

Akreditasi PD IAI-2 SKP

Terapi Antiangina untuk Angina Pektoris Stabil

Lyon Clement

Departemen Medical PT Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Penggunaan antiangina profilaksis pada penderita angina pektoris stabil bertujuan untuk meredakan gejala angina dan mengurangi frekuensi gejala angina. *Beta-blocker* (BB), *calcium channel blocker* (CCB), dan *nitrate* merupakan tiga golongan antiangina tradisional yang telah lama digunakan sebagai terapi antiangina. Telaah ilmiah berbasis bukti telah menunjukkan manfaat penggunaan antiangina lini kedua termasuk *ivabradine*, *nicorandil*, *ranolazine*, dan *trimetazidine*. Obat-obatan tersebut menjadi pilihan baru yang berpotensi meningkatkan kualitas hidup penderita angina pektoris stabil.

Kata kunci: Angina pektoris stabil, antiangina, *ivabradine*, *nicorandil*, *ranolazine*, *trimetazidine*

ABSTRACT

Prophylaxis antianginal agents for patients with stable angina pectoris are needed for angina symptom control and to reduce angina attacks. Beta-blocker (BB), calcium channel blocker (CCB), and nitrates are the three traditional antianginals commonly used as antianginal agents. Evidence-based studies have shown the benefits of second-line antianginal agents including *ivabradine*, *nicorandil*, *ranolazine*, and *trimetazidine*. These novel agents could become part of the treatment to improve the quality of life of stable angina pectoris patients. **Lyon Clement. Antianginal Agents for Stable Angina Pectoris**

Keywords: Antianginal, *ivabradine*, *nicorandil*, *ranolazine*, stable angina pectoris, *trimetazidine*



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Berdasarkan Riskesdas 2018, prevalensi kejadian penyakit jantung di Indonesia pada semua kelompok usia mencapai 1,5%.¹ Mengacu pada data Riskesdas sebelumnya di tahun 2013, prevalensi penyakit jantung koroner cukup besar pada usia 15 tahun ke atas, yaitu mencapai 0,5%,² sehingga dapat dikatakan bahwa penyakit jantung koroner (PJK) merupakan salah satu penyakit jantung yang paling banyak terdiagnosis di Indonesia. Selain meningkatkan mortalitas, PJK menurunkan kualitas hidup dan produktivitas, khususnya pada pasien usia produktif.³ Selain itu, PJK juga meningkatkan biaya layanan kesehatan.³ Dampak PJK tidak hanya berkaitan dengan kesehatan, tetapi juga memberikan dampak ekonomi yang signifikan.³

Penyakit Jantung Koroner (PJK)

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan

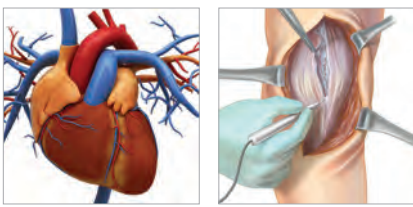
gangguan fungsi jantung akibat otot jantung kekurangan darah karena penyumbatan atau penyempitan pembuluh darah koroner akibat aterosklerosis.⁴ Gejala utama PJK adalah angina pektoris, yaitu nyeri dada yang berkaitan dengan iskemia jantung. Angina pektoris memiliki beberapa karakteristik khas, antara lain lokasi nyeri dada di dekat sternum, dapat pula dirasakan di epigastrium, rahang bawah atau gigi, di antara tulang belikat, atau hingga ke lengan sisi kiri. Nyeri dada dirasakan seperti tertekan atau tertindih benda berat. Angina pektoris dapat disertai gejala yang kurang spesifik, seperti sesak, lemas, mual, dan gelisah. Durasi gejala pada umumnya tidak lebih dari 10 menit, diperberat oleh aktivitas, dan cenderung mereda saat istirahat ataupun pemberian terapi *nitrate*.⁵

PJK dapat dibagi menjadi sindrom koroner akut (SKA) dan PJK stabil.⁶ SKA ditandai dengan

salah satu ciri berikut: angina yang terjadi saat istirahat dengan karakteristik dan lokasi yang khas dengan durasi > 20 menit; angina *onset* baru (dalam 2 bulan terakhir) derajat sedang-berat (Canadian Cardiovascular Society/CCS II atau III); dan *crescendo* angina, riwayat angina yang secara progresif bertambah derajat keparahan dan intensitasnya, timbul pada ambang yang lebih rendah, selama periode singkat.^{5,7}

