



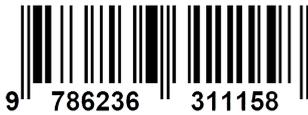
Panduan Praktis Tatalaksana Kondisi Khusus Pada Gagal Jantung

Kelompok Kerja

Gagal Jantung dan Penyakit Kardiometabolik

PERKI

ISBN 978-623-6311-15-8 (PDF)



ISBN 978-623-6311-14-1



TATALAKSANA KONDISI KHUSUS PADA GAGALJANTUNG

*Tekanan darah rendah
Bradikardia
Perburukan fungsi ginjal*

Editor :

Dr. Nani Hersunarti, SpJP(K)

Kontributor :

Dr. Siti Elkana Nauli, SpJP(K)

Dr. Agnes Dinar Putrinarita, SpJP

Dr. Rarsari Soerarso Pratikto, SpJP

2021

Daftar Isi

Lembar Judul	1
Daftar Isi	2
Kata Pengantar	3
Gagal Jantung dengan tekanan darah rendah	4
Gagal Jantung dengan bradikardi	12
Gagal Jantung dengan perburukan fungsi ginjal	21

Kata Pengantar

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat karunia-Nya kami dapat menerbitkan buku “Panduan Praktis Tatalaksana Kondisi Khusus pada Gagal Jantung”.

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan yang progresif dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi di negara maju maupun negara berkembang termasuk Indonesia. Data dari sebuah studi menunjukkan bahwa setidaknya 26 juta jiwa didiagnosis gagal jantung di seluruh dunia, hal tersebut merupakan beban bagi biaya kesehatan di setiap negara. Angka harapan hidup pasien gagal jantung dalam 5 tahun adalah 50%, sehingga tatalaksana yang tepat diharapkan dapat meningkatkan angka harapan hidup dan menurunkan angka kesakitan penderita gagal jantung.

Namun demikian banyak tantangan yang dihadapi dalam tatalaksana pasien gagal jantung, terutama terkait tolerabilitas pasien yang meliputi rendahnya tekanan darah dan denyut jantung, serta perburukan fungsi ginjal.

Buku panduan praktis ini dibuat berdasarkan artikel dan panduan terkini dengan harapan dapat membantu dan mempermudah Sejawat sekalian dalam mengatasi beberapa kondisi khusus di atas, sehingga pemberian terapi yang bersifat individual berdasarkan profil klinis dan hemodinamik pasien diharapkan dapat mencapai tatalaksana pasien gagal jantung yang lebih komprehensif dan paripurna.

Tim Penyusun

TEKANAN DARAH RENDAH PADA GAGAL JANTUNG

Pendahuluan

Tekanan darah rendah merupakan kondisi yang sangat sering terjadi pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi rendah. Dan kondisi hipotensi simtomatik, walaupun jarang, merupakan suatu kondisi yang sangat mempengaruhi tatalaksana gagal jantung. Kondisi ini dapat menggambarkan tanda gagal pompa stadium lanjut, dan selain itu juga dapat merupakan efek samping dari terapi gagal jantung, sehingga menjadi suatu tantangan ataupun kesulitan dalam optimalisasi pemberian medikamentosa sesuai panduan gagal jantung (*GDMT – Guideline-directed medical therapy*)¹

Di beberapa uji klinis, dilaporkan prevalensi tekanan darah rendah sebesar 10–15% dari pasien gagal jantung, tetapi sebenarnya angka prevalensi di praktek sehari-hari adalah lebih dari yang dilaporkan tersebut². Data dari Pusat jantung Nasional Harapan Kita di tahun 2020 menunjukkan bahwa tekanan darah rendah pada pasien gagal jantung yang dirawat adalah sebesar 11.7%, dimana hanya sekitar 65% dari pasien tersebut yang mendapat terapi *GDMT*.

Hipotensi dapat menjadai pertanda gagal jantung tahap lanjut dan berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk.²

Akan tetapi, semua pasien gagal jantung harus tetap mendapatkan *GDMT*, karena terapi ini telah terbukti akan menurunkan angka rawat ulang, morbiditas dan juga mortalitas.³

Definisi dan patosiologi

Sampai saat tidak ada definisi yang pasti untuk tekanan darah rendah, akan tetapi pada umumnya, digunakan batasan tekanan darah sistolik < 90 mmHg untuk mendefinisikan tekanan darah rendah.⁴

Tekanan darah memiliki 2 komponen utama yaitu :

1. Komponen pulsatil, yang berhubungan dengan kekakuan arteri dan berasosiasi dengan tekanan nadi atau tekanan darah sistolik
2. Komponen stabil, yang berhubungan dengan resistensi vascular sistemik dan berasosiasi dengan tekanan darah rerata dan tekanan darah diastolik

Pada pasien dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri, tekanan darah sistolik dan tekanan nadi sangat bergantung pada volume sekuncup ventrikel kiri, sedangkan tekanan darah rerata dan tekanan darah diastolik bergantung pada total volume darah dan vasodilatasi perifer. Kedua komponen tekanan darah ini dapat dipengaruhi oleh pengobatan yang digunakan pada gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi.

