

## EFIKASI DAN KEAMANAN INHIBITOR PCSK9 DALAM PENCEGAHAN STROKE ISKEMIK: *LITERATURE REVIEW*

Shofia Ummu Lathifa<sup>\*</sup>, Suharjono

Program Studi Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya,  
Indonesia

\*Email: summulathifa@gmail.com

Received: 30/11/2024 , Revised: 09/01/2025 , Accepted: 13/01/2025, Published: 24/02/2025

### ABSTRAK

Stroke iskemik merupakan kelainan neurologis yang ditandai dengan berkurangnya suplai darah ke otak sehingga mengalami kekurangan oksigen dan nutrisi kemudian menjadi nekrotik. salah satu penyebab stroke iskemik yang paling umum adalah terbentuknya aterosklerosis yang dikaitkan dengan kejadian stroke berulang. Penggunaan inhibitor PCSK9 dapat diberikan sebagai terapi pencegahan stroke iskemik dan kejadian stroke berulang sehingga perlu dilakukan kajian tentang efikasi dan keamanan inhibitor PCSK9 dalam pencegahan stroke dan penurunan angka kejadian stroke berulang. Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan pencarian artikel dibatasi pada rentang waktu antara 2013 – 2023. Inhibitor PCSK9 secara signifikan dapat menurunkan LDL-C dan trigliserida sehingga mengurangi pembentukan aterosklerosis yang merupakan penyebab utama kejadian stroke. Kesimpulannya, inhibitor PCSK9 dapat digunakan sebagai pencegahan stroke iskemik dan stroke berulang tetapi pada beberapa penelitian belum menunjukkan keamanan ditandai dengan adanya efek samping kejang dan reaksi terhadap tempat suntikan sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

**Kata kunci** : Inhibitor PCSK9, Stroke Iskemik, LDL-C

### ABSTRACT

*Ischemic stroke is a neurological disorder characterized by reduced blood supply to the brain, resulting in a lack of oxygen and nutrients and eventually leading to necrotic tissue formation. the formation of atherosclerosis is a common cause of ischemic stroke and is associated with recurrent strokes. the use of PCSK9 inhibitors may be used as a therapy to prevent ischemic stroke and recurrent stroke events. The use of PCSK9 inhibitors can be given as preventive therapy for ischemic stroke and recurrent stroke events, so it is necessary to study the efficacy and safety of PCSK9 inhibitors in preventing stroke and reducing the incidence of recurrent stroke. This research uses the literature review method. The search for articles is limited to the period between 2013 and 2023. PCSK9 inhibitors can significantly reduce LDL-C and triglycerides, thereby reducing the formation of atherosclerosis, which is the primary factor in stroke. In conclusion, PCSK9 inhibitors can be used as prevention of ischemic stroke and recurrent stroke, but in some studies have not shown safety characterized by the presence of side effects of seizures and reactions to injection sites, so further research needs to be done.*

**Keywords:** PCSK9 inhibitor, Ischemic Stroke, LDL-C.

## PENDAHULUAN

Stroke adalah kelainan neurologis yang diakibatkan oleh kekurangan pasokan darah sebagian atau seluruh bagian otak (Ojaghihaghghi et al., 2017; Parker, Robert B.; Nappi, Jean M.; and Cavallari, 2020; Salaudeen et al., 2024). Kurangnya suplai darah sering kali disebabkan oleh terhambatnya aliran darah (stroke iskemik) atau pecahnya pembuluh darah otak (stroke hemoragik) (Salaudeen et al., 2024). Stroke merupakan penyebab kematian kedua terbesar secara global. Penyakit ini memengaruhi sekitar 13,7 juta orang dan menyebabkan sekitar 5,5 juta kematian setiap tahunnya. Sekitar 87% dari semua kasus stroke adalah infark iskemik, yang prevalensinya meningkat secara signifikan antara tahun 1990-2016. Mayoritas kasus stroke adalah perdarahan primer, sementara perdarahan sekunder diperkirakan terjadi pada 10-25% kasus. Insiden stroke meningkat dua kali lipat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah selama periode 1990-2016, namun mengalami penurunan sebesar 42% di negara-negara berpenghasilan tinggi pada periode yang sama (Kuriakose & Xiao, 2020).

