

REVIEW ARTIKEL: EFIKASI, KEAMANAN, DAN DURASI PENGGUNAAN ANTIPLATELET GOLONGAN P2Y₁₂ INHIBITOR PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT

Yustiana^{2*}, Suharjono¹, Surya Dwiyatna², Wanudya Atmajani²

¹Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*E-mail: yustiana17@gmail.com

Abstrak

Sindroma koroner akut (SKA), termasuk *unstable angina* (UA) dan infark miokard (IM) merupakan manifestasi penyakit jantung koroner. Penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian terbesar pada kasus kardiovaskular sehingga diperlukan penanganan dan terapi yang adekuat. Terapi antiplatelet merupakan terapi utama dalam manajemen penanganan sindroma koroner akut. *Dual antiplatelet therapy* (DAPT) adalah standar terapi da SKA. Antiplatelet golongan P2Y₁₂ inhibitor merupakan salah satu komponen penting dalam DAPT. Adanya risiko perdarahan dan kejadian iskemia yang dapat terjadi selama terapi dengan P2Y₁₂ inhibitor membuat pemilihan P2Y₁₂ inhibitor menjadi suatu yang krusial. Pemilihan jenis obat dan durasi antiplatelet P2Y₁₂ inhibitor tidak hanya mempertimbangkan efikasi, seperti MACE, tetapi juga perlu mempertimbangkan keamanan pasien, seperti kejadian, *major bleeding*, dan kejadian iskemia. Review artikel ini akan membahas terkait efikasi, keamanan, serta durasi dari penggunaan P2Y₁₂ inhibitor pada pasien SKA berdasarkan bukti-bukti klinis.

Kata kunci: Sindrom koroner akut; Antiplatelet; P2Y₁₂ inhibitor

Abstract

Acute coronary syndrome (ACS), including *unstable angina* (UA) and myocardial infarction (IM), are manifestations of ischemic heart disease. Ischemic heart disease is the most significant cause of death in cardiovascular cases, so adequate treatment and therapy are needed. Antiplatelet therapy is the primary therapy in the management of acute coronary syndrome. Dual antiplatelet therapy (DAPT) is the standard therapy for ACS. P2Y₁₂ inhibitors are one of the essential components of DAPT. The risk of bleeding and ischemia events that can occur during therapy with P2Y₁₂ inhibitors makes the selection of P2Y₁₂ inhibitors crucial. The choice of drug type and duration of antiplatelet P2Y₁₂ inhibitors should consider efficacy, such as MACE, and patient safety, such as incidence, major bleeding, and ischemia events. Based on clinical evidence, this review article will discuss the efficacy, safety, and duration of P2Y₁₂ inhibitor use in patients with ACS

Keywords: *Acute coronary syndrome; Antiplatelet; P2Y₁₂ inhibitor*

PENDAHULUAN

Sindroma koroner akut (SKA) termasuk *unstable angina* (UA) dan *myocardial infarction* (MI) merupakan manifestasi penyakit jantung koroner. SKA adalah istilah yang mencakup semua sindroma klinik yang diakibatkan oleh ketidakseimbangan antara kebutuhan dan suplai oksigen pada otot jantung (Collet *et al.*, 2021).

Penyakit jantung koroner adalah penyebab kematian terbesar pada di antara penyakit kardiovaskular sehingga perlu adanya prioritas dalam penanganan penyakit ini (Roth *et al.*, 2020). Data dari *Global*

Burden of Disease (GBD) mencatat bahwa sekitar 49,2% penyebab kematian kardiovaskular adalah penyakit jantung koroner. Pada tahun 2019 terdapat 197 juta penduduk dunia didiagnosis penyakit jantung koroner yang mana sekitar 5% diantaranya berakhir dengan kematian (Roth *et al.*, 2020).

Penyakit jantung koroner tidak hanya menyebabkan beban pada kematian dan komplikasi tetapi juga menyebabkan beban pada segi ekonomi. Dari berbagai akibat yang ditimbulkan tersebut maka tujuan pengobatan pada pasien SKA adalah untuk mencegah terjadinya *major adverse cardiovascular event* (MACE) yang meliputi total kematian,



kematian kardiovaskular, rehospitalisasi, *reinfarction*, dan prosedur revaskularisasi berulang (Collet *et al.*, 2021).

Berdasarkan *guideline* dari *European Society of Cardiology* (ESC), terapi antiplatelet merupakan terapi utama dalam manajemen penanganan SKA. Pemberian antiplatelet bertujuan sebagai terapi jangka panjang untuk mencegah terjadinya kejadian iskemia yang dapat muncul setelah fase akut. Pengobatan antiplatelet bersifat kompleks karena tidak hanya mempertimbangkan manfaat terapi tetapi juga perlu mempertimbangkan masalah perdarahan yang terjadi akibat penggunaan antiplatelet (Byrne *et al.*, 2023).

