sup>65,66</sup> semakin besar risikonya mengalami gejala iskemik.<sup>56,65,66</sup> Pasien dengan kecepatan denyut jantung selama istirahat (*resting heart rate*) >80 kali per menit menunjukkan gejala iskemik hampir 2 kali lebih sering daripada pasien dengan *resting heart rate* <70 kali per menit.<sup>65</sup> Suatu penelitian selama hampir 15 tahun pada pasien dengan penyakit jantung koroner menunjukkan bahwa *resting heart rate* >83 kali per menit meningkatkan risiko mortalitas kardiovaskular (HR=1,13) dan kejadian masuk rumah sakit berulang karena penyakit kardiovaskuler, baik karena angina (HR=1,12) maupun karena gagal jantung (HR=1,12),



dibandingkan dengan kelompok pasien dengan *resting heart rate*  $\leq 62$  kali/menit.<sup>64,65</sup> Peningkatan kecepatan denyut jantung juga merupakan faktor risiko independen morbiditas dan mortalitas pada populasi umum, orang lanjut usia, pasien hipertensi, dan pasien dengan infark miokard. Lebih jauh lagi, terdapat bukti eksperimen dan klinis yang memberikan kesan bahwa peningkatan kecepatan denyut jantung berkepanjangan mungkin berperan langsung dalam patogenesis aterosklerosis koroner.<sup>66</sup>



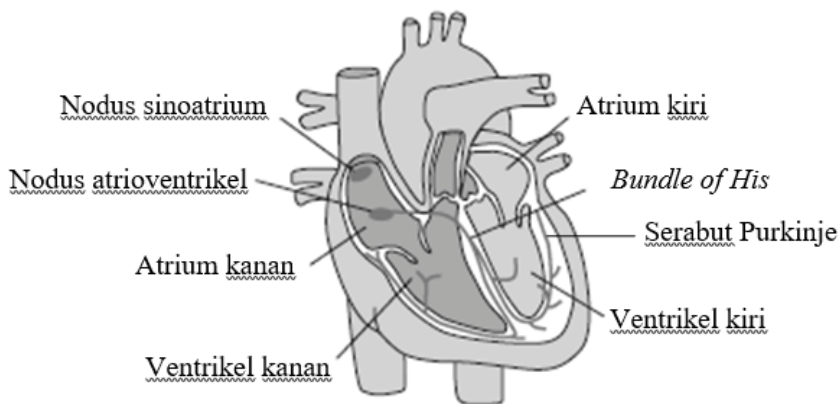
**Gambar 8.3** Hubungan Antara Kecepatan Denyut Jantung dengan Patofisiologi Iskemik dan Angina Pectoris Akibat Penyempitan Pembuluh Darah Arteri Koroner<sup>55</sup>

Berangkat dari patofisiologi dan bukti-bukti penelitian tersebut, penurunan kecepatan denyut jantung menjadi pendekatan utama dalam mencegah dan mengobati angina selama lebih dari empat dekade.<sup>54,55</sup> Golongan beta-bloker dan antagonis kalsium non-dihidropiridin, seperti diltiazem dan verapamil, adalah obat-obat antiangina yang bekerja dengan cara menurunkan kecepatan denyut jantung.<sup>57,58</sup> Akan tetapi, sebagian besar obat-obat tersebut juga menimbulkan banyak efek yang tidak dikehendaki terhadap jantung, dan organ lainnya. Contohnya, efek inotropik negatif yang dapat menyebabkan hipotensi dan bradikardia.<sup>56,57</sup> Pemahaman tentang awal mula terjadinya denyut jantung di nodus sinoatrium sejak akhir tahun

1970-an, termasuk ditemukannya kanal dan arus  $I_f$ , diikuti oleh penelitian-penelitian selanjutnya melahirkan obat yang murni hanya menurunkan kecepatan denyut jantung (*pure heart rate lowering agents*). Ivabradin adalah jenis obat pertama dari golongan ini.<sup>54,67</sup>

### 8.3.1.2 Mengendalikan Kecepatan Denyut Jantung Melalui Penghambatan $I_f$ current

Kecepatan denyut jantung manusia berawal dari dan dikendalikan oleh nodus sinoatrium yang merupakan *pacemaker* jantung. Sel-sel sinoatrium mempunyai kemampuan untuk menghasilkan depolarisasi diastolik secara spontan dan memulai potensial aksi.<sup>54,58</sup> Potensial aksi yang terbentuk akan didistribusikan melalui sistem konduksi jantung (Gambar 8.4) dan memulai kontraksi otot jantung.<sup>58</sup>



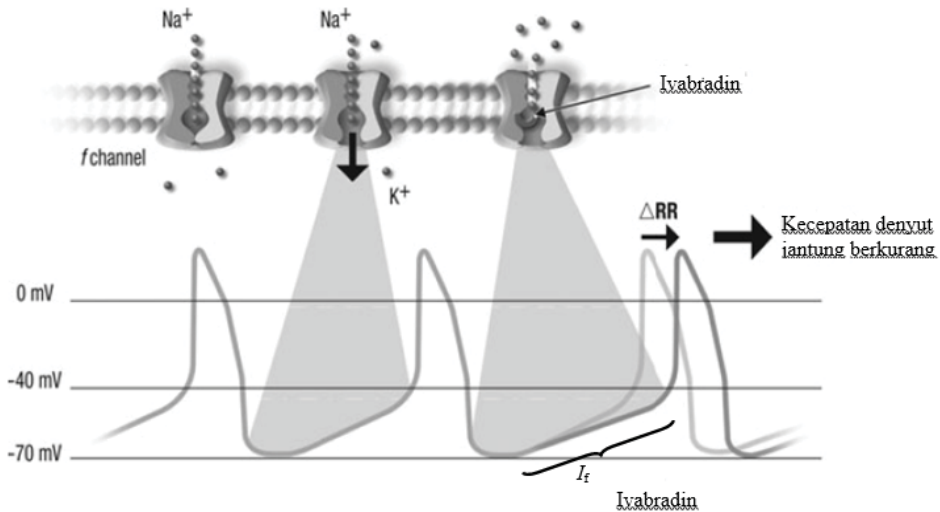
**Gambar 8.4** Sistem Konduksi Jantung: Nodus Sinoatrium, Nodus Atrioventrikel, Bundle Of His, Serabut Purkinje<sup>63</sup>