Salah satu obat yang digunakan sebagai pencegahan stroke berulang adalah Statin intensitas tinggi, yang telah terbukti

efektif melalui uji coba SAMMPRIS, telah menjadi standar perawatan bagi pasien yang mengalami penyempitan arteri intrakranial (Huang et al., 2022). Meskipun demikian, penggunaan statin dengan intensitas tinggi dapat dikaitkan dengan risiko efek samping yang lebih tinggi, seperti nyeri otot (myalgia) dan kelainan fungsi hati, yang dapat mengurangi efektivitas pengobatan. Proprotein convertase subtilisin kexin tipe 9 (PCSK9) baru-baru ini mendapat perhatian yang signifikan karena dapat meningkatkan kadar LDL-C pada pasien hiperlipidemia dimana berkaitan erat dengan aterosklerosis, agregasi trombosit, trombogenesis dan penebaran pembuluh darah sehingga dengan adanya PCSK9 inhibitor diharapkan dapat bermanfaat pada terapi stroke (Chakraborty et al., 2021; Guedeney et al., 2022). Dari penelitian yang dilakukan oleh (Qin et al., 2021) Inhibitor PCSK9 secara signifikan mengurangi risiko stroke otak total dan stroke iskemik. Oleh karena itu, diperlukan penelitian mengenai efektivitas dan keamanan penggunaan inhibitor PCSK9 dalam mencegah stroke iskemik serta mengurangi risiko terjadinya stroke berulang.

## METODE PENELITIAN

Penulisan artikel ini menggunakan metode pendekatan *literature review*.

Pencarian artikel ini pada literature dibatasi pada rentang waktu antara 2013-2023. Strategi penelusuran dan pencarian pustaka dilakukan secara elektronik melalui situs Pubmed, Science Direct, BMJ, dan Taylor & Francis. Penulis menggunakan kata kunci berdasarkan tema artikel “Khasiat Dan Keamanan Inhibitor PCSK9 Dalam Pencegahan Stroke Iskemik”, kata kunci untuk mengambil literature ilmiah dengan metode Boolean dengan kata AND sebagai kombinasi kata kunci. Kata kunci yang digunakan “EFFICACY” AND ‘SAFETY’ AND “INHIBITHOR PCSK9” AND “PREVENTION” AND “ISCHEMIC

STROKE”. Dari hasil pencarian didapatkan jurnal yang berkaitan dengan tema sejumlah 513 jurnal, namun pada review artikel ini berdasarkan kriteria inklusi yaitu pada jurnal penelitian responden pasien dewasa yang menggunakan inhibitor PCSK9 dengan resiko kardiovaskular tinggi. Jurnal penelitian diambil dalam 10 tahun terakhir sehingga didapatkan jurnal yang sesuai sebanyak 9 jurnal.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Tabel 1.** Hasil studi literatur

Author Dan Tahun	Aspek	
	Efikasi	Keamanan
(Koren et al., 2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LDL-C berkurang secara konsisten ~56% selama 5 tahun (dari 140 mg/dL ke 61 mg/dL).</li> <li>- Penurunan ApoB sebesar 43-46% dan Lp(a) sebesar 31-36% dicapai dalam periode studi.</li> <li>- Efek tetap stabil tanpa penurunan efikasi selama 5 tahun.</li> </ul>	Evolocumab memiliki tolerabilitas yang baik dengan tingkat kejadian efek samping serius (SAE) sebesar 6,9%-7,9% per tahun, setara dengan kelompok standar perawatan (SOC).
(Chakraborty et al., 2021)	<p>Penurunan signifikan dalam kadar Lp(a) plasma sebesar 0,29 g/L (-22%) (p&lt;.001). Selain itu, terjadi penurunan signifikan pada kadar LDL-C (-53%), kolesterol sisa (-12%), dan apolipoprotein B (-43%). Penurunan kadar Lp(a) ini lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak menerima PCSK9 mAb (-22% vs -2%, p&lt;.001).</p>	21 pasien (40%) melaporkan setidaknya satu AE ( <i>Adverse Events</i> ). AE yang paling umum dilaporkan oleh pasien adalah faringitis (9%), hidung tersumbat (8%), mialgia (9%), diare (8%), artralgia (9%); reaksi di tempat suntikan dilaporkan oleh 11% pasien.

