

# ADVANTAGE OF FIXED DOSE COMBINATION IN MODERATE TO HIGH RISK DYSLIPIDEMIA PATIENT

*Idar Mappangara*

## ABSTRAK

Tujuan utama manajemen risiko penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan lipid adalah dengan menurunkan kadar kolesterol LDL. *Low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) memiliki peran utama dalam patogenesis aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular aterosklerosis (ASCVD). Terdapat hubungan positif linier independen antara LDL-C dan risiko ASCVD dengan penurunan kadar LDL-C.

Beberapa studi menunjukkan bahwa statin, yang menghambat biosintesis kolesterol, secara efektif mengurangi serum LDL-C dan risiko penyakit kardiovaskular. Namun, beberapa pasien tidak dapat mencapai target terapi walaupun telah mendapatkan dosis maksimal statin dan perubahan gaya hidup, atau intoleran terhadap dosis tinggi obat, seperti yang telah direkomendasikan oleh *guideline* sesuai dengan profil risiko pasien. Pada situasi dimana pasien sudah mendapatkan dosis maksimal atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi dan belum mencapai target terapi, pasien dapat diberikan terapi tambahan agen penurun LDL-C lainnya.

Ezetimibe merupakan obat yang dapat menurunkan LDL-C dengan menghambat absorpsi dari makanan dan kolesterol biliar melalui interaksinya dengan transporter sterol intestinal *Niemann–Pick C1-like 1*. Ezetimibe, adalah salah satu obat non statin yang dapat menambah penurunan risiko ASCVD, jika ditambahkan pada statin, yang dapat menurunkan LDL-C sekitar 20%.

Terapi kombinasi ezetimibe dan statin adalah pilihan terapi efektif yang direkomendasikan pada situasi dimana dengan statin monoterapi dosis maksimal atau dosis yang dapat ditoleransi belum dapat mencapai target terapi. Kombinasi terapi ini terbukti dapat menurunkan risiko ASCVD, tanpa meningkatkan efek samping secara signifikan.

## PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular akibat aterosklerosis dinding pembuluh darah dan trombosis merupakan penyebab utama kematian di dunia. Penyakit-penyakit tersebut termasuk PJK, stroke

iskemik, dan penyakit arteri perifer. Penyebab penyakit tersebut bersifat multifaktorial, baik yang dapat dimodifikasi maupun yang tidak dapat dimodifikasi. Salah satu faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah dislipidemia. Terdapat hubungan yang kuat antara dislipidemia dan penyakit kardiovaskular yang relatif setara antara populasi Asia dan non Asia di wilayah Asia Pasifik. Data di Indonesia berdasarkan Laporan Riskesdas Bidang Biomedis tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia atas dasar konsentrasi kolesterol total  $> 200$  mg/dL adalah 39,8%. Beberapa provinsi di Indonesia seperti Nangroe Aceh, Sumatra Barat, Bangka Belitung dan Kepulauan Riau mempunyai prevalensi dislipidemia  $\geq 50\%$ . Data prevalensi pada umumnya menggunakan data populasi negara barat atau negara di Asia. Mengingat hal di atas, tatalaksana dislipidemia harus dianggap sebagai bagian integral dari pencegahan penyakit kardiovaskular.

Dislipidemia disebabkan oleh terganggunya metabolisme lipid akibat interaksi faktor genetik dan faktor lingkungan. Dislipidemia merupakan suatu kondisi dimana terjadi abnormalitas kadar lipid di dalam darah, diantaranya peningkatan kadar kolesterol, LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan kadar trigliserida, serta penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*). Menurut penelitian kedokteran molekuler terbaru, didapatkan bahwa jenis dislipidemia yang paling berbahaya adalah dislipidemia aterogenik. Deposit kolesterol LDL dislipidemia aterogenik pada dinding pembuluh darah arteri menjadi salah satu penyebab terjadinya disfungsi endotel sebagai proses awal terbentuknya plak aterosklerosis. Lipid, khususnya *low density lipoprotein*(LDL) saat ini mulai banyak diteliti sebagai nilai prediksi pada penyakit jantung koroner, mengingat perannya dalam proses aterogenesis. Terdapat bukti kuat hubungan antara kolesterol LDL dengan kejadian kardiovaskular berdasarkan studi luaran klinis sehingga kolesterol LDL merupakan target utama dalam tatalaksana dislipidemia.