Aktivitas *pacemaker* jantung melibatkan beberapa arus ion, termasuk arus  $f$  ( $I_f$  current) yang mempengaruhi depolarisasi diastolik spontan.<sup>58</sup> Arus  $f$  ("funny"), atau disebut  $I_f$  current, ditemukan pertama kali pada tahun 1979 oleh Profesor DiFrancesco dan teman-temannya di Oxford, Inggris.<sup>54,56,59</sup> Arus ini disebut 'funny' karena mempunyai sifat yang unik dibandingkan dengan arus lainnya yang diketahui pada saat itu.<sup>58</sup> Arus  $f$  akan masuk melalui kanal  $f$  yang terbuka pada saat akhir potensial aksi. Masuknya arus  $f$  akan mendorong tegangan membran menuju ke ambang potensial aksi berikutnya. Kanal  $f$  paling banyak terdapat di membran

sel nodus sinoatrium, akan terbuka sebagai respon dari hiperpolarisasi membran. Kanal ini dapat diblokir oleh molekul spesifik yang mempunyai ikatan cincin *benzocyclobutane* dengan *benzazepinone*, seperti ivabradin. Masuknya arus *f* melalui kanal *f* menentukan kecepatan denyut jantung dengan menentukan kemiringan depolarisasi diastolik (Gambar 8.5), yang berakibat pada pengendalian potensial aksi. Blokir terhadap kanal ini tidak menimbulkan efek pada reseptor atau kanal-kanal ion lainnya di pembuluh darah atau bagian jantung yang lain sehingga tidak menimbulkan efek langsung terhadap tahanan vaskular,<sup>59</sup> konduksi intrakardiak, repolarisasi ventrikel, atau kontraktilitas otot jantung (tidak menimbulkan efek inotropik negatif).<sup>57,59</sup>

### 8.3.2 Mekanisme Kerja

Ivabradin adalah obat pertama yang menghambat secara selektif dan spesifik arus *f* di nodus sinoatrium.<sup>54,56</sup> Ivabradin bekerja dengan memblokir kanal *f* (Gambar 8.5). Blokir terhadap kanal *f* menyebabkan penurunan arus *f* sehingga mengurangi depolarisasi diastolik spontan. Hal ini menyebabkan peningkatan lama fase diastolik sehingga terjadi penurunan kecepatan denyut jantung.<sup>54</sup>



Gambar 8.5 Mekanisme Kerja Ivabradin<sup>56</sup>

### 8.3.3 Farmakokinetika

Ivabradin adalah molekul yang sangat larut air. Ivabradin diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna pada pemberian per oral. Bioavailabilitas ivabradin adalah 40% setelah pemberian per oral karena mengalami metabolisme lintas pertama. Konsentrasi maksimum ivabradin dalam darah tercapai sekitar 1 jam setelah diberikan per oral. Ivabradin terikat dengan plasma protein sebesar 70% dan volume distribusinya sekitar 100L.<sup>54,54</sup> Ivabradin dimetabolisme di hati dan usus oleh enzim sitokrom P450 3A4 (CYP3A4). Ivabradin mempunyai afinitas rendah dengan CYP3A4, sehingga bukan merupakan penghambat enzim CYP3A4 yang kuat. Metabolit ivabradin dikeluarkan melalui urin dan feses. Sekitar 4% obat diekskresikan dalam bentuk tak berubah.<sup>49,52,54</sup>

### 8.3.4 Interaksi Obat

Obat-obat penghambat dan penginduksi enzim CYP3A4 berinteraksi dengan ivabradin dan mempengaruhi konsentrasinya dalam plasma.<sup>49,52,54</sup> Contoh penghambat CYP3A4 yang kuat, antara lain: antijamur golongan azol (ketokonazol, itrakonazol), antibiotik golongan makrolida (eritromisin, klaritromisin), antiretroviral golongan penghambat protease (ritonavir, nelfinavir), dan nefazodon berpotensi meningkatkan konsentrasi ivabradin dalam plasma dan menimbulkan efek bradikardia berlebihan. Obat-obat ini dikontraindikasikan untuk digunakan bersama-sama dengan ivabradin. Penghambat sedang enzim CYP3A4, seperti diltiazem dan verapamil, meningkatkan konsentrasi ivabradin dalam plasma sebesar 2-3 kali dan memperbesar penurunan kecepatan denyut jantung sebesar 5 kali/menit sehingga tidak direkomendasikan digunakan bersamaan dengan ivabradin.<sup>49,52,54</sup>

Ivabradin masih dapat digunakan bersamaan dengan penghambat CYP3A4 sedang seperti flukonazol, asalkan: dosis awal ivabradin 2,5 mg per hari, *resting heart rate* pasien >60 kali per menit, dan dilakukan pemantauan kecepatan denyut jantung.<sup>49</sup> Penginduksi enzim CYP3A4, antara lain: rifampisin, fenitoin, barbiturat, dan St. John's wort, berpotensi mengurangi konsentrasi dan aktivitas ivabradin. Dosis ivabradin mungkin perlu

disesuaikan ketika harus digunakan bersama-sama dengan penginduksi enzim CYP 3A4.<sup>49,52,54</sup> Ivabradin tidak menunjukkan interaksi yang signifikan dengan aspirin, statin (simvastatin), antagonis kalsium dihidropiridin (amlodipin), penghambat pompa proton (omeprazol, lansoprazol), digoxin, warfarin, penghambat ACE (*angiotensin converting enzyme*), antagonis reseptor angiotensin II, diuretika, nitrat, fibrat, dan antidiabetik oral.<sup>49,52,54</sup>

### 8.3.5 Indikasi

Ivabradin dindikasikan untuk mengobati gejala angina stabil kronis pada pasien penyakit jantung koroner dewasa yang: 1) mengalami kontraindikasi atau tidak bisa mentoleransi efek beta bloker; ATAU 2) gejalanya tidak bisa terkontrol dengan menggunakan beta bloker dosis optimal serta kecepatan denyut jantungnya >60 kali per menit.<sup>49</sup>

### 8.3.6 Dosis dan Aturan Pakai

Ivabradin tersedia dalam bentuk tablet salut film, mengandung ivabradin hidroklorida, dengan potensi yang setara dengan ivabradin 5 mg dan 7,5 mg. Dosis awal ivabradin yang direkomendasikan adalah 5 mg 2 kali sehari. Setelah pengobatan selama 3-4 minggu, dosis tersebut dapat ditingkatkan menjadi 7,5 mg 2 kali sehari bergantung pada respon terapi. Bila selama terapi terjadi penurunan kecepatan denyut jantung <50 kali per menit pada saat istirahat yang berlangsung berkepanjangan atau bila pasien mengalami gejala bradikardia, seperti pusing, lemas, atau hipotensi, maka dosis ivabradin harus diturunkan dan dapat mencapai dosis 2,5 mg dua kali sehari. Bila kondisi ini tidak membaik, maka penggunaan ivabradin harus dihentikan.<sup>49</sup> Ivabradin tidak direkomendasikan diberikan pada pasien dengan *resting heart rate* mula-mula sebelum terapi <60 kali per menit.<sup>49</sup>