<b>(Cefalù et al., 2022)</b>	Penurunan LDL-C sebesar $2.4 \pm 1.4$ mmol/L ( $93.6 \pm 53.1$ mg/dL) dari awal pengobatan hingga minggu ke-12. Pada minggu ke-12, penurunan LDL-C serupa antara kelompok HeFH (50.7%) dan non-FH (53.6%).	Secara keseluruhan, <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> (TEAE) dilaporkan 51.0% pasien (n =130). Tidak ada kematian yang terjadi selama kejadian efek samping yang muncul akibat pengobatan. 7 pasien menghentikan pengobatan secara permanen karena TEAE. TEAE yang menyebabkan penghentian pengobatan permanen adalah trombositopenia, neutropenia, konjungtivitis, hipersensitivitas di tempat suntikan, dan hipertransaminaemia. <i>Severe Adverse Event</i> (SAE) yang muncul akibat pengobatan yang dianggap terkait dengan alirocumab adalah kejang.
<b>(Jatem et al., 2021)</b>	Empat minggu setelah pengobatan PCSK9 Inhibitor, terjadi penurunan signifikan secara statistik pada kadar kolesterol total dan LDL-C. Rata-rata penurunan LDL-C adalah $36.8\% \pm 4.9\%$ mmol/L pada 4 minggu. Enam bulan setelah pengobatan PCSK9 Inhibitor, kadar PCSK9 plasma berkurang secara signifikan hingga $190 \pm 36$ ng/mL (P=0.001) dengan penurunan relatif rata-rata sebesar $42.3\% \pm 12.6\%$ .	Tidak ada efek samping lokal yang terlihat di tempat suntikan dan tidak ada perubahan signifikan yang terlihat pada kadar transaminase, kreatin fosfokinase, atau aldolase.

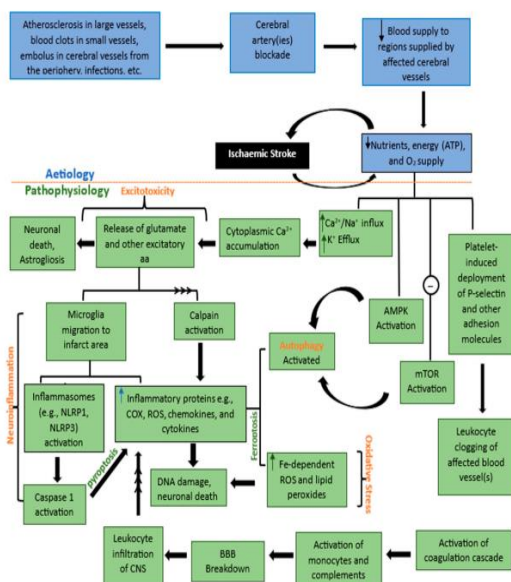
## 1. Stroke Iskemik

Penyebab utama stroke iskemik adalah aterosklerosis atau timbunan lemak (plak) yang melapisi dinding pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan obstruksi (Kuriakose & Xiao, 2020; Parker, Robert B.; Nappi, Jean M.; and Cavallari, 2020). Timbunan lemak tersebut akan diperparah oleh adanya penyakit penyerta misalnya dislipidemia, pada beberapa penelitian pada Tabel 1 pemberian inhibitor PCSK9 dapat

membantu penurunan kadar kolesterol sehingga mengurangi adanya timbunan lemak yang dapat menyebabkan atau memperparah stroke dan penyakit kardiovaskular lainnya.

Terdapat dua jenis obstruksi yang disebabkan oleh aterosklerosis, yaitu trombotik serebral dan emboli serebral. Trombotik serebral adalah trombus (bekuan darah) yang berkembang di lokasi plak lemak di dalam pembuluh darah yang

memasok darah ke otak sedangkan Emboli serebral adalah bekuan darah yang terbentuk di jantung atau arteri besar di dada bagian atas atau leher, atau di lokasi lain dalam sistem peredaran darah dimana plak tersebut akan berjalan melalui pembuluh darah otak sehingga menyebabkan sumbatan (Kuriakose & Xiao, 2020; Ojaghihaghghi et al., 2017; Salaudeen et al., 2024).



**Gambar 1.** Patogenesis stroke iskemik (Salaudeen et al., 2024)

Pada gangguan kardiovaskular, suplai darah ke otak menurun sehingga otak kekurangan nutrisi, oksigen dan energi (ATP). Akibatnya terjadi ketidakseimbangan ion  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , penyebaran molekul adhesi, aktivasi AMPK, dan penghambatan aktivasi mTOR. Keadaan tersebut mengakibatkan akumulasi kalsium dan selanjutnya eksitotoksisitas, peradangan saraf, stres oksidatif, apoptosis