Beberapa studi menunjukkan bahwa statin, yang menghambat biosintesis kolesterol, secara efektif mengurangi serum LDL-C dan risiko penyakit kardiovaskular. Namun, beberapa pasien tidak dapat mencapai target terapi walaupun telah mendapatkan dosis maksimal statin dan perubahan gaya hidup, atau intoleran terhadap dosis tinggi obat, seperti yang telah direkomendasikan oleh *guideline* sesuai dengan profil risiko pasien. Pada situasi dimana pasien sudah mendapatkan dosis maksimal atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi dan belum mencapai target terapi, pasien dapat diberikan terapi kombinasi dengan tambahan agen penurun LDL-C lainnya, seperti Ezetimibe.

## **METABOLISME LIPID**

Lipid yang beredar di dalam tubuh diperoleh dari dua sumber yaitu dari makanan dan hasil produksi organ hati, yang bisa disimpan di dalam sel-sel lemak sebagai cadangan energi. Lipid yang

terdapat dalam makanan akan diuraikan menjadi kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas pada saat dicerna dalam usus. Keempat unsur lemak ini akan diserap dari usus dan masuk kedalam darah. cara yang sedikit berbeda. Lipid dalam darah diangkut dengan dua cara, yaitu melalui jalur eksogen dan jalur endogen.

Lemak tidak larut dalam air, berarti lemak juga tidak larut dalam plasma darah. Agar lemak dapat diangkut ke dalam peredaran darah, maka di dalam plasma darah, lemak akan berikatan dengan protein spesifik membentuk suatu kompleks makromolekul yang larut dalam air. Ikatan antara lemak (kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid) dengan protein ini disebut lipoprotein. Berdasarkan komposisi, densitas, dan mobilitasnya, lipoprotein dibedakan menjadi kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL). Setiap jenis lipoprotein memiliki fungsi yang berbeda dan dipecah serta dibuang dengan:

#### a. Jalur eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserida dan kolestrol. Trigliserida & kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas sedangkan kolestrol, sebagai kolestrol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserida, sedangkan kolestrol mengalami esterifikasi menjadi kolestrol ester. Keduanya bersama fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut Kilomikron. Kilomikron ini akan membawanya ke dalam aliran darah. Trigliserid dalam kilomikron tadi mengalami penguraian oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel, sehingga terbentuk asam lemak bebas (*free fatty acid*) dan kilomikron *remnant*.

Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserida kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigiserid hati. Sewaktu-waktu jika kita membutuhkan energi dari lemak, trigliserida dipecah menjadi asam lemak dan gliserol, untuk ditransportasikan menuju sel-sel untuk dioksidasi menjadi energi. Proses pemecahan lemak jaringan ini dinamakan lipolisis. Asam lemak tersebut ditransportasikan oleh albumin ke jaringan yang memerlukan dan disebut sebagai asam lemak bebas.

Kilomikron *remnant* akan dimetabolisme dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas. Sebagian kolesterol yang mencapai organ hati diubah menjadi asam empedu, yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti deterjen & membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dari kolesterol dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur endogen. Pada akhirnya, kilomikron yang tersisa (yang lemaknya telah diambil), dibuang dari aliran darah oleh

hati. Kolesterol juga dapat diproduksi oleh hati dengan bantuan enzim yang disebut HMG Koenzim-A Reduktase, kemudian dikirimkan ke dalam aliran darah.