5-7

Berdasarkan penjelasan singkat diatas, maka tekanan darah rendah pada gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi, dapat disebabkan oleh beberapa hal, yaitu fungsi pompa jantung yang rendah, hipovolumia (biasanya karena penggunaan diuretik), vasodilatasi akibat pemberian obat gagal jantung, dan gangguan vasoreaktif akibat penyakit penyerta, seperti diabetes.²

Tatalaksana

Profil 1. Pasien dengan tekanan darah rendah dan laju nadi cepat

Profil pasien seperti tidak terlalu banyak dijumpai di rawat jalan. Pada pasien dengan profil seperti ini, harus segera dicari penyebab tekanan darah rendahnya, seperti hipovolemia, perdarahan, atau infeksi. Semua obat gagal jantung pasien harus ditelaah kembali, dan nitrat, penyekat kanal kalsium dan vasodilator jenis lain harus dipertimbangkan untuk ditunda atau bahkan dihentikan, karena obat-obat ini tidak memberikan keuntungan prognosis pada gagal jantung.³

Pada pasien yang sudah dalam kondisi euvolemia, maka dianjurkan untuk mengurangi atau bahkan menghentikan pemberian diuretik tetapi tetap dengan monitor keseimbangan cairan dengan baik untuk menghindari retensi cairan.³

Laju nadi yang lebih rendah pada pasien gagal jantung dengan irama sinus, berhubungan dengan kesintasan yang lebih baik, dan berdasarkan penelitian, laju nadi sekitar 60 kali/mnt, memberikan luaran yang lebih baik.⁷ Penghambat Beta, selain *ACEi/ ARBs/ARB* merupakan salah satu obat utama terapi gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah, dan harus dioptimalisasi hingga mencapai dosis optimal/ maksimal. Pada pasien dengan hipotensi simtomatik, dilakukan penghentian dari obat-obat dilator/ penurun tekanan darah yang tidak berguna, seperti nitrat/ penghambat kanal kalsium terlebih dahulu, sebelum mempertimbangkan pengurangan dosis/ penghentian penghambat beta. Pada situasi seperti ini, dapat

digunakan Ivabradine, yang hanya memiliki efek menurunkan laju nadi tanpa memiliki dampak terhadap tekanan darah.³

“Memodifikasi atau menurunkan dosis *GDMT* dapat dilakukan hanya pada kondisi terjadi hipotensi yang simtomatik”

Profil 2. Pasien dengan tekanan darah rendah dan laju nadi rendah

Pada profil pasien seperti ini, dipikirkan dulu kemungkinan penyebab hipotensi yang lain dan penggunaan obat yang tidak diperlukan, seperti pada profil 1. Merubah jenis ataupun menurunkan dosis *GDMT* hanya dilakukan bila pasien mengalami hipotensi simtomatik. *Mineralocorticoid antagonist (MRA)* dan *Sodium Glucose Transporter-1 inhibitor (SGLT1)* memiliki efek yang ringan terhadap tekanan darah, sehingga tidak perlu menghentikan pemberian obat – obat ini. Penurunan dosis penghambat Beta hanya perlu dilakukan pada pasien yang mengalami bradikardia simtomatik.³

Strategi dasar tatalaksana pasien gagal jantung dengan tekanan darah rendah ¹

<p>Strategi umum :</p> <ul style="list-style-type: none">● Hindari penggunaan obat-obatan yang menyebabkan hipotensi, seperti penghambat alfa, penghambat kanal kalsium, nitrat, <i>PDE-5 inhibitor</i>● Hindari pemberian diuretik yang berlebihan● Beri jarak waktu pemberian antar obat-obatan yang menurunkan tekanan darah● Cari dan obati penyebab lain hipotensi (non kardiak)● Hindari penghentian mendadak dari <i>ACEi/ ARBs/ ARNI/</i> penghambat beta tanpa alasan khusus
<p>Pasien yang sudah memiliki tekanan darah rendah sebelum memulai terapi gagal jantung :</p> <ul style="list-style-type: none">● Tekanan darah yang menurun biasanya hanya bersifat sementara dan sebagian besar pasien akan beradaptasi untuk menerima terapi gagal jantung dengan baik● Sangat diperbolehkan untuk memulai pemberian penghambat Beta segera setelah memulai pemberian <i>ACEi/ARBs/ARNI</i>● Inisiasi dan titrasi <i>GDMT</i> harus dilakukan secara perlahan dengan monitor ketat
<p>Pasien dengan tekanan darah rendah asimtomatik setelah memulai terapi gagal jantung :</p> <ul style="list-style-type: none">● Jangan menghentikan <i>ACEi/ARBs/ARNI/</i> penghambat beta● Dengan perbaikan status gagal jantung, biasanya tekanan darah juga akan membaik
<p>Pasien dengan hipotensi simtomatik</p> <ul style="list-style-type: none">● Hipotensi bisa merupakan tanda gagal jantung lanjut dengan atau tanpa penyebab non kardiak● Hipotensi awal yang simtomatik, biasanya akan membaik dengan perbaikan status gagal jantung karena <i>GDMT</i> dengan atau tanpa terapi <i>Cardiac resynchronization Therapy (CRT)</i>● Terapi gagal jantung tambahan yang tidak diperlukan ditelaah kembali sebelum merubah dosis dan pemberian <i>ACEi/ ARBs/ ARNI/ penghambat beta</i>

Fenotipe klinis pasien juga memegang peran yang penting dalam tatalaksana tekanan darah rendah pada gagal jantung. Langkah penyesuaian obat berdasarkan fenotipe pasien adalah sebagai berikut : ¹

- Laju filtrasi glomerulus rendah (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)
☐ Langkah pertama adalah menurunkan dosis *ACEi/ARB/ARNI* terlebih dahulu, tanpa mengubah dosis penghambat beta, karena penghambat beta memiliki dampak yang lebih ringan terhadap penurunan fungsi ginjal. Penghentian *MRA* hanya perlu dipertimbangkan sebagai langkah kedua, karena obat ini juga memiliki dampak yang ringan terhadap tekanan daripada obat *RAAS blocker*.