dan autophagy yang kemudian masing-masing terjadi secara terpisah dan saling mendukung sehingga menyebabkan kematian sel (Salaudeen et al., 2024; Yadav et al., 2024). Sirkulasi darah yang efektif sangat penting karena otak terus menerus membutuhkan oksigen dan nutrisi agar dapat berfungsi dengan baik. Apabila arteri serebral utama tersumbat, pasokan darah ke wilayah otak yang terkena akan menurun sehingga mengakibatkan gangguan energi karena kurangnya oksigen dan pasokan darah yang memadai, yang mengganggu produksi ATP. Hal ini menyebabkan gangguan pada gradien ionik di saluran ion, termasuk kalsium ATPase, pertukaran natrium/kalsium, dan natrium/kalium ATPase di membran plasma dan organel neuron (Kuriakose & Xiao, 2020; Salaudeen et al., 2024). Akibatnya, terjadi peningkatan masuknya kalsium ke dalam neuron, dan aktivasi enzim yang bergantung pada ion kalsium, yang pada akhirnya menyebabkan pelepasan berlebihan glutamat dan penurunan pengambilan kembali. Serangkaian peristiwa ini mengarah pada eksitotoksisitas karena stimulasi berlebihan reseptor N-metil-D-aspartat (NMDAR) pada membran neuron pascasinaps, yang menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS). ROS menyebabkan stres oksidatif yang mengganggu fungsi mitokondria dan

akhirnya menyebabkan kematian neuron (Kuriakose & Xiao, 2020; Parker, Robert B.; Nappi, Jean M.; and Cavallari, 2020).

## 2. Dislipidemia

Dislipidemia terutama peningkatan LDL-C diprediksi dapat meningkatkan risiko kardiovaskular dan faktor resiko lainnya (Yadav et al., 2024). Dislipidemia ditandai dengan gangguan metabolisme lipid yang melibatkan peningkatan kadar plasma yang tidak normal atau gangguan fungsional lipid dan lipoprotein (Guedeney et al., 2022; Xiang et al., 2022; Yadav et al., 2024). Hiperlipidemia bisa dianggap relatif, karena kadar kolesterol dalam darah dapat berbeda-beda tergantung pada usia dan jenis kelamin individu, dan bersifat sebagai variabel yang terus berubah, dikatakan hiperlipidemia ketika kadar kolesterol total  $>200$  mg/dL ( $>5.2$  mmol/L) (Civeira et al., 2022). Terdapat banyak bukti bahwa *low-density lipoprotein* (LDL) dan modifikasinya memberikan efek pro-aterogenik melalui menginduksi penuaan sel-sel pembuluh darah (Aung et al., 2013; Xiang et al., 2022). Pedoman ECS/EAS tahun 2019 untuk pengelolaan dislipidemia menyarankan bahwa untuk pencegahan primer atau sekunder pada pasien beresiko sangat tinggi, pasien harus mengikuti regimen terapeutik yang mencapai penurunan LDL-C  $>50\%$  dari awal dan

sasaran LDL-C  $<55$  mg/dl (Kim et al., 2019).

## 3. Peran PCSK9 dalam Metabolisme Lipid

Lipoprotein adalah struktur biokimia kompleks yang terdiri dari lipid dan protein yang memiliki peran penting dalam proses penyerapan dan transportasi kolesterol serta trigliserida. Lipoprotein memiliki inti yang bersifat hidrofobik yang terdiri dari ester kolesterol atau trigliserida, yang dikelilingi oleh membran hidrofilik yang terutama terdiri dari apo-lipoprotein dan fosfolipid (Coppinger et al., 2022; Moustafa & Testai, 2021). Lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) adalah salah satu jenis lipoprotein yang dihasilkan oleh hati dan memiliki sifat aterogenik. Partikel VLDL beredar dalam darah dan mencapai jaringan perifer seperti jaringan adiposa, jantung, dan otot rangka. Di sana, trigliserida dalam VLDL dipecah menjadi asam lemak bebas oleh enzim lipoprotein lipase (LPL). Melalui pertukaran ester kolesterol dan apolipoprotein dengan lipoprotein lain, VLDL mengalami metabolisme menjadi lipoprotein densitas menengah (IDL) dan kemudian menjadi LDL (Moustafa & Testai, 2021).

LDL memiliki peran krusial dalam proses aterogenesis dan bertindak sebagai sumber utama kolesterol bagi jaringan di luar hati. LDL diperkaya dengan Apo B-100 yang berperan sebagai ligan pengikat

reseptor LDL (Moustafa & Testai, 2021). Ekspresi reseptor LDL (LDL-R) pada membran sel dikendalikan oleh tingkat kolesterol di dalam sel. Proses ini diatur oleh aktivitas protein pengikat elemen regulasi sterol-2 (SREBP-2), yang merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam pengaturan keseimbangan kolesterol (Moustafa & Testai, 2021). Ketika kadar kolesterol dalam sel menurun, SREBP-2 memicu transkripsi gen yang mengkode reseptor LDL (LDL-R), yang meningkatkan penyerapan kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL-C) (Moustafa & Testai, 2021). Selain itu, SREBP-2 juga merangsang produksi kolesterol melalui peningkatan ekspresi enzim HMG-CoA reduktase (HMGCR), enzim yang mengatur produksi kolesterol. Lebih lanjut, SREBP-2 memacu transkripsi gen PCSK9 (Moustafa & Testai, 2021; Poznyak et al., 2023).

