



## Kombinasi *Ivabradine*/Metoprolol untuk Angina Pektoris Stabil

Peningkatan denyut jantung dapat mengganggu keseimbangan oksigen otot jantung karena secara simultan meningkatkan kebutuhan oksigen otot jantung dan membatasi perfusi otot jantung, yang disebabkan pemendekan waktu perfusi diastolik. Kedua mekanisme tersebut dapat mencetuskan atau memperburuk kondisi iskemia miokard serta mencetuskan gejala angina (nyeri dada) dan mengurangi kapasitas berolahraga. Oleh karena itu, dalam *guideline* secara tegas dianjurkan untuk menurunkan denyut jantung sebagai strategi penting untuk mencegah ketidakseimbangan oksigen dan memperbaiki gejala angina pada pasien-pasien angina pektoris (AP) stabil.

Untuk mengendalikan denyut jantung dan mengurangi gejala, *beta blockers* merupakan strategi lini-pertama yang paling direkomendasikan. Namun, pada praktik klinis, penggunaannya dapat terbatas karena aksi kerja yang luas dan beberapa efek samping. Selain itu, data menunjukkan banyak pasien tetap mengalami gejala setelah terapi *beta blocker*, menunjukkan perlunya kombinasi dengan agen penurun denyut jantung lainnya. Kontras dengan *beta blocker*, *ivabradine*, sebuah penghambat arus kanal pacu jantung (I<sub>1</sub>) secara selektif memiliki sasaran denyut jantung tanpa menurunkan kontraktilitas otot jantung atau relaksasi.

Pada beberapa studi terkini, telah terungkap lebih jauh mengenai mekanisme anti-iskemik dan anti-angina dari *ivabradine*. Pada pasien penyakit jantung koroner (PJK) stabil, *ivabradine* berhubungan dengan peningkatan

waktu perfusi diastolik otot jantung, perbaikan cadangan aliran koroner, fungsi endotel, dan aliran kolateral koroner. Efikasi anti-iskemik dan anti-angina *ivabradine* telah terbukti dalam beberapa uji klinis acak yang mendukung rekomendasi penggunaannya pada *guideline* terapi pasien AP stabil, baik sebagai terapi tunggal, jika *beta blocker* dikontraindikasikan, maupun kombinasi dengan *beta blocker* jika gejala-gejala menetap setelah mendapat terapi *beta blocker*.

Sebuah uji klinis kombinasi *beta blocker* dengan *ivabradine* telah menghasilkan penurunan denyut jantung lebih lanjut, menghasilkan pengurangan iskemia otot jantung dan gejala-gejala angina seturut dengan meningkatnya kapasitas olahraga. Hasil serupa diamati pada tiga studi observasional skala besar pasien-pasien AP stabil pada praktik rutin sehari-hari. Secara khusus, studi ADDITIONS (*practical daily efficacy and safety of ivabradine in combination with beta blockers*) menyatakan bahwa menambahkan *ivabradine* ke terapi sebelumnya yang tersering (*beta blocker* metoprolol), memberikan manfaat pada populasi *real-life* pasien PJK stabil. Pada studi kohort prospektif, multisenter, dan observasional ini dipelajari efektivitas dan tolerabilitas formulasi *fixed-dose combination* (FDC) pertama dari agen penurun denyut jantung selektif *ivabradine* dan *beta blocker* metoprolol pada pasien AP stabil di praktik klinis.

Pasien AP stabil rawat jalan menerima FDC *ivabradine* dan metoprolol dua kali sehari selama 4 bulan, sebagai tambahan dari terapi

kardiovaskular standar lainnya. Denyut jantung istirahat, jumlah serangan angina, konsumsi nitrat kerja-pendek, keparahan gejala, dan tolerabilitas dicatat. Sebanyak 747 pasien AP stabil dengan usia rata-rata 66,4 tahun, 62% pria, 50% dan 31% dengan riwayat PCI dan infark miokard, diikutsertakan dalam studi. Selain kombinasi *ivabradine* dan metoprolol, obat-obat standar yang paling banyak digunakan bersamaan saat *baseline* adalah aspirin (68%), statin (71%), ACEI/ARB (76%), diuretik (35%), dan antagonis kalsium (15%). Penyakit penyerta yang terbanyak diderita adalah hipertensi (86%), hiperlipidemia (65%), dan diabetes (35%).

Setelah 4 bulan, penggantian terapi dengan FDC berkaitan dengan penurunan signifikan denyut jantung rata-rata sebanyak 10 denyut per menit. Proporsi pasien dengan  $\geq 1$  serangan angina/minggu turun dari 38% menjadi 7%. Pasien dengan CCS kelas I meningkat (dari 25% menjadi 63%), sedangkan CCS kelas III menurun (19% menjadi 5%). Kepatuhan minum obat juga meningkat signifikan ( $p < 0,001$ ). Efek samping ringan tercatat pada 5,4% pasien.

Pada pasien-pasien AP stabil *real-life*, terapi FDC *ivabradine* dan metoprolol berkaitan dengan penurunan denyut jantung dan gejala-gejala angina, selain peningkatan kapasitas olahraga (skor CCS). Pengaruh-pengaruh tersebut diduga terutama diperantarai peningkatan kepatuhan meminum obat formulasi FDC tersebut. (JCH)

### REFERENSI:

1. Divchev D, Stöckl G. Treatment of stable angina with a new fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol: Effectiveness and tolerability in routine clinical practice. *Cardiol Ther.* 2017;6(2):239-49.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budai A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949–3003.
3. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126:354–471.