- Hiperkalemia (>5.0 mmol/L) ☐ menurunkan dosis *MRA*, karena obat ini berhubungan erat dengan peningkatan kalium.

- Laju nadi <60 bpm ☐ obat glikosida dan/ ivabradine harus dihentikan sebagai langkah awal. Langkah kedua, dapat dipertimbangkan penurunan dosis penghambat beta, atau pada kasus yang berat (simtomatik), dapat dipertimbangkan untuk dihentikan.

- Pasien dengan riwayat asma bronkial yang berat, maka penghambat beta harus dipertahankan pada dosis optimal yang dapat diterima, dan dapat dipertimbangkan untuk menurunkan dosis *ACEi/ ARBs/ARNI*.

- Pada pasien yang tidak termasuk pada fenotipe di atas, maka dosis *ACEi/ ARBs/ ARNI/ penghambat beta* dapat diturunkan.

Daftar Pustaka :

1. Bozkurt B. Response to Ryan and Parwani: Heart Failure Patients with Low Blood Pressure: How Should We Manage Neuronormonal Blocking Drugs?. *Circ Heart Fail.* 2012;5:820
2. Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J of Heart Fail.* 2020;22:1357 – 1365
3. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Boehm M, Bauersachs J, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J of Heart Fail.* 2021;23:872 - 881
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
5. Tartiere JM, Logeart D, Safar ME, Cohen-Solal A. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *J Hum Hypertens* 2006;20:213–219.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776–803.

BRADIKARDIA PADA GAGAL JANTUNG

Bradikardia didefinisikan sebagai detak jantung kurang dari 50-60 kali/menit, dapat ditemukan sebagai fenomena normal (pada atlet) dan pada pasien usia tua sebagai bagian dari proses degeneratif/penuaan atau bagian dari kondisi penyakit tertentu.¹ Sementara pada guideline gagal jantung ESC 2016, bradikardia didefinisikan sebagai detak jantung kurang dari 40 kali/menit. Klasifikasi bradikardia bisa berupa sinus bradikardia, disfungsi sinus node, atau blok atrioventrikular.²

Gagal jantung adalah suatu kondisi klinis yang merupakan kombinasi gejala dan atau tanda cardinal seperti sesak nafas, bengkak di tungkai bawah, cepat lelah, peningkatan tekanan vena jugularis, atau ronki paru yang disebabkan oleh abnormalitas struktur dan atau fungsi jantung. Gangguan fungsi tersebut menyebabkan peningkatan tekanan intrakardiak dan atau tidak adekuatnya curah jantung.³

Tatalaksana utama gagal jantung dengan FEVK < 40 % dengan farmakoterapi merupakan pilihan pertama sebelum mempertimbangkan penggunaan alat bantu atau intervensi non farmakologis lain. Tujuan utama tatalaksana gagal jantung adalah menurunkan mortalitas, mencegah rehospitalisasi akibat perburukan kondisi gagal jantung, dan perbaikan status klinis, kapasitas fungsional serta kualitas hidup. Sebagian besar studi menunjukkan keamanan dan efektivitas obat-obatan seperti RAS blocker (ACE inhibitor, ARB, ARNI), beta blocker, mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), dan SGLT2 inhibitor pada pasien gagal jantung dengan FEVK ≤ 40%,

yang selanjutnya disebut sebagai *guideline directed medical therapies* (GDMT). Terapi ini mampu memodifikasi dan memperlambat progresivitas gagal jantung dan bahkan mengembalikan proses remodeling yang terjadi. Adapun terapi lain seperti ivabradine, diuretik, ISDN-hidralazine, digoxin, terapi alat bantu lanjutan merupakan terapi untuk populasi tertentu.

Pemberian farmakoterapi pada gagal jantung harus mencapai dosis target yang terbukti secara ilmiah mampu memodifikasi progresivitas gagal jantung jika tidak ditemukan adanya kontraindikasi. Titrasi harus dilakukan secara bertahap dengan memperhatikan respon dan toleransi pasien. Titrasi dosis ini tetap harus dilakukan meskipun secara klinis tidak terjadi perburukan gejala pada pasien atau secara pencitraan didapatkan perbaikan FEVK.⁴

Meskipun data menunjukkan hubungan peningkatan dosis beta blocker, penggunaan ivabradine dan penurunan detak jantung sejalan dengan menurunnya mortalitas gagal jantung dengan FEVK $\leq 40\%$, kenyataan menunjukkan bahwa pemanfaatan obat ini terhambat dengan efek samping yang timbul. Kondisi yang sering dihadapi saat melakukan peningkatan dosis obat seperti beta blocker dan ivabradine adalah bradikardia. Pada pasien dengan fungsi SA node yang normal, penurunan detak jantung menyebabkan peningkatan volume akhir diastolik dan sistolik dalam rangka mempertahankan curah jantung yang adekuat. Tujuan inilah yang diduga berhubungan dengan terjadinya reverse remodeling dan perbaikan kesintasan pada pasien dengan detak jantung yang rendah. Timbulnya bradikardia menjadi

masalah bila disertai keluhan atau pada gangguan hemodinamik seperti yang banyak kita temukan pada kondisi gagal jantung advanced.⁵