PCSK9 yang matang berkompetisi dengan LDL dan berikatan dengan domain ulangan A dari faktor pertumbuhan epidermal (EGF-A) yang ada pada LDL-R, menyebabkan pembentukan kompleks dalam endosome (Moustafa & Testai, 2021). Afinitas PCSK9 terhadap LDL-R meningkat secara signifikan dalam lingkungan asam endosome (Moustafa & Testai, 2021). Proses ini mengakibatkan penurunan kepadatan LDL-R pada permukaan sel, yang

pada gilirannya meningkatkan konsentrasi LDL dalam plasma (Coppinger et al., 2022; Moustafa & Testai, 2021).

#### **4. Inhibitor PCSK9**

Saat ini, ada dua obat penghambat PCSK9 yang telah disetujui untuk digunakan yaitu alirocumab dan evolocumab (Roth & Davidson, 2018). Keduanya merupakan jenis antibodi monoklonal manusia yang bertujuan untuk mengikat PCSK9 bebas, menghalangi interaksi PCSK9 dengan reseptor LDL (Roth & Davidson, 2018). Konsentrasi plasma kolesterol LDL bergantung pada suplai makanan, sintesis endogen, dan pengeluaran dari darah ke hati. Penyerapan LDL oleh hepatosit bergantung pada jumlah reseptor LDL-R. Regulator utama ketersediaan LDL-R hati adalah protein PCSK9 (Roth & Davidson, 2018). PCSK9 yang bersirkulasi berikatan dengan LDL-R sehingga menyebabkan endositosis kompleks LDL-R PCSK9 dan degradasi LDL-R pada lisosom hepatosit (Grześk et al., 2022; Roth & Davidson, 2018). Jalur alternatif PCSK9 adalah dengan pengikatan intraseluler ke reseptor yang telah diendositosis dengan mengikat LDL dan lisosom (Grześk et al., 2022; Roth & Davidson, 2018).

Berbagai PCSK9 inhibitor telah dikembangkan untuk menghambat PCSK9 pada berbagai tahap dalam siklus hidupnya. mekanisme penghambatan dapat diklasifikasikan dalam 3 kelompok yang

berbeda: (1) penghambatan pengikatan LDL-R, (2) penghambatan sintesis PCSK9, dan (3) penghambatan pemrosesan autokatalitik. Penghambatan pengikatan LDL-R mencegah PCSK9 mengikat LDL-R, sehingga lebih banyak reseptor yang didaur ulang ke permukaan sel untuk pembuangan LDL-C lebih lanjut. Penghambatan sintesis PCSK9 melibatkan gen PCSK9, penghambatan pemrosesan autokatalitik melibatkan interupsi pemrosesan otomatis PCSK9 sehingga melarang pematangan dan sekresi sel (Coppinger et al., 2022; Grześk et al., 2022; Roth & Davidson, 2018).

## 5. Khasiat dan Keamanan

Antibodi monoklonal PCSK9 telah disetujui di Amerika Serikat dan Eropa sebagai terapi pengobatan pada pasien yang memerlukan penurunan LDL-C (Gencer & Giugliano, 2020; Zhou et al., 2023). PCSK9 mAbs dapat menurunkan LDL-C sebesar 45% hingga 65% dibandingkan dengan plasebo ketika ditambahkan ke terapi penurun lipid lain dengan rata-rata target kadar LDL-C mencapai 33-51 mg/dL pada pasien dengan risiko tinggi (Robinson et al., 2017). Pada penelitian yang dilakukan oleh Chakraborty *et al*, (2021) terhadap Lp(a) sebagai faktor resiko dari penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD) (Giugliano et al., 2020; Zhou et al., 2023) terjadi penurunan yang cukup signifikan dalam kadar LDL-C (-53%), kolesterol sisa (-

12%), dan apolipoprotein B (-43%) (Chakraborty et al., 2021). Perubahan yang terjadi pada konsentrasi Lp(a) juga menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan dengan kelompok pembanding, yang terdiri dari 35 pasien dengan peningkatan Lp(a) yang tidak diobati dengan PCSK9 mAb (-22% vs -2%,  $p < .001$ ). 7,5% dan 47% dari pasien mencapai konsentrasi target Lp (a)  $< 0,5$  (Chakraborty et al., 2021). Pada penelitian lain juga mengatakan bahwa setelah 4 minggu penggunaan PCSK9 inhibitor terjadi penurunan signifikan secara statistik pada kadar kolesterol total dan LDL-C dengan rata-rata penurunan 36.8% kurang lebih 4.9% mmol/L (Jatem et al., 2021).

