

Proceeding book

**iHEF
ICARD
2021**



ISBN 978-623-6311-17-2



A standard UPC-A barcode is displayed, representing the ISBN number. The barcode consists of vertical black bars of varying widths on a white background. Below the barcode, the numbers '978-623-6311-17-2' are printed in a large, bold, black font.

9 786236 311172

DAFTAR ISI

- Hipertensi dan Gagal Jantung: Pandangan terhadap Nebivolol, Penyekat Beta dengan Vasodilatasi
- *Short-Term Result and Long-Term Impact of Sacubitril/Valsartan, Can We Get Both ?*
- *Local's perspective and Practice on new update in HF GDMT*
- Tatalaksana Hipertensi pada Pasien dengan Gagal Jantung dengan ARB yang Tepat
- Relevansi dan bukti dari penyekat beta generasi ketiga untuk pengobatan gagal jantung
- Mengurangi Risiko Infark Miokard dengan Menurunkan Kadar *Low Density Lipoprotein (LDL)*
- *The Burden in CardioRenal in T2D Patients-The CaReMe Approach*
- *SGTL2i : From Prevention to Treatment of HF*
- Penggunaan SGLT2i pada Pasien PGK: Aman dan Benefisial
- *Understanding Chronic Heart Failure*
- *How to deal with the unmet needs in heart failure*
- Stabilisasi Pasien Gagal Jantung Kronik
- *Recent Guidance on Diabetes and Cardiovascular*
- *Are we doing enough by addressing HR to improve survival in HF ?*
- *Early is Better : The Key Role of an Early Intervention in Heart Failure Patients*
- Optimalisasi Diagnosis Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Normal
- Manajemen *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFPEF)* : Ketimpangan dalam terapi gagal jantung saat ini
- *Heart Failure Management in Indonesia: The current and the future*
- Pentingnya Dekongesti Lebih Dini pada Kondisi Hipervolumia
- Sindroma Kardiorenal: Perspektif dari Kardiologi

Hipertensi dan Gagal Jantung: Pandangan terhadap Nebivolol, Penyekat Beta dengan Vasodilatasi

Triweda Indra Dewi SpJP KIC

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Universitas Padjadjaran, RS Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Kata Kunci: Gagal Jantung, Hipertensi, Nebivolol, Penyekat Beta, Vasodilatasi

Hipertensi merupakan faktor risiko terjadinya gagal jantung baik dengan fraksi ejeksi menurun (*heart Failure Reduced Ejection Fraction/HFrEF*) atau fraksi ejeksi normal (*Heart Failure Preserved Ejection Fraction/HFpEF*). Mortalitas dan morbiditas pasien hipertensi menjadi lebih buruk apabila pasien jatuh ke tahap gagal jantung. Terapi hipertensi dapat memberikan dampak yang sangat besar terhadap penurunan kejadian gagal jantung dan angka rawat inap akibat gagal jantung. Tekanan darah sebaiknya diturunkan apabila $\geq 140/90$ mmHg dengan target $<130/80$ mm Hg tetapi $>120/70$ mm Hg. Penyekat sistem renin angiotensi, penyekat beta, dan antagonis reseptor mineralokortikoid dapat memperbaiki luaran klinis pada pasien dengan HFrEF, dan diuretik secara bukti klinis terbatas pada perbaikan keluhan. Penyekat kanal kalsium diindikasikan apabila tekanan darah belum dapat terkontrol baik.

Penyekat beta Sudah lama dipakai sebagai obat antihipertensi. Mekanisme penyekat beta sebagai antihipertensi karena adanya efek kronotropik dan inotropik negatif, inhibisi vasokonstriksi perifer melalui reseptor beta adrenergik. Penyekat beta generasi terbaru memiliki efek vasodilatasi dan efek tambahan lainnya yang membedakan generasi ini dengan generasi pertama dan kedua. Penelitian-penelitian utama, evaluasi sistemik, dan meta analisis menunjukkan bahwa penyekat beta memiliki efektifitas yang lebih rendah dibandingkan dengan obat-obat utama lainnya, terutama penyekat kanal kalsium dalam pencegahan stroke dan kejadian kardiovaskular. Panduan terapi yang dikeluarkan oleh ASH/ISH tahun 2014 dan JNC 8 , NICE tidak lagi merekomendasikan penyekat beta sebagai monoterapi inisial pada hipertensi. Penyekat beta menurut panduan ESC dapat digunakan apabila terdapat penyakit arteri koroner, gagal jantung, atrial fibrilasi, dan stenosis aorta. Penelitian SENIORS tahun 2005 dengan populasi usia tua dengan gagal jantung memberikan hasil bahwa nebivolol menurunkan kematian karena sebab apapun atau hospitalisasi kardiovaskuler ($p=0.04$).

Pendahuluan

Hipertensi merupakan faktor risiko utama terjadinya gagal jantung. Penelitian epidemiologi menunjukkan prevalensi hipertensi sebagai komorbid gagal jantung berkisar antara 20-70%. Kejadian hipertensi lebih banyak ditemukan pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal dengan prevalensi sebanyak 90% dibandingkan dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun. Terdapat hubungan antara tekanan darah sistolik dengan kematian kardiovaskular atau kematian karena sebab apapun dalam bentuk kurva J pada pasien gagal jantung terutama dengan fraksi ejeksi menurun. Hubungan “paradoks” ini menjadi pertanyaan apakah tekanan darah sistolik yang terlalu rendah menjadi sesuatu yang berbahaya atau merupakan penanda kondisi penyakit yang buruk. Hubungan antara tekanan darah dengan luaran klinis pada pasien dengan HpEF lebih tidak pasti, dimana data penelitian observasional menunjukkan hasil yang masih bertolak belakang antara tekanan Darah sistolik atau tekanan darah diastolik rendah dapat memberi prognosis yang buruk.

Walaupun guideline menyatakan bahwa “mengontrol tekanan darah merupakan elemen tatalaksana holistik pada pasien dengan gagal jantung”, mereka mengetahui bahwa belum ada penelitian pada populasi gagal jantung yang bertujuan untuk membandingkan berbagai obat antihipertensi dengan tujuan terapi. Rekomendasi pasien populasi ini diekstrapolasi dari penelitian pasien populasi risiko tinggi lainnya, dimana penurunan tekanan darah secara intensif dapat memberikan efek proteksi dari kejadian kardiovaskular dengan diikuti peningkatan efek samping. Panduan terapi hipertensi pada gagal jantung merekomendasikan untuk dilakukan titrasi obat-obatan sebagai terapi gagal jantung dengan tetap menjaga tekanan darah sesuai target yaitu 130/80, sama seperti pasien tanpa gagal jantung. Akan tetapi, target tekanan darah ideal pada pasien gagal jantung belum memiliki kesepakatan mengingat belum adanya penelitian randomisasi antara terapi intensif dengan terapi konvensional (140/90 mmHg). Rerata tekanan darah pasien dengan gagal jantung lebih rendah dibandingkan dengan tekanan darah populasi normal, sehingga belum ada kepastian apakah dengan menurunkan tekanan darah lebih rendah akan dapat mempengaruhi luaran klinis. Penelitian klinis yang menunjukkan adanya manfaat obat antihipertensi pada populasi pada umumnya tidak dapat diesktrapolasi pada pasien

dengan gagal jantung karena mereka memiliki kejadian ateroskelosis seperti stroke dan infark miokard yang lebih rendah.

Kompleksitas tatalaksana tekanan darah pada pasien gagal jantung juga dipengaruhi oleh berbagai perbedaan tipe gagal jantung serta sindroma gagal jantung itu sendiri yang bersifat kompleks. Dalam upaya penyeragaman kelompok gagal jantung, fraksi ejeksi dibagi menjadi beberapa subtipe yaitu gagal jantung dengan fungsi fraksi ejeksi normal, turun, dan sedikit menurun (*heart failure preserved ejection fraction/HFpEF*, *heart failure reduced ejection fraction/HFrEF*, *heart failure mildly reduced ejection fraction/HFmrEF*). Walaupun perbedaan sindroma gagal jantung bersifat konsensus, banyak yang mempertanyakan klasifikasi pembagian kategori ini karena memiliki nilai ambang yang bersifat *arbitrary*. Klasifikasi berdasarkan fraksi ejeksi ini walaupun masih terdapat kontroversi, sangat membantu sekali dalam hal menentukan populasi yang berbeda dalam hal etiologi, demografi, komorbid, dan yang paling utama adalah respon terhadap terapi.

Terapi HFrEF dan Hipertensi

Semua agen yang sudah terbukti dapat menurunkan kematian akibat kardiovaskular dan kematian secara keseluruhan pada HFrEF (ACEi, ARB, BB, ARNI, dan MRA) memiliki potensi dapat menurunkan tekanan darah, dan penurunan tekanan darah ini belum diketahui apakah memberikan manfaat atau justru sebaliknya. Beberapa penelitian klinis pada agen dengan kemampuan menurunkan tekanan darah pada HFrEF mendapatkan adanya:(1) peningkatan tekanan darah terjadi hanya pada mereka yang mendapatkan terapi; (2) Tekanan darah tidak berubah baik pada kontrol maupun pada kelompok terapi; (3) Penurunan tekanan darah terjadi pada kedua kelompok percobaan, akan tetapi penurunan ini tidak mempengaruhi efek terapi. Pasien gagal jantung dengan hipertensi menurut panduan akan mendapatkan manfaat jika diturunkan dengan menggunakan agen yang secara penelitian pada gagal jantung memberikan manfaat. Tidak diperkenankan untuk menggabungkan ACEi dan ARB karena risiko perburukan fungsi ginjal. Obat CCB non dihidropiridin dan *alpha blocker* sebaiknya dihindari karena efek inotropik negatif, dan agen sentral seperti moxonidine juga harus dihindari karena terbukti meningkatkan kematian pada pasien dengan HFrEF. Hidralazin dan CCB dihidropiridin dapat diberikan sebagai agen tambahan karena aman, walaupun tidak memberikan manfaat terhadap prognosis. Walaupun sudah ada kesepakatan mengenai jenis obat yang dapat dipakai pada pasien gagal jantung dan hipertensi, belum ada kesepakatan mengenai target tekanan darah. Panduan terapi yang dikeluarkan oleh ESC/ESH menyarankan terapi konservatif dengan target dibawah 130/80 mmHg tetapi tidak kurang dari 120/70 mmHg, sementara panduan terapi lain tidak mencantumkan berapa target tekanan darah yang ingin dicapai dan tetap mentargetkan titasi dosis obat gagal jantung yang secara penelitian terbukti memberikan manfaat selama pasien dapat mentoleransi. Pasien dengan tekanan darah sebelum terapi Sudah rendah tetap diberikan obat dengan target untuk memperbaiki prognosis bukan untuk penurunan tekanan darah. Obat-obatan gagal jantung yang memiliki efek penurunan tekanan darah secara relatif memiliki manfaat konsisten di antara berbagai variasi tekanan darah. Pasien dengan tekanan darah paling rendah mendapatkan manfaat paling besar dari terapi karena secara intrinsik mereka memiliki risiko kejadian kardiovaskular paling tinggi dan rehospitalisasi. Bukti klinis lain menunjukkan bahwa penurunan tekanan darah pada populasi dengan risiko paling tinggi ini masih cukup aman. Akan tetapi populasi pasien ini memiliki kejadian penghentian obat paling tinggi akibat terjadinya hipotensi baik pada mereka yang mendapatkan obat atau placebo, sehingga penurunan ini lebih akibat derajat beratnya penyakit bukan akibat pemberian obat itu sendiri.

Penyekat Beta Nebivolol

Penyekat beta Sudah diketahui sebagai salah satu terapi hipertensi dan gagal jantung. Mekanisme ini didapatkan dari efek kronotropik dan inotropik negatif, inhibisi reseptor beta adrenergik yang menyebabkan vasokonstriksi. Penyekat beta golongan terbaru seperti nebivolol memiliki aktivitas vasodilatasi direk dan aktivitas lainnya yang membedakannya dengan generasi pertama dan kedua. Penyekat beta beda dari penelitian utama, *systematics reviews* dan *meta-analysis* menunjukkan bahwa obat golongan ini tidak terlalu efektif dibandingkan dengan obat mayor kelas lain terutama CCB dalam pencegahan stroke dan kejadian Kardiovaskular. Panduan terapi antihipertensi saat ini tidak merekomendasikan penyekat beta sebagai terapi pertama pada hipertensi. Penyekat beta menurut panduan ESC dapat digunakan apabila terdapat penyakit arteri koroner, gagal jantung, atrial fibrilasi, dan stenosis aorta

Penelitian SENIORS dipublikasi pada awal tahun 2005 mengenai efek intervensi nebivolol terhadap rehospitalisasi dan luaran dengan populasi usia tua dengan gagal jantung. Terdapat 2128 pasien dengan usia di atas 70 tahun dirandomisasi untuk mendapatkan nebivolol atau placebo dengan masa pemantauan 21 bulan. Seperti yang disebutkan sebelumnya bahwa nebivolol merupakan generasi ketiga yang memiliki seletifitas tinggi reseptor beta1 dengan efek vasodilatasi melalui pelepasan nitrit oxide. Hasil penelitian ini bahwa nebivolol menurunkan kematian karena sebab apapun atau hospitalisasi kardiovaskuler ($p=0.04$). Penelitian penyekat beta sebelumnya menunjukkan penurunan

risiko kemarian pada gagal jantung, akan tetapi mereka menggunakan populasi pasien usia muda, mengeksklusi pasien usia >80 tahun) dan fokus pada pasien dengan HFrEF. Nebivolol memberikan manfaat yang sama dengan obat penyekat beta sebelumnya pada pasien dengan HFrEF dan bermanfaat terhadap pasien usia tua.

Kesimpulan

Hipertensi merupakan faktor risiko utama terjadinya gagal jantung. Penyekat beta Sudah diketahui sebagai salah satu terapi hipertensi dan gagal jantung. Penyekat beta menurut panduan ESC dapat digunakan apabila terdapat penyakit arteri koroner, gagal jantung, atrial fibrilasi, dan stenosis aorta. Penelitian SENIORS tahun 2005 dengan populasi usia tua dengan gagal jantung memberikan hasil bahwa nebivolol menurunkan kematian. Nebivolol merupakan satu-satunya penyekat beta yang efektif pada pasien gagal jantung usia tua.

Guideline	HFrEF
ESC/ESH Hypertension Guidelines 2018	Batasan TD≥140/90 mmHg jika belum diterapi Tidak ada target yang jelas, hindari TD <120/70 mm Hg Terapi lini pertama: BB, ACEI/ARB, ARNI dan MRA Terapi lini kedua: diuretik dan dihydropiridine CCB Non-dihydropiridine CCB, alpha-blockers dan agen sentral(moxonidine) harus dihindari
ESC HF Guidelines 2016	Target TD pasien gagal jantung sama dengan populasi umum Terapi lini pertama: ACEI/ARB, BB, dan MRA Terapi lini kedua: thiazide/loop diuretic Terapi lini ketiga: hydralazine atau dihydropiridine CCB Hindari non-dihydropiridine CCB dan moxonidine
AHA Hypertension Guidelines 2017	Batas Mulai Terapi TD≥130/80 mmHg Target TD<130/80 mmHg Hindari non-dihydropiridine CCB
Hypertension Canada Guidelines 2018	Tidak ada target spesifik: titrasi obat sampai dosis efektif RCT, dapat ditoleransi, dan tidak ada efek samping Terapi Lini Pertama : ACEI/ARB, BB dan MRA Terapi Lini kedua: loop diuretic (mungkin thiazide) Terapi Lini ketiga: hydralazine plus isosorbide dinitrate jika tidak toleran ACEI/ARB Terapi Lini keempat: ACEI+ARB atau dihydropiridine CCB Terapi Lini kelima: ARNI

Tabel 1. Rekomendasi Tatalaksana Hipertensi dengan Gagal Jantung

Daftar Pustaka

1. Meserli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017;8: 543–551
2. Pinho-Gomes AC, Rahimi K. Management of blood pressure in heart failure. *Heart.* 2019;0:1–7
3. Lip GY, Skjøth F, Overvad K. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:1088–1096
4. Ather S, Chan W, Chillar A, *et al.* Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a complex relationship. *Am Heart J.* 2011;161:567–573
5. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European Heart Journal.* 2005. 3: 215–225

6. Safi S, Korang SK, Nielsen EE, Sethi NJ, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Beta-blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2017;12: 1-23
7. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Et all. Benefits of blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ. 2013;1:1-10

Short-Term Result and Long-Term Impact of Sacubitril/Valsartan, Can We Get Both ?

Seok-Min Kang, MD, Ph D.
Director, Heart Failure Center, Professor, Division of Cardiology,
Severance Cardiovascular Hospital,
Yonsei University College of Medicine,
Seoul, South Korea

Abstract

Sacubitril/valsartan reduced the risk of cardiovascular death, heart failure hospitalization or all-cause death in ambulatory chronic heart failure patients with reduced ejection fraction compared to enalapril. This PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) trial, the landmark clinical heart failure trial gave us an insight to implement a sacubitril/valsartan into a guideline-directed medical treatment in heart failure. This article reviews the current understanding of the clinical benefits of sacubitril/valsartan and potential long-term benefit for use in various clinical situations of heart failure patients. In addition, the real-world eligibility and clinical integration of sacubitril/valsartan among patients with heart failure with reduced ejection fraction will be addressed.

