

Penggunaan Statin pada Pasien Hiperkolesterolemia

Meisy Handayani,¹Abraham Simatupang^{2*}

¹Mahasiswa Program Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia,

²Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Hiperkolesterolemia ditandai kadar kolesterol total di dalam darah melebihi batas normal (>200 mg/dL). Pedoman *National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III)* merekomendasikan penggunaan statin sebagai pilihan pertama pengobatan untuk menurunkan kadar kolesterol total dan LDL dalam darah. Tujuan penelitian ini untuk melihat perubahan kadar kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserida pasien setelah pengobatan golongan statin. Pengambilan data dari rekam medik sejak Januari 2015 - Januari 2017 di dua rumah sakit. Terdapat 58 kasus memenuhi kriteria inklusi, 42 perempuan dengan usia rata-rata 59 ± 9 dan 16 laki-laki dengan usia rata-rata 60 ± 9 . Statin yang digunakan di dua rumah sakit adalah simvastatin (70,7%) dan atorvastatin (29,3%). Terdapat 23 pasien dengan kadar kolesterol tinggi yang dapat mencapai nilai optimal sesuai NCEP ATP III. Hal tersebut dipengaruhi beberapa hal diantaranya ketidakpatuhan pasien dalam pengobatan; pertimbangan biaya obat sebagian pasien; evaluasi atau monitoring pengobatan tidak dilakukan secara berkala; pemeriksaan kadar kolesterol tidak dilakukan secara konsisten sehingga tingkat keberhasilan terapi yang dijalani tidak diketahui atau perlunya penyesuaian dosis atau jenis statin yang diberikan. Sebab itu monitoring dan evaluasi terapi hiperkolesterolemia perlu dilakukan.

Kata Kunci: hiperkolesterolemia, statin.

The Use of Station in Hypercholesterolemia

Abstract

Hypercholesterolemia is a condition of cholesterol levels in the blood beyond the normal limits (>200 mg/dL). National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) Guidelines recommends the use of statins as the first-choice drug to decrease total cholesterol and LDL levels in the blood. The purpose of this study was to looking changes in total cholesterol, LDL, HDL and triglyceride levels of patients after statin treatment. Data collection from medical records from January 2015 - January 2017 in two hospitals. There were 58 cases of hypercholesterolemia fulfilling the inclusion criteria, 42 women with mean age 59 ± 9 and 16 men with mean age 60 ± 9 . Statin used in both hospitals were simvastatin (70.7%) and atorvastatin (29.3%). Only 23 patients with high cholesterol levels reached optimal levels regarding NCEP ATP III. This happened due to several things, imcompliance of patients with treatment; consideration of drug costs for some people; treatment evaluation or monitoring is not performed regularly; examination of cholesterol levels is not done consistently so that the success rate of therapy is unknown or required adjustment of dose or type of statins selected. Therefore, monitoring and evaluation of hypercholesterolemia therapy needs to be improved.

Keywords: hypercholesterolemia, statin.

*AS: Penulis Koresponden; E-mail: abraham.simatupang@uki.ac.id

Pendahuluan

Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi kadar kolesterol total di dalam darah melebihi batas normal ($>200\text{mg/dL}$). Menurut *American Heart Association* (AHA), hiperkolesterolemia yaitu kadar kolesterol total dan LDL di dalam darah melebihi kadar normal. Kadar kolesterol tinggi di dalam darah merupakan salah satu penyebab utama aterosklerosis dan atau penyakit berkaitan dengan aterosklerosis, seperti penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular iskemia, dan penyakit pembuluh darah perifer.¹