Pada gagal jantung, timbulnya bradikardia dapat disebabkan oleh kondisi dasar dari abnormalitas kardiak seperti yang ditemukan pada pasien dengan kardiomiopati tipe infiltratif (Anderson Fabry, amyloidosis, atau kelainan mitokondria) atau kelainan pada organ lain yang menyebabkan tingginya tonus vagal (peningkatan tekanan intrakranial : “cushing reflex”) . Sementara bila tidak ditemukan kondisi ini, bradikardia dapat dianggap sebagai bagian dari target tatalaksana gagal jantung. Penyebab bradikardia dan gangguan konduksi dapat dilihat pada tabel 1 dan tabel 2.

Tabel 1. Obat-obat yang dapat menimbulkan bradikardia atau gangguan sistem konduksi²

Antihipertensi	Antiarritmia	Psikoaktif	Lain-lain
Beta blocker (termasuk pengobatan topical)	Adenosine	Litium	Obat anastesi (propofol)
Clonidin	Amiodarone	Analgesic opiate	Cannabis
Metildopa	Flecainide	Fenotiazine	Digoxin
Calcium channel blocker (non dihidropiridin)	Procainamid	Fenitoin	Ivabradine
Reserpin	Propafenone	Selective serotonin reuptake inhibitor	Muscle relaxants (süksinilkolin)
	Quinidine	Antidepresan trisiklik	
	Sotalol		

Beta blocker kardioselektif merupakan obat utama selain RAS blocker dan MRA pada gagal jantung dengan FEVK <40%,

sedangkan ivabradine diindikasikan pada gagal jantung simtomatik NYHA II-IV apabila irama sinus dengan detak jantung >70 x/menit. Golongan calcium channel blocker non dihidroperidine merupakan kontraindikasi mutlak pada gagal jantung sistolik, sementara penggunaannya pada gagal jantung dengan FEVK $>50\%$ diindikasikan sebagai pengendali detak jantung pada atrial fibrilasi apabila tidak toleran dengan beta blocker. Beta blocker dan calcium channel blocker non dihidropiridine adalah obat yang memiliki efek vasodilatasi dan kronotropik negatif yang dapat mencetuskan timbulnya gejala disfungsi sinus node dengan pengaruh pada fase depolarisasi diastolik yang menyebabkan penurunan detak jantung. Pasien dengan sinus bradikardia simtomatik akibat pemakaian obat ini mungkin membutuhkan pacu jantung permanen untuk mempertahankan efektivitas obat tersebut dalam menurunkan mortalitas pasien gagal jantung. Namun biasanya pengurangan dosis dan penundaan sementara pada beberapa kasus cukup untuk mengembalikan kondisi tersebut. Secara umum keputusan melanjutkan atau menghentikan pemakaian beta blocker pada gagal jantung harus memperhatikan manfaatnya dalam hal penurunan mortalitas pada tiap individu. Efek obat ini terhadap nodus atrioventricular dapat menyebabkan instabilitas hemodinamik yang membutuhkan penanganan segera, antara lain dengan pemberian preparat kalsium atau glucagon drip 3-5 mg/jam atau bolus insulin 1 IU/ kgBB (dilanjutkan dengan drip -0,5 IU/kgBB/jam) pada kasus dugaan toksisitas calcium channel blocker atau beta blocker meskipun terapi ini belum dibuktikan secara luas karena kasusnya jarang ditemukan. ²

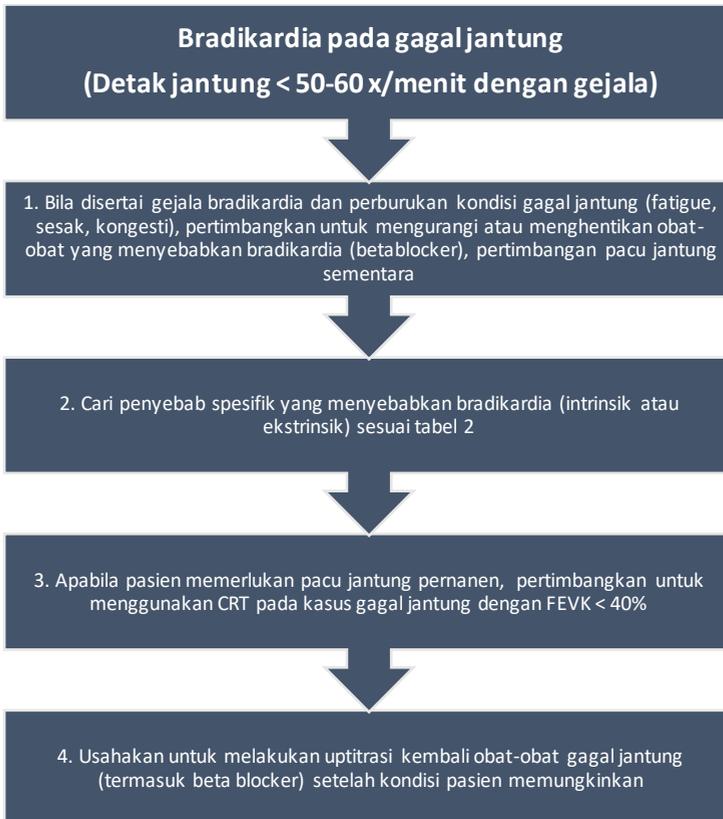
Tabel 2. Kondisi klinis yang dapat menyebabkan bradikardia atau gangguan sistem konduksi²