Introduction

In PARADIGM-HF trial¹⁾, sacubitril/valsartan reduced the risk of first occurrence of cardiovascular death or heart failure hospitalization (composite primary endpoint) by 20 % compared with enalapril in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). The patient entry criteria in the PARADIGM-HF trial was shown in Table 1. This clinical benefit occurred early during treatment and persistent divergence of sacubitril/valsartan from enalapril. All-cause death was also significantly reduced by 16% with sacubitril/valsartan compared to enalapril. There was a significantly 20% reduction in sudden death and 21% reduction in death due to worsening HF. Many of patients have NYHA II class symptoms and low history of recent HF hospitalization, which is considered to be at relatively low-risk for future clinical events. However, both sacubitril/valsartan and enalapril group experienced high rate of clinical events during the relatively short-term median follow-up period of 27 months. These findings suggest there is a substantial risk for clinical events in HFrEF patients. It can be estimated as being approximately 30-35% reduction with sacubitril/valsartan in clinical events, based on the 15-20% reduction that was seen with ACEIs in earlier trials. These clinical benefits were observed across over the entire population. Moreover, the sacubitril/valsartan was well-tolerated with few side effects including symptomatic hypotension, hyperkalemia, or worsening of renal function in PARADIGM-HF population. According to this remarkable positive findings, the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency approved sacubitril/valsartan for the treatment of chronic HFrEF patients. Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)/angiotensin receptor blockers (ARB) to reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal medical treatment with an ACEI, a beta-blocker and a mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) (Fig 1. And Fig 2).²⁻⁴⁾ In response to results of PIONEER-HF (Comparison of Sacubitril/valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode) trial, initiation of sacubitril/valsartan rather than ACEI or ARB may be considered for patients hospitalized with new-onset HF or decompensated HF to reduce the short-term risk of adverse events.⁵⁾

Clinical benefits of sacubitril/valsartan

Estimates for long-term survival

According to the additional analysis of the data from the PARADIGM-HF trial, it was estimated that patients with sacubitril/valsartan had survival benefits of 1.4 years for a 55-year-old patient and 1.3 years for a 65-year-old patient, compared to enalapril. Whether the superiority of sacubitril/valsartan over enalapril persisted as patients get older ? There was no evidence of reduced clinical benefits was detected as patients get older. More than 28,000 death may be imputed by switching from an RAS blockers to an sacubitril/valsartan, when it comes to eligible HFrEF patients.^{6,7)}

Reduction of hospitalization due to worsening of HF

Another main problem of HF patients is repeated hospitalizations due to worsening of HF. In PARADIGM-HF trial, sacubitril/valsartan reduced both first and recurrent HF hospitalization compared with enalapril. The risk of rehospitalization was highest in the early period after discharge with a high mortality. For HF rehospitalization at 30 days, sacubitril/valsartan had 9.7% vs. 13.4% with enalapril, respectively (HR, 0.62, p=0.006).⁸⁻¹¹⁾ Moreover, sacubitril/valsartan reduced the rate of admission to intensive care unit by 18%, the use of intravenous inotropes by 31% and a composite of left ventricular assist device (LVAD) implantation, heart transplantation, and cardiac resynchronization by 22%. Need to intensify medical treatment of HF and number of visits to an emergency department due to worsening of HF were reduced with sacubitril/valsartan compared with enalapril.^{12,13)}

Clinical benefits in acute heart failure patients

The PARADIGM-HF trial did not include patients recently hospitalized for HF. The PIONEER-HF trial investigated in-hospital use of sacubitril/valsartan following hospitalization for HF and were hemodynamically stable prior to initiating treatment compared with enalapril.¹⁴⁾ The patient entry criteria and study dose titration in the PIONEER-HF trial was shown in Table 2. Contrary to the PARADIGM-HF trial, all of whom were on an ACEI or ARB, more than half of the patients in PIONEER-HF trial were naïve to either an ACEI or ARB at the time of randomization, and one-third of patients were de novo HF. Sacubitril/valsartan significantly reduced the levels of NT-proBNP (primary endpoint) than enalapril as early as 1 week. Moreover, the levels of NT-proBNP were reduced more rapidly in the sacubitril/valsartan and sustained the difference at weeks 4 and 8. The risk of pre-defined exploratory composite endpoint (a composite of death, rehospitalization for HF, implantation of a LVAD, or inclusion on the list of patients eligible for heart transplantation) was 46% less in the sacubitril/valsartan compared with enalapril (HR, 0.54, p=0.001). This benefit was driven by reduction in HF rehospitalization. A reduction of HF rehospitalization was evident as early as 30 days after randomization with a 39% reduction at 8 weeks. In particular, as in the PARADIGM-HF trial, a similar reduction in HF rehospitalization with sacubitril/valsartan was noted compared to enalapril.

The TRANSITION (Post-discharge treatment initiation with sacubitril/valsartan in heart failure patients with reduced ejection-fraction hospitalised for an acute decompensation event) trial compared sacubitril/valsartan initiation before discharge vs. 1 to 4 days after discharge in hospitalized HFrEF patients. The target dose proportion by 10 weeks was similar between two groups.¹⁵⁾

Potential mechanisms underlying clinical benefits of sacubitril/valsartan

The precise mechanisms by which sacubitril/valsartan reduced clinical events are uncertain. Potential mechanisms are reduced wall stress, ventricular dilatation, mitral regurgitation and myocardial fibrosis, along with reduction of plasma level of aldosterone, endothelin-1, and N-terminal proBNP (NT-proBNP), suggesting an early hemodynamic benefit from sacubitril/valsartan. The vasoexcitatory and sympathoinhibitory actions of natriuretic peptides may contribute to reduce episodes of arrhythmia.¹⁶⁾

In PIONEER-HF trial, sacubitril/valsartan significantly increased in urinary cGMP levels at 1 week, suggesting increased natriuretic peptide bioactivity and decreased NT-proBNP, soluble ST2, and high-sensitivity troponin T levels. The PROVE-HF (Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/valsartan Therapy for Heart Failure) trial showed that sacubitril/valsartan had a significant 9.4% absolute improvement in LV ejection fraction, which correlated with changes in NT-proBNP over 12 months of follow-up.¹⁷⁾ The EVALUATE-HF (Effect of Sacubitril/valsartan versus Enalapril on Aortic Stiffness in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) trial showed no benefit on the primary endpoint of central aortic stiffness with sacubitril/valsartan. However, significant changes of LV and LA volumes were observed after 12 weeks of follow-up.¹⁸⁾ Both PROVE-HF and EVALUATE-HF trial demonstrated the favorable effects on cardiac remodeling is due to direct effects on the heart rather than to effects on the vasculature. The body of evidence about clinical benefits of sacubitril/valsartan in HFrEF patients is likely related to reverse cardiac remodeling.

Clinical benefits in Post-MI patients

Recently released PARADISE-MI (Prospective ARNI vs. ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After MI) trial showed that the combined first-event rate of cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or an outpatient visit for heart failure (primary endpoint) occurred at a rate of 7.4/100 patient years in the ramipril and 6.7/100 patient years in the sacubitril/valsartan during a median follow-up of 23 months, a 10% relative risk reduction with sacubitril/valsartan that was not significant.¹⁹⁾

Also, RECOVER-LV trial (The Effects of Sacubitril/Valsartan Compared to Valsartan on LV Remodelling in Asymptomatic LV Systolic Dysfunction After MI showed that treatment with sacubitril/valsartan did not have a significant reverse remodeling effect compared with valsartan in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction late after myocardial infarction.²⁰⁾

Real world eligibility and tolerability of sacubitril/valsartan

Despite current HF guideline recommendation, sacubitril/valsartan prescription rate remains still low in the real world. Among the Korean hospitalized HFrEF patients (from KorAHF registry), only 12 % met the inclusion criteria of PARADIGM-HF trial for sacubitril/valsartan if requiring ≥ 10 mg of enalapril.²¹⁾ Sub-optimal pharmacotherapy could be the main reason for ineligible sacubitril/valsartan use based on the PARADIGM-HF criteria. There might be several reasons for the underutilization of sacubitril/valsartan including patients' and physicians' low awareness of HF and high medical cost of the drug. Also, physicians' clinical inertia could be one of reason even in eligible HFrEF patients. Moreover, the tolerability for sacubitril/valsartan dose is another clinical issue. The TITRATION (Safety and Tolerability of Initiating LCZ696 in Heart Failure Patients) trial demonstrated that the target dose achievement rate and side-effects were similar between condensed regimen and conservative regimen.²²⁾ However, in clinical practice, the initiation of standard-dose of sacubitril/valsartan (≥ 50 mg, 24/26 mg), twice daily often could not be done in some of HFrEF patients because of concerns about hypotension. Our study showed that when patients considered to be intolerant of sacubitril/valsartan of standard-dose, initiation with 25 mg (12/13 mg) twice daily was generally possible and remained in therapy, with similar decreases in NT-proBNP and increases in LV ejection fraction compared with those observed in patients receiving standard-dose sacubitril/valsartan.²³⁾

Unsolved practical considerations with sacubitril/valsartan

The PARADIGM-HF trial excluded patients with advanced chronic kidney disease and endstage renal disease (ESRD) (eGFR <30 mL/min/1.73m²). However, several studies including PARDADIGM-HF trial, showed that sacubitril/valsartan slows the decline in kidney function compared with ACEI/ARB. Sacubitril/valsartan induces selective vasodilation of pre-glomerular afferent arterioles and relative vasoconstriction of the post-glomerular efferent arteriole, contributing to an increase in albuminuria and eGFR. Sacubitrilat, a metabolite of sacubitril, is primarily eliminated by the kidney, suggesting that its' exposure is increased with advanced kidney disease. Therefore, the starting dose of sacubitril/valsartan may be reduced in patients with advanced kidney disease (eGFR <30 mL/min/1.73m²). Our retrospective observational small study showed that sacubitril/valsartan could safely initiate and reduce the hsTnT, sST2 levels, and improve LV ejection fraction in HFrEF patients with ESRD on dialysis.²⁴⁾ Larger prospective, long-term follow-up studies in this group should be warranted.

Although sacubitril/valsartan is a mainstay in the treatment of HFrEF, its' efficacy in the management of CRT non-responders has not been investigated. CRT non-responders, approximately 30% of patients of CRT, had higher clinical events compared to CRT responders. Our small retrospective observational study showed sacubitril/valsartan was related to a lower incidence of cardiac death including LVAD and heart transplantation in CRT non-responders.²⁵⁾

Conclusion and Future Direction

Sacubitril/valsartan is an effective and safe drug that improves the survival and reduces hospitalization of HFrEF patients. These clinical benefits of sacubitril/valsartan are related to reverse cardiac remodeling. The role of sacubitril/valsartan in HFpEF and post-MI, which remains poorly understood should be more explored in the future. Also, the clinical benefit of sacubitril/valsartan in advanced HFrEF patients should be explored. This possibility is currently being tested in the LIFE (LCZ696 in Hospitalized Advanced Heart Failure) study.²⁶⁾

Table 1. Patient entry criteria in the PARADIGM-HF trial. (ref. 1)

Key inclusion criteria	Key exclusion criteria
- Age ≥18 years; LVEF ≤40% (later changed to ≤35%)	- Systolic BP <100 mmHg at screening or <95 mmHg at randomization
- Current symptomatic HF (NYHA class II–IV)	- eGFR <30 mL/min/1.73m ² at screening or at randomization or a decrease in eGFR >25% (later amended to 35%) between screening and randomization
- Taking an ACEI or ARB with stable dose of ACEI or ARB and beta blocker for at least 4 weeks	- History of angioedema or other unacceptable side effects with ACEIs or ARBs
- BNP ≥150 pg/mL or NT-proBNP ≥600 pg/mL or BNP ≥100 pg/mL or NT-proBNP ≥400 pg/mL for patients hospitalized within the past 12 months	

ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BNP = B-type natriuretic peptide; BP = blood pressure; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HF = heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; PARADIGM-HF = Prospective Comparison of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) with angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure.

Table 2. Patient entry criteria and study dose titration in the PIONEER-HF trial. (ref. 13)

- 1) Only after discontinuation of intravenous vasoactive drugs
- 2) After stabilized diuretic dose
- 3) SBP ≥100 mmHg

• Starting dose level based on SBP algorithm
- If SBP 100 to <120 mmHg: sacubitril-valsartan 24/26 mg or enalapril 2.5 mg twice daily
- If ≥120 mmHg: sacubitril-valsartan 49/51 mg or enalapril 5 mg twice daily
• At week 1, dose titrated upwards if SBP >110 mmHg
• At week 2,4,6, dose titrated upwards if SBP >100 mmHg
• Target dose
- Sacubitril-valsartan 97/103 mmHg or enalapril 10 mg twice daily
• Clinical assessment and judgment permitted

PIONEER-HF = Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode; SBP = systolic blood pressure.

Fig 1. Recommendations for RAS inhibition with ACEI or ARB or ARNI(sacubitril/valsartan) (ref.2)

Recommendations for renin angiotensin system inhibition with ACE inhibition or ARB or ARNI		
COR	LOE	Recommendations
I	ACE: A	The clinical strategy of inhibition of the renin angiotensin system with ACE inhibitors (Level of Evidence: A) (9–14), Q8 ARBs (Level of Evidence: A) (15–18), Q8 ARNI (Level of Evidence: B–R) (19) in conjunction with evidence-based beta blockers (20–22), and aldosterone antagonists in selected patients (23, 24), is recommended for patients with chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality.
	ARB: A	
	ARNI:B–R	
I	ARNI:B–R	In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACE inhibitor or ARB, replacement by an ARNI is recommended to further reduce morbidity and mortality (19).
III: Harm	B–R	ARNI should not be administered concomitantly with ACE inhibitors or within 36 hours of the last dose of an ACE inhibitor (31, 32).
III: Harm	C–EO	ARNI should not be administered to patients with a history of angioedema.

Fig 2. Recommendation for pharmacological treatment for HFrEF (ref.4)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{110–113}	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{114–120}	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

References

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
2. Yancy CW, Jessup M, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *Circulation.* 2016;134:e282-293.
3. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1169-86.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;00:1-128.
5. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:772-810.
6. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, et al. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril/valsartan. *N Engl J Med.* 2015;373:2289-2290.
7. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 according to age: insight from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2015;36:2576-84.
8. Desai AS, Claggett BL, Packer M, et al. Influence of sacubitril/valsartan on 30-day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:241-248.
9. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, et al. Sacubitril/Valsartan, Neprilysin inhibitors 5 years after PARADIGM-HF. *J Am Coll Cardiol.* 2020;8:800-810.
10. Barry Greenberg. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition (ARNI) in Heart Failure. *Int J Heart Fail.* 2020;2:73-90.
11. Sokos GG, Raina A. Understanding the early mortality benefit observed in the PARADIGM-HF trial: considerations for the management of heart failure with sacubitril/valsartan. *Vascular Health and Risk Management.* 2020;16:41-51.
12. Srivastava PK, Claggett BL, Solomon SD, et al. Estimated 5-year number to treat to prevent cardiovascular death or heart failure hospitalization with angiotensin receptor-neprilysin inhibition vs standard therapy for patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2018;3:1226-1231.
13. Mogensen UM, Gong J, Jhund PS, et al. Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2018;20:760-768.
14. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380:539-48.
15. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilized heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:998-1007.
16. Abboud A, Januzzi JL. Reverse cardiac remodeling and ARNI therapy. *Current Heart Failure Reports.* 2021;18:71-83.
17. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril/valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA.* 2019;1-11.
18. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322:1077-84.
19. Jering KS, Claggett B, Pfeffer MA, et al. Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to Determine

- Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and baseline characteristics. Eur J Heart Fail. 2021;23:1040-1048.
20. Docherty KF, Campbell RT, Brooksbank KJ. Effect of Neprilysin Inhibition on Left Ventricular Remodeling in Patients With Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction Late After Myocardial Infarction. Circulation. 2021;144:199-209.
 21. Oh J, Lee CJ, Park JJ, et al. Real-world eligibility for sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients in Korea: Data from the Korean acute heart failure (KorAHF) registry. Int J Heart Fail. 2019;1:57-68.
 22. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. Eur J Heart Fail. 2016;18:1193-1202.
 23. Kim H, Oh J, Lee S, et al. Clinical evidence of initiating a very low dose of sacubitril/valsartan: a prospective observation analysis. Scientific Reports. 2021;11:16335.
 24. Chun KH, Oh J, Yu HT, et al. The role of sacubitril/valsartan in the management of cardiac resynchronization therapy non-responders: a retrospective analysis. ESC Heart Fail. 2020;7:4404-4407.
 25. Lee S, Oh J, Kim H, et al. Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with end-stage of renal disease. ESC Heart Fail. 2020;7:1125-1129.
 26. Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, et al. Sacubitril/valsartan in advanced heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of the LIFE Trial. J Am Coll Cardiol HF. 2020;8:789-99.