Salah satu golongan antiplatelet yang banyak digunakan pada terapi pasien SKA adalah golongan P2Y₁₂ *inhibitor*. Bersama dengan aspirin, P2Y₁₂ *inhibitor* menjadi terapi utama untuk SKA, yang disebut dengan *dual-antiplatelet therapy* (DAPT). Reseptor trombosit P2Y₁₂ memiliki peran penting dalam pembentukan trombus pada SKA. P2Y₁₂ *inhibitor* bekerja dengan memblokir aktivasi trombosit yang distimulasi ADP, sehingga menghambat pembentukan bekuan darah. Terdapat tiga obat P2Y₁₂ *inhibitor* yang digunakan untuk terapi SKA. Pemilihan terapi serta durasi terapi P2Y₁₂ *inhibitor* didasarkan pada pertimbangan risiko dan manfaat untuk pasien, termasuk mempertimbangkan kejadian iskemia dan *major bleeding* yang kemungkinan terjadi pada pasien. Pada *review* artikel ini akan dibahas lebih lanjut mengenai efikasi, keamanan, dan durasi penggunaan antiplatelet golongan P2Y₁₂ *inhibitor* pada pasien SKA.

Sindrom Koroner Akut

SKA adalah istilah yang mencakup semua sindroma klinik yang diakibatkan oleh ketidakseimbangan antara kebutuhan dan suplai oksigen pada otot jantung. Berbeda dengan angina stabil, SKA disebabkan oleh penurunan aliran darah miokardia sekunder sehingga membentuk trombus arteri koroner baik oklusif maupun parsial oklusif

(Shahjehan and Bhutta, 2022). Gejala utama pada pasien yang dicurigai mengalami SKA adalah *chest discomfort* yang digambarkan sebagai rasa nyeri, tertekan, sesak, dan rasa terbakar. Gejala lain yang mungkin timbul akibat SKA meliputi dispnea, nyeri epigastrik, dan nyeri pada lengan kiri (Collet *et al.*, 2021).

Beberapa SKA merupakan manifestasi akut berupa pecahnya plak aterosklerotik koroner akibat perubahan komposisi plak dan penipisan lapisan fibrosa yang menutupi plak. Peristiwa ini akan diikuti dengan agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi sehingga terbentuk trombus kaya akan trombosit (trombus putih). Trombus ini akan menyumbat arteri koroner, seluruhnya atau sebagian, atau berubah menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner terjauh. Peristiwa ini juga disertai pelepasan zat fase aktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memperparah gangguan aliran darah pada pembuluh koroner jantung. Berkurangnya aliran darah koroner menyebabkan iskemia miokardium. Suplai oksigen yang terhenti sekitar 20 menit dapat menyebabkan nekrosis miokardium (*myocardium infarction*) (Juzar *et al.*, 2018).

Adapun faktor risiko yang menyebabkan SKA yakni faktor yang tidak bisa dimodifikasi seperti keturunan (ras), usia, dan jenis kelamin. Sementara itu, faktor risiko yang bisa dimodifikasi antara lain merokok, obesitas, hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus, dan aktivitas fisik. Beberapa upaya yang dapat dilakukan untuk menurunkan faktor risiko yang bisa dimodifikasi antara lain dengan melakukan manajemen lipid, tekanan darah, pencegahan diabetes melitus, manajemen berat badan, vaksinasi influenza, tidak merokok dan mengonsumsi alkohol, serta melakukan olahraga secara teratur. Selain itu, terapi farmakologis yang dapat diberikan antara lain pemberian antiiskemia (*beta-blocker*, nitrat, *calcium channel blocker*), antitrombotik (antiplatelet dan antikoagulan), golongan *renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitor*, dan statin (Chisholm-Burns *et al.*, 2016).