### 8.3.7 Perhatian dan Kontraindikasi

Ivabradin dikontraindikasikan untuk diberikan pada pasien dengan satu atau lebih kondisi berikut: hipersensitivitas terhadap ivabradin atau komponen tablet lainnya, *resting heart rate* <60 kali per menit sebelum terapi dimulai, syok kardiogenik, infark miokard akut, hipotensi berat (<90/50 mmHg), penyakit hati berat, *sick sinus syndrome*, blok sinoatrium, gagal

jantung NYHA kelas III-IV, *pacemaker dependent*, angina tidak stabil, blok atrioventrikel derajat 3, menggunakan penghambat CYP3A4 kuat, serta ibu hamil dan menyusui.<sup>49</sup>

### 8.3.8 Efektivitas

Belum ada kajian sistematis tentang efektivitas ivabradin pada pasien dengan angina stabil. Efektivitas ivabradin, baik monoterapi maupun dalam kombinasi dengan obat antiangina lainnya, dinyatakan oleh beberapa studi acak terkontrol, tersamar ganda [*randomized-controlled trial (RCT), double-blind*] (Tabel 8.4). Studi tersebut membandingkan efek antiangina dan antiiskemik ivabradin dengan plasebo. Efek antiangina dan antiiskemik dievaluasi dengan mengukur: 1) perubahan durasi latihan total menggunakan ETT (*exercise tolerance test*) dengan *treadmill* atau *bicycle* dan/atau 2) peningkatan durasi terjadinya angina atau perubahan hasil elektrokardiografi pasien selama ETT.<sup>68-72</sup> Dua RCT (INITIATIVE; Ruzylo, dkk.) menunjukkan bahwa ivabradin monoterapi setara dengan atenolol dan amlodipin dalam memperbaiki kapasitas latihan pasien, dimana parameter ini juga dapat diartikan sebagai penurunan gejala angina.<sup>70,71,73</sup> Satu penelitian RCT menunjukkan kombinasi ivabradin dan beta-bloker atenolol lebih efektif secara signifikan dalam memperbaiki kapasitas latihan pasien dibandingkan dengan beta bloker saja.<sup>69</sup> Hanya studi BEAUTIFUL yang menilai efektivitas ivabradin dalam mengurangi risiko mortalitas dan masuk rumah sakit karena kejadian kardiovaskular atau karena penyebab lainnya. Studi BEAUTIFUL dilakukan pada pasien dengan angina stabil kronis disertai disfungsi ventrikel kiri. Pada studi yang cukup besar ini, ivabradin tidak terbukti menurunkan mortalitas. Meskipun demikian, pada kelompok pasien dengan kecepatan denyut jantung  $\geq 70$  kali per menit, ivabradin terbukti menurunkan risiko masuk rumah sakit akibat kejadian kardiovaskular dan risiko revaskularisasi koroner secara signifikan dibandingkan plasebo. Pada kondisi ini, ivabradin digunakan bersama-sama dengan obat antiangina lainnya, yaitu beta-bloker.<sup>68</sup>

Tabel 8.4 . Beberapa Studi tentang Efektivitas Ivabradin Monoterapi

Studi/Penulis (tahun)	Desain	Jumlah pasien; kondisi	Intervensi	Hasil
BEAUTIFUL/ Fox dkk. (2008) <sup>68</sup>	RCT, <i>double blind</i> , <i>parallel group</i>  Durasi studi: 18 bulan (median).	10.917; penyakit jantung koroner stabil, disfungsi ventrikel kiri, fraksi ejeksi ventrikel kiri <40%	Ivabradin 5 mg 2 kali sehari selama 2 minggu, lalu dinaikkan menjadi 7,5 mg (untuk pasien dengan <i>resting</i> <i>heart rate</i> $\geq 60$ kali/ menit) vs plasebo. Semua pasien juga mendapat obat-obat: aspirin atau anti-trombotik, statin, penghambat ACEI, antagonis reseptor angiotensin II, beta- bloker, nitrat, diuretika, antialdosteron.	Antara kelompok ivabradin dan plasebo: tidak ada perbedaan bermakna dalam hal mortalitas akibat kardiovaskular, kejadian masuk rumah sakit akibat infark miokard, atau kejadian masuk rumah sakit akibat gagal jantung. Pada subkelompok dengan kecepatan denyut jantung $\geq 70$ kali/menit: kejadian masuk rumah sakit akibat infark miokard atau angina tidak stabil berkurang secara signifikan pada kelompok ivabradin dibandingkan dengan plasebo ( $p=0,023$ ). Demikian pula dengan kejadian revaskularisasi koroner ( $p=0,016$ ).
ASSOCIATE/ Tardif dkk. (2009) <sup>69</sup>	RCT, <i>double blind</i> , <i>parallel group</i>  Durasi studi: 4 bulan	889; riwayat angina stabil $\geq 3$ bulan	Ivabradin 5 mg 2 kali sehari + atenolol 40 mg sekali sehari selama 2 bulan pertama. Ivabradin dinaikkan menjadi 7,5 mg 2 kali sehari selama 2 bulan selanjutnya. Intervensi dibandingkan dengan atenolol 50mg sekali sehari + plasebo.	Terjadi peningkatan durasi latihan total yang lebih baik secara signifikan pada kelompok ivabradin dibandingkan dengan plasebo ( $p<0,001$ ).
Ruzylo dkk. (2007) <sup>70</sup>	RCT, <i>double blind</i> , <i>parallel group</i>  Durasi studi: 3 bulan	1195; riwayat angina stabil kronis $\geq 3$ bulan	Ivabradin 7,5mg atau 10 mg masing-masing 2 kali sehari vs amlodipin 10 mg sekali sehari	Terjadi peningkatan durasi latihan total pada kelompok ivabradin 7,5 mg, 10 mg dan amlodipin ( $p<0,001$ untuk non inferioritas)

Tabel 8.4 . Beberapa Studi tentang Efektivitas Ivabradin Monoterapi (Lanjutan)