Local's perspective and Practice on new update in HF GDMT

Rarsari Soerarso, MD

Pusat Jantung Nasional Harapan Kita Jakarta

Pendahuluan

Gagal jantung dapat didefinisikan sebagai abnormalitas dari struktur jantung atau fungsi yang menyebabkan kegagalan dari jantung untuk mendistribusikan oksigen ke seluruh tubuh. Secara klinis, gagal jantung merupakan kumpulan gejala yang kompleks dimana seseorang memiliki tampilan berupa : gejala gagal jantung; tanda khas gagal jantung dan adanya bukti obyektif dari gangguan struktur atau fungsi jantung saat istirahat. Berdasarkan ESC Guideline tahun 2021, klasifikasi dalam gagal jantung berdasarkan riwayat gejala beserta pengukuran terhadap LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*)¹

Tabel 1. Klasifikasi Tipe Gagal Jantung berdasarkan *ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2021*¹

Tip e Ga gal Jan tun g	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
	Gejala \pm Tanda ^a	Gejala \pm Tanda ^a	Gejala \pm Tanda ^a
	LVEF $\leq 40\%$	LVEF 41-49%	LVEF $\geq 50\%$
	-	<ol style="list-style-type: none">1. peningkatan level natriuretic peptide2. Setidaknya salah satu criteria tambahan:<ol style="list-style-type: none">a. Perubahan struktural yang relevan (LVH dan/atau LAE)b. Disfungsi diastolik	<ol style="list-style-type: none">1. peningkatan level natriuretic peptide2. Setidaknya salah satu criteria tambahan:<ol style="list-style-type: none">a. Perubahan struktural yang relevan (LVH dan/atau LAE)b. Disfungsi diastolik

BNP : *B-type natriuretic peptide*; HF : *Heart failure*; HFmrEF: *heart failure with mid-*

range ejection fraction; HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; LAE : left atrial enlargement; LVEF : left ventricular ejection fraction; LVH : Left Ventricular hypertrophy; NT-proBNP : N-terminal Pro-B type natriuretic peptide A

Gejala mungkin tidak terlihat pada awal fase gagal jantung (terutama pada HFpEF) dan pada pasien yang diberikan diuretik

Prevalensi penyakit gagal jantung teruslah meningkat. Akibatnya, Gagal jantung mengakibatkan perubahan dalam kualitas hidup (*Quality of Life*) dan memiliki implikasi besar terhadap morbiditas dan mortalitas.

Evaluasi Diagnostik

1. Tanda dan Gejala

Gejala pada pasien dengan gagal jantung kadang tidak spesifik dan sulit untuk dibedakan dengan penyakit lain. Riwayat penyakit pasien harus selalu didapatkan, dimana pasien dengan gagal jantung tanpa gejala jarang terjadi. Tanda dan gejala penting untuk dimonitor berdasarkan respon pasien terhadap pengobatan dan kondisi pasien.

2. Natriuretic Peptide

Baik Guideline ESC maupun ACC/AHA menyebutkan bahwa pengukuran serum BNP atau N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) penting untuk menentukan diagnosis Gagal jantung. Serta pengukuran biomarker tersebut bermanfaat untuk menentukan prognosis serta derajat severitas gagal jantung kronik^{1,2}

3. Elektrokardiogram (EKG)

Abnormalitas EKG meningkatkan kemungkinan diagnosis gagal jantung namun memiliki spesifisitas yang rendah. Abnormalitas pada EKG dapat memberikan informasi mengenai etiologi (e.g. infark miokard) dan penentuan terapi pada etiologi tersebut (e.g. antikoagulan, pemasangan *pacemaker*)

4. Foto Thorax

Foto thorax perlu dilakukan untuk evaluasi awal pasien yang menunjukkan adanya tanda dan gejala gagal jantung. Hal ini dikarenakan dengan foto thorax dapat menunjukkan adanya kardiomegali dan kongesti pulmonal yang bisa disebabkan oleh gangguan kardiopulmoner ataupun hal lain. Sehingga, foto thorax lebih bermanfaat digunakan dalam kondisi akut. Selain karena kongesti, penemuan pada foto toraks hanya dapat diasosiasikan dengan gagal jantung dalam konteks presentasi klinis.

5. Ekokardiografi

Baik Guideline ESC maupun ACC/AHA menyebutkan bahwa ekokardiografi adalah pemeriksaan yang sangat bermanfaat dan penting untuk menegakkan diagnosis. Ekokardiografi juga digunakan untuk pengukuran fungsi ventrikel untuk membedakan antara HFrEF dan HFpEF yang penting untuk menentukan pemilihan terapi yang tepat.^{1,2}

Terapi farmakologis

Tatalaksana gagal jantung bertujuan untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas. Tabel 3 menyajikan perbandingan tatalaksana gagal jantung antara ACC/AHA (2017/2021), ESC (2021), PERKI (2020), dan CCS 2020/2021.

Tabel 2. Perbandingan Rekomendasi Guideline untuk Evaluasi Diagnostik Gagal Jantung^{1,2,3}

Evaluasi Diagnostik	ACC/AHA 2017	ESC 2021	PERKI 2020
Tanda dan Gejala	Pencarian riwayat penyakit veserta pemeriksaan fisik harus didapatkan untuk membedakan pasien kardiaik maupun nonkardiaik Pada pasien dengan Idiopathic DCM (dilated Cardiomopathy) dibutuhkan pemeriksaan riwayat keluarga 3-generasi Status volume dan tanda vital harus dievaluasi setiap pemeriksaan pasien, termasuk pemeriksaan berat badan, peningkatan tekanan vena jugular dan jika adanya edema perifer atau orthopnea	Dibutuhkan riwayat tanda dan gejala Tanda dibagikan berdasarkan: Tipikal Kurang tipikal Gejala dibagi berdasarkan: Lebih spesifik Kurang spesifik	Dibutuhkan riwayat tanda dan gejala Tanda dibagikan berdasarkan: Tipikal Kurang tipikal Gejala dibagi berdasarkan: Lebih spesifik Kurang spesifik
Natriuretic Peptide	Rawat Jalan Pemeriksaan BNP atau NT-proBNP bermanfaat untuk mendukung keputusan klinis dalam diagnosis gagal jantung serta menentukan prognosis dan severitas penyakit pada gagal jantung kronik Rawat Inap Pemeriksaan BNP atau NT-proBNP bermanfaat untuk mendukung keputusan	Pemerisaan Natriuretic Peptide dapat digunakan sebagai pemeriksaan diagnostik awal, terutama dalam kondisi non-akut dimana ekokardiografi tidak tersedia	Kadar plasma peptida natriuretik dapat digunakan untuk diagnosis, kebutuhan merawat atau memulangkan pasien, serta mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami dekompensasi

	klinis dalam diagnosis gagal jantung akut dekompensata.		
Elektrokardiogram (EKG)	EKG 12 lead harus dilakukan diawal pada pasien dengan tanda dan gejala gagal jantung	EKG yang abnormal dapat meningkatkan kemungkinan diagnosis gagal jantung	EKG harus dilakukan pada semua pasien diduga gagal jantung
Foto Thorax	Pasien yang dicurigai maupun gagal jantung onset baru dengan presentasi gagal jantung akut dekompensata, harus melewati pemeriksaan foto toraks.	Foto toraks terbatas digunakan untuk pemeriksaan awal pasien yang dicurigai gagal jantung.	Foto toraks merupakan komponen penting untuk diagnosis gagal jantung.
Ekokardiografi	Ekokardiogram 2 dimensi dengan Doppler perlu dilakukan untuk evaluasi awal pada pasien dengan gagal jantung untuk menilai fungsi vekntrikel, ukuran, ketebalan dinding, gerakan dinding, dan fungsi katup.	<i>Transthoracic echocardiography</i> (TTE) adalah metode yang dipilih untuk menilai fungsi sistolik dan diastolik miokardium baik ventrikel kiri dan kanan.	Konfirmasi diagnosis gagal jantung dan/atau disfungsi jantung dengan pemeriksaan ekokardiografi adalah keharusan dan dilakukan secepatnya pada pasien dengan dugaan gagal jantung.

Tabel 3. Perbandingan tatalaksana gagal jantung antara ACC/AHA, ESC, dan PERKI^{1,2,3,4,5,6}

Topik	ACC/AHA (2017/2021)	ESC (2021)	PERKI (2020)	CCS (2020/2021)
HFrEF	ARNI/ACEi/ARB (ARNI sebagai pilihan utama), dan BB sesuai bukti ilmiah dengan diuretik sesuai kebutuhan	ACEi/ARNI, BB, MRA, dan SGLT2i (dapa/empa); ARNI sebagai pengganti ACEi	ACEi (atau ARB jika tidak toleran dengan ACEi), BB, MRA	ARNI/ACEi/ARB (ARNI sebagai pilihan utama, bila sudah menggunakan ACEi/ARB disarankan untuk diganti dengan ARNI), BB, MRA, dan SGLT2i
	Aldosteron antagonis, SGLT2i, tritrasi dosis diuretik, H-ISDN, atau ivabradin dapat dipertimbangkan sesuai kondisi pasien	Diuretik loop digunakan untuk pengeluaran cairan	ARNI sebagai pengganti ACEi (ARB) direkomendasikan pada pasien simptomatis walau sudah mendapat terapi optimal sebelumnya	Ivabradin, Vericiguat, H-ISDN, atau digoxin dapat dipertimbangkan sesuai kondisi pasien
		ARNI dapat dipertimbangkan untuk pasien ACEi naive atau pasien de novo Vericiguat dan omecatif dapat dipertimbangkan di masa mendatang	Ivabradin, digoksin, H-ISDN, dan diuretik dapat dipertimbangkan pada pasien tertentu	
HFpEF	Tidak ada rekomendasi	Diuretik untuk pasien dengan kongesti	Diuretik untuk mengatasi retensi cairan	Diuretik untuk pasien dengan kongesti
		Manajemen komorbid	Terapi iskemia miokard dan hipertensi,	Manajemen komorbid

		ARNI (sesuai dengan approval FDA untuk EF di bawah normal) dan Spironolactone bisa dipertimbangkan	terutama pada pasien dengan AF ARNI dapat dipertimbangkan untuk pasien wanita dengan EF < 57	
HFmrEF	Tidak ada rekomendasi	Diuretik (I,C) ACEi, ARB, BB, MRA dan ARNI (IIb,C)	Tidak ada rekomendasi	Tidak ada rekomendasi

HFrEF

Tatalaksana gagal jantung PERKI 2020 merekomendasikan tiga pilar utama dalam manajemen HFrEF, yaitu ACEi (atau ARB jika tidak toleran dengan ACEi), BB, dan MRA yang kemudian dititrasi hingga mencapai dosis target. Selanjutnya perlu dilakukan evaluasi terhadap gejala berdasarkan kelas NYHA pasien. ARNI sebagai pengganti ACEi (ARB) direkomendasikan pada pasien dengan gejala walau sudah mendapat terapi optimal sebelumnya untuk menurunkan risiko rawat ulang dan kematian. Selain itu, terapi lain seperti ivabradin, digoksin, H-ISDN, dan diuretik dapat dipertimbangkan pada pasien tertentu. Sementara itu, pada rekomendasi PERKI 2020, SGLT2i direkomendasikan sebagai pilihan terapi diabetes untuk mengurangi kejadian gagal jantung dan hipervolumia.³

Tabel 4. Rekomendasi dan Indikasi Penggunaan ARNI dan Ivabradin³

Panduan – Rekomendasi dan Indikasi Penggunaan Sacubitril/Valsartan dan Ivabradin	
Sacubitril/Valsartan	Ivabradin
EF ≤ 40% <ul style="list-style-type: none"> - Gagal jantung NYHA kelas II-IV EF > 40% <ul style="list-style-type: none"> - Gagal jantung NYHA kelas II-IV; wanita dan atau LVEF ≤ 57% 	EF ≤ 35% <ul style="list-style-type: none"> - Dalam terapi BB dengan dosis maksimal yang bisa ditoleransi - Irama isnus dengan nadi istirahat ≥ 70 kali per menit - Gagal jantung NYHA kelas II-III

ACC Expert Consensus 2021 telah merekomendasikan inisiasi ARNI/ACEi/ARB atau beta-bloker pada pasien *new-onset HFrEF stage C*, dengan ARNI sebagai pilihan terapi yang lebih direkomendasikan. Pada beberapa kasus, kedua golongan obat tersebut dapat diinisiasi bersamaan dan kemudian dilakukan up-titrasi hingga mencapai dosis target yang dapat ditoleransi.⁴

Pada ACC Expert Consensus 2021, disebutkan bahwa ARNI memiliki manfaat yang lebih luas untuk pasien HFrEF, misalnya penggunaan ARNI pada pasien naïve ACEi/ARB (*de novo*) berdasarkan studi PIONEER dan juga efek *reverse-modelling* ARNI pada pasien HFrEF kronis, yang bersifat independen terhadap terapi standar sebelumnya. Hal penting lainnya pada ACC Expert Consensus 2021 adalah rekomendasi penggunaan SGLT2i (dapagliflozin/empagliflozin) untuk pasien HFrEF. Studi DAPA-HF dan EMPEROR-Reduced menunjukkan pemberian SGLT2i dapat memperbaiki *outcome* klinis dan menurunkan risiko kematian pada pasien HFrEF dengan ataupun tanpa diabetes.⁴

Sejalan dengan ACC/AHA, ESC juga mengeluarkan rekomendasi manajemen gagal jantung pada kongres ESC 2021. ESC memberikan rekomendasi yang lebih sederhana berdasarkan empat pilar penting dalam manajemen HFrEF, yaitu ACEi/ARNI, BB, MRA dan SGLT2i. ARNI direkomendasikan sebagai terapi pengganti ACEi dan dapat dipertimbangkan untuk pasien ACEi naïve (*de novo*) dengan rekomendasi kelas IIb, level B. *Loop diuretic* dapat diberikan untuk mengurangi volume cairan pada pasien yang mengalami kongesti (kelas I). Selain itu, ESC pun merekomendasikan penggunaan terapi baru seperti SGLT2i (dapagliflozin/empagliflozin) untuk menurunkan risiko hospitalisasi karena gagal jantung atau kematian (I,A), serta vericiguat dan omecamtiv yang dapat dipertimbangkan untuk pasien tertentu.¹

Penatalaksanaan farmakologi gagal jantung menurut CCS 2021 juga memiliki kemiripan dengan yang tercantum dalam consensus ACC 2021. Pada CCS 2021, direkomendasikan empat pilar, yaitu ARNI/ACEi/ARB, BB, MRA, dan SGLT2i. Penggunaan ARNI sebagai RAAS blocker lebih diutamakan pada penatalaksanaan ini sebagai lini pertama; bahkan disarankan untuk segera mengganti ke ARNI apabila pasien sudah menggunakan ACEi atau ARB sebelumnya. Penggunaan terapi lain seperti ivabradine, vericiguat, H-ISDN, dan dgoxin bisa dipertimbangkan pada kondisi tertentu.⁵

Selain itu, konsensus ESC-HF 2019 dan konsensus ACC 2019 juga menyebutkan ARNI dapat diinisiasi pada pasien yang menjalani perawatan di rumah sakit, termasuk pada pasien yang naïve terhadap ACEi/ARB. Hal ini berlaku baik pada pasien dengan gagal jantung kronis maupun *new-onset*.^{7,8}

Manajemen pasien gagal jantung yang bersifat kompleks harus disesuaikan dengan fenotip pasien HFrEF, diantaranya beberapa faktor yang harus diperhatikan adalah durasi QRS dan morfologinya, etiologi gagal jantung (iskemik/ non iskemik), ritme kardiak, penyakit katup jantung, diabetes, defisiensi besi, abnormalitas elektrolit, kanker, serta amyloidosis dan gangguan kardiomiotopati lainnya.