Mekanisme Aksi P2Y₁₂ Inhibitor

Perbedaan mekanisme aksi antiplatelet oral golongan P2Y₁₂ inhibitor pada masing-

masing obat, disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Mekanisme Aksi Antiplatelet Golongan P2Y₁₂ Inhibitor

Clopidogrel	Ticagrelor	Prasugrel
Clopidogrel harus dimetabolisme oleh enzim CYP450 untuk menghasilkan metabolit aktif yang menghambat agregasi trombosit. Metabolit aktif turunan tiol dari clopidogrel bekerja dengan cara bersaing dengan platelet larut agonis adenosin 5-difosfat (ADP) pada reseptor trombosit P2Y ₁₂ . P2Y ₁₂ inhibitor akan menyebabkan penghambatan kompleks integrin glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) pada permukaan trombosit, yang disebut proses pensinyalan integrin "luar-dalam". (Zang et al, 2022)	Prasugrel adalah tienopiridin, generasi ketiga yang merupakan antagonis irreversible dari reseptor ADP P2Y ₁₂ . Tienopirin bekerja menghambat aktivasi trombosit dan agregasi yang diinduksi oleh ADP. Dampak antiplatelet prasugrel berlangsung selama masa hidup trombosit atau bersifat irreversible (Sampat and Wadhwa, 2023)	Ticagrelor merupakan obat kelas siklopentiltriazolopiridin. Ticagrelor bekerja secara langsung dan melalui metabolit aktifnya (<i>Ticagrelor Active Metabolite/TAM</i>) berikatan secara reversibel dengan reseptor P2Y ₁₂ dan mencegah aktivasi dan agregasi trombosit yang dimediasi oleh adenosin difosfat (ADP). Tempat aksi pada reseptor P2Y ₁₂ berbeda dengan ADP, sehingga ticagrelor tidak mencegah ADP berikatan dengan reseptor. (Krakowiak et al, 2020)

Efikasi dan Keamanan Antiplatelet Golongan P2Y₁₂ Inhibitor**Clopidogrel**

Sebelum ditemukan obat golongan P2Y₁₂ inhibitor, aspirin merupakan terapi standar utama pemberian antiplatelet pada pasien pasca-SKA. Namun, penelitian terbaru menyatakan bahwa clopidogrel monoterapi lebih unggul efektivitasnya dibandingkan dengan penggunaan aspirin monoterapi pada pasien pasca-SKA. Studi *Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of CAD-extended antiplatelet monotherapy* (HOST-HEXAM) meneliti perbandingan penggunaan aspirin dan clopidogrel monoterapi terhadap 5.530 pasien jantung koroner di Korea Selatan. Studi ini menyimpulkan bahwa pada pasien pasca-percutaneous coronary intervention (PCI) yang telah menggunakan terapi dual antiplatelet (DAPT), penggunaan clopidogrel monoterapi lebih unggul dibandingkan dengan aspirin monoterapi. Clopidogrel memberikan efek preventif untuk kejadian kematian, infark berulang, rawat inap kembali, dan stroke lebih baik serta efek samping perdarahan yang lebih minimal dibandingkan aspirin (Koo et al., 2021).

Selanjutnya, terdapat studi *short and optimal duration of dual antiplatelet therapy-2* (STOPDAPT-2) yang membandingkan penggunaan DAPT selama 1-2 bulan dilanjutkan dengan pemberian clopidogrel monoterapi sampai periode satu tahun dan penggunaan DAPT (aspirin dan clopidogrel) sesuai standar terapi selama 12 bulan. Pasien dalam penelitian ini adalah pasien SKA yang sudah menjalani prosedur PCI. Kelompok DAPT 1-2 bulan tidak menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan pada kelompok DAPT 12 bulan, yang mana setelah satu tahun pengamatan kejadian *outcome primer* (*all-caused mortality* atau onset baru *myocardial infarction*) lebih banyak terjadi pada kelompok 1-2 bulan DAPT (3,2% Vs. 2,8%; P=0,06). Kejadian perdarahan juga lebih banyak terjadi pada kelompok DAPT 1-2 bulan dibandingkan dengan kelompok DAPT 12 bulan (0,54% vs 1,17%) (Watanabe et al., 2022).

Prasugrel

Studi *Registry of New Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction* (RENAMI) and *Bleeding complications in a Multicenter Registry of*



Patients Discharged with Diagnosis of Acute Coronary Syndrome (BleeMACS) atau studi RENAMI and BleeMACS merupakan studi *cohort* retrospektif yang membandingkan penggunaan clopidogrel, prasugrel, dan ticagrelor pada pasien SKA yang telah menjalani PCI. Prasugrel secara signifikan dapat menurunkan kejadian *Net Adverse Clinical Events* (NACE) (clopidogrel 8,7%, prasugrel 4,6% dan ticagrelor 5,3%, $p < 0.0001$) dan MACE (clopidogrel 6,2%; prasugrel 2,5%; dan ticagrelor 2,4%, $p < 0.0001$). Setelah satu tahun pengamatan, prasugrel juga dapat menurunkan kejadian NACE (4,2% vs. 7,6%, $p = 0,002$) dan MACE (2,6% vs. 5,2%, $p = 0,007$). Efikasi prasugrel dalam menurunkan angka NACE dan MACE lebih baik dibandingkan clopidogrel. Apabila dibandingkan dengan ticagrelor, efikasi prasugrel sebanding dengan ticagrelor baik pada penurunan angka MACE maupun NACE (2,8% vs. 2,4%, $p = 0,56$), tetapi ticagrelor lebih berisiko menimbulkan efek samping perdarahan dibandingkan dengan prasugrel (3,8% vs. 1,7%, $p = 0,04$) (Peyracchia *et al.*, 2020).

