



# Angina Prinzmetal - Diagnosis dan Tatalaksana

Tommy

RSUD Zainal Umar Sidiki, Gorontalo Utara, Indonesia

## ABSTRAK

Angina Prinzmetal merupakan sindrom klinis yang dicirikan dengan nyeri dada saat istirahat disertai perubahan elektrokardiogram sementara. Insidens lebih tinggi pada populasi Asia dengan rentang usia di atas 50 tahun. Merokok dan penggunaan obat-obatan tertentu dapat meningkatkan risiko angina Prinzmetal. Penyakit ini jarang terdiagnosis sehingga tatalaksananya belum optimal. Diagnosis berdasarkan kriteria *Coronary Vasomotion Disorders International Study Group* dan pemeriksaan penunjang seperti elektrokardiografi, uji provokatif, atau pencitraan intrakoroner. Tatalaksana mencakup perubahan gaya hidup, terapi farmaka, atau intervensi koroner perkutan. Prognosis mengacu pada hasil skor risiko *Japanese Coronary Spasm Association*, umumnya baik.

**Kata kunci:** Angina Prinzmetal, pendekatan diagnosis, tatalaksana.

## ABSTRACT

Prinzmetal's angina is a clinical syndrome in which angina occurs at rest with transient electrocardiogram changes. The incidence is higher in the Asian population with age ranges above 50 years. Smoking and use of certain drugs can increase the risk of Prinzmetal's angina. This disease is underdiagnosed so that the treatment is not optimal. Diagnosis is made based on the Coronary Vasomotion Disorders International Study Group Criteria and workups examinations such as electrocardiography, provocative test, or intracoronary imaging. The management includes lifestyle changes, pharmacotherapy, or percutaneous coronary intervention. Prognosis refers to the Japanese Coronary Spasm Association risk score, is generally good. **Tommy. Prinzmetal's Angina: Diagnosis and Management.**

**Keywords:** Diagnostic approach, management, Prinzmetal's angina.

## PENDAHULUAN

Angina Prinzmetal pertama kali dideskripsikan pada tahun 1959 sebagai variasi angina pektoris.<sup>1</sup> Angina Prinzmetal atau angina varian atau angina vasospastik merupakan sindrom klinis yang dicirikan dengan nyeri dada saat istirahat disertai perubahan sementara elektrokardiogram (EKG) berupa elevasi segmen ST.<sup>1-3</sup> Insidens sindrom ini belum jelas dan sangat bergantung pada populasi tempat tinggal. Populasi Asia memiliki risiko tiga kali lebih tinggi dibandingkan populasi Kaukasia dengan rata-rata usia pasien sekitar 50 tahun, perempuan memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan laki-laki.<sup>2-3</sup> Selain itu, banyaknya kasus angina Prinzmetal yang tidak terdiagnosis menyebabkan prevalensinya masih belum jelas. Hal ini diduga karena gejala klinis yang tidak khas dan kurangnya uji provokasi.<sup>2-4</sup>

Angina Prinzmetal secara umum disebabkan oleh spasme arteri koroner baik fokal maupun luas. Beberapa faktor yang dapat

meningkatkan risiko spasme tersebut antara lain cuaca dingin, aktivitas tertentu, atau vasokonstriktor (efedrin, pseudoefedrin, dan oksimetazolin).<sup>2-3</sup> Beberapa obat lain seperti kokain, juga dapat menyebabkan spasme arteri terutama pada perokok.<sup>2-4</sup> Spasme arteri koroner pada angina Prinzmetal juga sering dikaitkan dengan kejadian infark miokardium akut, takikardi atau fibrilasi ventrikel, dan henti jantung mendadak.<sup>1-3</sup>

Panduan diagnosis dan tatalaksana yang tepat menjadi elemen esensial, mengingat masih banyak kasus tidak terdiagnosis.

## ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Penyebab utama angina Prinzmetal adalah vasospasme arteri koroner;<sup>1-4</sup> diduga berkaitan dengan beberapa faktor risiko, yakni konsumsi rokok, proses inflamasi, gangguan metabolik (resistensi insulin), migrain, dan fenomena Raynaud.<sup>2-5</sup> Selain itu, studi menunjukkan bahwa etnis Asia memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan etnis lain.<sup>2-4</sup> Obat-obat seperti

efedrin dan sumatriptan dapat menyebabkan nyeri dada tipikal akibat spasme koroner.<sup>2</sup> Kokain, amfetamin, alkohol, dan ganja diduga merupakan faktor pencetus vasospasme seperti juga faktor cuaca dingin.<sup>2-3</sup> Manuver Valsava, hiperventilasi, dan manipulasi koroner selama proses kateterisasi dapat mencetuskan hiper-reaktivitas koroner.<sup>2-3</sup>

## PATOFISIOLOGI

Mekanisme utama spasme arteri koroner masih belum jelas. Beberapa proses yang diduga berperan dalam patogenesis sindrom ini, antara lain hiper-reaktivitas otot polos arteri koroner yang menyebabkan stenosis fokal ataupun luas, sehingga terjadi iskemi yang merusak sel miokardium. Hiper-reaktivitas ini diduga berkaitan dengan disfungsi sel endotel dan otot polos.<sup>3,5</sup> Selain itu, ketidakseimbangan respons simpatik dan parasimpatik dapat mencetuskan vasokonstriksi saat terpapar asetilkolin dan metakolin ataupun dalam kondisi normal.<sup>3</sup> Defisiensi magnesium, inflamasi, stres

**Alamat Korespondensi** email: tommytjhin9@gmail.com



oksidatif, dan polimorfisme genetik diduga juga memiliki peran dalam vasospasme arteri koroner.<sup>2-3</sup> Studi Kobo menunjukkan bahwa di tunika *adventitia* arteri koroner pasien ditemukan banyak sel inflamasi, sel *mast*, dan fosfolipase C;<sup>5</sup> hal ini diduga berkaitan erat dengan kejadian vasospasme mengingat sel *mast* banyak memproduksi substansi vasoaktif, sedangkan fosfolipase C merupakan enzim yang mengatur pelepasan Ca<sup>2+</sup> dari aparatus intraseluler yang dapat menimbulkan vasokonstriksi.<sup>5</sup>

## SEKTRUM KLINIS

Pada umumnya, tampilan klinis pasien angina Prinzmetal berupa episode nyeri dada tipikal yang dirasakan saat istirahat dengan durasi 5 - 15 menit, biasanya terjadi saat malam menuju pagi hari. Gejala lain seperti keringat dingin, mual, dan terkadang sinkop. Ciri lain adalah keluhan dapat dipresipitasi dengan hiperventilasi, memiliki irama sirkadian, toleransi terbatas terhadap aktivitas tertentu, dan biasanya dapat disupresi dengan obat golongan penghambat kanal kalsium dan nitrat kerja cepat. Vasospasme yang tidak segera tertangani sering berkaitan dengan kejadian infark miokardium, aritmia, blokade atrioventrikular, dan bahkan kematian mendadak.<sup>2-3,6</sup>

## DIAGNOSIS

### Kriteria Diagnosis

*Coronary Vasomotion Disorders International Study Group* (COVADIS) mempublikasikan kriteria diagnosis berbasis internasional (Tabel 1).

### Elektrokardiografi

EKG dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis. Gambaran EKG yang paling sering ditemukan selama spasme koroner proksimal fokal berupa gelombang T puncak dan simetris (50% kasus). Selain itu, perubahan lain berupa elevasi dan/atau depresi segmen ST, gelombang T negatif, peningkatan tinggi dan lebar gelombang R, penurunan besar atau bahkan hilangnya gelombang S, dan munculnya gelombang U negatif.<sup>2,8</sup> Berbagai jenis aritmia juga dapat ditemukan, seperti kompleks ventrikel prematur, takikardia dan/atau fibrilasi ventrikel (terutama pada iskemia anterior-inferior), blokade atrioventrikular (terutama pada iskemia inferior), asistol, dan takiaritmia supraventrikel.<sup>2-3,8</sup> Adanya EKG *ambulatory* memudahkan merekam

perubahan EKG selama serangan akut. Meskipun demikian, perubahan EKG saat serangan tidak selalu ditemukan sehingga perlu uji provokatif.<sup>2-3</sup>

### Uji Provokasi

Uji provokasi terutama jika diagnosis dicurigai, namun kriteria belum terpenuhi. Indikasi uji ini dapat dilihat pada tabel 2.