HFmrEF

Rekomendasi ESC 2021 yang dibawakan pada kongres ESC/HF 2021 menampilkan perubahan kategori gagal jantung *mid-range* EF menjadi *mildly-reduced* EF untuk mendefinisikan populasi pasien yang lebih sesuai (LVEF 41-49%). Terapi farmakologis yang dapat dipertimbangkan adalah diuretik (I,C), serta ACEi, ARB, BB, MRA, dan ARNI (IIb,C).¹

HFpEF

Hingga kini, belum ada pilihan terapi yang terbukti dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas pada pasien HFpEF. Umumnya pasien HFpEF berusia lebih tua dan simptomatif, serta memiliki kualitas hidup yang buruk, maka terapi juga harus bertujuan untuk memperbaiki gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Rekomendasi ESC 2015 menyebutkan bahwa diuretik dapat diberikan pada pasien dengan kongesti untuk mengurangi tanda dan gejala gagal jantung (I,B). Hal lain yang harus diperhatikan adalah diagnosa dan manajemen komorbid yang aman dan efektif, baik komorbid kardiovaskular maupun non-kardiovaskular (I,C). Sedangkan pada rekomendasi ESC 2021, secara umum belum ada perubahan rekomendasi manajemen HFpEF, namun sesuai dengan approval dari FDA, ESC menyebutkan bahwa pemberian ARNI pada pasien dengan EF di bawah normal (≤ 57) dan spironolactone dapat dipertimbangkan.¹

Tata laksana PERKI 2020 merekomendasikan penggunaan diuretik untuk mengatasi retensi cairan dan sesak nafas. Selain itu, pada pasien dengan AF, terapi iskemia miokard dan hipertensi yang adekuat sangat penting untuk diperhatikan. Sejalan dengan approval FDA untuk ARNI, Tata laksana PERKI 2020 juga menyatakan bahwa pemberian ARNI untuk pasien wanita dengan EF < 57 dapat dipertimbangkan.³

Referensi

1. McDonagh T.A, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;00:1-128
2. Yancy C.W 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. Circulation. 2017;136:137–161
3. PERKI. Pedoman tata laksana gagal jantung. 2020

4. Maddox T.M et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772–810
5. McDonald M et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2021;37:531-546
6. McDonald M et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020;36:159-169
7. Seferovic PM, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices, and patient management. *Eur Heart J Fail.* 2019;21:1169-1186
8. Hollenberg S.M, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: A report of the American college of cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1966–2011

Tatalaksana Hipertensi pada Pasien dengan Gagal Jantung dengan ARB yang Tepat

dr. Silfi Pauline Sirait, SpJP, FIHA

Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan, Jakarta

silfi.p.sirait@gmail.com

ABSTRAK

Tingginya prevalensi hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama yang mengendalikan peningkatan insidensi gagal jantung di dunia. Meskipun semua obat antihipertensi dapat menurunkan tekanan darah, tidak semua obat antihipertensi memiliki kemampuan yang sama untuk mencegah terjadinya atau berkembangnya proses gagal jantung. Hipertensi meningkatkan beban pada jantung, yang akan menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada miokard. Perubahan-perubahan ini mencakup hipertensi ventrikel kiri, yang dapat berkembang menjadi gagal jantung. Dalam kondisi abnormal seperti hipertensi, fibroblast berproliferasi dan menggantikan sel miokard normal, yang selanjutnya menyebabkan fibrosis. Selain itu, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron juga berkaitan dengan terjadinya fibrosis miokard. Strategi tatalaksana awal hipertensi pada gagal jantung adalah kombinasi ACEi/ARB dengan diuretik (atau *loop diuretic*) dan *beta-blocker*. Studi menunjukkan ARB merupakan golongan obat yang paling efektif untuk menurunkan LVMI pada pasien dengan hipertensi dibandingkan CCB, ACEi, diuretik, dan *beta-blocker*. Di antara obat golongan ARB (khususnya dibanding losartan dan valsartan), candesartan memiliki jumlah *binding site* terbanyak terhadap reseptor AT1. Selain efektif dalam mencapai kontrol tekanan darah, candesartan juga dapat menekan luaran klinis terkait gagal jantung.

Kata kunci: hipertensi, gagal jantung, tekanan darah, ARB

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan faktor risiko terpenting dalam terjadinya gagal jantung. Tingginya prevalensi hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama yang mengendalikan peningkatan insidensi gagal jantung di dunia. Tatalaksana hipertensi, baik dalam pencegahan terjadinya gagal jantung maupun dalam upaya pengendalian tekanan darah pada pasien dengan gagal jantung, memerlukan strategi pengobatan yang tepat, guna mencapai target tekanan darah. Meskipun semua obat antihipertensi dapat menurunkan tekanan darah, tidak semua obat antihipertensi memiliki kemampuan yang sama untuk mencegah terjadinya atau berkembangnya proses gagal jantung.

Di negara maju, terdapat sekitar 330 juta orang dengan hipertensi, sedangkan di negara berkembang jumlah orang dengan hipertensi mencapai 640 juta orang. WHO menilai hipertensi sebagai salah satu penyebab utama kematian prematur di dunia.

Pasien dengan hipertensi memiliki beberapa penyakit komorbid yang dapat mempengaruhi risiko kardiovaskular dan strategi pengobatan.¹ Komorbid umum mencakup penyakit jantung koroner (PJK), stroke, gagal ginjal kronis (GJK), gagal jantung, dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).

Hipertensi meningkatkan beban pada jantung, yang akan menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada miokard.² Perubahan-perubahan ini mencakup hipertensi ventrikel kiri, yang dapat berkembang menjadi gagal jantung. Penyakit jantung hipertensi dapat menyebabkan antara lain gagal jantung diastolik, gagal jantung sistolik, atau kombinasi keduanya. Pasien memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami komplikasi akut seperti dekompensasi gagal jantung, sindroma koroner akut, atau kematian jantung mendadak.

Mekanisme patofisiologi hipertrofi ventrikel kiri yang selanjutnya dapat mengakibatkan gagal jantung disebabkan akibat adanya peningkatan ukuran sel miokard (hipertrofi sel miokard), tanpa adanya peningkatan jumlah sel miokard, yang selanjutnya menyebabkan peningkatan fibroblast, akumulasi kolagen interstisial, fibrosis, disfungsi diastolik, remodeling miokard, gangguan sel, kekacauan struktur miokard, dan aritmogenesis.³ Dalam kondisi abnormal seperti hipertensi, fibroblast berproliferasi dan menggantikan sel miokard normal, yang selanjutnya menyebabkan fibrosis. Selain itu, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron juga berkaitan dengan terjadinya fibrosis miokard.

Ada beberapa klasifikasi hipertensi yang berlaku saat ini:

1. Berdasarkan *International Society of Hypertension* (ISH) 2020¹

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Tekanan darah normal	<130	dan	<85
Tekanan darah normal-tinggi	130-139	dan/atau	85-89
Hipertensi grade 1	140-159	dan/atau	90-99
Hipertensi grade 2	≥160	dan/atau	≥100

2. Berdasarkan *European Society of Hypertension/European Society of Hypertension* (ESC/ESH) 2018⁴

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Optimal	<120	dan	<80
Normal	120-129	dan/atau	80-84
Normal tinggi	130-139	dan/atau	85-89
Hipertensi grade 1	140-159	dan/atau	90-99
Hipertensi grade 2	160-179	dan/atau	100-109
Hipertensi grade 3	≥180	dan/atau	≥110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥140	dan	<90

3. Berdasarkan *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) 2017⁵

Kategori Tekanan Darah	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Normal	<120	dan	<80
Meningkat	120-129	dan	<80
Hipertensi stage 1	130-139	atau	80-89
Hipertensi stage 2	≥140	atau	≥90

Berdasarkan 2020 ISH Global Hypertension Practice Guidelines, target tekanan darah awal idealnya mencapai <140/90 mmHg (penurunan tekanan darah setidaknya 20/10 mmHg).¹ Pengobatan inti untuk hipertensi tanpa komplikasi mencakup terapi inisial kombinasi golongan ACEi/ARB dengan CCB atau diuretik.⁴ Langkah selanjutnya apabila target tekanan darah belum tercapai, dapat dikombinasikan antara ketiga golongan tersebut. Apabila terjadi hipertensi resisten, dapat ditambahkan spironolactone atau golongan lainnya (diuretik lain, *beta-blocker*, *alpha-blocker*, dan lain-lain). Strategi pengobatan ini dapat diaplikasikan pada sebagian besar pasien dengan *hypertension-mediated organ damage* (HMOD). Secara khusus untuk gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri, rekomendasi terapi awal adalah kombinasi ACEi/ARB dengan diuretik (atau *loop diuretic*) dan *beta-blocker*. Apabila tekanan darah belum mencapai target, dapat ditambahkan obat golongan *mineralocorticoid receptor antagonist* (MRA).

Secara definisi, semua obat antihipertensi dapat menurunkan tekanan darah. Akan tetapi, tidak semua obat antihipertensi memiliki kemampuan yang sama untuk mencegah terjadinya gagal jantung. Dalam sebuah metaanalisis oleh Klingbeil et al,⁷ dilakukan analisis pada 80 uji acak terkontrol untuk mengukur efek pengobatan antihipertensi terhadap *left ventricular mass index* (LVMI). Ditemukan perbedaan signifikan ($p = 0.004$) antar kelas pengobatan: LVMI menurun 13% dengan ARB (95% CI: 8% sampai 18%), 11% dengan CCB (95% CI: 9% sampai 13%), 10% dengan ACEi (95% CI: 8% sampai 12%), 8% dengan diuretik (95% CI: 5% sampai 10%), dan 6% dengan *beta-blockers* (95% CI: 3% sampai 8%). Hal ini menunjukkan bahwa ARB merupakan golongan obat yang paling efektif untuk menurunkan LVMI pada pasien dengan hipertensi.

Reseptor angiotensin II mengatur kerja agonis endogen, seperti katekolamin, norepinefrin, dan epinefrin. Terdapat dua subtipo reseptor angiotensin yang diketahui, yaitu AT1 dan AT2. Reseptor AT1 merupakan target utama dalam perkembangan obat, karena gangguan dalam fungsinya berkaitan dengan hipertensi, imbalans cairan-elektrolit, hiperaldosteronisme, hipertrofi jantung, dan gagal jantung. ARB sangat selektif terhadap reseptor AT1. Selain memiliki efek penurunan tekanan darah, ARB terbukti mendorong regresi hipertrofi ventrikel kiri serta menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien dengan gagal jantung atau nefropati diabetikum dengan hipertensi yang mengalami proteinuria. Dalam studi oleh Bhuiyan et al,⁸ dilakukan penilaian afinitas ikatan dari tiga antagonis reseptor AT1, yaitu valsartan, candesartan dan losartan. Candesartan memiliki *binding site*

terhadap reseptor AT1 dengan jumlah terbanyak dibandingkan valsartan dan losartan.

Dalam *CHARM-Alternative trial*,⁹ dilakukan penelitian pada pasien dengan gagal jantung simptomatis dengan fraksi ejeksi sama dengan atau kurang dari 40%, yang tidak menerima ACEi karena riwayat intoleransi. Analisis dilakukan pada pasien yang menerima terapi candesartan dibandingkan dengan placebo. Didapatkan penurunan konsisten pada komponen *primary outcome* maupun *secondary outcome*, seperti yang terlihat pada tabel berikut.

	Candesartan (n=1013)	Plasebo (n=1015)	Adjusted hazard ratio (95% CI)	p
Kematian kardiovaskular atau admisi RS akibat gagal jantung	334 (33.0%)	406 (40.0%)	0.70 (0.60-0.81)	<0.0001
Kematian kardiovaskular	219 (21.6%)	252 (24.8%)	0.80 (0.66-0.96)	0.02
Admisi RS akibat gagal jantung	207 (20.4%)	286 (28.2%)	0.61 (0.51-0.73)	<0.0001
Kematian kardiovaskular, admisi RS akibat gagal jantung, infark miokard	353 (34.8%)	420 (41.4%)	0.72 (0.62-0.83)	<0.0001
Kematian kardiovaskular, admisi RS akibat gagal jantung, infark miokard, stroke	369 (36.4%)	432 (42.6%)	0.74 (0.64-0.85)	<0.0001
Kematian kardiovaskular, admisi RS akibat gagal jantung, infark miokard, stroke, revaskularisasi koroner	396 (39.1%)	456 (44.9%)	0.76 (0.66-0.87)	<0.0001

Dalam studi lain oleh Hasegawa et al di Jepang,¹⁰ dilakukan penelitian akan efek penggantian obat ARB selain Candesartan menjadi Candesartan, dengan menilai *morning blood pressure* dan *office blood pressure*. Didapatkan bahwa pengobatan dengan candesartan secara signifikan menurunkan *morning blood pressure* dan *office blood pressure* dibandingkan ARB lainnya pada pasien dengan hipertensi di pagi hari.

KESIMPULAN

Pada pasien dengan hipertensi kronis, perubahan struktur dan fungsi jantung dapat berakibat pada gagal jantung. Pengendalian tekanan darah tidak saja mencegah kerusakan organ yang dapat menyebabkan gagal jantung, tapi juga mencegah perkembangan dari gagal jantung itu sendiri. Strategi pengendalian tekanan darah kembali lagi pada patofisiologi yang terjadi pada pasien dengan hipertensi, di antaranya adanya aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Penelitian menunjukkan bahwa strategi pengobatan hipertensi pada pasien gagal jantung dengan ARB menunjukkan penurunan LVMII yang bermakna. Candesartan, ARB dengan *binding site* terbanyak terhadap reseptor AT1, menunjukkan keunggulan terhadap ARB lainnya tidak hanya dalam pengendalian tekanan darah, tapi juga mengurangi kejadian luaran klinis pada pasien dengan hipertensi dan gagal jantung.

REFERENSI

1. Schneider R, Salerno J, Brook R. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines – lifestyle modification. *Journal of Hypertension*. 2020;38(11):2340-2341.
2. Tackling G, Borhade MB. Hypertensive Heart Disease. [Updated 2021 Jul 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539800/>
3. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *International Journal of Cardiology*. 2017;237:60-63.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104.
5. Brook R, Rajagopalan S. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.

- Journal of the American Society of Hypertension. 2018;12(3):238.
- 6. Messerli F, Rimoldi S, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2017;5(8):543-551.
 - 7. Klingbeil A, Schneider M, Martus P, Messerli F, Schmieder R. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. The American Journal of Medicine. 2003;115(1):41-46.
 - 8. Bhuiyan M, Shahriar M, Nagatomo T. Binding Affinity of Candesartan, Losartan, Telmisartan and Valsartan with Angiotensin II Receptor 1 Subtype. Bangladesh Pharmaceutical Journal. 2013;16(1):10-14.
 - 9. Granger C, McMurray J, Yusuf S, Held P, Michelson E, Olofsson B et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. The Lancet. 2003;362(9386):772-776.
 - 10. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y, Kubota A, Kobayashi Y, Komuro I. Effect of Switching from Telmisartan, Valsartan, Olmesartan, or Losartan to Candesartan on Morning Hypertension. Clinical and Experimental Hypertension. 2012;34(2):86-91

RELEVANSI DAN BUKTI DARI PENYEKAT BETA GENERASI KETIGA UNTUK PENGOBATAN GAGAL JANTUNG

Irnizarifka

Abstrak

Gagal jantung merupakan penyakit non infeksi yang menyebabkan beban, baik kematia, kualitas hidup, maupun pembiayaan. Pedoman terapi gagal jantung telah banyak beredar di dunia, terutama dikeluarkan oleh European Society of Cardiology (ESC) dan American Cardiology College/American Heart Association (ACC/AHA). Penyekat Beta dalam tatalaksana gagal jantung dengan fungsi ejeksi turun (<40%) memiliki kelas rekomendasi dan level bukti yang tidak berubah hingga saat ini, yakni I-A. Hal tersebut berarti obat golongan ini wajib diberikan pada saat diagnosis telah ditegakkan. Terdapat 3 generasi penyekat beta, dengan Nebivolol menjadi salah satu penyekat beta generasi terbaru (ke-3) yang direkomendasikan dalam pedoman tatalaksana tersebut. Penyekat beta generasi terbaru memiliki keunggulan dalam selektivitas beta-1 dan nitrit oksida yang dapat membantu vasodilatasi. Penyekat beta ini memiliki hasil klinis yang berbeda dibandingkan penyekat beta lainnya mengingat efikasi, kemanan, dan juga tolerabilitasnya yang juga berbeda terutama pada pasien lansia.

Kata kunci : gagal jantung, penyekat beta generasi 3, nebivolol

Penyekat beta adalah kelas obat yang digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung. Antara penyekat beta satu dengan yang lain memiliki perbedaan baik secara farmakodinamik maupun farmakokinetiknya, termasuk diantaranya adalah selektivitas terhadap reseptor β_1/β_2 yang bervariasi.¹

Gagal jantung dapat diakibatkan oleh berbagai macam hal seperti penyakit jantung koroner, obesitas, diabetes mellitus, hipertensi, merokok, dan lain-lain. Penyakit jantung koroner dapat disebabkan oleh dua faktor risiko yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah yaitu usia, jenis kelamin dan riwayat penyakit jantung. Sedangkan faktor risiko yang dapat diubah yaitu hipertensi, merokok, DM, dan obesitas.¹

Menurut berbagai *guidelines*^{2,3,4} yang sudah ada, penyekat beta direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dalam pengobatan gagal jantung, penyakit koroner arteri, dan atrial fibrilasi. Terbukti bahwa penggunaan penyekat beta dapat menurunkan angka mortalitas pada gagal jantung hingga 34%.^{5,6,7} Meskipun sudah direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk pengobatan gagal jantung, data dari penggunaan berbagai penyekat beta di Negara Asia menunjukkan bahwa penggunaan penyekat beta masih kurang digunakan. Proporsi penggunaan penyekat beta sendiri di Indonesia hanya 32%, masih jauh dibandingkan penggunaan golongan penghambat angiotensin-II dan diuretik yang masing-masing digunakan sebanyak 78%.⁸ Hal ini juga sejalan dengan data mortalitas dari gagal jantung dengan *reduced* dan *preserved ejection fraction*, dimana Asia Tenggara memiliki hasil yang paling buruk.⁹

