



[www.esaunggul.ac.id](http://www.esaunggul.ac.id)

# OBAT HIPOLIPIDEMIK

Dr. Aprilita Rina Yanti Eff., M.Biomed., Apt  
Prodi Farmasi  
FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

# Kemampuan akhir yang diharapkan

- Mahasiswa mampu menguraikan Obat antidislipidemia: Penggolongan obat, farmakokinetik, farmakodinamik, indikasi dan kontraindikasi

# Hipolipidemik

- Adalah obat yang digunakan untuk menurunkan kadar lipid plasma
- Tindakan me ↓ kadar lipid plasma merupakan salah satu tindakan yg ditujukan untuk me ↓ kan risiko penyulit aterosklerosis

# Arteriosklerosis

Suatu peny. yg ditandai dg penebalan dan hilangnya elastisitas dinding arteri

# Komplikasi aterosklerosis

- Penyakit jantung koroner (PJK)
- Gangguan pembuluh darah serebral, vertebral, koroner, renal, aorta dan pembuluh darah di tungkai

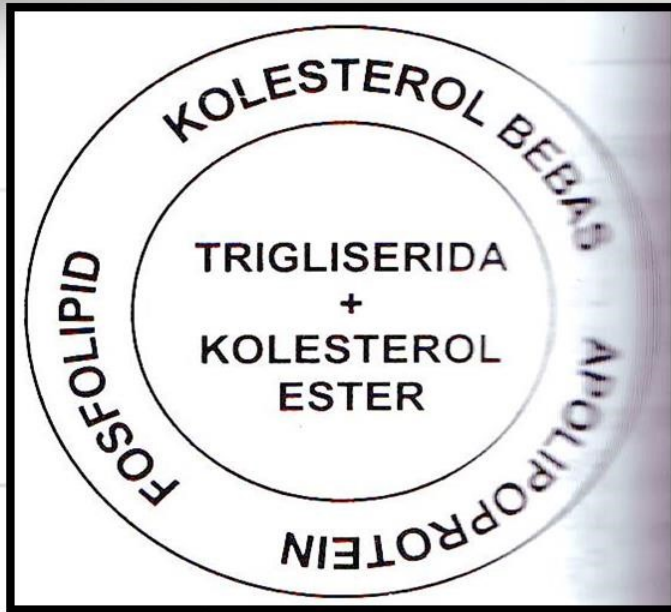
# Faktor risiko untuk terkena PJK

- Hiperlipidemia
- Hipertensi
- Kebiasaan merokok
- DM
- Kurang gerak
- Keturunan
- stress

# Aterosklerosis dan metabolisme lemak

- Lipid plasma tdd : kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak tidak larut dalam cairan plasma
- Agar lipid plasma dapat diangkut dalam sirkulasi , maka susunan molekul lipid perlu dimodifikasi , yaitu dlm bentuk lipoprotein yg bersifat larut dalam air

## Gambar : partikel lipoprotein



- Lipoprotein bertugas mengangkut lipid dari tempat sintesisnya menuju tempat penggunaannya
- Apolipoprotein berfungsi utk mempertahankan struktur lipoprotein dan mengarahkan metabolisme lipid tsb