Pada dasarnya, uji ini merupakan pemeriksaan baku emas dengan tujuan memprovokasi spasme arteri koroner menggunakan stimulus tertentu yang kemudian hasilnya direkam langsung menggunakan angiografi (Gambar 2). Stimulus farmakologis yang dapat digunakan, yaitu asetilkolin

(intrakoroner 20-100 µg untuk arteri koroner kiri atau 20-50 µg untuk arteri koroner kanan), *ergonovine* (intravena 100 - 400 µg), atau *methylergonovine* (intravena 400 µg).<sup>1-2,7-8</sup> Selain itu, stimulus non-farmakologis seperti hiperventilasi dan uji *cold pressor* juga dapat memprovokasi vasospasme arteri koroner. Uji provokasi dikatakan positif apabila ditemukan seluruh kriteria berikut: (1) timbul keluhan nyeri dada seperti keluhan sebelumnya; (2) perubahan EKG berupa gambaran iskemi; dan (3) ditemukan vasokonstriksi ≥90% pada pemeriksaan angiografi. Hasil pemeriksaan dianggap tidak bermakna apabila kriteria tidak terpenuhi.<sup>2,7</sup>

Tabel 1. Kriteria diagnosis Angina Prinzmetal (COVADIS).<sup>7</sup>

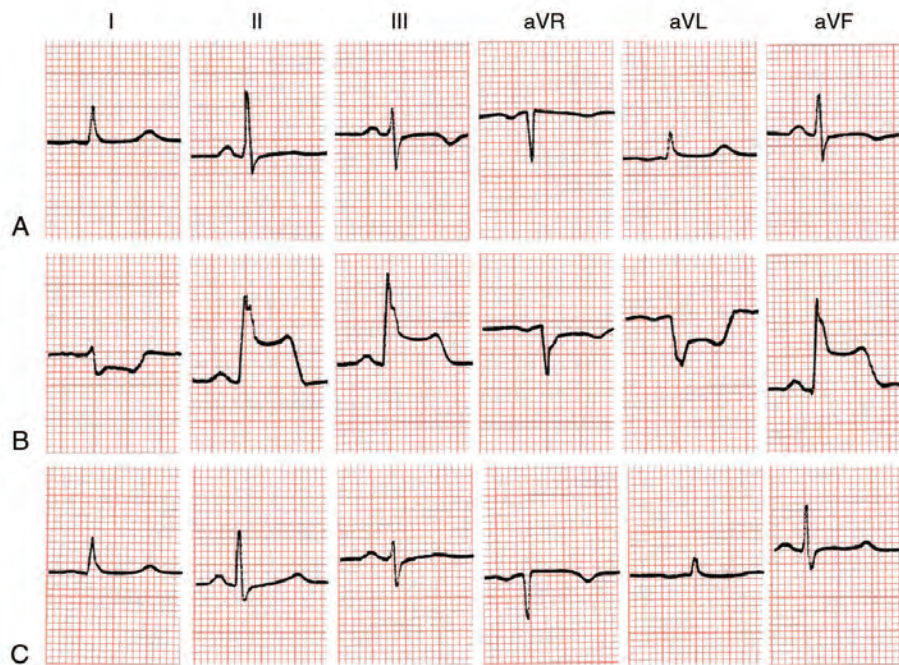
1	Angina yang responsif terhadap pemberian nitrat saat serangan spontan, dengan minimal 1 dari : Angina saat istirahat, terutama saat malam menuju pagi hari; <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Variasi diurnal dalam toleransi terhadap aktivitas (berkurang di pagi hari);</li> <li>■ Hiperventilasi sebagai pencetus serangan;</li> <li>■ Penghambat kanal kalsium dapat meredakan serangan.</li> </ul>
2	Perubahan EKG berupa gambaran iskemik sementara selama episode serangan, diikuti salah satu temuan di bawah ini (minimal 2 elektroda yang berdekatan) : <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Elevasi segmen ST ≥ 0,1 mV;</li> <li>■ Depresi segmen ST ≥ 0,1 mV;</li> <li>■ Gelombang U negatif awitan baru.</li> </ul>
3	Spasme arteri koroner, didefinisikan sebagai oklusi sementara total atau subtotal (konstriksi > 90%) dengan gejala angina dan perubahan EKG (gambaran iskemik), baik spontan maupun akibat respons terhadap stimulus provokatif (asetilkolin, ergot, atau hiperventilasi).
<b>Interpretasi:</b>	
Definitif: Jika angina responsif terhadap pemberian nitrat selama serangan spontan dan terdapat perubahan EKG berupa gambaran iskemik sementara atau terjadi spasme arteri koroner sesuai kriteria;	
Terduga: Jika angina responsif terhadap pemberian nitrat selama serangan spontan, namun perubahan EKG tidak jelas dan terjadinya spasme arteri koroner masih belum memenuhi kriteria.	