INTRINSIK	EKSTRINSIK
Kardiomiopati (iskemiak dan non iskemik)	Gangguan otonom
Penyakit jantung kongenital	- Hipersensitivitas sinus karotis
Fibrosis degeneratif	Sinkop/presinkop akibat gangguan neurologi
Infeksi/inflamasi	- Batuk
- Penyakit Chagas	- Valsava
- Difteri	Manuver (defekasi)
- Endokarditis infeksi	- Perangsangan glottis
- Penyakit Lyme	- Prosedur medis
- Myokarditis	- Muntah
- Sarkoidosis	- Kondisi tidur (dengan atau tanpa sleep apnea)
- Toxoplasmosis	Metabolic
- Amyloidosis	- Asidosis
- Hemokromatosis	- Hiperkalemia
- Limfoma	- Hipokalemia
Iskemia/Infark miokard	- Hipotermia
Reumatik	- Hipotiroid
- Arthritis reumatoid	- Hipoksia
- Skleroderma	
- Systemic lupus erythematosus	
Prosedur bedah	
- Ablasi atau kateterisasi jantung	
- Pembedahan pada penyakit jantung kongenital	
- Paska miomektomi septum pada kardiomiopati hipertrofi	
- Operasi katup jantung (termasuk intervensi perkutan)	

Digoxin dapat memicu bradikardia berupa disfungsi sinus node atau AV blok dan memiliki batas keamanan terapeutik yang sempit. Biasanya kondisi ini terjadi pada pasien yang mendapatkan kombinasi terapi dengan beta

bloker atau kronotropik lainnya. Kondisi seperti hiperkalemia atau hipokalemia atau disfungsi renal akan mempercepat timbulnya efek samping ini dan pada beberapa pasien dapat menyebabkan intoksikasi digitalis yang fatal (pada kadar digoxin darah > 2 ug/L). Namun gejala dan tanda toksisitas juga dapat ditemukan pada kadar yang lebih rendah. Beberapa pasien membutuhkan antibody spesifik digoxin (Fab) untuk mengikat digoxin bebas yang ada di dalam darah. Setiap 40 mg Fab ini akan mengikat 0,5 mg digoxin. ²

Pada kondisi bradikardia simtomatik yang berat (disertai dengan instabilitas hemodinamik), pasien memerlukan pacu jantung sementara, namun pada beberapa kasus dengan kondisi bradikardia yang menetap penggunaan pacu jantung permanen merupakan indikasi. Keputusan untuk pemasangan pacu jantung permanen pada beberapa kondisi bradikardia pada gagal jantung baik karena efek samping obat atau abnormalitas sistem konduksi (disfungsi sinus node atau AV blok derajat II B dan III) atau akibat beberapa kardiomiopati infiltratif atau gagal jantung dengan komorbid hipotiroid berat (mixedema) harus menghindari penggunaan RV pacing (Right ventricular pacing) karena memperburuk fungsi sistolik ventrikel kiri. Rekomendasi penggunaan terapi resinkronisasi (CRT) merupakan pilihan utama untuk populasi gagal jantung yang membutuhkan pacu jantung untuk menghindari perburukan fungsi sistolik ventrikel kiri akibat penggunaan RV pacing tersebut. (2021 ESC). Pendekatan praktis tatalaksana gagal jantung dengan kondisi bradikardia dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Pendekatan tatalaksana braadikardia pada gagal jantung

Daftar Pustaka

1. Sidhu S, Marine JE. Evaluating and managing bradycardia. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Jul;30(5):265-272. doi: 10.1016/j.tcm.2019.07.001. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31311698.
2. Writing Committee Members, Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, Goldschlager NF, Hamilton RM, Joglar JA, Kim RJ, Lee R, Marine JE, McLeod CJ, Oken KR, Patton KK, Pellegrini CN, Selzman KA, Thompson A, Varosy PD. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2019 Sep;16(9):e227-e279. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.10.036. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30412777.
3. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew JS Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alex Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, 2021; , ehab368.

4. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA, Motiwala SR, Oliveros E, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A, Yancy CW, Youmans QR. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 16;77(6):772-810.
5. Lee HY, Lee, Baek SH. Optimal Use of Beta-Blockers for Congestive Heart Failure : *Circ J*. 2016;80:565–571

PERBURUKAN FUNGSI GINJAL PADA GAGAL JANTUNG

Pendahuluan

Penurunan fungsi ginjal yang diukur dengan *eGFR* terjadi pada sekitar 50% pada pasien gagal jantung kronis dengan fraksi ejeksi baik maupun menurun.¹ Sebuah studi meta analisis besar menyatakan bahwa adanya penyakit ginjal kronik (PGK) pada pasien dengan gagal jantung berkaitan dengan peningkatan mortalitas.¹ Penurunan *eGFR* merupakan faktor prognostik penting pada pasien dengan gagal jantung kronis dengan penurunan fraksi ejeksi. Terdapat beberapa mekanisme yang mendasari hal tersebut, yaitu terdapat kongesti dan penurunan suplai darah, di mana keduanya disebabkan oleh kegagalan pompa jantung, aktivasi kronis sistem adrenergik dan sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS) dan efek langsung maupun tidak langsung dari obat – obat gagal jantung. Selain itu, terdapat beberapa bukti yang berkembang bahwa faktor seperti kerusakan tubulus ginjal, kongesti vena sistemik, dan peningkatan tekanan intra abdomen sangat terkait dengan fungsi ginjal yang menurun.²