Data dari AHA tahun 2014, memperlihatkan kadar kolesterol $\geq 240\text{ mg/dL}$ diperkirakan 31,9 juta orang atau 13,8% dari populasi di Amerika Serikat.¹ Data riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan 35,9% penduduk Indonesia berusia ≥ 15 tahun mempunyai kadar kolesterol abnormal $\geq 200\text{ mg/dL}$ (berdasarkan NCEP ATP III). Data RISKEDAS menunjukkan perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki dan lebih banyak terjadi di wilayah perkotaan dibandingkan pedesaan. Data RISKEDAS juga menunjukkan 15,9% populasi berusia ≥ 15 tahun mempunyai proporsi LDL $\geq 190\text{ mg/dL}$ dan 22,9% mempunyai kadar HDL $< 40\text{ mg/dL}$.²

Data terbaru di Amerika Serikat menunjukkan lebih dari 100 juta (kira-kira 53% orang dewasa) memiliki kadar LDL meningkat, namun kurang dari 50% pasien yang menerima pengobatan. Di antara pasien yang menerima pengobatan, kurang dari 35% mencapai kadar kolesterol yang memadai. Selain itu, sekitar 31 juta orang dewasa Amerika memiliki kadar kolesterol total melebihi 240 mg/dL . Hal itu menempatkan pasien tersebut mempunyai dua kali berisiko mendapatkan penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan pasien dengan kadar kolesterol total normal.³

Di Indonesia, prevalensi hiperkolesterolemia pada kelompok usia 25-34 tahun sebesar 9,3% dan meningkat dengan pertambahan usia sampai 15,5% pada kelompok usia 55-64 tahun.^{2,4} Hiperkolesterolemia umumnya lebih banyak ditemukan pada perempuan (14,5%) dibandingkan laki-laki (8,6%). Berbagai studi menunjukkan bahwa penggunaan statin di klinik masih belum optimal baik dari segi kepatuhan (*adherence*) maupun jumlah pasien yang mencapai target kadar kolesterol sesuai panduan terapi (*therapeutic guide*). Tujuan penelitian ini untuk melihat jumlah subyek yang responsif terhadap pengobatan statin dan mencapai kadar kolesterol yang ditetapkan oleh NCEP-ATP III.

Bahan dan Cara

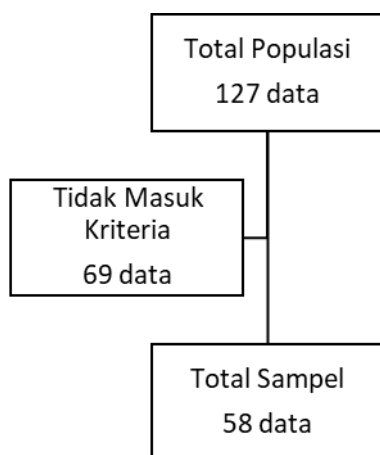
Penelitian ini menggunakan desain deskriptif retrospektif analitik berdasarkan data rekam medik pasien hiperkolesterolemia di Rumah Sakit Umum UKI dan Rumah Sakit Khusus Daerah Duren Sawit periode Januari 2015 – Januari 2017.

Kriteria inklusi :

- Pasien yang baru terdiagnosis hiperkolesterolemia dan memiliki data kadar kolesterol total $>200\text{ mg/dL}$, kadar kolesterol LDL $>100\text{ mg/dL}$, dan kadar kolesterol HDL $<40\text{ mg/dL}$.
- Pasien yang sudah terdiagnosis hiperkolesterolemia dan memiliki data kadar kolesterol total $>200\text{ mg/dL}$, kadar kolesterol LDL $>100\text{ mg/dL}$, dan kadar kolesterol HDL $<40\text{ mg/dL}$ sejak pertama terdiagnosis.
- Pasien yang terdiagnosis hiperkolesterolemia dan telah diberikan pengobatan statin.

Kriteria eksklusi: pasien dengan diagnosis hiperkolesterolemia tetapi tidak mendapatkan terapi statin.

Data disajikan secara deskriptif dan dianalisis secara bivariat. Perbedaan kadar kolesterol dihitung dengan *oneway*-Anova.