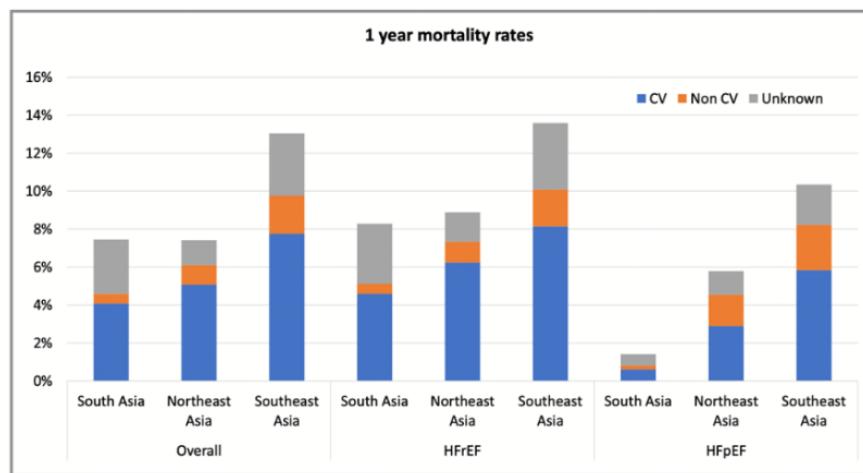
Penyekat beta generasi ketiga *nebivolol* merupakan campuran rasematis 1:1 antara *D-nebivolol* dan *L-nebivolol*. *Nebivolol* memiliki selektivitas terhadap β_1 yang paling tinggi dibandingkan penyekat beta lainnya, selain itu *nebivolol* juga memberikan efek vasodilatasi endotel dan sifat anti-oksidan tambahan.¹ *Nebivolol* mempunyai efek inotropik negatif yang lebih rendah dari pada *metoprolol* dan *carvedilol*,^{10,11} dapat memberikan efek terhadap dilatasi arteri di ginjal sehingga meningkatkan *Glomerulus Filtration Rate* (GFR),¹² dapat menginhibisi agregasi platelet yang distimulasi oleh *adenosine diphosphate* dan *collagen*,¹³ serta dapat menghambat proliferasi dari sel endotel koroner.¹⁴

Efek vasodilatasi endotel dan sifat anti oksidan tambahan ini didapatkan dari stimulasi produksi *nitric oxide synthase* (NOS) yang dimediasi melalui β_3 agonis. Meskipun beberapa penyekat beta generasi ketiga memiliki efek vasodilatasi, hanya *nebivolol* saja yang memberikan efek vasodilatasi melalui produksi *nitric oxide* (NO). Hal inilah yang membedakan *nebivolol* dibandingkan penyekat beta lainnya seperti *carvedilol*.¹

Tabel 1. Penggunaan golongan penyekat beta dibandingkan golongan lain pada berbagai negara di Asia

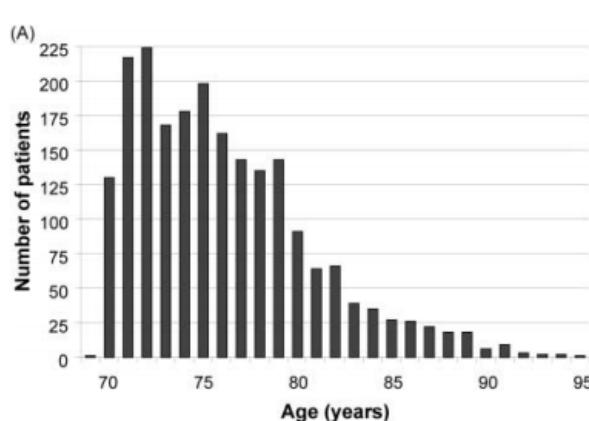
Pharmacological treatment of HF in 9 Asian countries or regions, and Europe and the USA [26,28,35,39].

Pharmacological treatment of HF	Asia									Europe	USA
	Hong Kong	Indonesia	Malaysia	Philippines	Singapore	South Korea	Taiwan	Thailand	Vietnam		
RAAS inhibitor	52%	78%	67%	70%	74%	65%	61%	77%	90%	89%	66%
Beta-blocker	39%	32%	72%	38%	65%	44%	57%	78%	41%	87%	81%
Calcium channel blocker	-	-	17%	12%	-	-	12%	-	-	10%	-
Ivabradine	-	-	-	0%	-	-	-	6%	21%	-	-
Diuretic	84%	78%	99%	76%	87%	-	80%	92%	-	83%	-
Digoxin	11%	21%	44%	53%	27%	-	26%	-	19%	21%	-
Lipid-lowering agent	-	-	76%	-	72%	-	-	-	-	54%	62%
Anticoagulant	-	-	25%	26%	12%	-	20%	-	30%	43%	65%

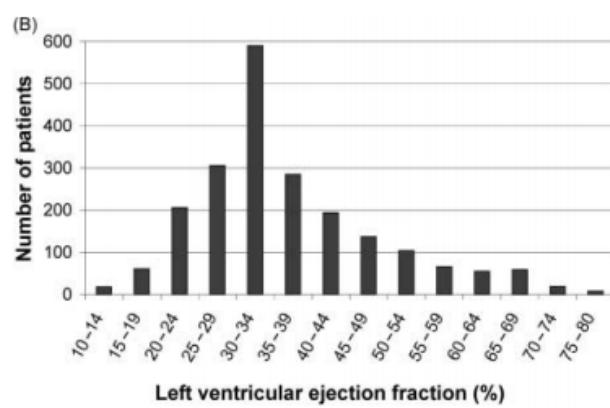


Gambar 1. Persentase mortalitas kardiovaskular dan nonkardiovaskular pada negara di Asia

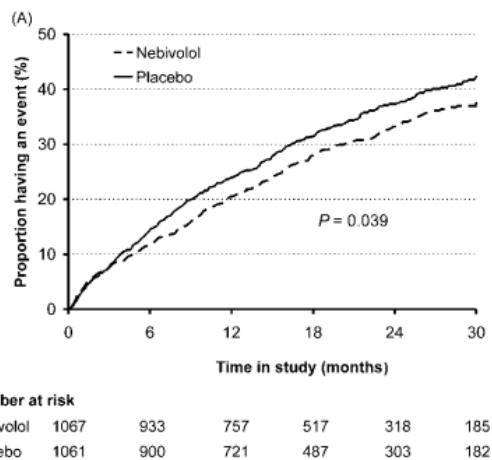
Peranan penyekat beta terhadap kondisi gagal jantung adalah dengan menurunkan curah jantung lewat penurunan frekuensi denyut jantung. SENIORS study merupakan salah satu penelitian *nebivolol* yang terbukti bermanfaat untuk penderita gagal jantung. Pasien-pasien yang terlibat pada penelitian ini adalah pasien-pasien dengan usia diatas 70 tahun dengan riwayat gagal jantung dan mayoritas fraksi ejeksi ventrikel kiri kurang dari 35%.¹⁵



Gambar 2. Sebaran usia pasien pada study SENIORS



Gambar 3. Sebaran jumlah pasien berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri



Gambar 4. Kejadian kematian karena kardiovaskular (*Primary End Point*)

Jumlah pasien yang dilibatkan dalam study ini adalah sebanyak 2128 pasien. 1067 pasien diberikan nebivolol dengan dosis 1.25 mg yang dititrasi sampai dengan dosis 10 mg perhari, sedangkan 1061 pasien menerima terapi standart. Hasil utama yang diamati adalah angka rawat inap nya dan kematian karena kardiovaskular.¹⁵

Data dari SENIORS *study* juga menunjukkan bahwa *nebivolol* dapat ditoleransi dengan baik serta terbukti dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas pada pasien gagal jantung.¹

Penggunaan penyekat beta pada populasi tertentu seperti diabetes mellitus dan penyakit paru obstruktif kronis sempat menjadi hal yang dipertimbangkan. Hal ini disebabkan karena pemberian penyekat beta dapat mempengaruhi perubahan metabolismik dan juga dilatasi dari saluran pernapasan. Penyekat beta seperti *nebivolol* ternyata memiliki keunggulan untuk populasi tersebut dikarenakan selektivitasnya tinggi terhadap reseptor β_1 yang ada di jantung, sehingga efek samping terhadap perubahan metabolismik dan gangguan saluran pernapasan lebih minimal dibandingkan penyekat beta yang selektivitasnya rendah.¹⁶

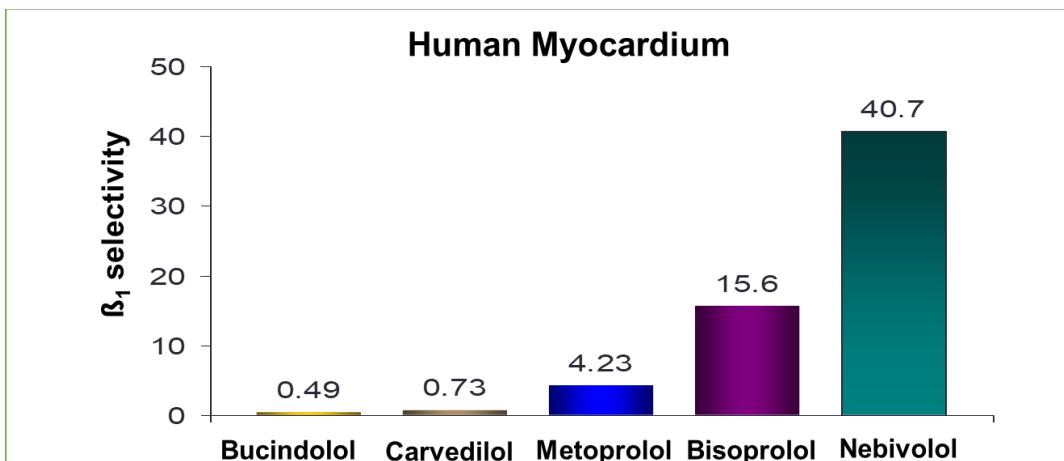
Perbedaan selektivitas terhadap reseptor β_1 dan β_2 ini lah yang secara teori dapat menyebabkan perbedaan efek samping dari berbagai penyekat beta terhadap saluran pernapasan dan gangguan metabolismik. Seperti yang sudah diketahui dimana reseptor beta ini juga terdapat pada berbagai organ seperti di saluran pernapasan dan pankreas.¹⁶

Berdasarkan relevansi dan bukti klinis yang ada sejauh ini penggunaan penyekat beta untuk pengobatan gagal jantung masih menjadi pilihan utama berdasarkan guideline-guideline terkini.^{2,3,4} Penyekat beta generasi ketiga terbaru seperti nebivolol memiliki hasil klinis yang berbeda dibandingkan penyekat beta lainnya mengingat efikasi, kemanan, dan juga tolerabilitasnya yang juga berbeda terutama pada pasien lansia.¹

Tabel 2. Primary dan secondary outcome dari penggunaan *nebivolol* pada pasien lansia

Table 3 Primary and main secondary outcomes (time to first event)^a

	Nebivolol ^b (n = 1067)	Placebo ^b (n = 1061)	HR ^a	95% CI	P-value ^a
Primary outcome					
All cause mortality or CV hospitalization	332 (31.1%)/20.3	375 (35.3%)/23.9	0.86	0.74–0.99	0.039
All cause mortality contributing to primary outcome ^c	76 (7.1%)/4.1	99 (9.3%)/5.4			
CV hospitalizations contributing to primary outcome ^c	256 (24.0%)/16.3	276 (26.0%)/18.3			
Primary outcome, unadjusted analysis	332 (31.1%)/20.3	375 (35.3%)/23.9	0.85	0.74–0.99	0.034



Gambar 5. Tabel perbandingan selektivitas berbagai penekat beta

Referensi

- Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat different β -adrenergic receptor blocker. JACC. 2009;54(16):1491–9.
- Ponikowski P, 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 Heart J. 2016;37(27):2129-200.
- Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. 2017;70(6):776-803.
- Hersunarti N, et al. Pedoman tatalaksana gagal jantung 2020. PP PERKI. 2020;2:1-111.
- Packer M, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. carvedilol heart failure study group. N Engl J Med. 1996;334:1349-55.
- Lechat P, et al. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. The Lancet. 1999;353:9-13.
- Ghali JK, et al. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure. Circulation. 2002;105:1585-91.
- Reyes et al. Heart failure across Asia. International Journal of Cardiology. 2016;223:163-7
- MacDonald M, et al. Regional variation of mortality in heart failure with reduced and preserved ejection fraction across asia: outcomes in the asian-HF. J Am Heart Assoc. 2020;9:1-15.
- Pasini AF, et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. J Hypertens 2005;23(3):589-96.
- Brixius K, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. Brit J Pharmacol. 2001;133:1330-8.
- Greven J, et al. Effect of nebivolol, a novel beta-1 selective adrenoceptor antagonist with vasodilating properties, on kidney function. Drug Res. 2000;50(2):973-79.
- Falciani M, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. J Cardiovasc Pharmacol. 2001;38:922-29.
- Brehm BR, et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. Cardiovasc Res. 2001;49:430-9.
- Flather MD, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26(3):215-25.
- De'zsi CA, et al. The real role of B-blockers in daily cardiovascular therapy. Am J Cardiovasc Drugs. 2017;17:361-73.

Mengurangi Risiko Infark Miokard dengan Menurunkan Kadar

Low Density Lipoprotein (LDL)

Bambang Dwiputra

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

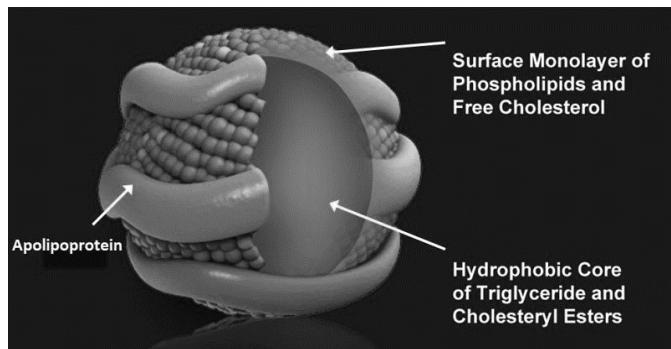
Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

Pendahuluan

Terjadinya infark miokard merupakan suatu proses yang panjang dan melibatkan proses aterosklerosis. *Low density lipoprotein (LDL)* telah lama dibuktikan terlibat secara langsung dalam pembentukan plak ateroma dari perjalanan aterosklerosis. Berbagai studi sebelumnya telah berhasil membuktikan kontribusi LDL pada kejadian penyakit kardiovaskular aterosklerotik termasuk infark miokard. Tulisan ini akan membahas lebih detail mengenai keterlibatan LDL dalam aterosklerosis, hubungan LDL dan kejadian kardiovaskular, serta panduan tatalaksana dislipidemia terkini untuk mencapai target LDL.

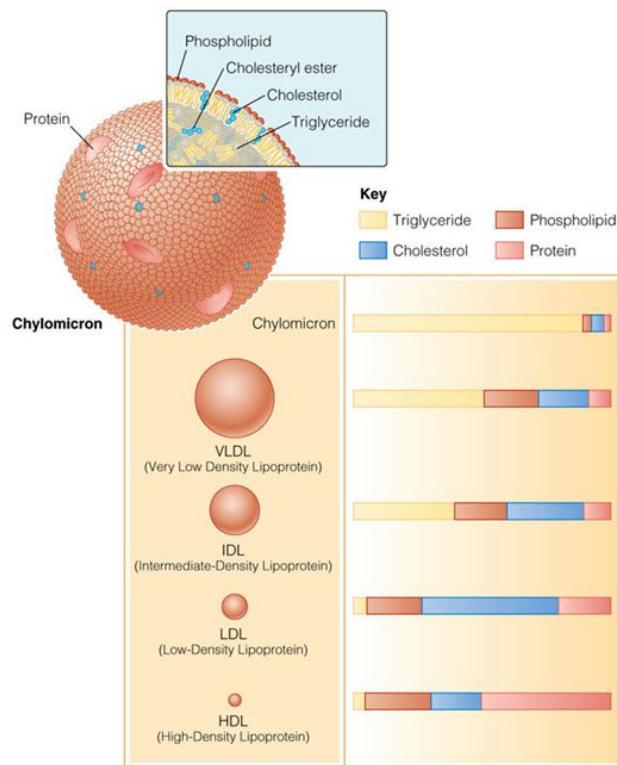
Mengenal Lebih Dekat *Low Density Lipoprotein (LDL)*

Lipoprotein merupakan partikel kompleks yang memiliki inti yang bersifat hidrofobik terdiri atas lipid non-polar, terutama trigliserida dan kolesterol ester. Inti hidrofobik ini dikelilingi oleh struktur membrane yang bersifat hidrofilik yang terdiri atas fosfolipid, kolesterol bebas, dan apolipoprotein (Gambar 1).¹⁻³



Gambar 1. Struktur molekular lipoprotein²

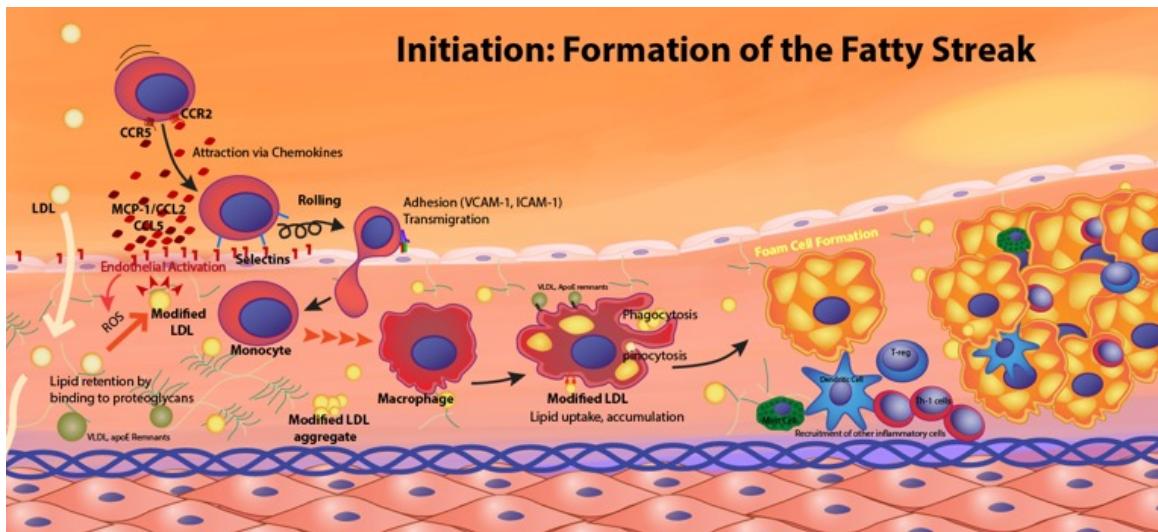
Di dalam tubuh, lipoprotein diklasifikasikan berdasarkan tingkat densitasnya menjadi kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL). Setiap lipoprotein tersebut memiliki komposisi trigliserida, kolesterol, fosfolipid, dan protein berbeda-beda. Kilomikron di dominasi oleh trigliserida sementara sebaliknya HDL didominasi oleh protein. (Gambar 2).³