b. Jalur endogen

Pembentukan trigliserida dan kolesterol disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL. VLDL akan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). Partikel IDL kemudian diambil oleh hati dan mengalami pemecahan lebih lanjut menjadi produk akhir yaitu LDL. LDL akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan mengalami katabolisme. LDL ini bertugas menghantar kolesterol ke dalam tubuh. HDL berasal dari hati dan usus sewaktu terjadi hidrolisis kilomikron dibawah pengaruh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Ester kolesterol ini akan mengalami perpindahan dari HDL kepada VLDL dan IDL sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transpor kolesterol dari perifer menuju hati. Aktifitas ini mungkin berperan sebagai sifat antiterogenik.

c. Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolestrol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, E dan disebut HDL nascent. HDL nascent berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL nascent akan mendekati makrofag untuk mengambil kolestrol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolestrol dari makrofag, HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolestrol di bagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate binding cassette transporter 1* atau ABC 1. Setelah mengambil kolestrol bebas dari sel makrofag, kolestrol bebas akan diesterifikasi menjadi kolestrol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolestrol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type I* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolestrol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai penyerap kolestrol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolestrol kembali ke hati.

## RISIKO KARDIOVASKULAR TOTAL

Penyakit kardiovaskular merupakan produk dari sejumlah faktor risiko sehingga pencegahannya perlu mempertimbangkan risiko kardiovaskular total. Tujuan estimasi risiko kardiovaskular total adalah menentukan tingkat risiko pasien yang mempunyai dislipidemia. Dengan mengetahui tingkat risiko, diharapkan dapat dilakukan pencegahan terhadap perburukan risiko di masa datang, meningkatkan kesadaran bahaya risiko kardiovaskular, dan melakukan usaha promosi pencegahan primer. Estimasi risiko kardiovaskular total bagi pasien tanpa keluhan atau gejala PJK klinis maupun keadaan yang setara dengan PJK dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai *risk chart* seperti Framingham atau SCORE. Pedoman Tatalaksana Dislipidemia ESC maupun PERKI menganjurkan penggunaan SCORE *risk chart*.

- Tingkat risiko sangat tinggi adalah pasien dengan Penyakit jantung koroner, yaitu:
  - terdokumentasi dengan cara invasif maupun non-invasif (angiografi koroner, *exercise ECG test*, sidik perfusi miokard, ekokardiografi stres)
  - angina stabil
  - sindrom koroner akut
  - pasca infark miokard
  - pernah menjalani revaskularisasi koroner (intervensi koroner perkutan atau bedah pintas koroner)
- o Setara PJK, yaitu:
  - Diabetes Mellitus tipe 2
  - Diabetes Mellitus tipe 1 dengan mikroalbuminuria
  - gagal ginjal kronik dengan GFR  $<60$  mL/menit/1.73 m<sup>2</sup>
  - penyakit arteri karotis (TIA, stroke, atau penyumbatan arteri karotis  $>50\%$  dengan ultrasonografi )
  - penyakit arteri perifer
- o Nilai SCORE  $\geq 10\%$ 
  - Tingkat risiko tinggi adalah pasien dengan:
    - faktor risiko tunggal yang berat seperti dislipidemia familial atau hipertensi berat
    - sindrom metabolik
    - angka SCORE 5 sampai  $<10\%$

- Tingkat risiko menengah adalah pasien dengan Angka SCORE  $\geq 1\%$  dan  $5\%$ . Kebanyakan pasien usia pertengahan mempunyai risiko menengah. Risiko ini perlu dimodulasi lebih lanjut dengan mempertimbangkan faktor risiko lain seperti riwayat PJK prematur dalam keluarga, obesitas abdominal, kolesterol HDL yang rendah, dan konsentrasi TG tinggi.
- Yang termasuk tingkat risiko rendah adalah pasien dengan angka SCORE  $< 1\%$ .

## TARGET TERAPI

Dasar dari target terapi adalah penelitian klinis. Sebagian besar penelitian klinis menggunakan kolesterol LDL sebagai target terapi sehingga kolesterol LDL menjadi target primer terapi dislipidemia. Besaran target konsentrasi kolesterol LDL pada berbagai tingkat risiko kardiovaskular diperkirakan dengan cara ekstrapolasi dari data penelitian klinis tersebut.