Hasil

Pada awalnya, didapatkan 127 rekam medik kasus hiperkolesterolemia di RSU UKI dan RSKD Duren Sawit. Setelah memilah rekam medik berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi terdapat data yang tidak lengkap seperti tanggal kunjungan, dosis obat, nama obat yang diberikan, dan lain-lain. Terdapat 58 rekam medik yang dapat

dimasukkan dalam penelitian. Demografi subyek menunjukkan jumlah laki-laki dengan usia rerata 60 tahun adalah 16 kasus (27,6%) dan jumlah kasus perempuan dengan usia rerata 59 tahun adalah 42 kasus (72,4%).

Data nama obat statin menunjukkan simvastatin sering digunakan sebagai obat utama (70,7%) dan obat kedua (19,4%) sedangkan atorvastatin 29,3% digunakan sebagai obat utama dan 11,1% sebagai obat pengganti. Di RSU UKI, obat tambahan diberikan kepada pasien dengan kadar trigliserida yang tinggi diantaranya Gemfibrozil sebanyak 1 kasus (2,8%) dan Fenofibrat (2 kasus; 5,6%).

Berdasarkan 3× hasil kali pengukuran, data di kedua rumah sakit tersebut menunjukkan efek statin dapat menurunkan kadar rerata kolesterol total namun penurunan tersebut tidak signifikan. Hal itu terjadi pada kadar rerata LDL, HDL, dan trigliserida total (Tabel 3).

Tabel 1. Efek Statin terhadap Kolesterol Total, LDL, HDL dan Trigliserida di RSU UKI dan RSKD DS

	TC 0		LDL0		HDL0		TG0	
RSU UKI	237	± 57,5	165	± 40,8	49	± 14,5	219	± 208
RSKD DS	244	± 57	147	± 39	42	± 13	223	± 139
Gabungan	240	± 56,7	159	± 40,6	47	± 14,4	220	± 186
	TC1		LDL1		HDL1		TG1	
RSU UKI	226	± 62,4	139	± 40,5	45	± 11	237	± 210
RSKD DS	243	± 68	147	± 30	102	± 149	225	± 128
Gabungan	233	± 63,8	142	± 36,7	61	± 64,5	233	± 182
	TC2		LDL2		HDL2		TG2	
RSU UKI	231	± 72,8	142	± 54,4	42	± 15,3	503	± 832
RSKD DS	208	± 55	106	± 54	93,7	± 107	211	± 0
Gabungan	221	± 62,7	134	± 53,3	63	± 83,9	467	± 777

Ket: LDL, *low density lipoprotein*; HDL, *high density lipoprotein*; TC, *total cholesterol*, RSU UKI, Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia; RSKD Rumah Sakit Khusus Daerah DS

Data efek simvastatin dan atorvastatin di kedua rumah sakit menunjukkan terjadi penurunan kadar rerata kolesterol total tidak signifikan, namun atorvastatin lebih unggul daripada simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol total (Tabel 4). Efek

penurunan kadar LDL pada kedua obat tersebut menunjukkan penurunan kadar yang tidak signifikan. Atorvastatin lebih unggul daripada simvastatin untuk menurunkan kadar LDL (Tabel 5).

Tabel 2. Efek Penurunan Kadar Kolesterol Total pada Tiga Titik Pengukuran

Jenis Statin (RSU UKI & RS DS)	TC 0		TC 1		Kolesterol Total		TC 2		P
					% Penurunan		% Penurunan		
Simvastatin	246	± 56	242	± 71	1,66	230	± 65	6,44	Tidak bermakna
Atorvastatin	223	± 56	212	± 40	4,6	201	± 64	9,6	Tidak bermakna
Total	240	± 56	233	± 63	2,87	221	± 62	7,87	Tidak bermakna