Gambar 2. Berbagai komposisi lipoprotein.³

LDL merupakan partikel yang berasal dari VLDL dan IDL dan bersifat lebih kaya akan kolesterol. LDL membawa sebagian besar kolesterol di sirkulasi. LDL dengan jumlah yang berlebih berhubungan dengan hipertrigliseridemia, kadar HDL yang rendah, obesitas, diabetes melitus tipe 2, dan kondisi sindrom metabolik. *Small dense* LDL bersifat lebih proaterogenik dibandingkan partikel LDL yang berukuran besar hal ini dikarenakan adanya penurunan afinitas pada reseptor LDL sehingga *small dense* LDL akan tetap ada dalam sirkulasi dalam jangka waktu yang lebih lama. Selain itu molekul *small dense* LDL dapat masuk dalam dinding arteri dan berikatan dengan proteoglikan intraarterial dan terlibat dalam proses oksidasi yang menyebabkan peningkatan pengambilan molekul oleh makrofag.¹⁻⁴

Disfungsi sel endotel merupakan langkah awal dalam pembentukan lesi aterosklerosis yang biasanya lebih sering terjadi pada pembuluh darah yang berbentuk lekukan atau cabang arteri yang terpapar *low shear stress* dan turbulensi aliran darah (daerah rentan aterosklerosis). Rangsangan mekanis ini akan mengaktifkan jalur sinyal yang berakibat pada rusaknya lapisan endotel dan proses tersebut bersifat protrombotik, dan proinflamasi. Fase *fatty streak* pada aterosklerosis dimulai dengan disfungsi sel endotel dan retensi lipoprotein yang mengandung apoB (LDL, VLDL, dan sisa-sisa apoE) di lapisan subendotel. Lipoprotein yang terperangkap akan mengalami reaksi oksidasi, glikasi, enzimatik, yang bersama-sama dengan faktor aterogenik lainnya, mendorong aktivasi sel endotel. Sel endotel yang teraktivasi akan meningkatkan ekspresi molekul adhesi (selektin, VCAM-1) dan kemoatraktan (MCP-1) yang mendorong rekrutmen sel monosit ke dalam lapisan tunika intima. Sel endotel yang diaktifkan juga mendorong perekutan sel imun lainnya termasuk sel dendritik, sel mast, sel T regulator (T-reg), dan sel T helper 1 (Th-1). Monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan mengekspresikan reseptor yang memediasi internalisasi VLDL, sisa-sisa apoE, dan LDL yang dimodifikasi menjadi sel busa (*foam cell*). Selain itu, jalur sinyal inflamasi yang diaktifkan oleh makrofag akan merekrut lebih banyak lagi makrofag dan merangsang proses modifikasi LDL.⁵



Gambar 3. Proses pembentukan plak aterosklerosis⁵

Hubungan kadar LDL dan risiko kejadian kardiovaskular

Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa kadar LDL yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko infark miokard atau penyakit jantung koroner. *Reindl et. al.* pada penelitian observasional prospektifnya pada 235 pasien berhasil menunjukkan bahwa kadar LDL yang tinggi berhubungan dengan kerusakan mikrovaskular dan luaran klinis yang lebih buruk pada pasien STEMI yang menjalani intervensi perkutan primer. Peningkatan kadar LDL (>150 mg/dL) secara signifikan memperbesar risiko kejadian *major adverse cardiac events* (hazard ratio, 3.09 [95% CI, 1.22–7.87]; $P=0.01$).⁶

Studi lain membuktikan penurunan kejadian kardiovaskular pada mereka yang dapat mencapai kadar LDL < 50 mg/dL dengan pemberian rosuvastatin. Penelitian JUPITER melibatkan 17802 subjek yang merupakan orang sehat dengan kadar *high-sensitivity C-reactive protein* ≥ 2 mg/l dan LDL < 130 mg/dL. Selama rerata follow up 2 tahun (kisaran hingga 5 tahun), pasien yang mencapai target LDL < 50 mg/dL memiliki tingkat kejadian kardiovaskular yang lebih rendah 44% dibandingkan mereka yang mendapatkan statin dan tidak mencapai LDL < 50 mg/dL atau kelompok placebo.⁷

Penelitian *Velagelati et. al.* menemukan bahwa dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko independen terjadinya gagal jantung yang dihubungkan dengan kejadian infark miokard. Oleh karena itu, mengobati dislipidemia juga diharapkan dapat menurunkan risiko terjadinya gagal jantung (GJ). Pada 6860 peserta Studi Framingham (usia rata-rata, 44 tahun; 54% wanita) tanpa penyakit jantung koroner, peneliti melihat hubungan kadar HDL dan kolesterol non-HDL dengan kejadian GJ selama follow up jangka panjang. Selama follow up rata-rata 26 tahun, 680 peserta (49% wanita) menjadi GJ. Insiden GJ pada kelompok kolesterol nonHDL rendah (<160 mg/dL) versus tinggi (≥ 190 mg/dL) masing-masing adalah 7,9% dan 13,8%, sedangkan insiden pada kelompok HDL tinggi (≥ 55 [laki-laki], 65 [wanita] mg/dL) dibandingkan kelompok HDL rendah (<40 [pria], <50 [wanita] mg/dL) adalah 6,1% dan 12,8%. Dalam model multivariat, nilai dasar kolesterol nonHDL dan HDL menimbulkan risiko GJ masing-masing HR 1,19 (IK 1,11 hingga 1,27) dan 0,82 (IK 0,75 hingga 0,90). Peserta dengan kolesterol nonHDL yang tinggi dan mereka yang memiliki HDL rendah masing-masing mengalami risiko GJ sebesar 29% dan 40% lebih tinggi, dibandingkan dengan mereka yang berada dalam kategori yang diinginkan. Risiko GJ yang terkait dengan kadar kolesterol nonHDL dan HDL tetap signifikan secara statistik setelah penyesuaian tambahan terhadap kejadian infark miokard selama follow up.⁸

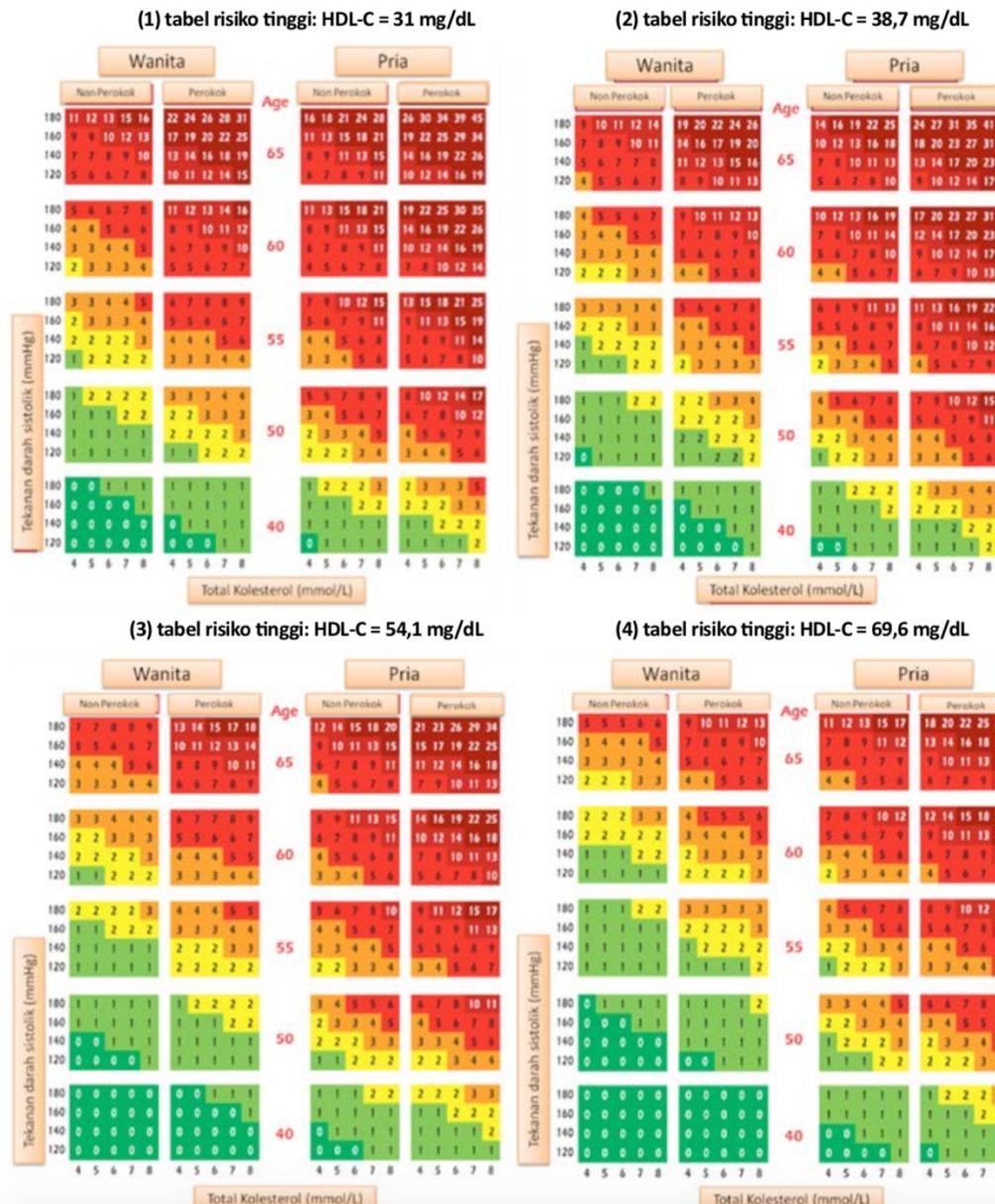
Studi kohort oleh *Mortensen et al.* menemukan bahwa dari 91131 subjek penelitian, Risiko infark miokard per 1 mmol/L peningkatan kolesterol LDL meningkat untuk keseluruhan populasi (HR 1,34, 95% CI 1,27-1,41) dan ditemukan pada semua kelompok umur, terutama mereka yang berusia 70-100 tahun. Risiko penyakit kardiovaskular aterosklerosis juga meningkat per 1 mmol/L peningkatan kolesterol LDL (HR 1,16, 95% CI 1,12-1,21) pada semua kelompok umur, terutama mereka yang berusia 70-100 tahun. Risiko infark miokard juga

meningkat dengan peningkatan LDL > 5mmol/L dibandingkan kelompok LDL < 3,0 mmol/L pada individu berusia 80-100 tahun (HR 2,99, 95%CI 1,71–5,23) dan pada mereka yang berusia 70–79 tahun (1,82, 1,20–2,77).⁹

Panduan Tatalaksana Dislipidemia Terkini Untuk Mencapai Target LDL

Prediksi risiko kardiovaskular menjadi hal yang penting dalam tatalaksana dislipidemia. Panduan internasional merekomendasikan prediksi risiko tersebut, karena proses aterosklerosis penyakit kardiovaskular merupakan hitungan prediksi berdasarkan berbagai faktor risiko, dan pencegahan penyakit kardiovaskular mengacu pada seberapa tinggi risiko tersebut. Semakin tinggi risiko kardiovaskular seseorang maka semakin intensif terapi yang diberikan.

Salah satu acuan dalam menilai risiko kardiovaskular seseorang yang digunakan untuk mengelompokkan terapi dislipidemia adalah dengan menggunakan bagan SCORE dari Eropa. Bagan tersebut terdiri dari prediktor jenis kelamin, umur, tekanan darah, status merokok, kadar HDL dan total kolesterol. (Gambar 4)¹⁰



Gambar 4. Bagan SCORE untuk menilai risiko kardiovaskular¹⁰

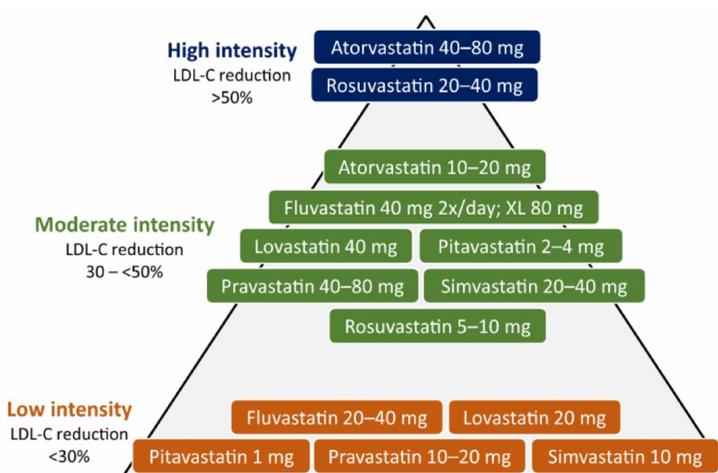
Panduan dari European Society of Cardiology (ESC) merumuskan ada 4 kategori pasien dalam melakukan terapi pada dislipidemia. Empat kelompok pasien ini akan menentukan target LDL selama terapi

diberikan. Kelompok tersebut dapat dilihat pada Gambar 5.¹¹

Berdasarkan panduan ESC tentang manajemen dislipidemia (2019) dapat disimpulkan bahwa target LDL pada kelompok risiko sangat tinggi adalah < 55mg/dl dan penurunan kadar LDL diatas 50%, kelompok risiko tinggi merupakan kelompok dengan target LDL < 70 mg/dl, kelompok risiko menengah target LDL < 100 mg/dl, kelompok risiko rendah target LDL < 116 mg/dl. Pilihan terapi lini pertama yang direkomendasikan sampai saat ini tetap menggunakan statin di uptitrasi sampai dosis optimal. Pilihan statin pada berbagai intensitas pemberian tergambar pada Gambar 6. Apabila dengan statin tidak berhasil mencapai target, kita dapat menambahkan ezetimibe atau *PCSK9 inhibitor*. Modifikasi gaya hidup menghindari asam lemak jenuh/*transfat* tetap menjadi anjuran pada pasien selama menjalani terapi dislipidemia. Aktivitas fisik juga direkomendasikan terkait efeknya terhadap penurunan kadar LDL.¹¹

Risiko sangat tinggi	Pasien dengan salah satu dari: <ul style="list-style-type: none"> - Penyakit kardiovaskular (ASCVD) terdokumentasi, klinis atau terdeteksi melalui pencitraan. ASCVD yang terdokumentasi mencakup riwayat infark miokard (MI) sebelumnya, sindrom koroner akut (ACS), intervensi koroner perkutan (PCI), bedah pintas koroner (CABG) dan prosedur revaskularisasi arterial lainnya, stroke dan transient ischemic attack (TIA), dan penyakit arteri perifer (PAD). ASCVD yang terdeteksi melalui pencitraan adalah yang telah terbukti menjadi faktor predisposisi kuat terhadap kejadian klinis, seperti plak yang signifikan pada angiografi koroner atau ultrasonografi karotis. - DM dengan kerusakan target organ seperti proteinuria atau dengan faktor risiko mayor seperti merokok, hipertensi, atau dislipidemia. - PGK berat (GFR <30 mL/menit/1,73m²) - Nilai SCORE ≥10% .
Risiko tinggi	Pasien dengan: <ul style="list-style-type: none"> - faktor risiko tunggal yang meningkat bermakna, khususnya kolesterol total >310 mg/dL (misalnya pada hipercolesterolemia familiar) atau TD ≥180/110 mmHg - Kebanyakan pasien dengan DM (beberapa pasien usia muda dengan DM tipe 1 dapat memiliki risiko menengah atau rendah) - PGK sedang (GFR 30-59 mL/menit/1,73m²) - Nilai SCORE ≥5% dan <10%
Risiko menengah	Nilai SCORE ≥1% dan <5%
Risiko rendah	Nilai SCORE <1%

Gambar 5. Kelompok risiko pasien untuk menentukan target LDL¹²



Gambar 6. Pilihan statin berdasarkan intensitas terapi¹³

Kesimpulan

Kadar LDL, terutama LDL yang teroksidasi, memainkan peranan penting dalam perjalanan aterosklerosis. Pembentukan plak ateroma yang diawali oleh disfungsi endotel akan diikuti oleh proses LDL trapping ke subintima sebelum dimakan oleh makrofag menjadi *foam cell*. Penurunan kadar LDL telah lama diketahui berhubungan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular terkait aterosklerosis. Berbagai studi besar telah berhasil memperlihatkan hubungan tersebut. Sampai saat ini, tatalaksana dislipidemia menekankan pada klasifikasi pasien berdasarkan risiko kardiovaskular mereka dan pemberian dosis optimal statin sesuai intensitas sebagai terapi lini pertama guna mencapai kadar LDL sesuai rekomendasi.