Besarnya reduksi risiko kardiovaskular sesuai dengan besarnya penurunan kolesterol LDL. Setiap penurunan 1 mmol/L (40 mg/dL) kolesterol LDL berhubungan dengan reduksi 22% mortalitas dan morbiditas kardiovaskular. Berdasarkan ekstrapolasi dari berbagai studi klinis, keuntungan terbesar dalam reduksi risiko kardiovaskular berhubungan dengan penurunan kolesterol LDL ke konsentrasi kurang dari 70 mg/dL atau tercapainya penurunan relatif minimal 50% dari konsentrasi awal.

Target terapi kolesterol LDL bagi pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi adalah  $< 70$  mg/dL atau penurunan  $\geq 50\%$  dari konsentrasi awal. Bagi pasien dengan risiko tinggi, target terapinya adalah  $< 100$  mg/dL atau penurunan  $\geq 30\%$  dari konsentrasi awal. Perlu diingat bahwa target penurunan dari konsentrasi awal sebesar  $\geq 50\%$  bagi pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi hendaknya hanya diberlakukan jika konsentrasi kolesterol LDL awal sangat tinggi sehingga target  $< 70$  mg/dL tidak dapat dicapai dengan terapi farmakologis. Hal yang sama juga berlaku bagi pasien dengan tingkat risiko kardiovaskular tinggi. Target terapi kolesterol LDL bagi pasien berisiko menengah adalah  $< 115$  mg/dL. Bagi yang berisiko rendah, target terapi harus mempertimbangkan keuntungan dan kerugian terapi obat penurun lipid. Besaran target konsentrasi kolesterol LDL pada pasien dengan risiko kardiovaskular rendah lebih banyak ditentukan oleh studi observasional yang meneliti hubungan antara konsentrasi kolesterol LDL dengan aterosclerosis dan kejadian PJK. Pasien yang mempunyai konsentrasi kolesterol LDL di bawah 100 mg/dL selama hidupnya mempunyai risiko rendah terkena PJK dibanding pasien lain dalam populasi. Oleh karena itu, kolesterol LDL  $< 100$  mg/dL dianggap sebagai konsentrasi optimal. Konsentrasi antara tingkat optimal dan perbatasan tinggi (100-129 mg/dL) disebut di atas optimal. Pada konsentrasi kolesterol LDL 130-159 mg/dL (tingkat perbatasan tinggi),

aterogenesis terjadi dengan cepat. Aterogenesis terjadi sangat cepat jika konsentrasi kolesterol LDL tinggi (160-189 mg/dL) atau sangat tinggi ( $\geq 190$  mg/dL).