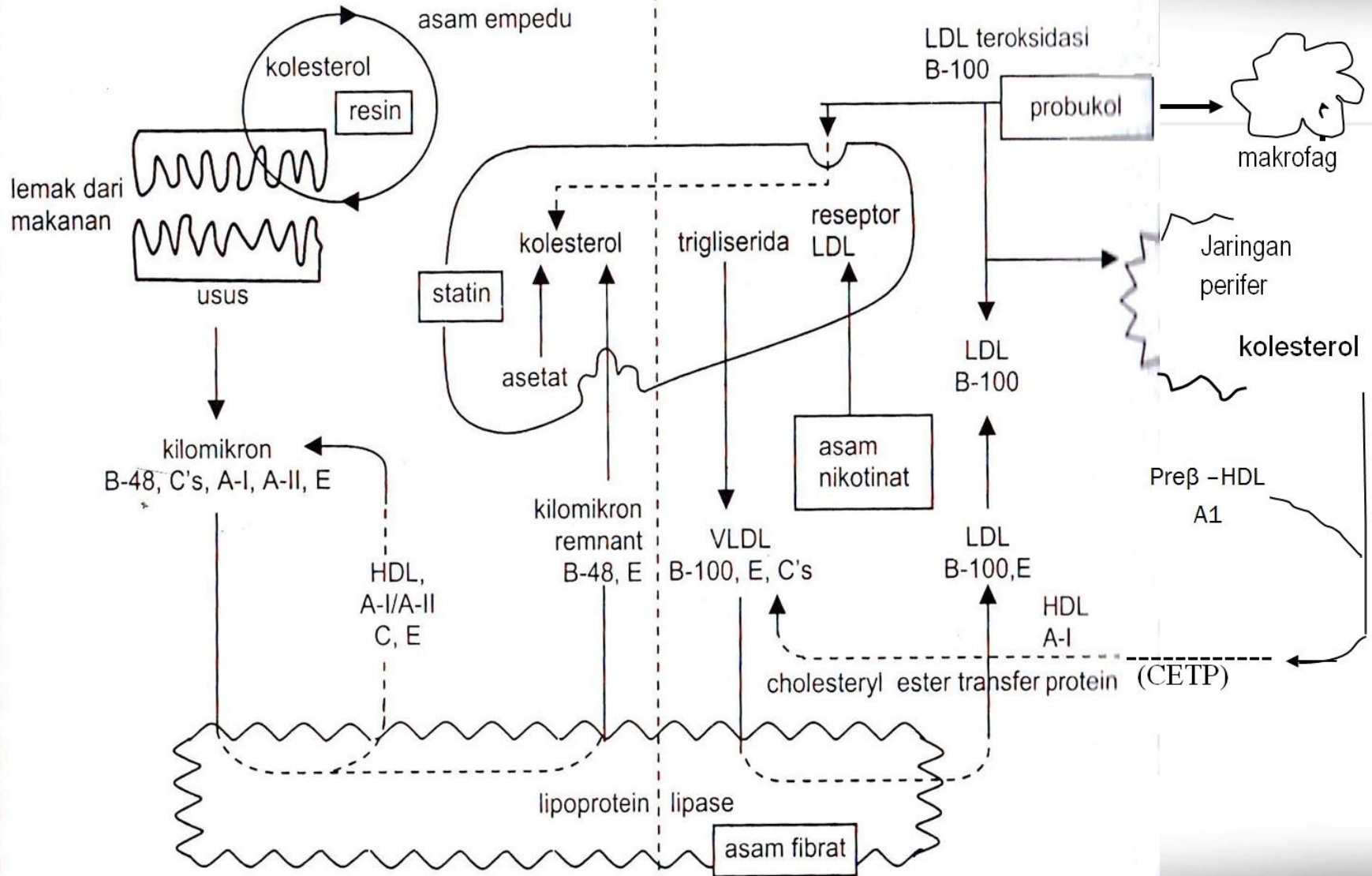


# Proses pengangkutan lipid darah

1. Jalur eksogen
2. Jalur endogen

JALUR EKSOGEN

JALUR ENDOGEN



Gambar 23-2. Jalur transpor lipid dan tempat kerja obat

# Jalur eksogen

- TG dan kolesterol yg berasal dr makanan dlm usus dikemas sbg kilomikron → diangkut ke sal limfe lalu ke dalam darah via duktus torakikus
- Di dlm jar lemak , TG dan kilomikron dihidrolisis oleh lipoprotein lipase → terbentuk asam lemak & kilomikron remnan
- Asam lemak bebas menuju endotel → masuk ke jaringan lemak atau sel otot utk diubah menjadi TG kembali atau dioksidasi menjadi energi

# Jalur endogen

- TG dan kolesterol yg disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL kaya TG → mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh LPL
- LPL juga menghidrolisis kilomikron menjadi IDL dan LDL ( mengandung kolesterol paling banyak)
- LDL mengalami katabolisme melalui jalur reseptor dan non reseptor
- Jalur katabolisme reseptor dapat ditekan oleh produksi kolesterol endogen

- Pada pasien hiperkolestrolia familial heterozigot (hanya memiliki 50% reseptor LDL) : katabolisme LDL oleh hati dalam jar perifer & hati berkurang sehingga kadar kolesterol plasma me ↑
- Pe ↑ kadar kolesesterol sebagian disalurkan ke makrofag yg akan membentuk sel busa → berperan dlm terbentuknya aterosklerosis prematur
- HDL berasal dari hati dan usus sewaktu terjadi hidrolisis kilomikron oleh enzim lechitin kolesterol acetyltrasferase (LCAT)

Penggolongan lipoprotein berdasarkan densitas, mobilitas elektroforesis dan kandungan lipid serta apolipoproteinnya:

- Kilomikron
- Very Low Density Lipoprotein (VLDL)
- Low Density Lipoprotein (LDL)
- High Density Lipoprotein (HDL)
- Intermediate Density Lipoprotein (IDL)

## Dislipidemia:

kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma.