Salah satu studi dengan menggunakan studi OSLER-1 menunjukkan efektivitas yang persisten dan toleransi yang baik dari evolocumab untuk mengobati hiperkolesterolemia pada populasi pasien yang beragam selama 5 tahun dengan insiden adverse event tahunan selama paparan evolocumab dalam waktu lama tidak meningkat seiring waktu dan menurun pada reaksi tempat suntikan (Koren et al., 2019). Pada penelitian yang dilakukan Cefalu A.B *et al*, (2021) menunjukkan penggunaan alirocumab secara signifikan menurunkan kadar LDL-C sebesar  $2.4 \pm 1.4$  mmol/L ( $93.6 \pm 53.1$  mg/dL) dari awal pengobatan hingga minggu ke-12 (Cefalù et



al., 2022). Pada minggu ke-12, penurunan LDL-C serupa antara kelompok HeFH (50.7%) dan non-FH (53.6%) dengan *Severe Adverse Event* (SAE) yang dilaporkan sebesar 51,0% (n=130) akibat pengobatan yang dianggap terkait dengan alirocumab adalah kejang dan tidak ada kematian yang terjadi selama efek samping berlangsung (Cefalù et al., 2022).

Efek inhibitor PCSK9 dalam mengurangi risiko vaskular dievaluasi dalam 2 uji klinis acak yaitu uji coba FOURIER (evolocumab) dan uji coba ODYSSEY *Outcomes* (alirocumab) (Gil-Núñez et al., 2022), didapatkan bahwa Evolocumab dan alirocumab mengurangi tingkat LDL-C awal sekitar 60%, dibandingkan dengan plasebo dan kedua uji coba ini juga didapatkan penurunan sebesar 15% dibandingkan plasebo dalam risiko kejadian kardiovaskular (Gil-Núñez et al., 2022; Sabatine et al., 2017). Dalam uji coba Hasil ODYSSEY, 3,2% pasien di setiap kelompok memiliki riwayat stroke, meskipun tidak ada analisis spesifik dilakukan untuk subkelompok ini yang terdiri dari 611 pasien sedangkan uji coba FOURIER, 19,4% pasien (n = 5337) memiliki riwayat stroke non-hemoragik. Hal ini memungkinkan penulis untuk mengevaluasi efek pengobatan evolocumab terhadap risiko vaskular pada subkelompok

ini. Kadar LDL-C dan HDL-C awal pada kelompok pasien ini masing-masing adalah 97.5 dan 47.8 mg/dL. Pada subkelompok ini, evolocumab secara signifikan mengurangi kadar LDL-C sebesar 56% dibandingkan plasebo (mirip dengan efek yang diamati pada populasi umum), dengan penurunan total sebesar 53 mg/dL, sehingga mencapai tingkat rata-rata LDL-C sebesar 29 mg/dL (vs 89 mg/dL pada kelompok plasebo;  $P < 0,001$ ), tanpa masalah keamanan (Cefalù et al., 2022; Gil-Núñez et al., 2022). Oleh karena itu, hasil uji coba FOURIER mengarah pada indikasi evolocumab untuk mengurangi risiko vaskular pada orang dewasa dengan penyakit aterosklerotik, termasuk yang memiliki riwayat stroke (Castilla-Guerra et al., 2019; Gil-Núñez et al., 2022). Hal ini didukung juga dengan penelitian yang dilakukan oleh secara *Systematic review* dan meta analisis pada enam uji coba yang melibatkan 55.095 peserta dilibatkan dalam analisis stroke total, dimana kejadian stroke otak pada kelompok PCSK9 inhibitor dan kelompok kontrol masing-masing adalah 348 dan 452 sehingga inhibitor PCSK9 secara signifikan mengurangi risiko stroke otak total dibandingkan dengan kontrol (Gil-Núñez et al., 2022; Robinson et al., 2017). Secara tidak langsung penurunan LDL-C dengan agresif dapat mencegah risiko stroke

otak total dan stroke otak iskemik yang lebih rendah tanpa meningkatkan kejadian stroke otak hemoragik dan kejadian

gangguan neurokognitif (Gil-Núñez et al., 2022; Qin et al., 2021; Robinson et al., 2017).