Ket: RSU UKI, Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia; RS DS Rumah Sakit Duren Sawit, TC. *total cholesterol*

tabel 3. Efek Penurunan Kadar Kolesterol LDL pada Tiga Titik Pengukuran

Jenis Statin (RSU UKI & DS)	LDL 0		LDL 1		Kolesterol LDL		LDL 2		P
					% Penurunan		% Penurunan		
Simvastatin	161	± 41	151	± 29	6,31	152	± 50	5,69	Tidak bermakna
Atorvastatin	154	± 41	124	± 45	19,4	112	± 54	27,4	Tidak bermakna
Total	159	± 40	142	± 36	10,9	134	± 53	15,68	Tidak bermakna

Ket: RSU UKI, Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia; RS DS Rumah Sakit Duren Sawit; LDL, *low density lipoprotein*

Penggunaan simvastatin lebih unggul dalam menaikkan kadar rerata HDL dibandingkan atorvastatin pada kedua rumah sakit tersebut, walaupun peningkatan kadar rerata HDL tidak signifikan (Tabel 6). Sedangkan untuk kadar rerata trigliserida, kedua jenis statin tersebut tidak dapat menurunkan kadar rerata trigliserida (Tabel 7). Data menunjukkan hanya terdapat 18

orang yang memiliki kadar kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida optimal sesuai NCEP ATP III (Tabel 8). Hal ini terjadi karena data menunjukkan terjadi penurunan frekuensi pemeriksaan kadar kolesterol pasien. Di RSU UKI, terjadi penurunan frekuensi pemeriksaan kadar kolesterol pasien sebesar 28% dan 15% pada RSKD Duren Sawit.

Tabel 4. Efek Statin Kadar Kolesterol HDL pada Tiga Titik Pengukuran

Jenis Statin (RSU UKI & DS)	HDL 0		HDL 1		Kolesterol HDL		HDL 2		P
					% Kenaikan		% Kenaikan		
Simvastatin	47	± 12	76	± 104	61,7	76	± 80	61,7	Tidak bermakna
Atorvastatin	46	± 17	42	± 14	-8,7	37	± 19	-19,5	Tidak bermakna
Total	47	± 14	63	± 83	34,04	61	± 64	29,78	Tidak bermakna

Ket: RSU UKI, Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia; RSDS, Rumah Sakit Duren Sawit; HDL, *high density lipoprotein*

Tabel 5. Efek Statin pada Kadar Trigliserida pada Tiga Titik Pengukuran

Jenis Statin (RSU UKI & DS)	TG 0		TG 1		Trigliserida		TG 2		P
					% Penurunan/ Kenaikan		% Peningkatan		
Simvastatin	218	± 181	217	± 156	- 0,45	230	± 99	5,5	Tidak bermakna
Atorvastatin	226	± 205	262	± 234	+15,9	704	± 1118	211,5	Tidak bermakna
Total	220	± 186	233	± 182	+5,9	467	± 777	112,2	Tidak bermakna

Ket: RSU UKI, Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia; TG, *Triglycerida*

Tabel 6. Jumlah Responder dari Kedua Rumah Sakit untuk Tiap Jenis Kolesterol dan Trigliserida

Jenis kolesterol dan Trigliserida	N Total	Kadar Optimal (NCEP)	Responder	Persentase
TK	58	<200	6	10,3%
LDL	58	<100	5	8,6%
HDL	58	≥ 60	2	3,4%
TG	58	<150	5	8,6%

Ket: TK, *total cholesterol*; LDL, *low density lipoprotein*; HDL, *high density lipoprotein*; TG, *Triglycerida*

Diskusi

Data demografi pasien RSUD UKI dan RSKD Duren Sawit dapat dilihat pada Tabel 1 tertera kasus hiperkolesterolemia lebih banyak terjadi pada perempuan yaitu 42 kasus (72,4%); sedangkan pada laki-laki sejumlah 16 kasus (27,6%). Kadar kolesterol total pria cenderung lebih tinggi daripada perempuan dengan usia < 50 tahun, namun setelah usia 50, hal sebaliknya terjadi. Hal itu disebabkan *menopause* yang dialami wanita menyebabkan hormon estrogen menurun. Hormon estrogen berfungsi untuk meningkatkan sintesis reseptor LDL (apo B-100) di hati sehingga *uptake* LDL yang meningkat menyebabkan kadar LDL di dalam sirkulasi menurun; juga meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase yang berfungsi meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar trigliserida di dalam darah.⁵ Usia rata-rata pasien hiperkolesterolemia diantara 45- 69 tahun, sebab kolesterol darah mulai meningkat sekitar usia 20 tahun dan terus naik sampai sekitar usia 60 atau 65.