Berdasarkan hasil pemeriksaan enzim jantung dan EKG, SKA dapat diklasifikasikan sebagai angina pektoris tidak stabil (APTS)/*unstable angina*, infark miokard akut non-elevasi segmen ST (IMA-NEST), dan infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST).^{6,7} Jika tidak terdapat salah satu ciri SKA, maka termasuk PJK stabil yang lebih lazim disebut sebagai angina pektoris stabil.^{5,7}

Alamat Korespondensi email: lyonclement@gmail.com



Terapi antiangina merupakan salah satu terapi farmakologis yang sangat diperlukan dalam kondisi SKA ataupun PJK stabil.^{5,7} Untuk SKA atau adanya keluhan nyeri dada akut pada angina pectoris stabil, *nitrate* kerja cepat menjadi pilihan utama untuk meningkatkan aliran darah ke pembuluh darah koroner, sehingga dapat meringankan gejala.⁷ Selain itu, pasien angina pectoris stabil juga memerlukan terapi antiangina profilaksis yang dapat mengurangi frekuensi dan intensitas keluhan gejala.⁵ Artikel ini akan menjabarkan lebih lanjut terapi antiangina, baik pada keadaan akut maupun untuk indikasi profilaksis pada pasien angina pectoris stabil.

PRINSIP TATA LAKSANA ANGINA PEKTORIS STABIL

Menurut ESC 2019, terdapat tiga target tata laksana angina pectoris stabil, yaitu meredakan gejala angina, mengurangi frekuensi angina, dan mencegah kejadian kardiovaskular. Untuk mencapai ketiga target tersebut, diperlukan terapi komprehensif yang mencakup tiga aspek, yaitu manajemen gaya hidup, terapi farmakologis, dan terapi revaskularisasi.⁵

Manajemen gaya hidup yang dianjurkan untuk penderita PJK secara keseluruhan antara lain berhenti merokok, pengaturan diet, aktivitas fisik, menurunkan berat badan hingga mencapai berat badan ideal, dan edukasi pentingnya kepatuhan minum obat.⁵

Merokok dapat meningkatkan mortalitas kardiovaskular hingga lebih dari 30%. Berhenti merokok, terutama sebelum usia 40 tahun berhubungan dengan penurunan risiko mortalitas sebesar 90%.⁸ Diet tinggi serat termasuk buah-buahan dan sayur-sayuran dapat menurunkan risiko PJK dan kejadian kardiovaskular lainnya. Selain manfaat serat itu sendiri, makanan tinggi serat pada umumnya mengandung senyawa antioksidan yang bersifat protektif.⁹ Sebaliknya, diet tinggi lemak, terutama lemak jenuh, perlu dihindari karena dapat berhubungan dengan obesitas visceral, yang sangat meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular. Secara keseluruhan, menurunkan massa lemak tubuh berhubungan dengan keluaran kardiovaskular yang lebih baik.¹⁰ Selain melalui pengaturan diet, aktivitas fisik rutin, khususnya aktivitas aerobik, selama 3-5 hari per minggu dalam 12-52 minggu dapat menurunkan massa lemak visceral.¹⁰

Terapi farmakologis antara lain mencakup terapi pencegahan kardiovaskular dengan obat-obat *antiplatelet*, antikoagulan, statin, dan penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron, serta terapi antiangina untuk mengurangi gejala dan frekuensi serangan angina.⁵

Untuk mengurangi gejala angina dalam kondisi akut, *nitrate* telah lama digunakan, khususnya *nitrate* kerja pendek seperti *nitroglycerin* sublingual.^{5,11} Sedangkan untuk menurunkan frekuensi serangan angina, antiangina profilaksis yang telah banyak digunakan adalah *beta-blocker* (BB) dan *calcium channel blocker* (CCB). *Nitrate* kerja panjang juga dapat diindikasikan untuk profilaksis angina. Namun, mengingat risiko toleransi *nitrate*, perlu dicari terapi alternatif lain yang lebih efektif.¹¹ Obat-obat yang relatif lebih baru sudah direkomendasikan sebagai antiangina profilaksis; obat-obat tersebut antara lain *ivabradine*, *nicorandil*, *ranolazine*, dan *trimetazidine*.^{5,12,13}

Antiangina untuk Keadaan Akut

Untuk keadaan akut, antiangina yang paling direkomendasikan adalah *nitrate* kerja pendek.⁵ *Nitrate* memiliki mekanisme kerja membentuk *nitric oxide* (NO_x) yang dapat meningkatkan suplai oksigen ke pembuluh darah koroner akibat vasodilatasi koroner, dan menurunkan kebutuhan oksigen jantung akibat penurunan *preload* karena venodilatasi.^{14,15} Sediaan *nitrate* kerja pendek yang lazim digunakan adalah *isosorbide dinitrate* (ISDN) dan *nitroglycerin* (NTG), diberikan secara sublingual atau *spray*. NTG memiliki kelebihan dibandingkan ISDN, yaitu *onset* kerja NTG lebih cepat. Selain itu, sediaan *spray* baik NTG maupun ISDN memiliki *onset* lebih cepat dibandingkan sediaan sublingualnya masing-masing.¹⁵