**Tabel 2** Penurunan LDL-C dan *adverse event*

Trial	Tingkat LDL-C dibandingkan dengan baseline		<i>Adverse event</i>
	<i>PCSK9 inhibitors</i>	Kontrol	
<b>FOURIER</b> (Sabatine et al., 2017)	Menurun sebesar 56 mg/dL	<70 mg/dL	Reaksi terhadap tempat suntikan Evolocumab lebih umum terjadi
<b>ODYSSEY OOTCOMES</b> (Schwartz et al., 2018)	Mengurangi secara signifikan	<70 mg/dL	Reaksi terhadap tempat suntikan Alirocumab lebih umum terjadi

## KESIMPULAN

PCSK9 inhibitor terbukti efektif secara signifikan dalam menurunkan kadar LDL-C dan kolesterol total, sehingga berpotensi mencegah kejadian stroke iskemik dan pencegahan stroke berulang. Namun, keamanannya pada pasien stroke iskemik masih menjadi perhatian, karena salah satu penelitian menunjukkan adanya efek samping berupa kejang pada 51,0% pasien. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan keamanannya.

## DAFTAR PUSTAKA

Aung, H. H., Lame, M. W., Gohil, K., An, C. II, Wilson, D. W., & Rutledge, J. C. (2013). Induction of ATF3 gene network by triglyceride-rich lipoprotein lipolysis products increases vascular apoptosis and

inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33(9), 2088–2096. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301375>

Castilla-Guerra, L., Fernández-Moreno, M. C., & Rico-Corral, M. A. (2019). Cholesterol and stroke: role of PCSK9 inhibitors. *Neurología (English Edition)*, 34(3), 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2017.03.005>

Cefalù, A. B., Garbelotto, R., Mombelli, G., Pirro, M., Rubba, P., Arca, M., Borghi, C., Bonomo, K., Gonnelli, S., Massaroni, K., Tirone, G., Averna, M., Angelico, F., Cipollone, F., Corghi, E., Faggiano, P., Greco, C., Guasti, L., Lucchi, T., ... Zambon, A. (2022). A subgroup analysis of the ODYSSEY APPRISE study: Safety

- and efficacy of alirocumab in the Italian cohort. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 32(11), 2638–2646.  
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.07.020>
- Chakraborty, A., Pang, J., Chan, D. C., Barnett, W., Woodward, A. M., Vorster, M., & Watts, G. F. (2021). Effectiveness of proprotein convertase subtilisin/kexin-9 monoclonal antibody treatment on plasma lipoprotein(a) concentrations in patients with elevated lipoprotein(a) attending a clinic. *Clinical Cardiology*, 44(6), 805–813.  
<https://doi.org/10.1002/clc.23607>
- Civeira, F., Arca, M., Cenarro, A., & Hegele, R. A. (2022). A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 16(6), 813–821.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.09.006>
- Coppinger, C., Movahed, M. R., Azemawah, V., Peyton, L., Gregory, J., & Hashemzadeh, M. (2022). A Comprehensive Review of PCSK9 Inhibitors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 27, 1–14.  
<https://doi.org/10.1177/10742484221100107>
- Gencer, B., & Giugliano, R. P. (2020). Management of LDL-cholesterol after an acute coronary syndrome: Key comparisons of the American and European clinical guidelines to the attention of the healthcare providers. *Clinical Cardiology*, 43(7), 684–690.  
<https://doi.org/10.1002/clc.23410>
- Gil-Núñez, A., Masjuan, J., Montaner, J., Castellanos, M., Segura, T., Cardona, P., Tembl, J. I., Purroy, F., Arenillas, J., & Palacio, E. (2022). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in secondary prevention of vascular events in patients with stroke: Consensus document and practice guidance. *Neurología (English Edition)*, 37(2), 136–150.  
<https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.11.014>
- Giugliano, R. P., Pedersen, T. R., Saver, J. L., Sever, P. S., Keech, A. C., Bohula, E. A., Murphy, S. A., Wasserman, S. M., Honarpour, N., Wang, H., Pineda, A. L., & Sabatine, M. S. (2020). Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke*,