Daftar Pustaka

1. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al (eds.). Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2018.
2. Ridgway ND, McLeod RS. Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes. 6th ed. Elsevier; 2016. Chapter 16, Assembly and secretion of triglyceride-rich lipoproteins; p.459-85.
3. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). Journal of lipid research. 2016 Aug;57(8):1339-59.
4. Botham KM. Lipids of physiologic significance. In: Kennelly PJ, Murray R, Rodwell V, Bender D, Botham KM, Weil A. 31st ed. Harper's Illustrated Biochemistry. Mc Graw Hill; 2018. p.483-533.
5. Linton et al. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
6. Reindl et. al. Relation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Microvascular Injury and Clinical Outcome in Revascularized ST-Elevation Myocardial Infarction J Am Heart Assoc. 2017;6:e006957. DOI: 10.1161/JAHA.117.006957.
7. Hsia et al. Cardiovascular Event Reduction and AdverseEvents Among Subjects Attaining Low-DensityLipoprotein Cholesterol<50 mg/dl With Rosuvastatin. J Am Coll Cardiol 2011;57:1666–75
8. Velagalati RS. Relations of Lipid Concentrations to Heart Failure Incidence: The Framingham Heart Study. Circulation. 2009;120:2345–2351
9. Mortensen et. al. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort. Lancet 2020 Nov 21;396(10263):1644-1652.
10. Erwinanto, Santoso A, Putranto JNE, Tedjasukmana P, Sukmawan R, Suryawan R, Rifqi S, Kasiman S. Panduan Tata Laksana Dislipidemia Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia 2017.
11. Mach et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of *dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2020) 41, 111-188 doi:10.1093/eurheartj/ehz455
12. Dharma et. al. Buku Ajar Terapi Farmakologi Penyakit Kardiovaskular: Pendekatan Patofisiologi. UI Publishing 2019. h211.
13. Mc Gowan et al. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013225

The Burden in CardioRenal in T2D Patients-The CaReMe Approach

Wahyu Aditya, MD

Abstrak

Angka kejadian diabetes mellitus tipe 2 semakin meningkat seiring bertambahnya waktu. Dengan berkembangnya berbagai macam studi menunjukkan bahwa diabetes mellitus tipe 2 akan mempengaruhi berbagai macam organ lain. Organ lain yang paling sering terpengaruhi adalah organ jantung dan ginjal. Careme Approach merupakan singkatan dari CardioRenal Metabolic Approach, yang merupakan suatu pendekatan tatalaksana pada penyakit Diabetes mellitus tipe 2 sekaligus penyakit jantung dan ginjal. Penulis berusaha mengingatkan kembali mengenai CaReme Approach, agar dalam tatalaksana diabetes mellitus tipe 2 juga memperhatikan penyakit jantung dan penyakit ginjal. Saat ini berbagai macam penelitian obat diabetes melitus sudah memperhatikan *cardiovascular outcome* hingga munculnya obat diabetes melitus yang juga memperbaiki *outcome* kardiovaskular. Berbagai macam obat diabetes mellitus tipe 2 yang terbukti mempunyai *cardiovascular outcome* (CVOT) yang baik adalah golongan *Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor* (SGLT2 inhibitor). Saat ini ada 3 jenis SGLT2 inhibitor yang sudah mempunyai CVOT cukup baik yaitu emagliflozin, dapagliflozin dan canagliflozin

Key words : Diabetes Mellitus tipe 2, CaReme Approach, gagal jantung, hipertensi, penyakit ginjal, *Cardiovasacular Outcome*

Pendahuluan

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan salah satu penyakit kronis terbanyak di Amerika Serikat. Lebih dari 30 miliar penduduk Amerika Serikat mempunyai diabetes mellitus tipe 2 (lebih dari 9% populasi). Diperkirakan dalam 15 tahun yang akan datang akan terjadi peningkatan jumlah pasien diabetes mellitus tipe 2 menjadi lebih dari 35 miliar pasien. Saat ini terdapat lebih dari 84 miliar kasus dengan pre-diabetes melitus, yang kelak akan berpotensi menjadi kasus diabetes melitus tipe 2 dikemudian hari.ⁱ Diabetes melitus tipe 2 mempunyai komplikasi yang cukup berbahaya yaitu penyakit kardiovaskular dan komplikasi mikrovaskular seperti nefropati.ⁱⁱ

Pasien diabetes mellitus tipe 2 mempunyai resiko peningkatan lima kali lebih tinggi untuk kejadian heart failure/HF (gagal jantung)ⁱⁱⁱ dan 40% pasien diabetes mellitus akan menjadi Chronic Kidney Disease/ gagal ginjal kronik (CKD).^{iv} Gagal jantung pada pasien diabetes mellitus tipe 2 merupakan salah satu komplikasi kardiovaskular tersering.^v Pasien Diabetes Melitus dengan gagal jantung yang mendapat perawatan atau sering disebut dengan Hospitalized Heart Failure (hHF) merupakan salah satu penanda perburukan pada pasien, karena menyebabkan angka mortalitas akan meningkat.^{vi} Diabetes melitus sendiri juga akan memperburuk gejala gagal jantung sehingga angka hospitalisasi meningkat.^{vii} Sehingga pencegahan terhadap hHF sangat penting dilakukan.

Careme approach merupakan salah satu cara untuk mengatasi hHF. Careme approach merupakan singkatan dari *Cardio Renal Metabolic Approach* (Pendekatan Cardio Renal dan Metabolik). Ada beberapa penyakit yang perlu diperhatikan dalam *CareMe approach*.^{5,viii}

Kardiovaskular :

1. Hipertensi
2. Penyakit jantung koroner / sindroma coroner kronik
3. Gagal jantung
4. Sindroma koroner akut

Renal :

1. Penyakit ginjal kronik

Metabolik :

1. Diabetes Mellitus tipe II
2. Hyperlipidemia

3. *Nonalcoholic Fatty Liver*

4. Obesitas

Careme approach di mulai dengan adanya pengenalan dan kesadaran terhadap penyakit diabetes mellitus tipe 2 beserta penyakit jantung dan ginjal. Kemudian diikuti dengan deteksi dini yaitu berupa cek laboratorium gula darah, fungsi liver, fungsi hati, lemak. Screening pemeriksaan jantung yang dapat dilakukan meliputi elektrokardigram, pengukuran tekanan darah, treadmill test, dan juga MSCT coroner. Setelah ada hasil pemeriksaan maka bisa segera mendapatkan tatalaksana awal yang cepat dan aggresif agar mendapatkan hasil yang optimal.

European Society of Cardiology (ESC) memberikan panduan target terapi pada diabetes mellitus tipe 2.^{ix}

Faktor Resiko	Target
Tekanan Darah	<ul style="list-style-type: none"> Target sistolik 130mmhg untuk dewasa, < 130 mmhg bila memungkinkan, tetapi tidak < 120mmHg Target sistolik 130-139 pada usia > 65 tahun
Kontrol glikemik HBA1C	<ul style="list-style-type: none"> Target HBA1c pada dewasa < 7.0% (<53mmol/mol) Bisa juga target HBA1C menjadi < 6.5% apabila tidak terdapat hipoglikemia atau efek samping lain pengobatan Target HBA1C <8%(64 mmol/mol) atau 9%(75 mmol/mol) pada usia tua.
Profil Lipid LDL	<ul style="list-style-type: none"> Pada DM dengan very high CV risk, target LDL < 55 mg/dL dan penurunan LDL 50% Pada DM dengan high CV risk, target LDL < 70mg/dL dan penurunan LDL 50% Pada DM dengan moderate CV risk, target LDL < 100mg/dL
Inhibisi platelet	Diberikan pada pasien DM dengan high / very high CV risk
Merokok	Harus stop merokok
Aktivitas fisik	Aktivitas sedang hingga berat, > 150 menit/minggu, kombinasi aerobic dan <i>resistant training</i>
Berat badan	Bertujuan untuk stabilisasi berat badan pada overweight atau obesitas pada pasien DM, berdasarkan keseimbangan kalori dan penurunan berat badan pada pasien dengan Impaired Glucose Tolerance (IGT) untuk mencegah terjadinya DM
Pola Makan	Pengurangan asupan kalori pada pasien DM bertujuan untuk menurunkan berat badan

Rekomendasi dari ESC tahun 2019 bertujuan untuk menurunkan HBA1C dan mengurangi komplikasi DM.

Dengan adanya penurunan HbA1C sebesar 1% maka dapat menurunkan komplikasi jangka panjang seperti ^x:

- Menurunkan resiko acute coronary syndrome sebesar 14%
- Menurunkan resiko terjadinya strok sebesar 12%
- Menurunkan angka amputasi sebesar 43%
- Menurunkan komplikasi mikrovaskular sebesar 37%
- Menurunkan kematian karena DM sebesar 21%

Seiring berjalanannya waktu maka saat ini tatalaksana DM semakin komprehensif tidak hanya menurunkan HBA1C tetapi juga mempunyai efek yang cukup baik pada jantung. Ini memunculkan pertanyaan mengapa obat diabetes tidak hanya fokus menurunkan gula darah saja? Jawaban pertanyaan ini merujuk pada sebuah obat DM yang muncul pada tahun 1999 bernama Rosiglitazon. Dimana obat ini cukup efektif dalam menurunkan gula darah akan tetapi mempunyai angka myocardial infarct yang cukup tinggi. Sebuah metaanalisis pada tahun 2007 yang dipublikasi di New England Journal of Medicine menunjukkan bahwa Rosiglitazone mempunyai angka kejadian myocardial infarct dan kematian yang cukup tinggi.^{xi} Sehingga pada tahun 2008 FDA mengeluarkan sebuah panduan bagi industri obat diabetes yang mengharuskan adanya evaluasi terhadap resiko kardiovaskular. Oleh karena itu saat ini ditemukan beberapa obat DM yang selain dapat menurunkan HBA1C juga mempunyai

efek kardiovaskular yang baik.

	3-point MACE	CV death	Myocardial infarction	Stroke	HF hospitalisation
DPP-4 inhibitors	Neutral effect	Neutral effect	Neutral effect	Neutral effect	↑ Risk Saxagliptin: 27%
Saxagliptin Alogliptin Sitagliptin Vildagliptin Linagliptin					Neutral effect: Alogliptin, Sitagliptin, Vildagliptin Linagliptin
SGLT-2 inhibitors	↓ Risk Empagliflozin:14% Canagliflozin: 14% Dapagliflozin: 17%*	↓ Risk Empagliflozin:38%	Neutral effect: All SGLT-2 inhibitors	Neutral effect: All SGLT-2 inhibitors	↓ Risk Empagliflozin:35% Canagliflozin: 33% Dapagliflozin: 27%
Empagliflozin Canagliflozin Dapagliflozin					

Tabel diatas menunjukkan beberapa kelas obat diabetes yang mempunyai CVOT yang cukup baik. Saat ini obat yang sudah ada di Indonesia adalah kelas SGLT2 inhibitor yaitu Dapagliflozin dan Empagliflozin.

SGLT2 inhibitor cukup baik dalam menurunkan 3 -point MACE yaitu Cardiovascular death (CV death), Myocardial infarction (MI) dan Stroke. Selain itu SGLT2 inhibitor juga menurunkan angka perawatan HF. Sehingga SGLT2 inhibitor ini salah satu golongan obat diabetes mellitus yang direkomendasi kan ESC pada guideline ESC 2019 tentang Diabetes Mellitus.⁹

Kesimpulan

Sebagian besar pasien Diabetes Mellitus tipe 2 akan mengalami komplikasi kardio renal. Proteksi dini terhadap cardio renal sangat penting pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2. Careme approach merupakan salah satu upaya agar dapat menurunkan komplikasi penyakit jantung dan ginjal. Careme Approach diawali dengan pengenalan, deteksi dini dan tatalaksana yang komprehensif. Tatalaksana Diabetes mellitus tipe 2 selain menurunkan HBA1C juga perlu memperhatikan *Cardiovascular Outcome*. SGLT2 inhibitor saat ini merupakan golongan obat diabetes mellitus yang mempunyai cardiovascular outcome yang cukup baik.

Referensi

1. ⁱCenters for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistic Report, 2020. Atlanta, GA : Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health nd Humn Services; 2020
2. ⁱⁱ Afkarian M et al. JAMA 2016; 316 :602-610
3. ⁱⁱⁱ Nichols GA, et al. *Diabetes Care* 2004;27:1879–1884
4. ^{iv} Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–2045; 9. Ronco C, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527–1539
5. ^v Shah AD, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105–113
6. ^{vi} Solomon SD, et al. *Circulation* 2007;116:1482–1487
7. ^{vii} Rørth R, et al. *Diabetes Care* 2018;41:1285–1291
8. ^{viii} Whaley-Connell A, Sowers JR. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:604–606
9. ^{ix} Francesco Cosentino, Peter J Grant, Victor Aboyans, Clifford J Bailey, Antonio Ceriello, et al ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323
10. ^x Stratton IM et al. BMJ. 2000;321(7258):405-12.
11. ^{xi} Nissen SE, et al. N Engl J Med.2007,356:2457-2471

SGLT2I-FROM PREVENTION TO TREATMENT OF HF

Siti Elkana Nauli

Abstrak :

Gagal jantung adalah kondisi yang ditandai dengan gangguan fungsi jantung yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor risiko seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, dan diabetes. Tingginya mortalitas, perawatan ulang di rumah sakit masih menjadi masalah utama penanganan gagal jantung di Indonesia dengan jumlah penderita yang seimbang antara gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri <40% atau >50%. SGLT2 inhibitor yang merupakan obat diabetes yang memiliki keluaran positif pada pasien gagal jantung dengan atau tanpa diabetes tipe 2 dari studi DAPA-HF menggunakan dapagliflozin dengan penurunan mortalitas kardiovaskular atau rawat ulang akibat gagal jantung sebesar 26%. Studi SGLT2 inhibitor berikutnya adalah EMPEROR-Reduced menggunakan empagliflozin dengan penurunan 25%. Kedua studi tersebut menunjukkan posisi SGLT2 inhibitor sebagai bagian dari pengobatan gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri ≤40%.

Kata Kunci : gagal jantung, SGLT2 inhibitor, mortalitas

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan yang progresif dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi di negara maju maupun negara berkembang termasuk Indonesia. Di Indonesia, usia pasien gagal jantung relatif lebih muda dibanding Eropa dan Amerika disertai dengan tampilan klinis yang lebih berat.¹ Prevalensi dari gagal jantung sendiri semakin meningkat karena pasien yang mengalami kerusakan jantung yang bersifat akut dapat berlanjut menjadi gagal jantung kronik. *World Health Organization* (WHO) menggambarkan bahwa meningkatnya jumlah penyakit gagal jantung di dunia, termasuk Asia diakibatkan oleh meningkatnya angka perokok, tingkat obesitas, dislipidemia, dan diabetes. Angka kejadian gagal jantung meningkat juga seiring dengan bertambahnya usia. Data registri Kelompok Kerja Gagal Jantung PP PERKI mencatat setidaknya lebih dari 50% kasus gagal jantung adalah laki-laki usia 50-60 tahun dengan faktor risiko utama merokok dan hipertensi.