Namun, penggunaan *nitrate* dapat mempunyai kendala efek toleransi. Toleransi *nitrate* berhubungan dengan berkurang atau tidak adanya perubahan durasi aktivitas dan *onset* terjadinya angina secara signifikan setelah terapi *nitrate* pada pasien angina pectoris. Efek toleransi ini terutama dijumpai pada penggunaan *nitrate* jangka panjang secara terus-menerus.¹⁵

Antiangina Profilaksis

Antiangina profilaksis terutama diindikasikan untuk menurunkan frekuensi serangan angina.

Berdasarkan rekomendasi ACCF/AHA tahun 2012, pilihan terapi awal antianginal profilaksis adalah BB atau CCB *non-dihydropyridine* (non-DHP), yaitu *verapamil* atau *diltiazem*. Jika terdapat kontraindikasi BB atau terjadi efek samping yang tidak dapat diterima, sebagai alternatif dapat digunakan CCB, *nitrate* kerja panjang/*long-acting nitrate* (LAN), atau *ranolazine*. Jika terapi awal dengan BB tidak berhasil, BB dapat dikombinasikan dengan CCB, LAN, atau *ranolazine*.¹³

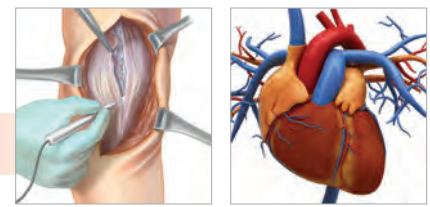
Rekomendasi ESC 2019 untuk antiangina profilaksis serupa dengan rekomendasi ACCF/AHA, yaitu untuk terapi standar antiangina profilaksis dianjurkan menggunakan BB atau CCB sebagai lini pertama, kombinasi BB + DHP-CCB jika tidak mencapai target dengan terapi lini pertama, dan obat-obat lini kedua sebagai pilihan terakhir. Obat-obat lini kedua yang telah direkomendasikan antara lain *ivabradine*, *nicorandil*, *ranolazine*, dan *trimetazidine*. Pemilihan regimen terapi juga didasarkan pada kondisi pasien, antara lain laju jantung, adanya gagal jantung, dan tekanan darah.⁵

BB, CCB, dan LAN telah lama dikenal sebagai antiangina tradisional atau klasik yang berdasarkan rekomendasi terkini menjadi antiangina lini pertama. Namun, seiring perkembangan ilmu pengetahuan, LAN kini tidak lagi direkomendasikan menjadi lini pertama; kehadiran obat-obat lini kedua, yaitu *ivabradine*, *nicorandil*, *ranolazine*, dan *trimetazidine*, menjadi terobosan baru untuk terapi antiangina.^{5,13,16}

Beta-blocker (BB)

BB memiliki efek antiangina dengan menurunkan kebutuhan oksigen sekaligus meningkatkan suplai oksigen ke sel otot jantung, serta memiliki efek antihipertensif melalui penghambatan renin.¹⁶ BB merupakan satu-satunya terapi antiangina profilaksis yang juga dapat menurunkan mortalitas dan kejadian kardiovaskular.¹⁶ Efikasi berbagai jenis BB sebagai antiangina adalah serupa, namun lebih diutamakan untuk BB yang bersifat kardioselektif dengan masa kerja panjang.¹⁶

Meritxell, *et al*, melakukan analisis terhadap data kohort mencakup 7.607 subjek di Inggris dengan periode *follow-up* mencapai 14 tahun. Analisis data ini menunjukkan bahwa terapi *bisoprolol* berhubungan dengan angka



kesintasan hidup pasien angina pectoris yang lebih baik dibandingkan penggunaan BB lain ataupun obat antiangina non-BB (*Hazard Ratio/HR bisoprolol vs. BB lain*=0,58; 95%CI=0,50-0,68; *HR bisoprolol vs. obat antiangina non-BB*=0,77; 95% CI=0,68-0,88).¹⁷ *Bisoprolol* 10 mg/hari juga menurunkan jumlah episode serangan gejala iskemik ($p=0,0001$) dan durasi gejala iskemik ($p=0,0001$) lebih efektif dibandingkan *nifedipine* 20 mg/hari.¹⁸