Diadaptasi dari Table 1. *Coronary Artery Vasospastic Disorders Summit diagnostic criteria for vasospastic angina*. Sumber: *International Standardization of Diagnostic Criteria for Vasospastic Angina*.<sup>7</sup>

Tabel 2. Indikasi uji provokasi spasme koroner (COVADIS).<sup>7</sup>

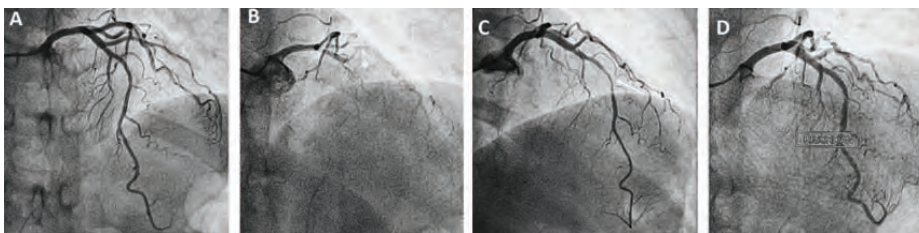
Kelas Rekomendasi	Indikasi
Kelas I (terindikasi kuat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Riwayat terduga angina Prinzmetal tanpa episode yang terdokumentasi, terutama jika: angina saat istirahat yang responsif terhadap nitrat dan/atau; variasi diurnal signifikan gejala/ toleransi aktivitas dan/atau; angina saat istirahat tanpa penyakit arteri koroner obstruktif; tidak responsif terhadap terapi empiris.</li> <li>■ Presentasi sindrom koroner akut tanpa adanya lesi yang diduga sebagai penyebab utama.</li> <li>■ Henti jantung teresusitasi tanpa penyebab jelas.</li> <li>■ Sinkop tanpa penyebab jelas, namun sebelumnya didahului nyeri dada.</li> <li>■ Kejadian berulang angina saat istirahat setelah terapi intervensi koroner perkutan.</li> </ul>
Kelas IIa (terindikasi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pemeriksaan invasif pada pasien yang terdiagnosis tanpa pemeriksaan invasif sebelumnya dan tidak berespons terhadap terapi.</li> <li>■ Episode serangan yang terdokumentasi untuk menentukan lokasi dan cara spasme.</li> </ul>
Kelas IIb (kontroversial)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pemeriksaan invasif pada pasien yang terdiagnosis tanpa pemeriksaan invasif sebelumnya dan berespons terhadap terapi.</li> </ul>
Kelas III (kontraindikasi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sindrom koroner akut.</li> <li>■ Penyakit arteri koroner derajat berat pada banyak pembuluh darah, termasuk stenosis pembuluh darah kiri utama.</li> <li>■ Disfungsi berat miokardium (kelas IIb jika gejala sugestif vasospasme).</li> <li>■ Pasien tanpa gejala sugestif vasospasme.</li> </ul>