## **TERAPI FARMAKOLOGIS UNTUK DISLIPIDEMIA**

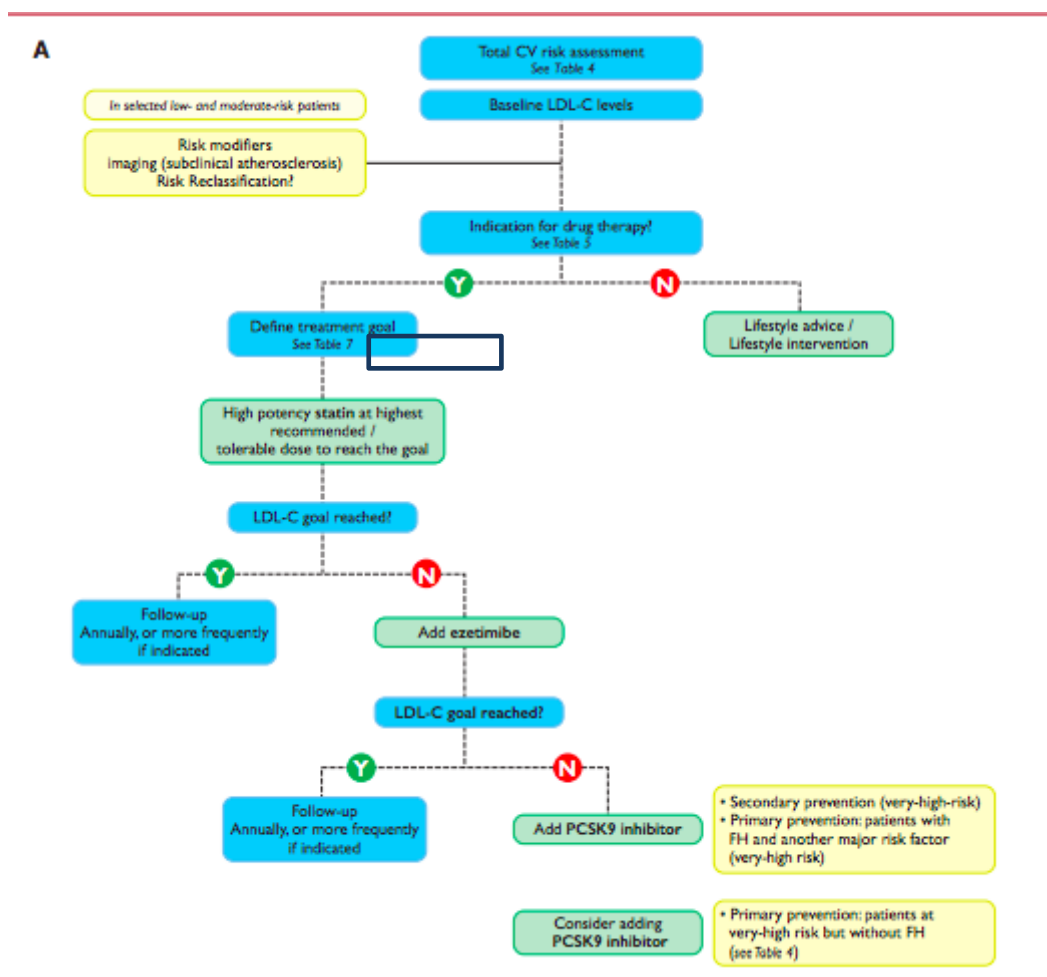
### **1. Statin (inhibitor HMG-CoA reduktase)**

Statin adalah obat penurun lipid paling efektif untuk menurunkan kolesterol LDL. Selain berfungsi untuk menurunkan kolesterol LDL, statin juga mempunyai efek meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan TG. Berbagai jenis statin dapat menurunkan kolesterol LDL 18-55%, meningkatkan kolesterol HDL 5-15%, dan menurunkan TG 7-30%. Cara kerja statin adalah dengan menghambat kerja HMG-CoA reduktase. Efeknya dalam regulasi CETP menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol LDL dan VLDL. Di hepar, statin meningkatkan regulasi reseptor kolesterol LDL sehingga meningkatkan pembersihan kolesterol LDL. Dalam keadaan hipertrigliseridemia (tidak berlaku bagi normotrigliseridemia), statin membersihkan kolesterol VLDL. Mekanisme yang bertanggungjawab terhadap peningkatan konsentrasi kolesterol HDL oleh statin sampai sekarang belum jelas. Studi awal yang menggunakan statin untuk menurunkan kolesterol LDL menunjukkan penurunan laju PJK dan mortalitas total serta berkurangnya infark miokard, prosedur revaskularisasi, stroke, dan penyakit vaskular perifer. Statin hendaknya diresepkan sampai dosis maksimal yang direkomendasikan atau yang dapat ditoleransi untuk mencapai target kolesterol LDL. Pada tahun 2011, FDA Amerika Serikat mengeluarkan rekomendasi baru tentang keamanan simvastatin 80 mg. Simvastatin yang digunakan dengan dosis maksimum (80 mg) berhubungan dengan miopati terutama jika digunakan selama 12 bulan berturut-turut. Simvastatin dosis 80 mg tidak dianjurkan diresepkan bagi pasien baru, melainkan bagi mereka yang telah menggunakan dosis tersebut selama 12 bulan berturut-turut tanpa keluhan atau gejala miopati.