Calcium Channel Blocker (CCB)

CCB menurunkan ambilan ion kalsium ke dalam sel otot polos menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah koroner dan meningkatkan suplai oksigen ke otot jantung, serta menurunkan resistensi perifer, sehingga dapat menurunkan *afterload* dan beban kerja jantung. CCB diklasifikasikan lebih lanjut menjadi CCB non-DHP dengan selektivitas kerja lebih tinggi pada jantung yang dapat menurunkan laju pacu jantung dan laju konduksi jantung, yaitu *verapamil* dan *diltiazem*, dan CCB DHP yang selektivitas kerjanya lebih tinggi pada pembuluh darah, yaitu *amlodipine* dan *nifedipine*.^{16,19}

RCT desain *crossover* oleh de Rosa, *et al*, menunjukkan superioritas *verapamil* 240 mg/hari dan *diltiazem* 300 mg/hari dibandingkan plasebo untuk menurunkan frekuensi serangan angina dan intensitasnya. *Diltiazem* menunjukkan efikasi yang sedikit lebih superior dibandingkan *verapamil*.²⁰ Sementara itu, RCT tersamar ganda oleh Bassan, *et al*, pada pasien angina pectoris yang tidak terkontrol dengan *propranolol*, menunjukkan bahwa tambahan terapi *nifedipine*, *verapamil*, atau *isosorbide dinitrate* dapat memperpanjang waktu toleransi beraktivitas tanpa gejala angina, dengan efikasi setara.²¹ Penelitian tersebut menunjukkan bahwa terapi kombinasi CCB atau *nitrate* dengan BB dapat diberikan bagi subjek yang tidak dapat terkontrol dengan monoterapi BB.

Long-Acting Nitrate (LAN)

LAN bekerja dengan membentuk *nitric oxide* (NO_x) yang dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah koroner, sehingga meningkatkan suplai oksigen otot jantung. LAN juga menyebabkan venodilatasi, sehingga terjadi penurunan *preload* yang berhubungan dengan penurunan kebutuhan oksigen jantung.¹⁶ Beberapa sediaan LAN antara lain *nitroglycerin retard*, *isosorbide dinitrate* (ISDN)

retard, dan *isosorbide mononitrate* (ISMN).

Mengingat risiko efek toleransi yang cukup besar dan berbanding lurus dengan lama paparan terhadap *nitrate* kerja panjang, salah satu strategi dalam praktek sehari-hari untuk menurunkan kejadian toleransi adalah menerapkan prinsip terapi intermiten, yaitu menetapkan periode 12 jam bebas *nitrate* dalam sehari. Penerapan prinsip tersebut pada penggunaan *nitroglycerin* dan ISMN telah menurunkan insiden toleransi, tetapi dengan efek anti-iskemia yang lebih rendah dan meningkatkan frekuensi serangan di malam hari.²² Terapi LAN kini lebih dianjurkan pada terapi lini kedua sebagai tambahan terhadap terapi BB.^{5,13}

Ivabradine

Ivabradine bekerja dengan menghambat I_f channel, kanal ion natrium yang berperan membentuk potensial pacu jantung dan mengatur laju jantung, sehingga menurunkan HR tanpa memengaruhi kontraktilitas dan relaksasi miokardium, ataupun repolarisasi ventrikel.²³ Uji klinis SHIFT meneliti *ivabradine* untuk pasien gagal jantung. Penelitian ini merupakan RCT *double-blind*, *placebo-controlled*, yang melibatkan 6.558 pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi $\leq 35\%$, irama sinus dengan laju jantung ≥ 70 detak per menit (dpm) yang telah menerima terapi gagal jantung, termasuk *beta-blocker*, dan dirawat inap karena gagal jantung 1 tahun terakhir. Uji klinis ini menunjukkan bahwa *ivabradine* 2x7,5 mg menurunkan hospitalisasi (HR=0,74; $p<0,0001$) dan kematian akibat gagal jantung dibandingkan plasebo (HR=0,74; $p=0,014$).²⁴

Uji klinis SIGNIFY merupakan RCT *double-blind*, *placebo-controlled*, yang melibatkan 19.102 pasien PJK stabil tanpa gagal jantung dengan laju jantung ≥ 70 dpm. Hasilnya menunjukkan kematian kardiovaskular pada kelompok *ivabradine* tidak berbeda dengan kelompok plasebo (HR=1,08; $p=0,20$), walaupun terdapat penurunan laju jantung yang bermakna.²⁵ Atas dasar temuan-temuan tersebut, FDA menyetujui penggunaan *ivabradine* untuk menurunkan risiko hospitalisasi penderita gagal jantung, namun belum direkomendasikan untuk kasus angina pectoris stabil.²⁶ Sedangkan ESC telah mengikutsertakan *ivabradine* sebagai salah satu terapi antiangina profilaksis lini kedua yang lebih diutamakan untuk pasien dengan