Kelainan fraksi lipid yang utama:

1. Kenaikan kadar kolesterol total dan LDL
2. Kenaikan kadar Trigliserida dan  $\downarrow$  kadar HDL

# Klasifikasi hiperlipidemia

## 1. Primer :

- Hiperlipoproteinemia monogenik karena kelainan gen tunggal yg diturunkan
- Hiperlipoproteinemia poligenik / multifaktorial

## 2. Sekunder : karena diet , penyakit (DM, hipotiroid, obstruksi hati, sindrom nefrotik, uremia, lupus) atau pemberian obat ( kortikosteroid, estrogen, androgen, diuretik, beta bloker)



Peningkatan lipoprotein	Kadar lipid plasma (mg/dL) T = trigliserida K = kolesterol	Pilihan pertama	Obat lain-lain
-------------------------	--	-----------------	----------------

**Monogenik**

Defisiensi lipoprotein lipase atau kofaktor	kilomikron, VLDL	T : > 750 K : 500	asam nikotinat	fibrat
Disbetalipoproteinemia Tipe 3 familial	VLDL remnant, kilomikron remnant	T : 250-500 K : 250-500	fibrat (gemfibrozil)	asam nikotinat
Disbetalipoproteinemia Tipe 3 familial	LDL	T : 100 K : 275-500	statin ± resin	asam nikotinat, ± resin probukol
Hipertrigliseridemia familial	VLDL, kilomikron	T : 250-750 K : 200	asam nikotinat, gemfibrozil	fibrat
Hipertrigliseridemia multiple	VLDL dan LDL	T : 250-750 K : 250-500	asam nikotinat, gemfibrozil	fibrat, resin, ezetimibe
<b>Multifaktorial</b>				
Hiperkolesteremia poligenik	LDL	T : 100 K : 250-350	resin, statin	probukol, β-sitosterol, neomisin
Hipertrigliseridemia	VLDL	T : > 750 K : 200	gemfibrozil	asam nikotinat, fibrat

# Pengobatan hiperlipidemia

## 1. Pengaturan diet

- Mempertahankan berat badan agar normal
- Mengurangi kadar lipid
- Perubahan life style : diet, latihan fisik, penurunan berat badan

## 2. Hilangkan faktor resiko :

- Hentikan merokok
- Obati Penyakit penyerta : DM, hipotiroid , hipertensi.

## 3. Pemberian obat hipolipidemik

# Pedoman terapi

	Kadar yang ingin dicapai (mg/dL)	Kadar batas hingga tinggi (mg/dL)	Kadar tinggi (mg/dL)
Kolesterol total	<200	200-239	>240
LDL	<130	130-159	>160
HDL			
● Pria	>40	>60	
● Wanita	>50		
Trigliserida	<150	150-199	>200

National cholesterol education program (2001), untuk dewasa

# Obat yang menurunkan lipoprotein plasma

## 1. **Asam Fibrat : klofibrat , gemfibrozil, fenofibrat dan bezafibrat**

- Klofibrat tdk digunakan lagi karena Menurunkan kadar kolesterol, namun tdk menurunkan kejadian kardiovaskular fatal dan pe ↑ angka mortalitas
- Bekerja dg cara berikatan dg reseptor peroxisome proliferasi aktivasi reseptor (PPARs) → Pe ↑ oksidasi asam lemak, sintesis LPL ( me ↑ klirens lipoprotein yg kaya TG) , pe ↓ ekspresi Apo C-III hati (me ↓ VLDL) → HDL me ↑
- Terjadi pe ↓ LDL karena meningkatnya afinitas LDL thdp reseptor LDL
- ES : gangguan sal cerna , ruam kulit, impotensi, leukopenia, anemia, peningkatan BB

# Posologi dan indikasi fibrat

- Obat pilihan utama pada hiperlipoproteinemia tipe III dan hipertrigliseridemia berat (TG > 1000 mg/dL)
- Tidak efektif untuk pasien hiperkilomikronemia karena defisiensi LPL familial