Ticagrelor

Suatu studi *randomized controlled trial* oleh Schunkert, *et al.* (2019) dengan sampel pasien SKA pasca tindakan *coronary artery bypass grafting* (CABG) dari tiga negara yang bertajuk studi *ticagrelor in CABG* (TiCAB) membandingkan penggunaan ticagrelor dan aspirin. Efikasi ticagrelor dan aspirin tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,28$) dalam menurunkan angka kematian kardiovaskular, *myocardial infarction*, stroke dan revaskularisasi berulang. Ditinjau dari efek samping perdarahan, ticagrelor dan aspirin tidak mempunyai efek samping perdarahan yang berbeda secara signifikan. (ticagrelor 3,7% vs. aspirin 3,2%, *hazard ratio* 1,17; CI 0,71– 1,92; $P = 0,53$).

Perbandingan antara penggunaan aspirin dan ticagrelor diteliti pada studi GLOBAL READER dengan sampel 15.991 pasien SKA.

Studi ini membandingkan antara kelompok kontrol, yaitu pasien yang menggunakan DAPT standar (DAPT selama 12 bulan dilanjutkan dengan aspirin 1x100 mg selama 12 bulan) dengan kelompok intervensi yaitu, pasien yang menggunakan DAPT standar selama satu tahun dan dilanjutkan dengan penggunaan ticagrelor 2x90 mg selama 23 bulan. Efikasi pada kelompok kontrol lebih baik daripada kelompok intervensi 0,87 [95% CI 0.75–1.01]; $p = 0.073$, tetapi untuk efek samping perdarahan hasil di antara kedua kelompok tidak berbeda secara signifikan (Vranckx *et al.*, 2018). Studi terkait penggunaan ticagrelor juga diteliti oleh Lam *et al* di Hongkong. Studi *cohort* ini mengamati efikasi penggunaan DAPT antar kelompok aspirin dan clopidogrel, aspirin dan prasugrel, serta aspirin dan ticagrelor. Pada penelitian tersebut, dilaporkan bahwa kombinasi DAPT aspirin dan prasugrel/ticagrelor pada pengamatan 1-5 tahun dapat menurunkan kejadian MACE sebesar 40%, dan efek samping perdarahan yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok clopidogrel HR 0.46, 95% CI 0.21–1.00, $p = 0,051$) (Lam, Yan and Lee, 2021). Selanjutnya, perbandingan studi klinis antiplatelet golongan P2Y₁₂ *Inhibitor* akan dijelaskan pada Tabel 2.

Keamanan Penggunaan P2y₁₂ *Inhibitor* pada Populasi Khusus

Lansia

Clopidogrel merupakan P2Y₁₂ *inhibitor* yang paling banyak digunakan pada pasien usia lanjut. Clopidogrel mempunyai onset aksi tertunda dan variabilitas respon yang besar sehingga clopidogrel dikaitkan dengan tingkat reaktivitas trombosit yang tinggi selama pengobatan, khususnya pada pasien lansia (De Rosa *et al.*, 2019). Ticagrelor juga relatif aman digunakan pada kelompok lansia. Ticagrelor merupakan P2Y₁₂ *inhibitor* yang reversibel dan berdasarkan studi oleh De Rosa *et al* telah

terbukti mengurangi mortalitas kardiovaskular serta kematian kardiovaskular, *myocardial infarction* atau stroke pada semua pasien, termasuk subkelompok lansia (usia ≥ 75 tahun). Namun penggunaan ticagrelor pada usia lanjut perlu dipertimbangkan karena ticagrelor memiliki risiko terjadinya frekuensi *major bleeding* yang lebih tinggi dibandingkan clopidogrel (Husted *et al.*, 2012; De Rosa *et al.*, 2019).