Diadaptasi dari Table 2. *Indications for provocative coronary artery spasm testing*. Sumber: *International Standardization of Diagnostic Criteria for Vasospastic Angina*.<sup>7</sup>



Gambar 1. Angina Prinzmetal dengan elevasi segmen ST sementara.<sup>9</sup>

Keterangan: A: EKG saat istirahat, tidak menunjukkan adanya perubahan spesifik pada elektroda inferior. B: Saat nyeri dada, terdapat elevasi segmen ST pada elektroda II, III, dan aVF, dan depresi segmen ST resiprokal pada elektroda I dan aVL. C: Segmen ST kembali ke posisi awal setelah pemberian nitrogiserin.



Gambar 2. Spasme arteri koroner *left anterior descending* (LAD).<sup>2</sup>

Keterangan: A: LAD sebelum stimulus. B: Spasme LAD (\*) setelah stimulus *methylergonovine*. C: Reduksi sebagian spasme LAD (panah putih) setelah pemberian 2 mg *isosorbide dinitrate* (ISDN) intrakoroner. D: Reduksi total spasme LAD setelah pemberian 4 mg ISDN intrakoroner.

Tabel 3. Skor risiko JCSA.<sup>12</sup>

Kriteria	Skor
Riwayat perawatan rumah sakit akibat henti jantung	4
Merokok	2
Angina saat istirahat	2
Stenosis koroner organik	2
Spasme > 1 pembuluh darah koroner	2
Penggunaan penghambat beta	1
Elevasi segmen ST saat angina	1
Interpretasi hasil (total skor)	Persentase risiko MACE
0 – 2	2%
3 – 5	7%
≥ 6	13%

### Pencitraan Intrakoroner

Pencitraan intrakoroner dapat dilakukan terutama jika terdapat keraguan mendiagnosis vasospasme koronerfokal yang terjadi spontan. Pencitraan ini menggunakan *optical coherence tomography* (OCT) merupakan pemeriksaan non-invasif untuk melihat perubahan tunika intima dan media selama vasospasme. Selain itu, OCT dapat memberikan informasi keterkaitan antara vasospasme dan plak aterosklerosis, gangguan jaringan ikat, dan pembentukan erosi atau trombus.<sup>2</sup>

### TATALAKSANA

#### Non-Farmakologis

Penatalaksanaan terutama ditujukan untuk menurunkan episode angina dan mencegah komplikasi. Pendekatan non-farmakologis memiliki peranan penting. Modifikasi gaya hidup seperti berhenti merokok dapat menjadi salah satu terapi yang efektif. Selain itu, menghindari faktor risiko seperti stres psikis, defisiensi magnesium, konsumsi alkohol, dan beberapa obat pencetus (kokain, adrenalin, penghambat beta, ergot, dan lainnya), juga berperan penting.<sup>1-3</sup>

#### Farmakologis

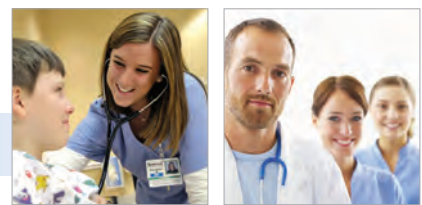
Beberapa terapi farmakologis yang dapat digunakan, antara lain:

##### ■ Penghambat kanal kalsium

Antagonis kalsium (dihidropiridin dan/ atau non-dihidropiridin) direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama angina Prinzmetal yang baru terdiagnosis. Obat ini menghambat kanal kalsium *voltage-dependent L-type*, sehingga menyebabkan dilatasi otot polos. Penggunaan obat ini terbukti efektif meringankan gejala pada 90% kasus.<sup>3</sup> Kombinasi golongan dihidropiridin dan non-dihidropiridin dapat dipertimbangkan pada kasus yang tidak responsif terhadap terapi tunggal.<sup>1-2</sup>

##### ■ Nitrat

Nitrat sebagai salah satu vasodilator dapat mengurangi gejala angina Prinzmetal dengan menurunkan tekanan pengisian ventrikel, sehingga menurunkan kebutuhan oksigen dan mencegah iskemia. *European Society of Cardiology* (ESC) merekomendasikan pemberian kombinasi nitrat jangka panjang dengan penghambat kanal kalsium pada kasus yang tidak responsif terhadap pemberian tunggal penghambat kanal kalsium.<sup>2,10</sup>