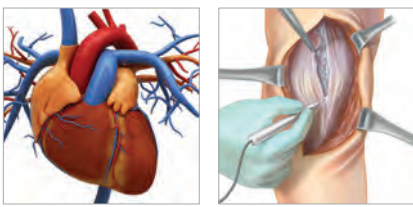
komorbiditas gagal jantung atau dengan laju jantung >80 dpm.⁵

Ruzylo, *et al*, membandingkan *ivabradine* dalam dua regimen dosis (2x7,5 mg dan 2x10 mg) dengan *amlodipine* 1x10 mg selama 3 bulan dalam sebuah RCT tersamar ganda yang mengikutsertakan 1.195 pasien angina kronik stabil. Tidak ada perbedaan peningkatan durasi aktivitas total, penurunan saat *onset* angina, saat *onset* ST-depresi, frekuensi serangan, ataupun penggunaan *rescue nitrate* antara ketiga kelompok terapi, tetapi didapatkan penurunan laju jantung yang lebih signifikan pada *ivabradine* dibandingkan *amlodipine* ($p<0,001$).²⁷ Sementara itu, Tardif, *et al*, membandingkan *ivabradine* dengan BB, yaitu *atenolol* untuk 939 pasien angina pectoris stabil; terjadi peningkatan durasi aktivitas total disertai penurunan frekuensi serangan angina setelah intervensi selama 16 minggu pada kedua kelompok terapi. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada parameter efikasi antara kedua kelompok terapi.²⁸ Dapat disimpulkan bahwa *ivabradine* memiliki efikasi setara BB dan CCB, namun berhubungan dengan penurunan laju jantung yang lebih signifikan dibandingkan CCB.

Nicorandil

Nicorandil, seperti halnya *nitrate*, memiliki salah satu cara kerja sebagai donor NO_x sehingga menimbulkan vasodilatasi pembuluh darah koroner. Selain itu, *nicorandil* juga bekerja membuka kanal kalsium sensitif ATP, menyebabkan penurunan kadar kalsium intraseluler otot jantung, sehingga menimbulkan efek kardioprotektif. Walaupun berperan sebagai donor NO_x , efek toleransi *nitrate* pada penggunaan *nicorandil* belum pernah dilaporkan.²⁹ Berdasarkan studi IONA, RCT terkontrol plasebo yang mengikutsertakan 5.126 pasien penyakit jantung iskemik stabil yang telah mendapat terapi antiangina standar, pasien yang diberi tambahan terapi *nicorandil* mengalami penurunan kejadian koroner mayor dibandingkan plasebo, namun belum signifikan (15,5% vs. 13,1%; HR 0,83; 95%CI=0,72-0,91; $p=0,068$).³⁰ Selain itu, *nicorandil* telah menunjukkan efikasi klinis yang sedikit lebih superior dibandingkan LAN dan sebanding dengan obat antiangina tradisional BB dan CCB.³¹⁻³³

Berdasarkan RCT tersamar ganda oleh Zhu, *et al*, *nicorandil* lebih efektif menurunkan



jumlah serangan angina dan konsumsi *rescue nitroglycerin* dibandingkan ISMN. Baik *nicorandil* maupun ISMN sama efektif untuk memperlambat terjadinya depresi segmen ST, meningkatkan waktu aktivitas total, dan menurunkan durasi *onset* nyeri dada secara signifikan.³¹ Jika dibandingkan dengan *propranolol*, *nicorandil* sama efektif untuk menurunkan frekuensi serangan angina pektoris. Namun, *propranolol* berhubungan dengan penurunan laju jantung dan tekanan darah yang lebih signifikan dibandingkan *nicorandil* ($p < 0,001$).³² Kecenderungan serupa juga ditemukan jika *nicorandil* dibandingkan dengan *amlodipine* dalam uji klinis oleh Chatterjee, *et al.* Saat terjadinya *onset* gejala angina dan durasi aktivitas total pada tes toleransi aktivitas memanjang, sementara amplitudo depresi segmen ST, serangan angina, dan penggunaan *nitroglycerin* menurun pada kedua kelompok. Namun, saat terjadinya *onset* ST-depresi pada tes toleransi aktivitas hanya memanjang pada kelompok *amlodipine*.³³