Obat golongan P2Y12 *Inhibitor* selanjutnya adalah prasugrel. Menurut *Food and Drugs Association* (FDA), prasugrel memiliki indikasi yang sangat terbatas pada pasien usia lanjut yang berisiko tinggi. Suatu

studi Eropa tidak merekomendasikan pemberian dosis standar prasugrel (10 mg sehari) pada pasien usia lanjut. Hal ini karena prasugrel tidak menunjukkan manfaat klinis pada pasien berusia 75 tahun atau lebih dibandingkan dengan clopidogrel, serta adanya peningkatan yang signifikan pada kejadian perdarahan (De Rosa *et al.*, 2019; Capranzano and Angiolillo, 2020).

Penyakit Ginjal Kronis

Clopidogrel merupakan pilihan yang lebih baik bagi pasien SKA yang menjalani dialisis. Risiko terjadinya MACE pada pemakaian clopidogrel lebih minimal

Tabel 2. Perbandingan Studi Klinis Antiplatelet Golongan P2Y12 *Inhibitor*

Studi dan Desain Penelitian	Pasien	Kelompok penelitian	Efikasi	Keamanan	Hasil
STOPDAPT-2 RCT, <i>open label</i> , multicenter (Hirotoshi <i>et al.</i> , 2022)	Pasien SKA yang menjalani PCI	Intervensi: DAPT selama 1-2 bulan, monoterapi clopidogrel 10 bulan (n=2078) Kontrol: DAPT standar (aspirin dan clopidogrel) 12 bulan	Kematian kardiovaskular, infark miokard, trombotik, stroke	Perdarahan	Efikasi (p=0,06) (Intervensi: kontrol) (3,2%:2,8%) Keamanan (Intervensi: kontrol) (0,5%:1,2%)
HOST-HEXAM RCT, <i>prospective</i> , multicenter (Koo <i>et al.</i> , 2021)	Pasien SKA yang menjalani PCI, mendapatkan terapi DAPT	Clopidogrel 1x75mg (n=2.710) Aspirin 1x100 mg (n=2.728) Pengamatan selama 12-24 bulan	Kematian kardiovaskular, infark miokard, stroke, rawat inap kembali	Perdarahan	Efikasi (p=0,0035) (Clopidogrel:aspirin) (5,7%:7,7%) Keamanan (p=0,036) (Clopidogrel:aspirin) (2,3%:3,3%)
GLOBAL LEADER <i>open trial</i> , <i>randomised</i> (Vranckx <i>et al.</i> , 2018)	Pasien SKA yang menjalani PCI	Intervensi (n=7.980): DAPT (Ticagrelor dan aspirin) 1 bulan, lanjut ticagrelor monoterapi 23 bulan Kontrol: DAPT standar 12 bulan, monoterapi aspirin selama 12 bulan	Kematian, onset baru infark miokard	Perdarahan	Efektivitas (p=0,073) Intervensi: 3,81% Kontrol: 4,37% Keamanan (0,77) Intervensi: 2,04% Kontrol: 2,12%



TiCAB RCT, <i>double blind</i> (Schunkert <i>et al.</i> , 2019)	Pasien SKA yang menjalani PCI	Ticagrelor 2x90 mg (n=931) Aspirin 1x100 mg (n=928) Pengamatan selama 12 bulan	Kematian kardiovaskular, infark miokard, stroke, revaskularisasi berulang	Perdarahan	Efikasi (p=0,14) Ticagrelor 2,4% Aspirin 2,5% Keamanan (p=0,53) Ticagrelor 3,7% Aspirin 3,2%
RENAMI and BleeMACS Multicenter, kohort retrospektif (Peyracchia <i>et al.</i> , 2020)	Pasien SKA yang menjalani PCI	Clopidogrel (n=14.105) Prasugrel (n=2.364) ticagrelor (n=3.356)	MACE: kematian kardiovaskular dan infark miokard	Perdarahan	Efikasi (p<0,0001) (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) (6,2%; 2,5%; 2,4%) Keamanan (p=0,04) (clopidogrel:ticagrelor) (3.8% vs. 1.7%)
Studi Cohort prospektif (Lam <i>et al.</i> , 2021)	Pasien SKA dengan DAPT	Aspirin + Clopidogrel= 944 Prasugrel/Ticagrelor = 944	MACE	Perdarahan	Efikasi (p=0,015) Clopidogrel: 14,5% Prasugrel/Ticagrelor 4,6% Keamanan (p=0,51) Clopidogrel 6,8% Prasugrel/Ticagrelor 4,5%

Keterangan:

SKA: Sindrom Koroner Akut, MACE: *Major Adverse Cardiovascular Events*, PCI: *Percutaneous Coronary Intervention*

dengan ticagrelor (Park *et al.*, 2021; Chenna *et al.*, 2023). Selama penggunaan clopidogrel terjadi peningkatan reaktivitas trombosit pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (PGK) dibandingkan pasien non-PGK. Hal tersebut didukung oleh sebuah analisis subkelompok dari uji klinis yang menunjukkan berkurangnya kemanjuran clopidogrel dibandingkan dengan plasebo pada pasien PGK (De Rosa *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2019).