Data frekuensi obat statin pada Tabel 2, menunjukkan bahwa di kedua rumah sakit yang diteliti, terdapat dua jenis statin yang digunakan yaitu simvastatin dan atorvastatin. Statin yang paling sering digunakan simvastatin yakni 41 kasus (70,7%) sedangkan atorvastatin digunakan 17 kasus (29,3%).⁵⁻⁷ Berbeda halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Simatupang, *et al.*⁸ yang dilakukan di beberapa rumah sakit di Jakarta, atorvastatin menjadi

pilihan utama yang diresepkan untuk kasus hiperkolesterolemia. Pemilihan jenis obat dipengaruhi beberapa hal, misalnya apakah obat termasuk dalam daftar obat antihiperlipidemia yang ditanggung oleh BPJS.⁹ Hal ini bisa menjadi satu alasan dari segi harga, simvastatin lebih dipilih dibandingkan dengan atorvastatin. Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), penulisan resep disarankan mempertimbangkan aspek ekonomi terkait dosis harian yang diperlukan dan harga obat tersebut.¹⁰

Berbagai penelitian mengenai efek statin terhadap penurunan kadar kolesterol dalam darah, menunjukkan bahwa pada dosis yang tinggi, simvastatin lebih unggul meningkatkan kadar kolesterol HDL dibandingkan dengan atorvastatin (Tabel 6).¹¹⁻¹² Kadar HDL pada awal terapi dibawah kadar optimal yaitu 47,8 mg/dL tetapi setelah mendapatkan terapi kadar HDL meningkat ke angka 76 mg/dL. Terdapat kejanggalan pada kelompok pasien yang mendapatkan atorvastatin, kadar HDL kolesterol justru menurun. Menurut penelitian Kastelein *et al.*¹³ simvastatin lebih unggul dibandingkan atorvastatin dalam meningkatkan kadar HDL, namun atorvastatin lebih unggul menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida dibanding simvastatin (Tabel 4 dan Tabel 5).¹³ Sebaliknya, penelitian Insull *et al.*¹⁴ menunjukkan atorvastatin meningkatkan kolesterol HDL dibandingkan simvastatin, meskipun tidak signifikan.

Selain golongan statin, obat tambahan lain diberikan kepada beberapa pasien dengan

kadar trigliserida (TG) yang tinggi yaitu gemfibrozil dan fenofibrat yang merupakan golongan asam fibrat. Obat ini menurunkan trigliserida plasma, selain menurunkan sintesis TG di hati. Obat tersebut bekerja mengaktifkan enzim lipoprotein lipase yang kerjanya memecah TG. Selain menurunkan kadar TG obat ini juga meningkatkan kadar kolesterol-HDL.¹⁴⁻¹⁵

Pada Tabel 7 terlihat peningkatan kadar rata-rata TG dari 220,6 mg/dL menjadi 467,2 mg/dL. Hal itu terjadi karena mungkin pasien tidak lagi mengindahkan gaya hidup sehat (*lifestyle*) yang dianjurkan bagi pasien hiperkolesterolemia, termasuk pasokan karbohidrat yang seharusnya rendah. Peningkatan kadar TG terkait dengan pasokan karbohidrat yang tinggi (> 55% dari kebutuhan energi).¹⁵ Pengobatan TG dapat dilakukan dengan terapi non farmakologi yaitu diet, olahraga, dan mengurangi rokok.¹⁶