Ketika konsentrasi awal sangat tinggi sehingga konsentrasi kolesterol LDL tidak mencapai target terapi absolut dengan statin dosis tinggi, maka dianjurkan untuk mencapai target terapi relatif, yaitu penurunan minimal 50% pada pasien dengan tingkat risiko sangat tinggi atau minimal 30% bagi pasien dengan tingkat risiko tinggi. Dalam keadaan target terapi relatif tidak tercapai, dapat dipertimbangkan kombinasi antara statin dengan ezetimibe.

## 2. Inhibitor absorpsi kolesterol

Ezetimibe merupakan obat penurun lipid pertama yang menghambat ambilan kolesterol dari diet dan kolesterol empedu tanpa mempengaruhi absorpsi nutrisi yang larut dalam lemak. Dosis ezetimibe yang direkomendasikan adalah 10 mg/hari dan harus digunakan bersama statin. Tidak diperlukan penyesuaian dosis bagi pasien dengan gangguan hati ringan atau insufisiensi ginjal berat. Kombinasi statin dengan ezetimibe menurunkan kolesterol LDL lebih besar daripada menggandakan dosis statin. Sampai saat ini belum ada laporan efek samping yang berarti dari pemakaian ezetimibe. Sebelum ada hasil studi klinis yang lengkap, ezetimibe yang dikombinasikan dengan statin direkomendasikan sebagai obat penurun kolesterol LDL lini kedua jika target tidak tercapai dengan statin dosis maksimal. Penelitian yang mengevaluasi efek kombinasi ezetimibe dengan simvastatin pada saat ini sedang berlangsung.



## PRINSIP KERJA OBAT KOMBINASI

Pengobatan kombinasi untuk dislipidemia adalah salah satu cara penatalaksanaan lipid yang optimal dengan menggunakan dua macam obat lipid yang mekanisme kerjanya berbeda, bersifat efektif, ditoleransi baik dan aman terhadap pasien, namun kebanyakan Dokter tidak menggunakannya sehingga target lipid yang diharapkan tidak tercapai. Penggunaan kombinasi dua obat juga terbukti efektif untuk yang gagal dengan monoterapi, karena kombinasi dengan dosis kecil mempunyai efek penurunan lipid lebih besar dibandingkan terapi dosis yang ditingkatkan. Secara umum menurunkan dosis dari tiap obat yang digunakan akan memperkecil risiko efek samping, sebagai contoh kombinasi dengan statin akan menurunkan 10% LDL, sedangkan dengan meningkatkan dosis statin hanya menurunkan 6% LDL.

Kombinasi obat yang menghambat jalur-jalur metabolisme lipid tertentu berpotensi meningkatkan efikasi dan berefek terhadap kelainan lipid tertentu, sehingga secara keseluruhan para klinisi dapat mencapai target lipid yang diharapkan dan memperbaiki profil lipid.

Hingga saat ini belum ada studi yang membuktikan efikasi terapi kombinasi sebagai inisial terapi memiliki *outcome* yang lebih baik daripada monoterapi dalam menurunkan LDL-C. Namun, selama pengobatan apabila target LDL-C belum dapat tercapai, maka lebih direkomendasikan untuk menambahkan kombinasi obat daripada terus menaikkan dosis obat, mengingat risiko efek samping yang dihasilkan akan lebih besar.