Diabetes Mellitus

Status efikasi dan keamanan penggunaan clopidogrel, ticagrelor, dan prasugrel tidak berbeda pada pasien diabetes mellitus dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes (Choi *et al.*, 2022). Studi *harmonizing optimal strategy for treatment of coronary artery diseases-comparison of reduction of prasugrel dose or polymer technology in ACS patients* (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS) melaporkan bahwa pasien dengan diabetes dan SKA lebih disarankan melakukan

de-eskalasi dosis pada penggunaan prasugrel. Hal ini berkaitan dengan kejadian perdarahan yang lebih banyak terjadi pada pasien dengan prasugrel 10 mg per hari. Dosis 5 mg per hari pada prasugrel dibandingkan dengan dosis konvensional tidak meningkatkan risiko iskemia (p=0,927) tetapi dapat menurunkan risiko perdarahan (p=0,012) (Lee *et al.*, 2023).

Waktu dan Durasi Penggunaan Antiplatelet Pada Pasien SKA

Menurut *guideline* ESC tentang manajemen pengobatan SKA, DAPT yang terdiri dari P2Y₁₂ *inhibitor* dan aspirin direkomendasikan untuk diberikan pada pasien SKA minimal 12 bulan setelah kejadian SKA, kecuali pasien yang memerlukan pembedahan segera, pasien yang diindikasikan antikoagulan oral, dan pasien yang risiko perdarahannya terlalu tinggi karena alasan lain (Byrne *et al.*, 2023). Sudah banyak bukti klinis yang menunjukkan bahwa

pasien SKA yang berisiko rendah mengalami perdarahan dan telah mendapatkan DAPT tanpa adanya masalah klinis, harus melanjutkan pengobatan DAPT selama minimal 12 bulan dengan adanya pemantauan risiko perdarahan secara berkala (Pareek and Bhatt, 2018).

Suatu studi bertajuk *smart angioplasty research team-safety of 6-month duration of dual antiplatelet therapy* (SMART-DATE) membandingkan durasi antiplatelet 6 bulan vs 12 bulan pada pasien pasca-PCI dengan SKA dengan *primary endpoint* berupa *all-cause death*, MI, atau stroke dalam 18 bulan. Penelitian tersebut melaporkan bahwa *all-cause mortality* tidak berbeda signifikan antara pasien dengan DAPT 6 bulan dan pasien dengan DAPT 12 bulan, dan risiko perdarahan tidak berkurang secara signifikan pada kelompok DAPT enam bulan dibandingkan dengan kelompok DAPT 12 bulan atau lebih. Namun, pasien kelompok DAPT 6 bulan mengalami insiden MI yang jauh lebih besar dibandingkan kelompok 12 bulan atau lebih. *Composite endpoint* dari *all-cause mortality*, infark miokard, atau stroke terjadi lebih sering pada kelompok pasien dengan DAPT 6 bulan dibandingkan kelompok pasien DAPT 12 bulan (Hahn *et al.*, 2018).

Sementara itu, beberapa tinjauan sistematis dan metanalisis melaporkan bahwa pemberian *short-term* DAPT (3-6 bulan) pada pasien SKA memberikan risiko perdarahan yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan pemberian DAPT >6 bulan, 12 bulan, >12 bulan. Ditinjau dari kejadian MI, suatu *network meta-analysis* oleh Palmerini juga menunjukkan bahwa pemberian DAPT tiga bulan memiliki risiko terjadinya MI lebih tinggi dibandingkan DAPT 12 bulan. Dua meta-analisis lain menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan kejadian MI yang signifikan antara *short-term* DAPT dan *long-term* DAPT (Palmerini *et al.*, 2017; Misumida *et al.*, 2018; Kuno *et al.*, 2021).