Bila statin tidak dapat menurunkan konsentrasi TG sehingga konsentrasi kolesterol non-HDL masih ≥ 30 mg/dL di atas target kolesterol LDL, fenofibrat dapat ditambahkan pada statin. Fenofibrat lebih dipilih daripada gemfibrozil mengingat risiko miopati 15 kali lebih tinggi dengan gemfibrozil. Kombinasi statin dan fibrat dapat meningkatkan risiko miopati, terutama jika fibrat digunakan dengan statin dosis tinggi atau statin dikombinasikan dengan gemfibrozil.¹⁷

Tabel 3 menunjukkan secara keseluruhan efek statin terhadap kadar kolesterol. Dan penurunan kadar rata-rata kolesterol total tidak signifikan, begitu juga dengan kadar kolesterol LDL dan TG. Sebaliknya kadar HDL naik ke nilai kadar optimal seperti yang terlihat pada Tabel 6. Pada Tabel 8 menunjukkan hanya enam orang (10,3%) yang mengalami penurunan kadar kolesterol total yang optimal sesuai dengan target NCEP ATP III; lima orang (8,6%) menunjukkan penurunan kadar LDL; dua orang (3,4%) menunjukkan peningkatan HDL; dan lima

orang (8,6%) menunjukkan penurunan kadar trigliserida, sedangkan sisanya yaitu 25 orang tidak mencapai target optimal.

Hal tersebut bisa terjadi karena beberapa hal yaitu : ketidakpatuhan pasien melakukan pengobatan (*imcompliance*), evaluasi atau monitoring pengobatan tidak dilakukan secara berkala karena pasien pindah rumah sakit atau pindah lokasi rumah maupun kota; pemeriksaan kadar kolesterol tidak dilakukan secara konsisten sehingga tidak diketahui tingkat keberhasilan terapi atau diperlukan penyesuaian dosis atau jenis statin yang dipilih.¹⁸

Seperti yang terlihat pada tabel 2, jumlah pasien yang memeriksakan kadar kolesterol semakin menurun. Hal tersebut mempengaruhi nilai P sehingga menjadi tidak bermakna. Memang belum ada rekomendasi kapan waktu yang diperlukan untuk melakukan penilaian laboratorium ulangan. Penilaian klinis dan juga mendengarkan pilihan yang dibuat oleh pasien dapat dijadikan pertimbangan untuk menentukan penggunaan statin selanjutnya dan kapan melakukan evaluasi ulang profil lipid. Tingkat kesadaran pasien untuk memeriksakan kembali sangat diperlukan. Selain itu, edukasi juga perlu diberikan kepada pasien tentang kondisi penyakit, pentingnya pemeriksaan ulang, efek samping obat, dan lain-lain sehingga memudahkan mengevaluasi dan memonitor terapi.

Efek samping yang mungkin terjadi pada pasien bisa menjadi penyebab tidak tercapainya target optimal pada pasien. Contoh efek samping yang sering terjadi adalah mialgia (>5% dari total 2431 orang dewasa yang terdiagnosis hiperkolesterolemia yang bisa berkembang menjadi *rhabdomyolysis*.¹⁹⁻²⁰ Terdapat satu kasus mialgia skapula kiri pada seorang pria di RSUD UKI di data penelitian ini. Efek samping yang terjadi disebabkan dosis statin yang diberikan terlampaui tinggi atau interaksi antar obat yang menghambat

metabolisme statin dan meningkatkan kadar statin di dalam plasma darah.²¹

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa perempuan lebih banyak menderita dislipidemia. Simvastatin (70%) merupakan obat kolesterol yang banyak digunakan di kedua rumah sakit. Jumlah responden hanya 23 orang (39,65%) dari 58 subyek, yang kadar kolesterolnya mencapai nilai optimal sesuai NCEP ATP III. Pemeriksaan kadar kolesterol belum dilakukan secara rutin sehingga sulit menyesuaikan jenis obat, dosis obat, dan evaluasi serta monitoring pengobatan. Untuk itu perlu diteliti tentang kepatuhan minum obat (*adherence*) pasien. Untuk meningkatkan hal-hal di atas, rumah sakit atau sarana pelayanan kesehatan perlu membuat unit khusus agar monitoring dan evaluasi pengobatan berjalan baik.