Studi/Penulis (tahun)	Desain	Jumlah pasien; kondisi	Intervensi	Hasil
INITIATIVE/ Tardif JC dkk. (2005) <sup>71</sup>	RCT, <i>double blind</i> , <i>parallel group</i> Durasi studi: 3 bulan	939; riwayat angina stabil kronis $\geq 3$ bulan	Ivabradin 5 mg 2 kali sehari selama 1 bulan, dinaikkan berturut-turut menjadi 7,5 mg atau 10 mg masing- masing 2 kali sehari selama 3 bulan vs atenolol 50 mg sekali sehari selama 1 bulan dinaikkan menjadi 100 mg selama 3 bulan	Terjadi peningkatan durasi latihan total pada kelompok ivabradin 7,5 mg, 10 mg, dan atenolol ( $p < 0,001$ untuk noninferioritas)
Borer dkk. (2003) <sup>72</sup>	RCT, <i>double blind</i> , <i>parallel group</i> Durasi studi: 3 bulan	360; riwayat angina stabil kronis $\geq 3$ bulan	Ivabradin 2,5 mg, 5 mg, atau 10 mg masing-masing 2 kali sehari selama 2 minggu vs plasebo diikuti dengan tahap <i>open label</i> selama 2 s.d. 3 bulan dengan ivabradin 10 mg	Terjadi peningkatan durasi terjadinya depresi segmen ST secara signifikan pada kelompok ivabradin 5mg dan 10 mg vs plasebo ( $P=0,016$ ). Terjadi peningkatan durasi untuk terjadinya angina secara signifikan pada kelompok ivabradin 10 mg vs plasebo ( $p=0,049$ )
Borer (tidak dipublikasikan) <sup>52</sup>	RCT, <i>double blind</i> , <i>parallel group</i> Durasi studi: 3 bulan	728; angina stabil kronis	Ivabradin 5 mg atau 7,5 mg masing-masing 2 kali sehari vs plasebo. Semua pasien juga mendapat amlodipin 10 mg sekali sehari.	Tidak terdapat perbedaan durasi latihan total antara kelompok ivabradin 5 mg dan 7,5 mg dibandingkan dengan plasebo.

Keterangan: BEAUTIFUL: *morBidity-mortality EvAlUaTion of the I<sub>f</sub> inhibitor ivabradin in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction*; RCT: *randomized-controlled trial*; vs: *versus*.



**Tabel 8.16** Respon pasien hypercholesterolaemia terhadap pemberian ezetimibe bersamaan dengan terapi golongan statin (rata-rata % perubahan terhadap berbagai variabel lipid).<sup>171,172</sup>

Terapi	Plasebo	Ezetimibe 10mg	Pooled Statin	Ezetimibe 10mg + Pooled Statin	Nilai P*
Simvastatin <sup>a</sup>	N=70	N=61	N=263	N=274	
Direct LDL-C	-1,3	-18,1	-36,1	-49,9	<0,01
HDL-C	+0,9	+5,1	+6,9	+9,3	=0,03
TG	+2,4	-8,3	-16,6	-24,1	<0,01
Atorvastatin <sup>b</sup>	N=60	N=65	N=248	N=255	
Direct LDL-C	+5,9	-18,4	-42,4	-54,5	<0,01
HDL-C	+3,7	+4,2	+4,3	+7,3	<0,01
TG	+4,4	-3,4	-21,5	-29,5	<0,01
Pravastatin <sup>c</sup>	N=65	N=64	N=205	N=204	
Direct LDL-C	+1,3	-18,7	-24,3	-37,7	<0,01
HDL-C	+1,9	+4,0	+6,7	+8,1	=0,22
TG	+2,0	-2,1	-7,6	-17,6	<0,01
Lovastatin <sup>d</sup>	N=64	N=72	N=220	N=192	
Direct LDL-C	-0,03	-18,6	-24,7	-39,0	<0,01
HDL-C	-0,3	+3,5	+4,0	+8,0	<0,01
TG	+4,2	-2,8	-11,2	-21,7	<0,01

Keterangan:

<sup>a</sup> Pasien mendapatkan salah satu dari Simvastatin 10, 20, 40 atau 80mg

<sup>b</sup> Pasien mendapatkan salah satu dari Atorvastatin 10, 20, 40 atau 80mg

<sup>c</sup> Pasien mendapatkan salah satu dari Pravastatin 10, 20 atau 40mg

<sup>d</sup> Pasien mendapatkan salah satu dari Lovastatin 10, 20, atau 40mg

\*Ezetimibe 10mg + *pooled* statin vs *pooled* statin

### 8.8.4 Efek Samping

Studi klinis yang ada menunjukkan bahwa ezetimibe (monoterapi ataupun kombinasi dengan golongan statin) dapat ditoleransi dengan baik pada 4700 pasien. Kejadian efek samping yang terkait dengan pemberian monoterapi ezetimibe dilaporkan sama dengan pemberian plasebo. Demikian juga pada pemberian kombinasi ezetimibe-golongan statin, efek samping yang dilaporkan hampir sama dengan pemberian monoterapi golongan statin. Frekuensi peningkatan serum transaminase dijumpai lebih tinggi pada kombinasi ezetimibe-golongan statin (1,3%) dibandingkan

monoterapi statin (0,4%).<sup>170</sup> Namun, jumlah pasien pada penelitian tersebut tidak dicantumkan dan masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan keamanan ezetimibe.

Efek samping ezetimibe (monoterapi atau kombinasi dengan golongan statin) dilaporkan terjadi pada  $\geq 2\%$  pasien dengan angka kejadian yang lebih tinggi jika dibandingkan plasebo.<sup>5</sup> Efek samping yang dilaporkan, antara lain: reaksi hipersensitivitas (termasuk *angioedema* dan ruam), sakit kepala, sakit abdomen, *myalgia*, hepatitis, hepatitis-pankreatitis.<sup>169,170</sup>

### 8.8.5 Interaksi Obat

Ezetimibe tidak terbukti sebagai penginduksi ataupun penghambat enzim *Cytochrome P-450*, sehingga tidak berinteraksi dengan obat-obat yang dimetabolisme oleh kelompok enzim tersebut. Interaksi yang potensial terjadi antara ezetimibe dengan obat lain dapat dilihat pada tabel 8.17.<sup>170</sup>

**Tabel 8.17** Potensial Interaksi Antara Ezetimibe dengan Obat Lain<sup>169,17</sup>

Obat	Efek
Golongan Antacid	Pemberian ezetimibe dengan golongan antacid tidak menunjukkan efek yang bermakna terhadap AUC ezetimibe atau metabolit aktifnya (ezetimibe-glucuronide). Namun, konsentrasi puncak ezetimibe dalam plasma ( $C_{max}$ ) menurun sampai 30%. Untuk meminimalkan interaksi ini, direkomendasikan agar ezetimibe diberikan 2 jam sebelum atau 4 jam setelah pemberian golongan antacid.
Cholestyramine	Rata-rata AUC ezetimibe menurun sekitar 55% jika diberikan bersamaan dengan cholestyramine. Untuk meminimalkan interaksi tersebut, ezetimibe sebaiknya diberikan 2 jam sebelum atau 4 jam setelah pemberian cholestyramine.
Cyclosporine	Pemberian ezetimibe pada pasien yang mendapatkan cyclosporine akan meningkatkan paparan ezetimibe, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal. Konsentrasi plasma ezetimibe meningkat 12 kali pada seorang pasien transplantasi ginjal (dengan gangguan ginjal parah) yang mendapat beberapa obat, termasuk cyclosporine.