Strategi lain yang dapat digunakan untuk

memperbaiki prognosis pasien SKA adalah dengan strategi memperpanjang durasi penggunaan DAPT lebih dari 1 tahun. Studi STOPDAPT-2, menunjukkan bahwa monoterapi clopidogrel setelah 1-2 penggunaan DAPT pada pasien dengan risiko iskemia lebih besar terbukti secara klinis sebanding dengan penggunaan DAPT selama 12 bulan. Meskipun begitu, walaupun terjadi penurunan kejadian perdarahan, clopidogrel monoterapi dikaitkan dengan peningkatan kejadian kardiovaskular (Watanabe *et al.*, 2022). Sebuah meta-analisis yang menganalisis DAPT pada pasien dengan SKA dari hasil studi oleh Palmerini *et al* melaporkan bahwa DAPT setelah 1 tahun mengurangi MACE, termasuk stroke (iskemia) dan, kematian kardiovaskular (Udell *et al.*, 2016). Meta-analisis lain yang membandingkan DAPT ≤ 1 - versus >1 tahun setelah pemasangan DES dengan *primary efficacy end point* adalah infark miokard, sedangkan *primary safety endpoint* adalah *major bleeding* mengungkapkan bahwa penggunaan DAPT selama <1 tahun dikaitkan dengan tingkat infark miokard yang lebih tinggi dibandingkan dengan DAPT >1 tahun sedangkan penggunaan DAPT jangka pendek dihubungkan dengan tingkat *major bleeding* yang lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan long-term DAPT. *Short-term* DAPT dikaitkan dengan penurunan noncardiac death rates jika dibandingkan dengan long-term DAPT (Palmerini *et al.*, 2019).

Guideline ESC tentang manajemen terapi pasien SKA merekomendasikan pasien SKA yang sudah tanpa gejala setelah 3-6 bulan penggunaan DAPT dan tidak memiliki risiko iskemia tinggi, terapi antiplatelet tunggal (sebaiknya dengan penghambat reseptor P2Y₁₂) dapat dipertimbangkan. Sementara itu pasien dengan risiko perdarahan tinggi, monoterapi aspirin atau penghambat reseptor P2Y₁₂ setelah satu bulan pemberian DAPT dapat dipertimbangkan. *Long term* DAPT dapat dipertimbangkan sebagai pencegahan



sekunder jangka panjang pada pasien dengan risiko iskemia moderat-tinggi tanpa adanya *high bleeding risk*. Monoterapi *inhibitor* P2Y₁₂ dapat digunakan sebagai alternatif monoterapi aspirin untuk terapi jangka panjang

Dari uraian di atas, DAPT standar 12 bulan tidak dapat diterapkan secara sistematis pada semua pasien SKA perlu adanya strategi pemberian antiplatelet harus dilakukan untuk mengurangi risiko perdarahan. Pemilihan P2Y₁₂, durasi DAPT, pemilihan antiplatelet tunggal untuk harus dipertimbangkan berdasarkan risiko perdarahan pasien. Akibatnya, memberikan *long term*-DAPT atau *short-term* DAPT kepada pasien harus berdasarkan beberapa pertimbangan yang dibuat secara individual dengan melihat adanya risiko iskemia dan perdarahan pasien.

KESIMPULAN

Pemilihan jenis obat dan durasi antiplatelet tidak hanya mempertimbangkan efikasi tetapi juga perlu mempertimbangkan keamanan pasien. Pertimbangan ini dibuat secara individual terutama pada pasien dengan populasi khusus seperti lansia, pasien dengan penyakit ginjal kronis, dan diabetes melitus. Antiplatelet golongan P2Y₁₂ *inhibitor* baik clopidogrel, prasugrel dan ticagrelor efektif dan relatif aman digunakan pada pasien SKA.

DAFTAR RUJUKAN

- Byrne, R.A. *et al.* (2023) '2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes', *European Heart Journal* Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>.
- Capranzano, P. and Angiolillo, D.J. (2020) 'Ticagrelor or Clopidogrel in Elderly Patients With Myocardial Infarction: When the Choice Makes the Difference', *Circulation*, 142(18), pp. 1709–1712. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050845>.
- Chenna, V.S.H. *et al.* (2023) 'Ticagrelor Versus

Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome and on Dialysis: A Meta-Analysis', *Cureus*, 15(6). Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.40211>.

Chisholm-Burns, M.A. *et al.* (2016) *Pharmacotherapy Principles & Practice*. 4th edn. New York: McGraw-Hill Education.

Choi, Y. *et al.* (2022) 'Ticagrelor Versus Clopidogrel in East Asian Patients With Acute Coronary Syndrome and Diabetes Mellitus', *JACC: Asia*, 2(6), pp. 666–674. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2022.07.005>.

Collet, J.P. *et al.* (2021) '2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation', *European Heart Journal*. Oxford University Press, pp. 1289–1367. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.

De Rosa, R. *et al.* (2019) 'Antiplatelet therapy in very elderly and comorbid patients with acute coronary syndromes', *Journal of Geriatric Cardiology*, 16(2), pp. 103–113. Available at: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.02.006>.