Salah satu terapi kombinasi yang direkomendasikan oleh *guideline* apabila target LDL-C belum tercapai dengan statin dosis maksimal atau dosis yang dapat ditoleransi yaitu Ezetimibe. Kedua obat ini memiliki mekanisme kerja yang saling mendukung dalam menurunkan LDL-C, yang mana statin dapat menghambat proses endogen dan ezetimibe dapat menghambat proses eksogen. Kolesterol eksogen didapatkan melalui makanan yang dikonsumsi mencapai 1/3 dari total kolesterol di dalam tubuh dan 70% sisanya didapatkan dari endogen yaitu sintesis kolesterol di dalam tubuh melalui liver. Ezetimibe bekerja dengan menghambat ambilan kolesterol dari diet (proses eksogen) di dinding usus. Statin bekerja dengan menghambat pembentukan kolesterol di dalam liver melalui penghambatan HMG CoA reduktase yang mana berperan dalam pembentukan asam mevalonik yang merupakan prekursor pembentuk kolesterol di liver (proses endogen). Melalui kedua proses ini dapat menunjukkan kerja obat statin dan ezetimibe saling mendukung dalam menurunkan LDL-C di dalam tubuh.

## HASIL TERAPI KOMBINASI BERDASARKAN PENELITIAN

Beberapa studi telah menunjukkan efikasi obat kombinasi, dalam hal ini statin dan ezetimibe, dalam menurunkan LDL-C. Pada studi Ballantyne dkk tahun 2003, meneliti secara randomisasi efek pemberian monoterapi statin, monoterapi ezetimibe, serta terapi kombinasi keduanya selama 12 minggu pada 628 pasien dengan hiperkolesterolemia. Hasil akhir utama dari penelitian ini yaitu Ezetimibe dikombinasi dengan atorvastatin secara signifikan dapat menurunkan LDL-C dibandingkan dengan monoterapi dengan atorvastatin. Penambahan ezetimibe menunjukkan penurunan signifikan LDL-C sebesar 12%. Kombinasi atorvastatin dan ezetimibe menurunkan LDL-C sebesar 50-60%, tergantung dari dosis atorvastatin. Penurunan LDL-C dengan terapi kombinasi dibandingkan dengan monoterapi atorvastatin 80 mg tidak berbeda. Sehingga disimpulkan dari penelitian ini bahwa kombinasi ezetimibe dan atorvastatin dapat ditoleransi dengan baik, dengan profil keamanan yang hampir sama dengan monoterapi atorvastatin serta dapat menurunkan LDL-C secara signifikan.

Pada studi Bays dkk tahun 2013, juga meneliti efikasi dan keamanan penambahan ezetimibe pada atorvastatin dibandingkan dengan *uptitration* dosis monoterapi atorvastatin atau *switching* ke rosuvastatin pada pasien dengan hiperkolesterolemia. Pada penelitian ini didapatkan hasil penambahan ezetimibe pada atorvastatin 10 mg atau 20 mg menunjukkan perbaikan signifikan dari parameter lipid dan pencapaian target LDL-C dibandingkan dengan menggandakan dosis atorvastatin ataupun mengganti ke rosuvastatin.

Selain itu studi Tsujita dkk tahun 2015 meneliti efek obat kombinasi ezetimibe dengan atorvastatin pada regresi plak koroner pada pasien yang menjalani *percutaneous coronary intervention*. Studi ini dilakukan pada 202 pasien dengan melihat respon terapi selama 1 tahun pada regresi plak koroner melalui pemeriksaan *intravascular ultrasound* (IVUS). Hasil dari penelitian ini menunjukkan kombinasi statin dan ezetimibe menunjukkan regresi plak yang paling signifikan dibandingkan dengan penggunaan statin monoterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Adam, JM. 2009. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi V. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
2. Erwinanto, Santoso A, Putranto JNE, Tedjasukmana P, Suryawan R, Rifqi S, Kasiman S. 2017. Pedoman Tatalaksana Dislipidemia Edisi 2. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Jakarta: Centra Communications.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Bacjer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O for The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2019;00:1-78.
4. Spellman. Combination therapy for dyslipidemia. *JAOA*. 2003; 103.
5. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2003;107:2409–2415.
6. Bays HE, Averna M, Majul C, Wieland DM, Pellegrin AD, Giezek H, Lee R, Lowe RS, Brudi P, Triscari J, Farnier M. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added to Atorvastatin Versus Atorvastatin Uptitration or Switching to Rosuvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology*. 2013;112: 1885 – 1895.