



Penambahan *Fenofibrate* pada Terapi Statin Pasien Dislipidemia dengan Risiko Penyakit Kardiovaskular



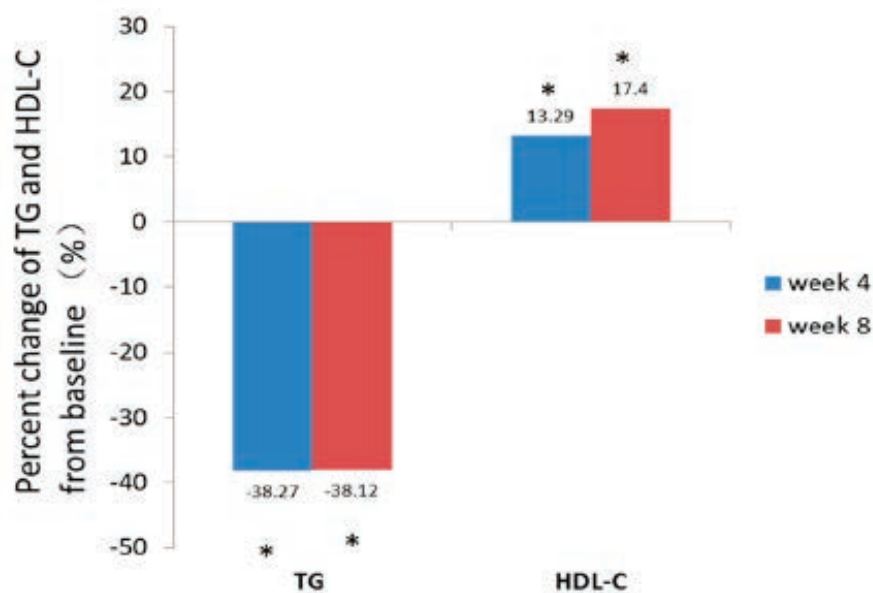
Kolesterol LDL (*low density lipoprotein*) dan penurunan kadarnya dalam darah telah menjadi fokus utama penatalaksanaan dislipidemia pada pasien dengan risiko penyakit kardiovaskular. Hal ini dilandasi bukti-bukti ilmiah yang menunjukkan bahwa peningkatan kadar kolesterol LDL merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular; seperti dikemukakan *Framingham Heart Study* setiap peningkatan 1% kolesterol LDL terkait dengan peningkatan >2% penyakit arteri koroner selama 6 tahun.

Terapi penurun kolesterol LDL adalah obat golongan statin. Namun, penggunaan statin saja mungkin tidak adekuat untuk kasus dislipidemia campuran yang dicirikan dengan kadar kolesterol HDL (*high density lipoprotein*) rendah dan peningkatan kadar trigliserida (TG), dengan atau tanpa peningkatan kadar kolesterol LDL.

Kadar kolesterol HDL rendah dan peningkatan TG juga berkaitan dengan peningkatan risiko kardiovaskular. Data dari *Framingham Heart Study* menyebutkan hubungan prognostik antara kadar kolesterol HDL rendah dan peningkatan kematian dan kesakitan kardiovaskular, terlepas dari kadar kolesterol

LDL. Angka kejadian penyakit jantung koroner (PJK) >8 kali lipat lebih tinggi pada individu dengan kadar kolesterol HDL <35 mg/dL dibandingkan yang memiliki kadar kolesterol HDL >65 mg/dL. Sebaliknya, seiring dengan

peningkatan kadar kolesterol HDL, terjadi penurunan progresif risiko PJK. Sementara pedoman NCEP ATP III menyatakan baik kadar kolesterol HDL yang rendah (<40 mg/dL) maupun peningkatan TG (>150 mg/



Gambar. Persentase perubahan TG dan kolesterol HDL dari *baseline* hingga akhir minggu ke-8. * $p < 0,05$ pasca-terapi vs *baseline*.



dL) merupakan *markers* peningkatan risiko kardiovaskular. Kolesterol non-HDL (selisih antara kolesterol total dan HDL) yang memiliki potensi aterogenik terkait *partially delipidated triglyceride-rich lipoproteins (remnants)*, direkomendasikan sebagai sasaran sekunder terapi. Sasaran kadar kolesterol non-HDL adalah 30 mg/dL lebih tinggi dari sasaran terapi LDL.