**Tabel 8.17** Potensial Interaksi Antara Ezetimibe dengan Obat Lain<sup>169,17</sup> (Lanjutan)

Obat	Efek
Golongan Fibrate	Keamanan dan efektifitas penggunaan bersamaan dengan ezetimibe belum dapat dipastikan. Studi preklinis pada anjing menunjukkan bahwa golongan fibrate dapat meningkatkan ekskresi kolesterol ke kandung empedu sehingga meningkatkan risiko <i>cholelithiasis</i> . Oleh karena itu, tidak dianjurkan pemberian ezetimibe pada pasien yang mendapat golongan fibrate.
Fenofibrate	Pemberian bersamaan dengan ezetimibe mengakibatkan peningkatan konsentrasi ezetimibe 1,5 kali. Sebaiknya tidak digunakan bersamaan.
Gemfibrozil	Pemberian bersamaan dengan ezetimibe mengakibatkan peningkatan konsentrasi ezetimibe sebesar 1,7 kali.

### 8.8.6 Biaya

Harga netto ezetimibe tablet 10 mg adalah Rp. 1.600,- dengan aturan pakai 1 kali sehari, sehingga biaya terapi selama 1 bulan berkisar antara Rp.48.000,-

### DAFTAR PUSTAKA

1. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *JMCP*. 2007; 13(8):S9-20.
2. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003; 24:261-71.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Rang and Dale's Pharmacology*. China: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
4. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood Pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art.No.: CD003822.DOI:10.1002/14651858.CD003822.pub2.
5. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood Pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary

- hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art.No.:CD003823. DOI:10.1002/ 14651858.CD003823.pub2.
6. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig ME, Nava neethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art.No.: CD006257. DOI:10 .1002/14651858 . CD006257.
  7. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368:1449-56.
  8. Pool JL. Direct renin inhibition: focus on aliskiren. *JMCP*. 2007; 12(8): S21-33.
  9. Azizi M. Direct renin inhibition: clinical pharmacology. *J Mol Med*. 2008; 86:647-54.
  10. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
  11. Triller DM, Evang SD, Tadrous M, Yoo BK. First renin inhibitor, aliskiren, for the treatment of hypertension. *Pharm World Sci*. 2008; 30:741-9.
  12. Riccioni G, Vitulano N, D’Orazio N, Bellocchi F. Aliskiren, the first approved renin inhibitor: clinical application and safety in the treatment of hypertension. *Adv Ther*. 2009; 26(7):700-10.
  13. Buczeko W, Hermanowicz JM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren, an oral direct renin inhibitor. *Pharmacological reports*. 2008; 80:623-31.
  14. American Society of Health System Pharmacists. *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2008.
  15. Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Narita T, Kinouchi K, Bokuda K. New Approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: characteristics and usefulness of the direct renin inhibitor aliskiren. *J Pharmacol Sci*. 2010; 113:296-300.
  16. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(11): 1157-63.

17. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MO, Lance LL, editors. Drug information handbook with international trade names index. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008.
18. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, Chiang Y, Satlin A. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens*. 2007; 20(1):11-20.
19. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens*. 2007; 25(1):217-26.
20. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111:1012-8.
21. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.:CD007066. DOI: 10.1002/ 14651858.CD007066.pub2.
22. Krone W, Hanefeld M, Meyer H-F, Jung T, Bartlett M, Yeh C-M, Rajman I, Prescott MF, Dole WP. Comparative efficacy and safety of aliskiren and irbesartan in patients with hypertension and metabolic syndrome. *J Hum Hypertens*. Epub 2010 Apr 8.
23. Stanton A, Jensen C, Juerg N, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003;42:1137-43.
24. Duggan ST, Chwieduk CM, Curran MP. Aliskiren a review of its use as monotherapy and as combination therapy in the management of hypertension. *Drugs* 2010;70(15):2011-49.
25. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21(10):780-7.
26. Uresin YU, Taylor AA, Kilo C, Tschope D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes

- and hypertension. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2007;8 (4):190-8.
27. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Jin J, Keefe DL. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens*. 2008; 26(3):589-99.
  28. Oparil S, arrows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370(9583):221-9.
  29. Yarows SA, Oparil S, Patel S, Fang H, Zhang J. Aliskiren and valsartan in stage 2 Hypertension: subgroup analysis of a randomized, double-blind study. *Adv Ther*. 2008; 25(12):1288-302.
  30. Atlas SA. Renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *JMCP*. 2007; 13(8):S9-33.
  31. Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M, Maboudian M, Khan M, Keefe DL. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007; 9(10): 742-50.
  32. Chrysant SG, Murray AV, Hoppe UC, Dattani D, Patel S, Hsu H, Zhang J. Long-term safety, tolerability and efficacy of aliskiren in combination with valsartan in patients with hypertension: a 6-month interim analysis. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(4):1039-47.
  33. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Calvo-Rojas G, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernández C, et al. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. *Curr Drug Discov Technol*. 2012;9:83-104.
  34. US Food and Drug Administration. FDA approves Eliquis to reduce the risk of stroke, blood clots in patients with non-valvular atrial fibrillation [Internet]. 2012 Dec 28 [cited 2014 May 27]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333634.htm>.
  35. Zehnder JL. Drugs used in disorders of coagulation. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. *Basic & clinical pharmacology*. 12th. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012.
  36. Lehne RA. *Pharmacology for nursing care*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.