- 51(5), 1546–1554. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027759>
- Grzešk, G., Dorota, B., Wołowiec, Ł., Wołowiec, A., Osiak, J., Kozakiewicz, M., & Banach, J. (2022). Safety of PCSK9 inhibitors. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 156. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113957>
- Guedeney, P., Giustino, G., Sorrentino, S., Claessen, B. E., Camaj, A., Kalkman, D. N., Vogel, B., Sartori, S., De Rosa, S., Baber, U., Indolfi, C., Montalescot, G., Dangas, G. D., Rosenson, R. S., Pocock, S. J., & Mehran, R. (2022). Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*, 43(7), E17–E25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz430>
- Huang, Y. C., Chang, C. H., Tsai, Y. H., Weng, H. H., Lin, L. C., & Lee, J. Der. (2022). PCSK9 inhibition in patients with acute stroke and symptomatic intracranial atherosclerosis: Protocol for a prospective, randomised, open-label, blinded end-point trial with vessel-wall MR imaging. *BMJ Open*, 12(4), 1–6. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060068>
- Jatem, E., Lima, J., Montoro, B., Torres-Bondia, F., & Segarra, A. (2021). Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors in Hypercholesterolemia Associated With Refractory Nephrotic Syndrome. *Kidney International Reports*, 6(1), 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.09.046>
- Kim, B. K., Hong, S. J., & Lee, Y. J. (2019). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The. *European Heart Journal*, 32(8–9), 381–383. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Koren, M. J., Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Langslet, G., Wiviott, S. D., Ruzza, A., Ma, Y., Hamer, A. W., Wasserman, S. M., & Raal, F. J. (2019). Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(17), 2132–2146. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1024>
- Kuriakose, D., & Xiao, Z. (2020). Pathophysiology and treatment of

- stroke: Present status and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>
- Moustafa, B., & Testai, F. D. (2021). Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors in Stroke Prevention. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 30(11). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106057>
- Ojaghihaghighi, S., Vahdati, S. S., Mikaeilpour, A., & Ramouz, A. (2017). Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World Journal of Emergency Medicine*, 8(1), 34. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.01.006>
- Parker, Robert B.; Nappi, Jean M.; and Cavallari, L. H. (2020). Stable Ischemic Heart Disease. In *PHARMACOTHERAPY A PHATOPHYSIOLOGIC APPROACH EDISI 11* (11th ed.). McGraw Hill. [www.mhprofessional.com](http://www.mhprofessional.com).
- Poznyak, A. V., Sukhorukov, V. N., Eremin, I. I., Nadelyaeva, I. I., Gutyrchik, N. A., & Orekhov, A. N. (2023). Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 as a Modifier of Lipid Metabolism in Atherosclerosis. *Biomedicines*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020503>
- Qin, J., Liu, L., Su, X. D., Wang, B. B., Fu, B. S., Cui, J. Z., & Liu, X. Y. (2021). The effect of PCSK9 inhibitors on brain stroke prevention: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(8), 2234–2243. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.03.026>
- Robinson, J. G., Rosenson, R. S., Farnier, M., Chaudhari, U., Sasiela, W. J., Merlet, L., Miller, K., & Kastelein, J. J. P. (2017). Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(5), 471–482. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.037>
- Roth, E. M., & Davidson, M. H. (2018). PCSK9 inhibitors: Mechanism of action, efficacy, and safety. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 19, S31–S46. <https://doi.org/10.3909/ricm19S1S0002>
- Sabatine, M. S., Leiter, L. A., Wiviott, S.

- D., Giugliano, R. P., Deedwania, P., De Ferrari, G. M., Murphy, S. A., Kuder, J. F., Gouni-Berthold, I., Lewis, B. S., Handelsman, Y., Pineda, A. L., Honarpour, N., Keech, A. C., Sever, P. S., & Pedersen, T. R. (2017). Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 5(12), 941–950. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30313-3)
- Salaudeen, M. A., Bello, N., Danraka, R. N., & Ammani, M. L. (2024). Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. *Biomolecules*, 14(3), 1–23. <https://doi.org/10.3390/biom14030305>
- Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Diaz, R., Edelberg, J. M., Goodman, S. G., Hanotin, C., Harrington, R. A., Jukema, J. W., Lecorps, G., Mahaffey, K. W., Moryusef, A., Porfy, R., Quintero, K., Roe, M. T., Sasiela, W. J., Tamby, J.-F., ... Zeiher, A. M. (2018). Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 379(22), 2097–2107. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801174>
- Xiang, Q., Tian, F., Xu, J., Du, X., Zhang, S., & Liu, L. (2022). New insight into dyslipidemia-induced cellular senescence in atherosclerosis. *Biological Reviews*, 97(5), 1844–1867. <https://doi.org/10.1111/brv.12866>
- Yadav, A., Sawant, V., Singh Bedi, V., & Yadav, K. (2024). Dyslipidemia and peripheral arterial disease. *Indian Heart Journal*, 76(S1), S86–S89. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2024.01.010>
- Zhou, L., Zhang, H., Wang, S., Zhao, H., Li, Y., Han, J., Zhang, H., Li, X., & Qu, Z. (2023). PCSK-9 inhibitors: a new direction for the future treatment of ischemic stroke. *Frontiers in Pharmacology*, 14(January), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1327185>