Perubahan fungsi ginjal yang dinamis seringkali terjadi pada pasien dengan gagal jantung. Perburukan fungsi ginjal atau *worsening renal function (WRF)* terjadi pada 30 – 50% pasien gagal jantung akut.³ Data dari Pusat Jantung dan Pembuluh Darah Nasional Harapan Kita menunjukkan bahwa di antara 1800 pasien yang dirawat dengan gagal jantung akut, sekitar 16% pasien memiliki serum kreatinin lebih dari 2 mg/dL. Hal ini sering dikaitkan dengan prognosis yang kurang baik oleh

karena tingkat rehospitalisasi yang tinggi, peningkatan lama rama inap, kematian yang lebih tinggi, dan biaya rawat inap yang lebih besar.

Populasi yang berisiko tinggi mengalami *WRF* adalah mereka dengan penyakit aterosklerotik, komorbid PGK sebelumnya, diabetes, deplesi volume, hipotensi, atau stenosis arteri ginjal. Pasien lanjut usia memerlukan perhatian khusus karena mereka memiliki beberapa faktor risiko seperti penurunan progresif fungsi ginjal terkait usia, peningkatan komorbiditas, polimedikasi, dan penggunaan obat tidak tepat, berlebihan dan tidak efektif.

Perubahan fungsi ginjal yang seringkali digambarkan sebagai penurunan *eGFR* ini harus ditafsirkan dengan melihat konteks status klinis dan status kongesti pasien. Penurunan fungsi ginjal atau *WRF* yang terjadi pada keadaan gagal jantung akut yang disertai dengan diuresis tidak selalu menunjukkan prognosis yang buruk (yang selanjutnya juga dikenal sebagai *pseudo-WRF*). *Pseudo-WRF* dapat dibedakan dari *true WRF* dengan memahami mekanisme spesifik yang mendasari. Pemahaman yang tidak tepat mengenai *pseudo WRF* seringkali mengakibatkan penghentian obat gagal jantung yang tidak tepat, penghentian dini terapi dekongestan, dan keengganan untuk melakukan optimalisasi dosis obat.

Definisi

Definisi perburukan fungsi ginjal atau *worsening renal function (WRF)* secara umum adalah penurunan *eGFR* 20 – 30% dari baseline atau peningkatan kreatinin > 0.3 mg/dL dalam 15

sampai 30 hari setelah intervensi/pemberian obat.⁴ Definisi tersebut telah lama digunakan dalam studi gagal jantung dan telah terbukti berkaitan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas jangka panjang pada pasien dengan gagal jantung. Namun, tidak hanya memahami definisi, klinisi perlu membedakan *pseudo WRF* dengan *true WRF* sesuai dengan konteks klinis dan status kongesti pasien.

Tatalaksana

Evaluasi fungsi ginjal harus menjadi bagian dari setiap pertemuan dokter dengan pasien gagal jantung agar dapat²

- 1) melakukan inisiasi, adaptasi dan titrasi *GDMT* /terapi gagal jantung berbasis pedoman,
- 2) melakukan stratifikasi pasien yang berisiko mengalami luaran yang kurang baik,
- 3) untuk mengidentifikasi adanya penyakit sistemik atau koeksistensi penyakit ginjal.

Pada hasil evaluasi fungsi ginjal yang menurun, pertama, variabel penting yang harus dipertimbangkan sebelum melakukan inisiasi atau titrasi pengobatan adalah mengidentifikasi adanya gangguan penyerta yang dapat mengubah status fungsi ginjal (infeksi, diare, demam), status kongesti atau dehidrasi, tekanan darah, dan pemakaian obat nefrotoksik. Kedua, menyesuaikan pengobatan dengan empat

skenario klinis yang umumnya terjadi, yaitu pasien dengan kongesti, dehidrasi, hipotensi, atau hiperkalemia.⁴

Terapi Gagal Jantung pada Pasien dengan Gangguan Fungsi Ginjal

Inisiasi terapi gagal jantung dapat dilakukan di rumah sakit atau di klinik rawat jalan dengan tujuan untuk mencapai dosis maksimum yang direkomendasikan atau dosis maksimum yang dapat ditoleransi. Secara umum, titrasi terapi gagal jantung tergantung pada riwayat pasien, situasi klinis seperti tekanan darah dan tanda kongesti, dan tentu saja fungsi ginjal. Setiap satu – dua minggu, dosis dapat dinaikkan dua kali lipat dengan memperhatikan gejala pasien seperti hipotensi ortostatik simtomatik dan fungsi ginjal. Tes skrining darah harus dilakukan 1 minggu setelah inisiasi. Serum kreatinin dan kalium darah sebaiknya dinilai sebelum melakukan titrasi. Pada setiap kunjungan, pasien dan keluarga perlu diedukasi mengenai tanda – tanda dehidrasi, hipotensi, dan peningkatan berat badan.