37. American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy review program for advanced clinical pharmacy practice program workbook. Lenexa: American College of Clinical Pharmacy; 2013.
38. Wong PC, Pinto DJP, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(4):478-92.
39. European Medicines Agency. Eliquis-EPAR product information [Internet]. 2013 Sep 19 [cited 2014 Mei 29]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
40. DRUGDEXâSystem [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically.
41. Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, Lichstein E, Ghosh J, et al. New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. *PLoS ONE* 2013;8(10):e77694. doi: 10.1371/journal.pone.0077694.
42. Bruins Slot KMH, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD008980. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub2.
43. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.
44. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
45. Conolly ST, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
46. Cohen A, Drost P, Mitchell S, Simon TA. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following



- elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18(6):611-27.
47. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández I, Suárez-Gea L, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thrombo-prophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012;344:e3675.
  48. Neumann I, Rada G, Claro JC, Carrasco-Labra A, Thorlund K, Akl EA, et al. Oral direct factor Xa Inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156:710-9.
  49. European Medicines Agency. Procoralan: EPAR – product information [Internet]. 2011 Oct 12 [cited 2011 Oct 17]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000597/WC500043590.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf).
  50. Riccioni G. Ivabradine: recent and potential applications in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(3):443-50.
  51. Fox K. Selective and specific I<sub>f</sub> inhibition: new perspectives for the treatment of stable angina. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(11):1211-220.
  52. European Medicines Agency. Procoralan: EPAR: scientific discussion [Internet]. 2005 Nov 4 [cited 2011 Oct 17]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000597/WC500043587.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000597/WC500043587.pdf).
  53. Badan POM. Daftar obat yang mendapat persetujuan izin edar untuk periode tahun 2007 [Internet]. 2011 [cited 2011 Nov 17]. Available from: [http://www.pom.go.id/nonpublic/reg/newreg2.asp?page=13&klas\\_id=01&p=2007](http://www.pom.go.id/nonpublic/reg/newreg2.asp?page=13&klas_id=01&p=2007).
  54. Parakh N, Bhargava B. Rate control with ivabradine: angina pectoris and beyond. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(1):1-12.
  55. Borer JS. Therapeutic effects of I<sub>f</sub> blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res.* 2006;53(5):440-5.
  56. Canet E, Lerebours G, Villaine JP. Innovation in coronary artery disease and heart failure: clinical benefits of pure heart rate reduction with ivabradine. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Mar;1222:90-9.



57. Borer JS, Heuzey JYL. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective  $I_f$  current inhibitor. *Am J Ther.* 2008;15(5):461-73.
58. Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine – the first selective sinus node  $I_f$  channel inhibitor in the treatment of stable angina. *J Clin Pract.* 2006;60(2):222-8.
59. Prasad UK, Gray D, Purcell H. Review of the  $I_f$  selective channel inhibitor ivabradine in the treatment of chronic stable angina. *Adv Ther.* 2009;26(2):127-37.
60. Bucchi A, Barbuti A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Heart rate reduction via selective ‘funny’ channel blockers. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(2):208-13.
61. Tardif JC. Clinical results of  $I_f$  current inhibition by ivabradine. *Drugs.* 2007;67 Suppl 2:35-41.
62. Böhm M, Reil JC. Perspectives of  $I_f$  inhibition by ivabradine in cardiology. *Drugs.* 2007; 67 Suppl. 2:43-9.
63. Marieb EN. *Anatomy & Physiology.* 2nd ed. San Francisco: Pearson Education; 2005.
64. Ceconi C, Guardigli G, Rizzo P, Francolini G, Ferrari R. The heart rate story. *Eur Heart J Suppl* [Internet] 2011[cited 2011 Nov 8];13 Suppl C:C4-13.
65. Orso F, Baldasseroni S, Maggioni AP. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52:38-45.
66. Tardif JC. The pivotal role of heart rate in clinical practice: from atherosclerosis to acute coronary syndrome. *Eur Heart J* [Internet]. 2008 [cited 2011 Nov 8] ;10:F11-16.
67. DiFrancesco D, Borer JS. The funny current: cellular basis for the control of heart rate. *Drugs.* 2007: 67 Suppl 2:15-24.
68. Fox K, Ford I, Steg GP, Tendera M, Ferrari R, on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:807-16.
69. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T for the ASSOCIATE study Investigators. Efficacy of the  $I_f$  current inhibitor ivabradin in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009;30:540-8.

70. Ruzylo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67(3):393-405.
71. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K for the INITIATIVE investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective  $I_f$  inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur H Journal*. 2005;26:2529-36.
72. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, for the Ivabradine Investigator Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an  $I_f$  inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003;107:817-23.
73. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of antianginal, medicinal products in stable angina pectoris [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2011 Nov 12]. Available from: <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp023495enrev1.pdf>.
74. Evaria, Pramudianto, ed. MIMS edisi Bahasa Indonesia. Vol 15. Jakarta: PT Bhuana Ilmu Populer (Kelompok Gramedia); 2014.
75. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012); 33:2569-2619.
76. World Health Organization. Cardiovascular disease (CVDs) [Internet]. 2012 [updated 2012 Sept; cited 2012 Nov 11]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
77. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
78. Food Drug and administration. Integrilin (eptifibatide) Injection For Intravenous Administration [Internet]. 2012 [cited 2012 October 22].

- Available from: [http:// www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/ 2011/020718s0341bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020718s0341bl.pdf).
79. European Medicines Agency . Integrilin: *eptifibatide* EPAR summary for the public [Internet].2009 [cited 2012 November 11]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/documentlibrary/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000230/WC500034071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/documentlibrary/EPAR_Summary_for_the_public/human/000230/WC500034071.pdf).
  80. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Eptifibatide [Internet]. 2009 [cited 2012 October 21]. Available from: [http://www.pom.go.id/webreg/index .php/ home/ produk/01/row/10/page/1/order/4/DESC/search/5/eptifibati](http://www.pom.go.id/webreg/index.php/home/produk/01/row/10/page/1/order/4/DESC/search/5/eptifibati) de.
  81. Hashemzadeh M, Furukawa M, Goldsberry S, Movahed MR. Chemical structures and mode of action of intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers: A review. *Exp Clin Cardiol* 2008;13(4):192-197.
  82. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Welsh OH, Heydorn JD, et al. AHFS drug information 2011. Bethesda, Maryland, United States of America: American Society of Health System Pharmacist; 2011.
  83. Food Drug and Administration. Eptifibatide approval letter [Internet]. 1998 [cited 2012 Oktober 21]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov /drugsatfda\\_docs/ nda/98/20718\\_INTEGRILIN\\_APPROV.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20718_INTEGRILIN_APPROV.PDF).
  84. Micromedex. Eptifibatide [Internet]. [cited 2012 Oct 22]. Updated periodically.
  85. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drug in pregnancy and lactation. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer Business; 2008.
  86. The IMPACT II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349:1422-28
  87. PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *New Engl J Med* 1998; 339:436-43
  88. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: The ESPRIT trial. *JAMA* 2001; 285:2468-2473