Ranolazine

Ranolazine merupakan antiangina yang bekerja dalam berbagai aspek. Pertama, *ranolazine* menghambat *late I_{Na} channel* pada kondisi iskemia, sehingga mencegah kadar natrium intrasel otot jantung berlebihan, dengan demikian mencegah peningkatan kadar kalsium intrasel otot jantung secara berlebihan. Kadar berlebih kalsium intrasel otot jantung dapat berhubungan dengan disfungsi elektrik dan mekanik otot jantung yang dapat memperpanjang durasi potensial aksi dan menyebabkan *early afterdepolarization*, sehingga merupakan kondisi proaritmia. Selain itu, kadar kalsium intrasel otot jantung yang berlebih juga meningkatkan kebutuhan oksigen jantung, menurunkan kontraktilitas otot jantung, dan menurunkan suplai oksigen ke otot jantung. Maka, dengan cara kerja tersebut, *ranolazine* berperan sebagai antiangina yang juga memiliki sifat antiaritmia. Kedua, *ranolazine* merupakan suatu modulator metabolik yang dapat meningkatkan efisiensi produksi ATP secara glikolisis aerob dari mitokondria sel otot jantung.^{34,35}

Uji klinis MARISA merupakan RCT tersamar ganda melibatkan 191 pasien angina pektoris stabil tanpa pengobatan antiangina lain, seluruh subjek mendapat monoterapi

ranolazine dengan 3 regimen dosis berbeda (2 x 500 mg, 2 x 1.000 mg, atau 2 x 1.500 mg) atau plasebo. Setelah 1 minggu terapi, didapatkan durasi *exercise test*, selang waktu *onset* terjadinya gejala angina, dan selang waktu *onset* terjadinya ST-depresi 1 mm lebih panjang pada ketiga kelompok dosis *ranolazine* dibandingkan plasebo. Uji klinis ini juga melaporkan tidak didapatkan penurunan laju jantung dan tekanan darah sampai dosis 2 x 1.000 mg *ranolazine* dibandingkan kelompok plasebo, menunjukkan bahwa *ranolazine* bersifat netral terhadap hemodinamik, namun tetap memiliki efikasi antiangina.³⁵

Terapi kombinasi *ranolazine* dengan obat antiangina lain telah dievaluasi dalam uji klinis CARISA, RCT tersamar ganda melibatkan 823 pasien angina pektoris stabil yang telah mendapat *atenolol* 50 mg, *amlodipine* 5 mg, atau *diltiazem* 180 mg. Pasien tersebut diberi tambahan terapi *ranolazine* dibandingkan dengan plasebo. Durasi *exercise test* secara signifikan lebih panjang pada terapi kombinasi dengan *ranolazine* dibandingkan monoterapi antiangina saja. Selain itu, jumlah serangan angina dan kebutuhan *nitroglycerin* per minggu secara signifikan menurun dengan terapi kombinasi *ranolazine*.³⁶

Studi MERLIN-TIMI 36 merupakan RCT tersamar ganda, terhadap 6.560 pasien sindrom koroner akut non-ST-elevasi yang diterapi dengan *ranolazine* 200 mg IV bolus, dilanjutkan infus 80 mg/jam selama 12-96 jam, diikuti *ranolazine* 2 x 1000 mg atau plasebo. Hasil studi tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan kejadian kardiovaskular mayor setelah *follow-up* hingga hampir 1 tahun antara kelompok *ranolazine* dibandingkan plasebo.³⁷ Analisis retrospektif Gutierrez, *et al*, terhadap 3.565 subjek studi tersebut yang memiliki riwayat angina pektoris membuktikan bahwa *ranolazine* menurunkan peristiwa iskemia rekuren pada subkategori pasien tersebut.³⁸ Maka, berdasarkan temuan-temuan tersebut, *ranolazine* belum dapat dikatakan menurunkan keluaran kejadian kardiovaskular, tetapi efikasinya sebagai antiangina telah didemonstrasikan pada berbagai uji klinis.³⁵⁻³⁸