Pemantauan fungsi ginjal dan kalium darah secara berkala sebaiknya dilakukan pada pasien dengan gagal jantung oleh karena adanya interaksi kompleks antara jantung dan ginjal. *RAAS inhibitor* adalah salah satu obat yang terbukti dapat memperbaiki mortalitas. *RAAS inhibitor* bukan suatu obat nefrotoksik melainkan memiliki efek fungsional ke ginjal. Efek *RAAS inhibitor* terhadap fungsi ginjal seringkali disalahpahami sehingga seringkali *RAAS inhibitor* dihentikan karena kesalahpahaman dokter. Efek menguntungkan *RAAS inhibitor*

dapat dicapai sesuai dengan dosis maksimum yang dapat dicapai. Dosis tinggi *RAAS inhibitor* dapat diresepkan pada pasien dengan populasi PGK dengan pemantauan klinis dan laboratorium lebih ketat.

Penurunan fungsi ginjal sementara pada saat inisiasi *RAAS inhibitor*, ARNI, atau SGLT2 tidak boleh menyebabkan interupsi pemberian obat tersebut. Peningkatan kreatinin serum <50% dari *baseline*, selama <3 mg/dL atau penurunan eGFR <10% dari *baseline* selama eGFR >25 mL/min/1.73m² masih dapat diterima.⁴ Jika terjadi perburukan fungsi ginjal selama pemberian *RAAS inhibitor*, indikasi untuk menghentikan pengobatan sementara yaitu apabila terjadi peningkatan serum kreatinin >100% dari *baseline* atau terjadi peningkatan kadar kalium > 5.5 mEq/L. Indikasi untuk mengurangi dosis *RAAS inhibitor* yaitu, apabila terjadi peningkatan serum kreatinin >50% dari *baseline* dan masih <3 mg/dL dengan eGFR > 25 ml/menit/1.73 m². Administrasi ulang sebaiknya dilakukan apabila efek samping tersebut telah teratasi.

Serum kreatinin dapat meningkat sementara selama pemberian terapi diuretik pada keadaan kongesti. Peningkatan kreatinin selama pengobatan diuretik sering terjadi dan tidak selalu mengharuskan penghentian dan penurunan dosis diuretik *loop*, terutama apabila masih terjadi kongesti.

Inisiasi dan titrasi penyekat beta tidak dipengaruhi oleh adanya gangguan fungsi ginjal. Penyekat beta dapat diberikan

secara aman kepada pasien hingga $eGFR$ 30 mL/min/1.73m² dengan manfaat yang besar dalam hal mortalitas. MRA dapat diberikan untuk $eGFR$ 30 mL/min/1.73m², asal kalium 5.0 mEq/L dan risiko rendah hiperkalemia. Tes kadar kalium harus dilakukan pada minggu ke-1 dan ke-4 setelah memulai atau meningkatkan dosis MRA. Setelahnya, dapat dilakukan pemeriksaan kadar kalium secara berkala. ARNI dapat digunakan sampai $eGFR$ <30 ml/menit/1.73. Dapaglifozin dan empaglifozin terbukti efektif terhadap luaran kardiovaskular dan ginjal pada pasien $eGFR$ >20–25 mL/min/1.73m². Namun, pada dapaglifozin juga memberikan manfaat pada pasien dengan $eGFR$ <20 mL/min/1.73m². Penurunan minor $eGFR$ pada hari – hari pertama setelah inisiasi SGLT2i seharusnya tidak menyebabkan penghentian terapi ini karena penurunan ini reversibel dan berhubungan dengan efek menguntungkan pada fungsi ginjal dalam jangka panjang.⁵

Rujukan ke nefrologi sebaiknya dipertimbangkan pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi ginjal yang signifikan $eGFR$ <45 mL/min/1.73m² agar tatalaksana lebih optimal, sedangkan konsultasi terhadap nefrolog wajib dilakukan pada kasus peningkatan kreatinin >100% dari *baseline*, penurunan baru $eGFR$ sebesar 20 mL/min/1.73m² dan hiperkalemia persisten >5.5 mmol/L meskipun telah dilakukan manajemen terapi yang memadai.⁴

Profil Klinis Pasien Gagal Jantung dengan Perburukan Fungsi

a) Kongesti

Dalam kasus *WRF* yang disertai dengan adanya kongesti, dosis diuretik harus ditingkatkan. Dosis diuretik *loop* oral dalam 24 jam dapat ditingkatkan secara signifikan selama 2–3 hari, yaitu 2 hingga 3 kali dosis harian. Efikasi dari peningkatan dosis diuretik sebaiknya juga diverifikasi dengan perbaikan gejala pasien, penurunan berat badan, dan pemulihan berat badan 'kering'. Sebagai konsekuensi dari peningkatan dosis diuretik *loop*, kadar kalium harus diperiksa dalam waktu 7 hari setelah peningkatan dosis.