Hahn, J.Y. *et al.* (2018) '6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial', *The Lancet*, 391(10127), pp. 1274–1284. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30493-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30493-8).

Husted, S. *et al.* (2012) 'Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: A substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial', *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 5(5), pp. 680–688. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964395>.

Juzar, D.A. *et al.* (2018) 'Tata Laksana Sindrome Koroner Akut', *Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia*, 4.

Koo, B.K. *et al.* (2021) 'Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective,



- randomised, open-label, multicentre trial', *The Lancet*, 397(10293), pp. 2487–2496. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01063-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01063-1).
- Krakowiak, A. *et al.* (2020) 'Ticagrelor-Related Severe Dyspnoea: Mechanisms, Characteristic Features, Differential Diagnosis and Treatment', *Clinical Medicine Insights: Case Reports*, 13. Available at: <https://doi.org/10.1177/1179547620956634>.
- Kuno, T. *et al.* (2021) 'Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Coronary Syndrome: Insights From a Network Meta-Analysis of Randomized Trials', *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 28, pp. 50–56. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.07.039>.
- Lam, A.S.M., Yan, B.P.Y. and Lee, V.W.Y. (2021) 'Efficacy and safety comparing prasugrel/ticagrelor and clopidogrel in Hong Kong post-acute coronary syndrome patients—A 10-year cohort study', *Clinical Cardiology*, 44(8), pp. 1072–1079. Available at: <https://doi.org/10.1002/clc.23653>.
- Lee, K.-S. *et al.* (2023) 'Prasugrel dose de-escalation in diabetic patients with acute coronary syndrome receiving percutaneous coronary intervention: results from the HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS trial', *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 9(3), pp. 262–270.
- Misumida, N. *et al.* (2018) 'Efficacy and safety of short-term dual antiplatelet therapy (≤ 6 months) after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *Clinical Cardiology*. John Wiley and Sons Inc., pp. 1455–1462. Available at: <https://doi.org/10.1002/clc.23075>.
- Palmerini, T. *et al.* (2017) 'Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients', *European Heart Journal*, 38(14), pp. 1034–1043. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz110>.
- Palmerini, T. *et al.* (2019) 'Risk-benefit profile of longer-than-1-year dual-antiplatelet therapy duration after drug-eluting stent implantation in relation to clinical presentation a pairwise meta-analysis of 6 trials and 21 457 patients', *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 12(3). Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007541>.
- Pareek, M. and Bhatt, D.L. (2018) 'Dual antiplatelet therapy in patients with an acute coronary syndrome: Up to 12 months and beyond', *European Heart Journal, Supplement*, 20, pp. B21–B28. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sux042>.
- Park, S. *et al.* (2021) 'P2Y₁₂ antiplatelet choice for patients with chronic kidney disease and acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Personalized Medicine*, 11(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/jpm11030222>.
- Peyracchia, M. *et al.* (2020) 'Efficacy and Safety of Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in ACS Patients Treated with PCI: A Propensity Score Analysis of the RENAMI and BleeMACS Registries', *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 20(3), pp. 259–269. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00373-1>.
- Roth, G.A. *et al.* (2020) 'Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc., pp. 2982–3021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
- Sampat, P.J. and Wadhwa, R. (2023) 'Prasugrel', *NCBI-StatPearls*, pp. 1–7.
- Schunkert, H. *et al.* (2019) 'Randomized trial of ticagrelor vs. aspirin in patients after coronary artery bypass grafting: the TiCAB trial', *European Heart Journal*, 40(29), pp. 2441–2443. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz263>.
- Shahjehan, R. and Bhutta, B. (2022) *Coronary Artery Disease*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls.
- Udell, J.A. *et al.* (2016) 'Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: A collaborative meta-analysis of randomized trials', *European Heart Journal*, 37(4), pp. 390–399. Available at:



- <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv443>.
- Vranckx, P. *et al.* (2018) 'Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial', *The Lancet*, 392(10151), pp. 940–949. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0).
- Watanabe, Hirotohi *et al.* (2022) 'Comparison of Clopidogrel Monotherapy after 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy with 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial', *JAMA Cardiology*, 7(4), pp. 407–417. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5244>.
- Wu, Y. *et al.* (2019) 'High on-clopidogrel platelet reactivity and chronic kidney disease: a meta-analysis of literature studies', *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 53(2), pp. 55–61. Available at: <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1598571>.
- Zhang, Y.J. *et al.* (2022) 'Influence of genetic polymorphisms in P2Y12 receptor signaling pathway on antiplatelet response to clopidogrel in coronary heart disease', *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02988-w>.