Daftar Pustaka

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 PART B):2889–934.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Pokok-Pokok Hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia Tahun 2013. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013;(1).
3. Sempos CT, Cleeman JI, Johnson CL, Bachorik PS, Gordon DJ, Burt VL, *et al.* Prevalence of High Blood Cholesterol. 2016;44:833-53
4. Arsana PM, Rosandi R, Manaf A, Budhiarta A, Permana H, Sucipta KW, *et al.* Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2015. Jakarta: PB. PERKENI; 2015.
5. Welty FK, Lewis SJ, Friday KE, Cain VA, Anzalone DA. A Comparison of statin therapies in hypercholesterolemia in women: A subgroup analysis of the STELLAR study. *J Women's Health.* 2016;25(1):50–6.
6. Chan RHW, Chan PH, Chan KKW, Lam SCC, Hai JJ, Wong MKL, *et al.* The CEPHEUS Pan-Asian survey: High low-density lipoprotein cholesterol goal attainment rate among hypercholesterolaemic patients undergoing lipid-lowering treatment in a Hong Kong regional centre. *Hong Kong Med J.* 2012;18(5):395–406.
7. Hermans MP, Van Mieghem W, Vandenhoven G, Vissers E. Centralized Pan-european survey on the Undertreatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS). *Acta Cardiol.* 2009;64(2):177–85.
8. Simatupang A, Irianto A, Simanjuntak W, Panggabean S. Pattern of Statin use in several Hospital in Jakarta. A cross sectional study. *J Kedokt YARSI;* 2006; 14, (3): 223-9.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Formularium Nasional 2013. 2013;53(9):1689–99.
10. Arsana PM, Rosandi R, Manaf A, Budhiarta A, Permana H, Sucipta KW, *et al.* Panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia 2015. Jakarta: PB. PERKENI; 2015.
11. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am J Cardiol.* 1998;81(5):582–7.
12. Illingworth RD, Crouse JR, Hunninghake DB, Davidson MH, Escobar ID, Stalenhoef AF, *et al.* A comparison of simvastatin and atorvastatin up to maximal recommended. *Curr Med Res Opin.* 2001;17(1):43–50.
13. Kastelein JJP, Isaacssohn JL, Ose L, Hunninghake DB, Frohlich J, Davidson MH, *et al.* Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2000;86, (00):221–3.
14. Insull W, Kafonek S, Goldner D, Zieve F. Comparison of efficacy and safety of Atorvastatin (10 mg) with Simvastatin (10 mg) at six weeks. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 554-9.
15. Parks EJ. Effect of dietary carbohydrate on triglyceride metabolism in humans. *J Nutr.* 2001; 131: 2772S-4S.
16. Pramono LA, Harbuwono DS. Managing hypertriglyceridemia in daily practice. *Acta Med Indones.* 2015;47(3):265–71.
17. Erwinanto, Santoso A, Putranto JNE, Tedjasukmana P, Suryawan R, Rifqi S, *et al.* Pedoman tatalaksana dislipidemia. *J Kardiologi Indones.* 2013;34(4):245–70.

18. Daskalopoulou SS, Doonan RJ, Mikhailidis DP. Editorial commentary. Undertreatment of hypercholesterolemia. *Curr Medical Res Opinion*. 2010; 26, (2): 439-43.
19. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, *et al*. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152–60.
20. Beltowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins - Mechanisms and consequences. *Curr Drug Safety*. 2009; 4: 209-28.
21. Bellosa S. Safety of Statins: Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004;109(23_suppl_1):III-50-III-57.