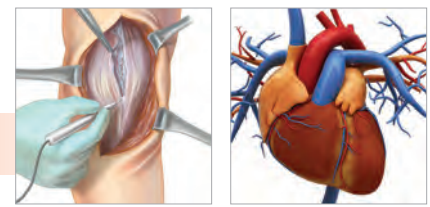
Trimetazidine

Serupa dengan *ranolazine*, *trimetazidine* juga bekerja sebagai modulator metabolik dengan menghambat enzim *long-chain 3-ketoacyl-*

thiolase, sehingga menghambat beta-oksidasi dan meningkatkan metabolisme glikolisis aerob. *Trimetazidine* meningkatkan daya tahan sel otot jantung terhadap iskemia dan meningkatkan cadangan energi otot jantung dalam bentuk fosfokreatin.³⁹ Sebagai modulator metabolik, *trimetazidine* 3 x 20 mg menunjukkan efikasi antiangina setara dengan *propranolol* 3 x 40 mg dalam 3 bulan terapi, tanpa disertai penurunan laju jantung ataupun tekanan darah.⁴⁰ Berdasarkan hasil *Turkish Trimetazidine Study*, RCT tersamar ganda terhadap 116 pasien angina pektoris stabil, *trimetazidine* juga memiliki efikasi setara dengan *diltiazem* dalam menurunkan jumlah serangan angina dan penggunaan *rescue nitrate*.⁴¹

Studi *Trimetazidine in Angina Combination Therapy* (TACT) mengevaluasi penggunaan terapi kombinasi *trimetazidine* dengan antiangina lainnya. Studi ini melibatkan 177 subjek angina pektoris stabil yang tidak responsif terhadap terapi BB atau LAN. Pasien-pasien tersebut kemudian diacak untuk mendapat *trimetazidine* 3 x 20 mg atau plasebo selama 12 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan durasi tes aktivitas, *onset* terjadinya ST-depresi 1 mm dan angina yang lebih signifikan pada terapi kombinasi *trimetazidine* dengan BB atau LAN dibandingkan BB atau LAN saja.⁴²

lyengar, *et al*, mengevaluasi lebih lanjut pengaruh *trimetazidine* terhadap kesintasan 353 pasien pasca-infark miokard dalam sebuah studi retrospektif. Berdasarkan GRACE *6-month-risk score*, pada studi ini ditemukan bahwa risiko mortalitas 6 bulan pasca-infark miokard pasien yang mendapat *trimetazidine* paling rendah dibandingkan antiangina lainnya termasuk BB, CCB, LAN, dan *nicorandil* (OR=0,36; $p=0,02$).⁴³ Dengan cara kerja yang serupa, Tolunay membandingkan efikasi antiangina *ranolazine* dibandingkan dengan *trimetazidine*. Studi tersebut menunjukkan bahwa *ranolazine* superior dalam meningkatkan kualitas hidup, menurunkan derajat nyeri angina, serta menurunkan derajat ansietas pasien. Namun, keluaran kejadian kardiovaskular tidak dinilai dalam penelitian ini.⁴⁴ Berdasarkan temuan-temuan tersebut, masih diperlukan uji klinis lebih lanjut melibatkan lebih banyak subjek untuk mengevaluasi manfaat *trimetazidine* dalam menurunkan kejadian kardiovaskular.



SIMPULAN

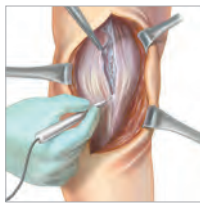
Terapi antiangina merupakan salah satu terapi farmakologis esensial untuk penderita angina pektoris stabil yang dapat bermanfaat untuk meredakan serangan angina akut ataupun

mencegah dan mengurangi frekuensi serangan angina pektoris. *Nitrate* masih merupakan pilihan utama untuk meredakan serangan angina akut dengan cepat. Di sisi lain, dengan kehadiran obat antiangina lini kedua