Pedoman-pedoman tatalaksana dislipidemia merekomendasikan *niacin (nicotinic acid)* dan fibrat sebagai terapi tambahan statin untuk pasien-pasien berisiko tinggi (berdasarkan definisi NCEP ATP III) dengan kadar kolesterol HDL rendah menetap (<40 mg/dL pada pria, <50 mg/dL pada wanita) dan peningkatan TG (>150 mg/dL). *Fenofibrate* mempengaruhi sejumlah jalur metabolisme lemak. Kombinasi statin dengan fibrat (terutama *fenofibrate*) menurunkan kadar TG plasma sebesar 15-20% dan meningkatkan kolesterol HDL sebesar 5-20% dibandingkan terapi tunggal statin. Bukti ilmiah dari sebuah meta-analisis mengemukakan bahwa pemberian fibrat menurunkan risiko kejadian kardiovaskular mayor pada pasien aterosklerotik dengan dislipidemia.

Zhao S, *et al*, melakukan studi prospektif, multisenter, label terbuka, untuk mengevaluasi efikasi dan profil keamanan *fenofibrate* sebagai terapi tambahan pada pasien dislipidemia dan risiko tinggi kardiovaskular meskipun telah

Tabel. Jumlah laporan kasus rabdomiolisis pada terapi kombinasi fibrat-statin dalam *US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* dari 1 Januari 1998 hingga 31 Maret 2002.

Treatment	Case of Rhabdomyolysis	Prescriptions Dispensed	No. of Cases per Million Prescriptions
<i>Fenofibrate</i>			
<i>Cerivastatin*</i>	14	100,000	140
<i>Other statin</i>	2	3,419,000	0.58
<i>Any statin</i>	16	3,519,000	4.50
<i>Gemfibrosil</i>			
<i>Cerivastatin*</i>	533	116,000	4600
<i>Other statin</i>	57	6,641,000	8.60
<i>Any statin</i>	590	6,757,000	87

*Subsequently withdrawn. Adapted with permission from Jones and Davidson.

mendapat terapi statin. Studi ini melibatkan 506 subjek dari 28 lokasi di 14 kota di Cina. *Fenofibrate* (dosis harian 200 mg) ditambahkan pada terapi statin yang telah didapat selama 8 minggu. Profil lipid dan parameter keamanan diukur dan dibandingkan antara *baseline* dan setelah terapi. Hasil terapi *fenofibrate* selama 8 minggu (lihat Gambar), rerata kadar TG darah menurun ke 1,77 mmol/L (penurunan 38,1% banding 3,00 mmol/L pada *baseline*; $p < 0,01$); rerata kadar kolesterol HDL meningkat ke 1,22 mmol/L (peningkatan 17,4% dari *baseline* 1,07 mmol/L; $p < 0,01$).

Penggunaan statin dan fibrat dilaporkan dapat menyebabkan miopati saat digunakan sebagai terapi tunggal, maka muncul persepsi bahwa menggunakan kedua obat ini bersamaan dapat meningkatkan risiko miopati. Berdasarkan data-data ilmiah yang tersedia, ditemukan adanya perbedaan risiko miopati di antara obat-obatan golongan fibrat.

US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System pada periode 1998-2002 dalam surveilans keamanannya mencatat bahwa gemfibrosil dikombinasikan dengan statin berhubungan dengan peningkatan risiko rabdomiolisis 15 kali lipat dibandingkan kombinasi *fenofibrate* dan statin (8,6 vs 0,58 kasus per juta peresepan, secara berurutan; Tabel). Pada studi Zhao S, *et al*, tidak didapatkan adanya rabdomiolisis ataupun kasus kerusakan otot parah (didefinisikan sebagai peningkatan *creatinine kinase* >5x batas normal atas) pada penggunaan kombinasi *fenofibrate* dan statin.

Menimbang efikasi dan profil keamanan *fenofibrate*, penambahan *fenofibrate* pada terapi statin dapat menjadi strategi yang bermanfaat untuk penatalaksanaan dislipidemia campuran pada pasien dengan risiko penyakit kardiovaskular. (JCH)

REFERENSI:

1. Zhao S, Wang F, Dai Y, Lin L, Tong Q, Liao Y, *et al*. Efficacy and safety of fenofibrate as add-on in patients with elevated triglyceride despite receiving statin treatment. *Internat J Cardiol*. 2016;221:832-6.
2. Fazio S. Management of mixed dyslipidemia in patients with or at risk for cardiovascular disease: A role for combination fibrat therapy. *Clin Ther*. 2008;30:294-306.