## 2. Resin : kolestiramin, kolestipol

- Mengikat asam empedu di dalam usus , mengganggu sirkulasi enterohepatik sehingga terjadi ekskresi steroid melalui feses.
- Sintesa asam empedu dari kolesterol di hati meningkat dan penyerapan kolesterol di usus menurun
- Efek resin akan meningkat jika diberikan bersama HMG CoA reduktase

# Resin

- Rasa tidak enak
- ES : mual, muntah, konstipasi
- Asidosis hiperkloremik akibat klorida
- Mengganggu absorpsi VIT A, D dan K
- Mengganggu absorpsi klorotiazid, furosemid, propranolol, stati, tiroksin, digitalis dan besi

### 3. Penghambat HMG CoA reduktase: derivat statin: losartan, simvastatin, atorvastatin, pravastatin

- Paling aman dan efektif
- Efektif untuk menurunkan kadar kolesterol dan TG
- Bekerja dg cara menghambat enzim HMG CoA reduktase → pe ↓ sintesis kolesterol
- Me ↓ peny jantung koroner fatal dan non fatal, stroke dan angina
- Perlu dilakukan pemeriksaan transaminase pada awal pemakaian dan 3-6 bln sesudahnya
- ES yg berbahaya : miopati dan rabdomiolisis
- Pemberian : malam hari kecuali atorvastatin dan rosuvastatin



# 4. Asam nikotinat

- Merupakan salah satu vit B komplek
- Untuk efek hipolipidemik : Harus diberikan dalam dosis yg besar
- Pada jar lemak : menghambat hidrolisis TG oleh hormon sensitif lipase → mengurangi transport asam lemak ke hati & mengurangi sintesis TG hati (me ↓ produksi VLDL sehingga kadar LDL ↓)
- Me ↑ aktivitas LPL → pe ↓ kadar kilomikron dan TG VLDL
- Paling efektif dalam me ↑ HDL (30-40%), me ↓ TG sebaik fibrat (35-45%) dan me ↓ LDL (20-30%)
- ES : gatal, dan kemerahan kulit di wajah & tengkuk , gangguan fungsi hati , gangg sal cerna
- Sebagai obat pilihan pertama untuk semua jenis hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia

# Asipimoks

- Merupakan analog sintetik asam nikotinat
- Menghambat lipolisis pada jar lemak → me ↓ lemak darah dan me ↑ HDL pada pasien hiperlipidemia

# 5. Probukol

- Menurunkan kadar kolesterol dg menurunkan kadar LDL, namun tdk menurunkan TG serum
- Menurunkan kadar HDL lebih banyak dibandingkan LDL , sehingga menimbulkan rasio LDL:HDL yg kurang menguntungkan
- Memiliki efek antioksidan sehingga menghambat proses aterosklerosis

# Indikasi probukol

- Obat pilihan kedua pada pengobatan hiperkloesterolemia dg peninggian HDL
- Menurunkan kadar LDL dan HDL tanpa merubah kadar TG
- ES : gangguan sal cerna

# Lain-lain

## 1. Penghambat kolesterol intestinal : ezetimibe

- Menghambat absorpsi sitosterol & kolesterol dalam usus
- Efektif menurunkan LDL dan kolesterol total
- Pemberian bersama statin meningkatkan efek hipolipidemik

## 2. Neomisin sulfat

- Efek mirip resin yaitu membentuk kompleks yg tidak larut dalam asam empedu

## Lain-lain

### 3. Betasitosterol

- Gabungan sterol tanaman yg tidak diabsorpsi sal cerna
- Bekerja dg menghambat kolesterol eksogen dan diindikasikan hanya untuk pasien hiperkolesterolemia poligenik yg sangat sensitif dg kolesterol dr makanan

## Lain-lain

### 4. Dekstrotiroksin

- Menurunkan kadar lipid darah karena efek tiromimetik (mampu menurunkan kadar lipid darah >> dr pd kec metabolismenya)
- Meningkatkan metabolisme LDL karena meningkatnya jumlah reseptor LDL

### 5. Bekatul (bran):

- masih perlu penelitian lebih lanjut Serat dalam bekatul memperlancar ekskresi empedu.
- fek hipokolesterol tergantung kadar silikat.