Resistensi diuretik merupakan masalah yang sering ditemui pada pasien gagal jantung kronis yang telah mendapatkan diuretik *loop* dalam waktu yang lama. Pemberian diuretik *loop* secara terbagi (dua hingga tiga dosis per hari) dapat membantu mencegah resistensi terhadap diuretik *loop*. Pada kasus pasien resistensi terhadap diuretik *loop*, dapat diberikan kombinasi dengan diuretik lain seperti thiazide, dengan konsekuensi pemantauan ketat kadar elektrolit darah dalam satu bulan pertama. Selain itu, pemberian diuretik *loop* secara intravena dapat menghindari masalah absorpsi obat yang sering terjadi pada pasien dengan kongesti. Oleh karena itu, pemberian diuretik *loop* secara intravena pada kasus rawat jalan telah menjadi pilihan lain dalam praktek sehari-hari.⁶

Pemantauan fungsi ginjal dan kalium lebih ketat dan sering pada pemberian diuretik sebaiknya disarankan pada kasus disfungsi ginjal berat ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) atau dengan

pemberian furosemide dosis tinggi dalam 24 jam (> 250 mg/hari).⁴ Apabila hiperkalemia dan hipokalemia telah dikoreksi dan jika tidak ada perbaikan yang signifikan dalam 7 hari setelah peningkatan dosis diuretik rawat jalan, sebaiknya pasien dirujuk untuk rawat inap.

b) Dehidrasi/ Hipovolemia

Penurunan fungsi ginjal yang berhubungan dengan hipovolemia seringkali merupakan akibat sekunder dari diuretik yang berlebihan atau dehidrasi akibat penyebab lain seperti muntah, diare, atau demam. Penatalaksanaan yang dapat dilakukan adalah menghentikan atau menurunkan dosis diuretik dan MRA, dan mengurangi dosis obat vasodilator yang tidak bermanfaat terhadap luaran gagal jantung. Pada kasus penggunaan diuretik kombinasi, diuretik lain seperti thiazide dapat ditunda, sedangkan *RAAS inhibitor* dapat dipertahankan pada dosis yang sama atau maksimal penurunan dosis 50%, penyekat beta dapat dilanjutkan, dan sebaiknya dilakukan evaluasi tes darah dalam 7 hari.⁴ Apabila, setelah intervensi terdapat perbaikan, pertimbangkan untuk menggunakan diuretik dengan dosis yang sama (kemudian tes darah diulang dalam waktu 48 – 72 jam kemudian), namun apabila memburuk, pertimbangkan untuk menghentikan diuretik dan *RAAS inhibitor* sementara, tingkatkan rehidrasi, dan pertimbangkan untuk rawat inap agar dapat dipantau lebih ketat.

c) Hiperkalemia

Hiperkalemia merupakan kondisi yang berpotensi mengancam nyawa karena dapat mengganggu sistem konduksi jantung. Kondisi ini berkaitan dengan penggunaan *RAAS inhibitor* dan antagonis reseptor mineralokortikoid/ MRA. Sebelum melakukan tatalaksana terhadap hiperkalemia, sebaiknya dibedakan terlebih dahulu antara *true* atau *pseudo*-hiperkalemia. Konsentrasi kalium hingga 5.5 mmol/L masih dapat ditoleransi pada pasien stabil dengan gagal jantung kronis.

Pada kondisi hiperkalemia, langkah pertama yang dapat dilakukan adalah melakukan evaluasi kembali obat selain terapi gagal jantung yang diberikan secara bersamaan, misalnya dengan menghentikan obat suplemen kalium, pengganti garam, anti inflamasi non steroid, atau obat nefrotoksik lainnya. Penurunan dosis atau penghentian MRA sementara diijinkan dalam kondisi ini. Kemudian, pada langkah berikutnya, dosis *RAAS inhibitor/ARB/ARNI* dapat dipertimbangkan untuk diturunkan atau dapat dihentikan sementara.⁴ Penggunaan obat baru pengikat kalium seperti patiromer atau natrium zirconium siklosilikat merupakan suatu kesempatan baru dalam mengatasi hiperkalemia. Hal ini memungkinkan pemberian *RAAS inhibitor* masih tetap dapat dipertahankan

Pemantauan serum kreatinin dan kalium sebaiknya dinilai ulang dalam waktu 1 minggu dari waktu perubahan dosis.

Kemudian secara rutin, kalium dan serum kreatinin harus dipantau setiap bulan dalam 3 bulan pertama, kemudian secara teratur setiap 3 – 4 bulan sekali.⁷

d) Hipotensi Simtomatik

Pemberian obat lain yang tidak memberikan manfaat terhadap luaran klinis gagal jantung seperti nitrat, penyekat kanal kalsium, penyekat reseptor alfa, dan lain-lain dapat dievaluasi kembali. Pada populasi pasien diabetes, sebaiknya dipertimbangkan keadaan disautonomia. Pengurangan dosis atau penghentian diuretik dapat dipertimbangkan apabila kongesti telah teratasi, sedangkan penurunan dosis *RAAS inhibitor* maupun penyekat beta sebaiknya dipertimbangkan terakhir. Jika hipotensi teratasi, pemberian dan uptitrasi ulang harus dimulai kembali apabila pasien belum mencapai dosis maksimal.

Daftar Pustaka

1. Damman K, dkk. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35:455–469.
2. Beldhuis IE, dkk. Trajectories of Changes in Renal Function in Patients with Acute Heart Failure. *J Card Fail*. 2019;25(11):866–74.
3. Ruocco G, Palazzuoli A, Maaten JM. The role of the kidney in acute and chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):107–18.
4. Mewton N, dkk. Practical management of worsening renal function in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction: Statement from a panel of multidisciplinary experts and the Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(10):660–70.
5. Rosano GMC, Moura B, Metra M, dkk. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):872–881.
6. Mullens W, Damman K, Harjola VP, dkk. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137–55.
7. Butler J, Ezekowitz JA, Collins SP, et al. Update on aldosterone antagonists use in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2012;18:265–81.