### ■ Statin

Statin dapat dipertimbangkan sebagai salah satu terapi tambahan pencegahan. Studi Yasue, *et al*, menunjukkan bahwa fluvastatin dengan penghambat kanal kalsium selama 6 bulan menurunkan kejadian spasme kasus angina Prinzmetal.<sup>2,11</sup>

■ Aspirin, antagonis reseptor adrenergik alfa-1, *nicorandil*, dan penghambat *Rho-kinase* Keempat golongan obat ini dapat mengurangi vasospasme, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan.<sup>2</sup> Namun, belum banyak data dan penelitian yang merekomendasikan keempat golongan obat ini sebagai pilihan terapi angina Prinzmetal.<sup>2-3</sup>

### Penanganan Spasme Refrakter

Pendekatan mekanis dapat dipertimbangkan

terutama pada kasus vasospasme berat/oklusif yang resisten terhadap terapi farmakologis.<sup>1-3</sup> Intervensi koroner primer atau bedah pintas arteri koroner dapat dijadikan pilihan terapi terutama pada kasus lesi obstruktif yang jelas. Setelah prosedur, pasien tetap harus diberi terapi penghambat kanal kalsium dan nitrat untuk mencegah spasme di lokasi berbeda. Pada kasus angina Prinzmetal dengan aritmia ventrikel dapat dipertimbangkan pemasangan *implantable cardioverter defibrillator* (ICD).<sup>2</sup>

### PROGNOSIS

Angina Prinzmetal tanpa komorbiditas memiliki prognosis baik.<sup>1-2,12</sup> Studi di Jepang menunjukkan bahwa angina Prinzmetal memiliki angka harapan hidup dalam 5 sampai 10 tahun mencapai >90%.<sup>12</sup> Meskipun demikian, angina Prinzmetal yang tidak tertangani dengan baik dapat meningkatkan

risiko *major adverse cardiac events* (MACE) seperti infark miokardium, aritmia, henti jantung, hingga kematian. *Japanese Coronary Spasm Association* (JCSA) merumuskan skor risiko JCSA untuk memprediksi kejadian MACE pada pasien vasospasme koroner (**Tabel 3**).

### SIMPULAN

Angina Prinzmetal merupakan sindrom klinis dengan ciri nyeri dada tipikal saat istirahat, perubahan gambaran EKG sementara, dan ditemukannya spasme arteri koroner. Diagnosis berdasarkan kriteria COVADIS dan pemeriksaan penunjang. Tatalaksana dapat secara non-farmakologis, farmakologis, ataupun mekanis. Dengan diagnosis dan tatalaksana yang tepat, prognosis jangka panjang lebih baik.

### DAFTAR PUSTAKA

- Braunwald E, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1172-3.
- Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112(1):44-55.
- Ziccardi MR, Hatcher JD. Prinzmetal angina. In: StatPearls [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430776/>
- JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J*. 2014; 78:2779-801.
- Kabo P. Bagaimana menggunakan obat-obat kardiovaskular secara rasional. 1<sup>st</sup> ed. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2010. p. 137-8.
- Cho SW, Park TK, Gwag HB, Lim AY, Oh MS, Lee DH, et al. Clinical outcomes of vasospastic angina patients presenting with acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2016;5(11):e004336.
- Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017;38:2565-8.
- Beltrame JF. Variant angina. *E-Journal of Cardiology Practice* [Internet]. 2013 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-11/Variant-Angina>
- Goldberger AL, Goldberger ZD, Shvilkin A. Goldberger's clinical electrocardiography: A simplified approach. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 87-8.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
- Yasue H, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Nakagawa H, Nakayama M, et al. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1742-8.
- Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Miyata S, Tsunoda R, Ogata Y, et al. Prognostic stratification of patients with vasospastic angina: A comprehensive clinical risk score developed by the Japanese Coronary Spasm Association. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(13):1144-53.