termasuk *ivabradine*, *nicorandil*, *ranolazine*, dan *trimetazidine*, antiangina profilaksis tidak lagi hanya bergantung pada antiangina tradisional, seperti BB, CCB, dan LAN.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Laporan nasional Riskesdas 2018. Jakarta: LP Balitbangkes Kemenkes RI; 2019.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: LP Balitbangkes Kemenkes RI; 2013.
3. Uli RE, Satyana RPU, Zomer E, Magliano D, Liew D, Ademi Z. Health and productivity burden of coronary heart disease in the working Indonesian population using life-table modelling. *BMJ Open* 2020;10:e039221.
4. P2PTM Kemenkes RI. Apa definisi penyakit jantung koroner? [Internet]. [cited 2022 Jun 3]. Available from: <http://p2ptm.kemkes.go.id/infographic/apa-definisi-penyakit-jantung-koroner-pjk>
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77
6. Berry C. Stable coronary syndromes: The case for consolidating the nomenclature of stable ischemic heart disease. *Circulation* 2017;136:437-9.
7. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman tatalaksana sindrom koroner akut. 4th Ed. Jakarta: Perki; 2018.
8. Gallucci G, Tartarone A, Lerose R, Lalinga AV, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis*. 2020;12:386-76.
9. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:1-12.
10. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Despres J, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:984-1010.
11. Rousan TA, Thadani U. Stable angina medical therapy management guidelines: A critical review of guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence. *Eur Cardiol*. 2019;14:18-22.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Stable angina: Management. London: NICE; 2011.
13. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2012;126:354-471.
14. Munzel T, Daiber A, Mulsch A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res*. 2005;97:618-28.
15. Munzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: New aspects concerning molecular action and tolerance. *Circulation* 2011;123:2132-44.
16. Giannopoulos AA, Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Pharmacological approaches of refractory angina. *Pharmacology & Therapeutics* 2016;163:118-31.
17. Meritxell S, Thilo H, Guido G. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A real-world evidence study. *Pharmacol Res*. 2019;139:106-12.
18. Arnim T, Duck H, Morgenstern HO, Teichmann W, Wely RL, Sagastagoitia D, et al. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *JACC*. 1995;25:231-8.
19. Alahamd Y, Swehli HAI, Rahhal A, Sardar S, Elhassan MAM, Alsamel S, et al. Calcium channel blockers. In: Ambrosi PB, Ahmad R, Abdullahi A, Agrawal A, editors. *New insight into cerebrovascular diseases - An updated comprehensive review*. London: IntechOpen; 2020.
20. De Rosa ML, Giordano A, Melfi M, Guardia DD, Ciaburri F, Rengo F. Antianginal efficacy over 24 hours and exercise hemodynamic effects of once daily sustained-release 300 mg diltiazem and 240 mg verapamil in stable angina pektoris. *Int J Cardiol*. 1998;63:27-35.
21. Bassan MM, Weiler-Ravell D, Shalev O. Comparison of the antianginal effectiveness of nifedipine, verapamil, and isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol: A double-blind study. *Circulation*. 1983;68:568-75.
22. Munzel T, Daiber A, Gori T. More answers to the still unresolved question of nitrate tolerance. *Eur Heart J*. 2013;34:2666-73.
23. Reed M, Kerndt CC, Nicolas D. Ivabradine. *StatPearls* [Internet]. 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507783/>
24. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
25. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:1091-9.
26. Corlanor [Product information]. USA: Amgen; 2019.
27. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pektoris: A 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67:393-405.
28. Tardif J, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur H J*. 2005;26:2529-36.
29. Cheng K, Alhumood K, Shaer FE, Silva R. The role of nicorandil in the management of chronic coronary syndromes in the Gulf region. *Adv Ther*. 2021;38(2):925-48. doi: 10.1007/s12325-020-01582-w.
30. Lesnfsky EJ. The IONA study: Preparing the myocardium for ischaemia? *Lancet* 2002;359(9314):1262-3.
31. Zhu WL, Shan YD, Guo JX, Wei JP, Yang XC, Li TD, et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pektoris in China. *Circ J*. 2007;71(6):826-33.
32. Meeter K, Kelder JC, Tijssen JG, Bucx JJ, Henneman JA, Kerker JP, et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pektoris of effort: A long-term, double-blind, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20(Suppl 3):59-66.
33. SWAN Study Group. Comparison of the antiischaemic and antianginal effects of nicorandil and amlodipine in patients with symptomatic stable angina pektoris: The SWAN study. *J Clin Basic Cardiol*. 1999;2:213-7.



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

34. Tamargo J, Amoros I, Barana A, Caballero R, Delpon E. New investigational drugs for the management of acute heart failure syndromes. *Current Med Chem*. 2010;17:1-28.
35. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JK, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *JACC*. 2004;43(8):1375-82. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.045.
36. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309-16.
37. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczyk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky A, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775-83.
38. Gutierrez JA, Karwatowska-Prokoczuk E, Murphy SA, Belardinelli L, Farzaneh-Far R, Walker G, et al. Effects of ranolazine in patients with chronic angina in patients with and without percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Clin Cardiol*. 2015;38:469-75.
39. Dalal JJ, Mishra S. Modulation of myocardial energetics: An important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure. *Indian H J*. 2017;69:393-401.
40. Derty JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P, et al. Trimetazidine: A new concept in the treatment of angina. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37:279-88.
41. Koylan N, Bilge AK, Adalet K, Mercanoglu F, Buyukozturk K. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish trimetazidine study (TTS). *Acta Cardiologica* 2004;59:644-50.
42. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG, et al. Trimetazidine in angina combination therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther*. 12;2005:35-42.
43. Iyengar SS, Rosano GMC. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: A preliminary study (METRO). *AM J Cardiovasc Drugs* 2009;9:293-7.
44. Tolunay H. Antinociceptive effect of ranolazine and trimetazidine. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(5):457-64.