89. Tricoci P, Newby LK, Kandzari DE, Harrington A. Present and evolving role of eptifibatide in the treatment of acute coronary syndrome. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther* 2007; 5(3): 401-412
90. Midei Mg, Coombs VJ, Lowry DR, Drossner MN, Prewitt KC, Wang JC, et al. Clinical Outcomes Comparing Eptifibatide and Abciximab in ST Elevation Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Cardiology*. 2007; 107(3):172-7
91. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360(21):2176-90
92. Åkerblom A, James SK, Koutouzis M, Lagerqvist B, Stenestrand U, Svennblad B, et al. Eptifibatide is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results form the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 3;56(6)470-5
93. Zeymer U, Margenet A, Haude M, Bode C, Lablanche JM, Heuer H, et al. Randomized comparison of eptifibatide versus abciximab in primary percutaneous intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: result of the EVA-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 3;56(6)463-9
94. Ottani F, La Vecchia L, De Vita M, Catapano O, Tarantino F, Galvani M. Comparison by meta-analysis of eptifibatide and tirofiban to abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010 Jul 15;106(2):167 -174.e1.
95. Bosch X, Marrugat J, Sanchis J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8; (9):CD002130
96. Saab F, Ionescu C, Schweiger MJ. Bleeding risk and safety profile related to the use of eptifibatide: a current review. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Mar;11(2):315-24
97. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, Rohrbeck S, Menon V, Lins J, et al. Early initiation of eptifibatide in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: result of the Time to Integrilin Therapy in Acute

- Myocardial Infarction (TITAN)-TIMI 34 trial. *Am Heart J.* 2006 Oct; 152(4):668-75
98. Le May MR, Wells GA, Glover CA, et al. Primary percutaneous coronary angioplasty with and without eptifibatide in ST-segment elevation myocardial infarction: a safety and efficacy study of integrilin-facilitated versus primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction (ASSIST). *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2(4):330-8
  99. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang and dale's pharmacology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia; Churchill Livingstone Elsevier; 2007
  100. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011 May 10;123(18): e426-579
  101. Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, King III SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/ SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2009 Dec 1; 120(22):2271-306
  102. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011 Dec 6;124(23):2574-609
  103. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2013[updated 2013 March; cited 2013 April 30]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.

104. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, Buszman P, Katowicw, Camici PG, et al. Guideline on the management of stable angina pectoris: full text: the task force on the management of stable angina pectoris of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
105. Food & Drug Administration. FDA approves blood-thinning drug Brilinta to treat acute coronary syndromes [Internet]. 2011 [updated 2011 July 21; cited 2013 April 30]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm263964.htm>.
106. European Medicine Agency. Brilique: ticagrelor [Internet]. 2010 [updated 2010; cited 2013 April 30]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001241/WC500100539.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001241/WC500100539.pdf).
107. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Good Administration. Australian public assessment report for ticagrelor [Internet]. 2011 [updated 2011 July 12; cited 2013 May 1]. Available from: <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-brilinta.pdf>.
108. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Brilinta [Internet]. 2012 [updated 2012; cited 2013 April 29]. Available from: <http://www.pom.go.id/webreg/index.php/home/produk/01/row/10/page/1/order/4/DESC/search/1/brilinta>.
109. Storey RF, Thornton SM, Lawrance R, Husted S, Wickens M, Emanuelsson H, et al. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets*. 2009 Aug;20(5):341-8.
110. Abergel E, Nikolsky E. Ticagrelor: an investigational oral antiplatelet treatment for reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Oct 21;6:963-77.
111. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jul;70(1):65-77.

112. Ramaraj R, Movahed MR, Hashemzadeh M. Novel antiplatelet agent ticagrelor in the management of acute coronary syndrome. *J Interv Cardiol*. 2011 Jun;24(3):199-207.
113. Cheng JWM. Ticagrelor: Oral Reversible P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist for the management of acute coronary syndromes. *J. clinthera*. 2012;34(6):1209-20
114. Wijeyeratne YD, Joshi R, Heptinstall S. Ticagrelor: a P2Y<sub>12</sub> antagonist for use in acute coronary syndromes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012 May;5(3):257-69.
115. Burgess S, Mallard TA, Juergens CF. Review of ticagrelor in the management of acute coronary syndromes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Oct;8(10):1315-25.
116. Ticagrelor. In: DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically.
117. Brilinta [Internet]. 2013 [updated 2013 March; cited 2013 April 29]. Available from: <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/brilinta.pdf>.
118. Wallentin, L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57
119. Gaglia MA, Waksman R. Overview of the 2010 food and drug administration cardiovascular and renal drugs advisory committee meeting regarding ticagrelor. *Circulation*. 2011 Feb 1;123:451-56.
120. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009 Dec 22;120(25):2577-85.
121. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010 Mar 16;121(10):1188-99.
122. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor Versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention a platelet inhibition and patient



- outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010 Nov 23;122(21):2131-41.
123. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 8;57(6):672-84.
  124. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011 Jun 17;342:d3527.
  125. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 10;57(19):e215-367.
  126. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):e362-425.
  127. Jamal S. Deskripsi penyakit sistim sirkulasi: penyebab utama kematian di Indonesia. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI; 2005.
  128. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons M. Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 2003; 361: 847-57.
  129. Aroney C, Aylward P, Kelly A, Chew D, Clune E. Guidelines for the management of acute coronary syndromes 2006. *Med J Aust* 2006; 184: S1-30.
  130. Brenner G, Stevens C. Anticoagulant, antiplatelet and fibrinolytic drugs. In: *Pharmacology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.



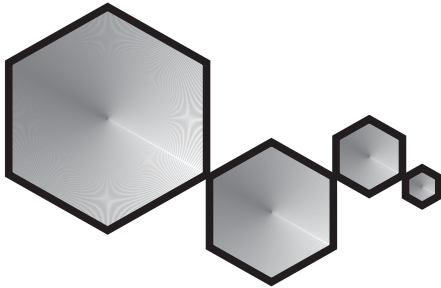
131. Anderson H, Willerson J. Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. *New England J Med* 1993; 329: 703-9.
132. BMA & RPSGB. *British National Formulary*. 53th ed. London: BMJ Publishing Group Ltd & RPS Publishing; 2007.
133. Bochner F, editor. *Australian Medicines Handbook*. Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd; 2006.
134. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N England J Med* 1993; 329: 673-82.
135. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *New England J Med* 1993; 329:1615-22.
136. Wilcox R, von der Lippe G, Olsson C, Jensen G, Skene A, Hampton J. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; 2: 525-30.
137. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
138. Kroon C, ten Hove W, de Boer A, Kroon J, van der Pol J, Harthoorn-Lasthuizen E, et al. Highly variable anticoagulant response after subcutaneous administration of high-dose (12,500 IU) heparin in patients with myocardial infarction and health volunteers. *Circulation* 1992; 86: 1370-5.
139. Elliot M, Anbe D, Amstrong P, Bates E, Green L, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: e82-292.
140. European Society of Cardiology. *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. Sophia Antipolis: European Society of Cardiology; 2003.
141. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update*. Dallas, Texas: American Heart Association; 2010.
142. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol

- in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
143. Sattar N, Preiss D, Murray HM. Statins and the risk of diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742.
  144. Livalo (pitavastatin), package insert. Montgomery, AL: Kowa Pharmaceuticals America; 2012.
  145. Sasaki J. Pitavastatin approved for treatment of primary hypercholesterolemia and combined dyslipidemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:997-1005.
  146. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 2012 May 14]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
  147. Badan Pengawas Obat dan Makanan [Internet]. [cited 2012 May 14]. Available from: <http://www.pom.go.id/nonpublic/reg/newreg1.asp>
  148. Reilly T, King G, Park JH, Tracy A. Pitavastatin (Livalo) for Hyperlipidemia And Mixed Dyslipidemia. *P T.* 2010 Apr;35(4):197-207.
  149. Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K. A large-scale, long-term, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALO® Tablet) □ LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *Jpn Pharmacol Ther.* 2008;36(8):709-731.
  150. Saito Y. Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:921-36.
  151. Budinski D, Arneson V, Hounslow N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clinical Lipidology.* 2009;4(3):291-302.
  152. Saku K, Zhang B, Noda K, Investigators TPT. Randomized Head-to-Head Comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL). *Circulation Journal.* 2011;75(6):1493-505.
  153. Jones PH, Davidson MH, Stein CA. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, dan pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92:152-160

154. Lescol (fluvastatin), package insert. East Hanover, NJ: Novartis; April 2006.
155. Mevacor (lovastatin), package insert. Whitehouse Station, NJ: Merck& Co., Inc., October 2009.
156. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T. A 52-week, randomized, openlabel, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther.* 2008;30(6):1089-10101.
157. Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K. Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology Investigators. Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology KISHIMEN) investigators. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15(6):345-350.
158. Nozue T, Michishita I, Ito Y. Effects of statin on small dense low-density lipoprotein cholesterol and remnant-like particle cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15(3):146-153.
159. Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K. A large- scale, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALO® Tablet) – drug use investigation. [in Japanese]. *Jpn Pharmacol Ther.* 2007;5(1):9-40.
160. Komano N, Masaki M, Kawai H. The safety and efficacy in post-marketing surveys of atorvastatin. [in Japanese] *Prog Med.* 2005;25(1):131-142.
161. Yoshida S. Crestor: Safety and efficacy in clinical experience investigation. [in Japanese] *Prog Med.* 2007;27(5):1159-1189.
162. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J of Cardio Prev Rehab* 2007 Sep; 14 Suppl. 2: S1-113.
163. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, 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 Nov 13; 376 (9753): 1670-81
164. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011 Jul;32(14):1769–818.
  165. Duggan ST. Pitavastatin. *Drugs.* 2012 Mar;72(4):565–84.
  166. Talbert RL. Hyperlipidemia. In: Posey LM, editor. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.* 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
  167. Beers MH, Fletcher AJ, Jones TV, Porter R, Berkwits M, Kaplan JL, et al., editors. *The merck manual of medical information.* 2<sup>nd</sup> home ed. New York: Simon & Schuster, Inc.; 2003.
  168. Yahya AF. *Pilihan terapi penyakit jantung koroner.* Sinar Harapan 2005.
  169. Mehta DK, Martin J, Costello I, Jordan B, Macfarlane CR, Ryan RSM, et al., editors. *British National Formulary.* 48 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2004.
  170. Anonymous. Zetia (Ezetimibe) Tablets. In: Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals; 2005
  171. Ballantyne CM. Ezetimibe: Efficacy and safety in clinical trials. *European Journal Heart Supplement* 2002; 4(Supplement J): J9-J18
  172. Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy* 2003; 23(11): 1463-74





## KONTRIBUTOR

- ❖ **Agus Willyono, dr. Sp.S**  
Tim Stroke Rumah Sakit Premier Surabaya
- ❖ **Bobby Presley, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt.**  
Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) Universitas Surabaya (UBAYA) dan Staf Pengajar Fakultas Farmasi UBAYA
- ❖ **Christian Kamallan, dr. Sp.S**  
Tim Stroke Rumah Sakit Premier Surabaya
- ❖ **Dewi Primayani H., M.Farm-Klin., Apt**  
Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) Universitas Surabaya (UBAYA) dan Staf Pengajar Fakultas Farmasi UBAYA
- ❖ **Eko Setiawan, S.Farm., M.Sc., Apt.**  
Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) Universitas Surabaya (UBAYA) dan Staf Pengajar Fakultas Farmasi UBAYA
- ❖ **Fauna Herawati, S.Si., M.Farm-Klin., Apt**  
Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) Universitas Surabaya (UBAYA) dan Staf Pengajar Fakultas Farmasi UBAYA
- ❖ **Gunawan Budiarto, Prof., dr. Sp.S(K)**  
Tim Stroke Rumah Sakit Premier Surabaya

- ❖ **Hadi Susanto, dr. Sp.S**  
Tim Stroke Rumah Sakit Premier Surabaya
- ❖ **Haryo Pratiknyo, dr. Sp.S**  
Tim Stroke Rumah Sakit Premier Surabaya
- ❖ **Irwan Gondosudijanto, dr. Sp.JP**  
Staf Medis RSK St. Vincentius A Paulo, Surabaya
- ❖ **Lyna Irawati, M.Pharm., Apothecary, B.Pharm**  
Dosen Senior di School of Pharmacy, Taylor's University, Malaysia
- ❖ **Markus Tjahjono, dr. Sp. PD, Sp. JP**  
Staf Medis RSK St. Vincentius a Paulo, Surabaya
- ❖ **Meryana, dr. Sp.S**  
Tim Stroke Rumah Sakit Premier Surabaya
- ❖ **Pranawa, Dr. dr. Sp.PD, K-GH**  
Divisi Hipertensi-Nefrologi Lab. SMF Ilmu Penyakit Dalam FK-Unair  
RSU Dr. Sutomo
- ❖ **R. Rukma Juslim, dr. SpJP, FIHA**  
Subdep. Jantung & Pembuluh Darah RSAL DR. Ramelan dan Staf  
Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah
- ❖ **Sylvi Irawati, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt**  
Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) Universitas  
Surabaya (UBAYA) dan Staf Pengajar Fakultas Farmasi UBAYA
- ❖ **Yosi Irawati Wibowo, Dr, S.Si., M.Pharm., Apt.**  
Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) Universitas  
Surabaya (UBAYA) dan Staf Pengajar Fakultas Farmasi UBAYA