Gagal jantung merupakan sindroma klinis yang meliputi gejala dan tanda cardinal (sesak nafas, bengkak di tungkai bawah, cepat lelah, peningkatan tekanan vena jugular, ronki paru) akibat abnormalitas struktur dan fungsi jantung yang berhubungan dengan peningkatan tekanan intrakardiak dan atau berkurangnya curah jantung saat istirahat atau latihan. Gagal jantung terutama disebabkan oleh disfungsi miokard yang dapat mengganggu fungsi sistolik, diastolic, atau keduanya. Identifikasi etiologi disfungsi kardiak merupakan bagian dari tatalaksana gagal jantung dalam menentukan terapi spesifik. Tatalaksana gagal jantung terus berkembang sampai saat ini sebagai usaha untuk menurunkan mortalitas dan hospitalisasi berulang pada populasi ini.²

Studi EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, dan DECLARE-TIMI 58 merupakan studi awal SGLT2 inhibitor sebagai obat diabetes untuk melihat keluaran kardiovaskular pada pasien yang sudah memiliki penyakit kardiovaskular atau pasien dengan faktor risiko kardiovaskular. Hasil studi yang menunjukkan hasil penurunan mortalitas dan perawatan akibat gagal jantung pada pasien diabetes tipe 2 (DM) dengan empagliflozin dan canagliflozin. Studi menggunakan dapagliflozin menunjukkan penurunan angka rawat gagal jantung tanpa mempengaruhi mortalitas pada pasien diabetes.³⁻⁵(3.EMPAREG, 4 CANVAS, 5 DECLARE nejm). Meta analisis menunjukkan golongan obat SGLT2 inhibitor memiliki efek yang baik dalam menurunkan mortalitas kardiovaskular yang disebabkan oleh menurunnya jumlah rawat gagal jantung.⁶ (meta analisis SGLT2 CVOT). Hasil ketiga studi ini menunjukkan efektivitas SGLT2 inhibitor dalam mengurangi kejadian gagal jantung pada pasien DM, selanjutnya menjadi hipotesis utama bahwa obat ini dapat digunakan pada pasien gagal jantung tanpa DM.⁶

DAPA-HF merupakan studi pertama yang melihat efektivitas dapagliflozin pada pengobatan gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVK) ≤40% pada kelompok pasien dengan atau tanpa DM. Penggunaan dapagliflozin 10 mg dibandingkan dengan placebo akan menurunkan mortalitas dan mencegah perburukan gagal jantung serta memperbaiki kualitas hidup. Populasi studi ini sebagian besar sudah

mendaapatkan pengobatan standar gagal jantung seperti renin-angiotensin inhibitor (RAS blocker), beta blocker (BB), dan mineralocorticoid receptor antagonist (MRA). Studi DAPA-HF melibatkan 4744 pasien dengan FEVK ≤40% dengan NYHA II-IV melihat keluaran primer mortalitas kardiovaskular atau perburukan gagal jantung (rawat inap dengan diagnosis gagal jantung atau kunjungan urgen ke poliklinik dengan hazard ratio (HR) 0.74; 95% confidence interval (CI) 0.65–0.85, P <0.001] dengan median lama pengamatan 18,2 bulan.⁷ Hasil subanalisis menunjukkan perbaikan kualitas hidup setelah 8 bulan yang dinilai menggunakan Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Tidak ditemukan efek samping serius pada kedua kelompok ini. Dapagliflozin memiliki efektivitas yang sama pada kelompok DM maupun tanpa DM, pada kadar NT pro BNP yang tinggi dan fraksi ejeksi yang lebih rendah, serta tidak tergantung dari nilai HbA1C. Pada studi ini dapagliflozin diberikan pada pasien dengan estimasi laju filtrasi glomerulus (LFG) ≥ 30 mL/min/1.73 m².^{8,9}

Studi lain dari canagliflozin (CREDENCE) menunjukkan hasil yang serupa dalam hal penurunan mortalitas kardiovaskular dan penyakit gagal ginjal lanjut. Ada sekitar 15% populasi CREDENCE sudah memiliki riwayat gagal jantung sebelumnya. Canagliflozin menurunkan keluaran primer penyakit ginjal lanjut, mencegah peningkatan kadar kreatinin, atau kematian akibat penyakit ginjal atau mortalitas kardiovaskular (HR 0.70; 95% CI 0.59–0.82; P < 0.001). Untuk hasil keluaran sekunder, dapagliflozin menurunkan rawat inap gagal jantung (HR 0.61; 95% CI 0.47–0.80; P < 0.001). Studi ini menunjukkan bahwa pencegahan gagal jantung dapat dilakukan pada pasien DM dengan penyerta penyakit ginjal kronis.¹⁰

Studi selanjutnya melihat bagaimana efek pemberian SGLT2 inhibitor pada pasien gagal jantung dengan FEVK ≤40% terhadap keluaran perbaikan kapasitas fungsional. Dari studi DEFINE-HF, pemberian dapagliflozin tidak memberikan luaran positif dalam hal penurunan kadar NT-proBNP yang bermakna namun terlihat penambahan proporsi pasien yang mengalami perbaikan status fungsional (melalui penilaian KCCQ) atau penurunan kadar NT-proBNP lebih dari 20%.¹¹

Studi DETERMINE-Reduced melihat efek pemberian dapagliflozin 10 mg terhadap kualitas hidup dan kapasitas fungsional dalam 3 bulan pengobatan dibandingkan placebo. Hasil studi ini menunjukkan bahwa dapagliflozin memperbaiki status fungsional (melalui perbaikan KCCQ) pada 16 minggu pengamatan terutama pada kelompok yang memiliki keluhan yang lebih berat, namun studi ini tidak menunjukkan perbaikan tes jalan 6 menit dengan dapagliflozin.¹²

Studi EMPEROR Reduced yang melibatkan 3.730 pasien dengan gagal jantung kronik dengan FEVK ≤ 40% menunjukkan empagliflozin 10 mg tidak menunjukkan kemaknaan terhadap luaran mortalitas kardiovaskular perawatan kardiovaskular pada pasien dengan atau tanpa DM (19.4% pada kelompok empagliflozin dan 24.7% pada kelompok placebo; HR: 0.75; 95% CI: 0.65-0.86). Namun penggunaan empagliflozin menunjukkan perlambatan turunnya LFG.¹³ (EMPEROR) Meta analisis DAPA-HF dan EMPEROR-Reduced menunjukkan efektivitas empagliflozin dan dapagliflozin pada penurunan hospitalisasi gagal jantung dan penurunan mortalitas kardiovaskular dan kematian sebab apapun dan memperbaiki luaran proteksi renal pada pasien gagal jantung tanpa latar belakang DM.¹⁴

Agen kombinasi SGLT-1 and 2 inhibitor yaitu sotagliflozin dalam studi SCORED menunjukkan efek proteksi pada pasien DM dalam hal mortalitas kardiovaskular dan hospitalisasi gagal jantung. Begitu juga dengan studi SOLOIST yang melihat efek obat ini pada pasien diabetes dengan gagal jantung yang dirawat. Pemberian sotagliflozin paska stabilisasi gagal jantung akut atau 3 hari sebelum dipulangkan dapat mengurangi mortalitas kardiovaskular dan hospitalisasi gagal jantung pada kasus ini tanpa melihat batasan FEVK.^{15,16}

Mekanisme proteksi SGLT2 inhibitor pada gagal jantung dengan FEVK ≤40% belum diketahui dengan pasti. Namun beberapa hipotesis mengenai cara kerja SGLT2 inhibitor antara lain :¹⁷

1. Efek hemodinamik
 - a. Menurunkan tekanan darah
 - b. Menurunkan kekakuan arteri
 - c. Memperbaiki fungsi endotel
 - d. Menurunkan volume interstisial dan intravascular
 - e. Meningkatkan hematocrit
 - f. Menurunkan aktivitas sistem saraf simpatis

-
2. Efek terhadap ginjal
 - a. Menurunkan aktivitas sistem renin angiotensin
 - b. Menurunkan tekanan intraglomerulus
 - c. Meningkatkan natriuresis, diuresis, dan urikosuria
 - d. Menurunkan albuminuria
 - e. Antioksidan
 - f. Memelihara fungsi ginjal
 - g. Meningkatkan eritropoetin
 3. Efek terhadap jantung
 - a. Mengurangi hipertrofi dan fibrosis miokard
 - b. Memperbaiki remodeling jantung
 - c. Memperbaiki sistem kinetik miokard
 - d. Antioksidan
 - e. Menghambat Na+/H+ exchanger
 - f. Mengurangi akumulasi lemak epikardial
 4. Efek metabolik
 - a. Menurunkan berat badan
 - b. Menurunkan jaringan adiposit
 - c. Meningkatkan sensitivitas insulin
 - d. Meningkatkan ambilan free fatty acid oleh otot
 - e. Menurunkan kadar asam urat
 - f. Mengurangi steatosis dan jejas sel hepatosit

Rekomendasi penggunaan SGLT2 inhibitor pada gagal jantung kronik dengan FEVK ≤40% berdasarkan dua studi besar DAPA-HF dan EMPEROR-Reduced dapat diberikan pada pasien dengan atau tanpa DM dengan kriteria estimasi LFG ≥ 30 mL/min/1.73 m² pada dapagliflozin dan ≥ 20 mL/min/1.73 m² pada empagliflozin. Penggunaan obat ini harus memperhatikan perubahan LFG karena SGLT2 inhibitor dapat menyebabkan penurunan LFG dalam waktu awal pemakaiannya. Dosis dapagliflozin 10 mg dan empagliflozin 10 mg terbukti menurunkan mortalitas pada pasien gagal jantung dengan memperhatikan kontraindikasi, efek samping, cara inisiasi, pertimbangan klinis lainnya, dan tatalaksana pada kondisi timbulnya keadaan akut seperti yang tercantum dibawah ini.^{18,19}

1. SGLT2 inhibitor kontraindikasi pada diabetes tipe 1
2. Efek samping yang cukup banyak ditemukan adalah infeksi jamur pada daerah genital. Perempuan (10-15%), riwayat infeksi jamur sebelumnya dan pasien pria yang tidak sirkumsisi merupakan kelompok risiko tinggi. Pengobatan dengan antijamur dapat diberikan tanpa perlu menghentikan pemberian SGLT2 inhibitor.
3. Penurunan LFG sampai 15% kadang ditemukan pada waktu 1 mulai obat ini, namun pada sebagian besar kasus akan membaik dalam 1-3 bulan. Pemantauan LFG harus dilakukan secara intensif pada kondisi acute kidney injury saat inisiasi SGLT2 inhibitor. Hindari atau hentikan obat-obat yang bersifat nefrotoksik seperti OAINS (antiinflamasi nonsteroid). Hentikan sementara SGLT2 inhibitor bila penurunan LFG >30% dari baseline.
4. SGLT2 inhibitor sendiri jarang menyebabkan hipoglikemia. Namun pada pasien DM yang menggunakan terapi kombinasi dengan insulin atau sulfonilurea dapat timbul kejadian hipoglikemia. Evaluasi pengobatan DM harus dilakukan terutama pada pasien yang berisiko tinggi hipoglikemia (orang tua, intake sulit, gangguan fungsi ginjal) dengan mengurangi dosis insulin atau anti diabetes oral lain selain SGLT2 inhibitor.
5. Komplikasi lain yang dapat timbul pada pemakaian SGLT2 inhibitor jarang terjadi, seperti ketoasidosis diabetik/KAD (insidens 0.1%), dan dapat terjadi pada kadar gula darah yang normal atau sedikit meningkat. SGLT2 inhibitor dapat menyebabkan asidosis akibat peningkatan produksi keton. Kenali tanda-tanda KAD pada pengguna obat ini, antara lain sesak nafas, mual, muntah, nyeri perut, confusion, anoreksia, rasa haus yang berlebihan, letargi.
6. Lakukan evaluasi terhadap status volume pasien. Pada beberapa kasus ditemukan peningkatan volume urin paska penggunaan SGLT2 inhibitor, sehingga diperlukan pemantauan dan penyesuaian dosis terutama pada pasien yang mendapatkan SGLT2 inhibitor, ARNI, and diuretik loop bersamaan.²⁰

-
7. Amputasi ekstremitas inferior ditemukan pada beberapa kasus penggunaan canagliflozin, sehingga penggunaannya pada kondisi iskemia tungkai harus dihindari.
 8. Penggunaannya pada pasien dengan tekanan darah sistolik <95 mmHg harus memperhatikan timbulnya hipotensi simptomatik. Kurangi atau berikan jeda antara dosis diuretik loop atau agen hipotensi lain (RAS blocker) dengan SGLT2 inhibitor.

Kesimpulan

Studi SGLT2 inhibitor (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) dapat direkomendasikan pada pasien gagal jantung NYHA II-IV dengan FEVK ≤ 40% dengan atau tanpa DM untuk menurunkan mortalitas dan risiko perawatan akibat perburukan gagal jantung. Sementara kombinasi SGLT1 dan SGLT2 inhibitor (sotagliflozin) memberikan manfaat pada pasien gagal jantung akut pada fase stabilisasi atau diberikan 3 hari paska dipulangkan. Perhatikan beberapa kontraindikasi dan tips-tips saat pemberian terapi ini merupakan hal penting untuk mendapatkan luaran yang sesuai dengan RCT yang ada.

KEPUSTAKAAN :

1. Hersunarti N, Siswanto BB, Erwinanto, Nauli SE, Lubis AC, Wiryawan N, Dewi PP, Pratikto RS, Hasanah DY. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. Siswanto BB, editor : Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia PERKI; 2020
2. 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 J S 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 Skibeland, 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.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire D, Wilding JP, Ruff CT, Gause-Nilsson IA, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–9.
7. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CE, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators.. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008
8. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukát A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CE, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD, Johanson P, Greasley PJ, Boulton D, Bengtsson O, Jhund PS, McMurray JJ. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and

-
- cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 2020;323:1353–1368.
9. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020;141:90-9.
 10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompast S, Heerspink HJ, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliiflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
 11. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, McGuire DK, Pitt B, Scirica BM, Austin B, Drazner MH, Fong MW, Givertz MM, Gordon RA, Jermyn R, Katz SD, Lamba S, Lanfear DE, LaRue SJ, Lindenfeld JA, Malone M, Margulies K, Mentz RJ, Mutharasan RK, Pursley M, Umpierrez G, Kosiborod M; DEFINE-HF Investigators. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. *Circulation* 2019;140:1463–1476.
 12. DETERMINE-reduced - dapagliflozin effect on exercise capacity using a 6-minute walk test in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03877237>. Accessed May 8, 2019.
 13. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 2021;413:326-36
 14. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819-29.
 15. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZ, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Diaz R, Ray KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG, SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;384:129139
 16. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B, SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:117128.
 17. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, Bauersachs J, Anker SD, Ray R, Çavuşoğlu Y, Polovina M, Metra M, Ambrosio G, Prasad K, Seferović J, Jhund PS, Dattilo G, Čelutkiene J, Piepoli M, Moura B, Chioncel O, Ben Gal T, Heymans S, de Boer RA, Jaarsma T, Hill L, Lopatin Y, Lyon AR, Ponikowski P, Lainščak M, Jankowska E, Mueller C, Cosentino F, Lund L, Filippatos GS, Ruschitzka F, Coats AJS, Rosano GMC. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Sep;22(9):1495-1503.
 18. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, Mielniczuk L, Moe GW, O'Meara E, Swiggum E, Toma M, Zieroth S, Anderson K, Bray SA, Clarke B, Cohen-Solal A, D'Astous M, Davis M, De S, Grant ADM, Grzeslo A, Heshka J, Keen S, Kouz S, Lee D, Masoudi FA, McKelvie R, Parent MC, Poon S, Rajda M, Sharma A, Siatecki K, Storm K, Sussex B, Van Spall H, Yip AMC. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021 Apr;37(4):531-546.
 19. 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.

Penggunaan SGLT2i pada Pasien PGK: Aman dan Benefisial

Ria Bandiara¹, Anggi Dewi Rengganis²

¹ Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSP
Hasan Sadikin, Bandung.

² Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Bandung

Abstrak

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan salah satu penyebab kematian penting dan kejadiannya terus meningkat. Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyebab tersering PGK di dunia, dan penyebab tersering ke dua di Indonesia. Sampai saat ini, berbagai modalitas terapi digunakan untuk menghambat progresivitas penurunan fungsi ginjal. Inhibitor *sodium-glucose transporter-2* (SGLT2i) merupakan agen antihiperglikemia yang memiliki sifat natriuresis dengan demikian mencegah hiperfiltrasi glomerulus berlanjut dengan cepat. Selain itu, SGLT2i juga secara tidak langsung menghemat penggunaan ATP di tubulus, sehingga dapat menurunkan kebutuhan oksigen di tubulus, yang sebenarnya, pada pasien PGK sudah mengalami penurunan pasokan oksigen. Dengan mekanisme tersebutlah SGLT2i berperan pada titik koreksi hiperfiltrasi, hemodinamik, serta meminimalisir hipoksia. Agen SGLT2i dianggap sebagai antihiperglikemia yang memiliki keuntungan proteksi ginjal sekaligus proteksi kardiovaskular. Inhibisi SGLT2 telah dianggap memiliki keuntungan dalam hal keterkendalian kadar glukosa darah, meringankan beban hemodinamik, dan menghambat progresivitas PGK. Tujuan akhir dari hal tersebut adalah mencegah komplikasi dan kematian akibat kejadian kardiovaskular dan *end-stage renal disease* (ESRD). Berbagai uji klinis telah menginvestigasi hal tersebut beserta dengan luaran kardiovaskular dan ginjal, baik pada pasien dengan DMT2 ataupun tanpa DMT2. Dengan mekanisme kerja tersebut, SGLT2i, secara teoritis, berisiko memiliki efek samping infeksi saluran kemih (ISK), hipovolemik, risiko fraktur, dan amputasi ekstremitas bawah. Meski demikian, berbagai penelitian cenderung menunjukkan bahwa tidak semua dugaan efek samping tersebut sering terjadi pada populasi yang diterapi dengan SGLT2i. Artikel ulasan berikut meninjau mengenai mekanisme kerja SGLT2i, hasil uji klinis mengenai manfaat dan keamanan SGLT2i pada pasien PGK.

Kata Kunci: penyakit ginjal kronik, diabetes mellitus, SGLT2, inhibitor SGLT2,

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most important causes of death and its incidence continues to increase. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common cause of CKD in the world, and the second most common cause in Indonesia. To date, various therapeutic modalities are used to inhibit the progressive decline in renal function. Sodium-glucose transporter-2 inhibitor (SGLT2i) is an antihyperglycemic agent that has natriuresis properties thereby preventing the rapid progression of glomerular hyperfiltration. In addition, SGLT2i also indirectly saves the use of ATP in the tubules, so that it can reduce the oxygen demand in the tubules, in fact, CKD patients have decreased oxygen supply. With this mechanism, SGLT2i plays a role in the correction of hyperfiltration, haemodynamic, and minimizes hypoxia. The SGLT2i agent is considered an antihyperglycemic agent which has both renal protection and cardiovascular protection advantages. SGLT2 inhibition has been considered to have advantages in controlling blood glucose levels, reducing hemodynamic burden, and inhibiting CKD progression. The ultimate goal of this is to prevent complications and death from cardiovascular events and end-stage renal disease (ESRD). Various clinical trials have investigated this as well as the cardiovascular and renal outcomes, both in patients with T2DM and without T2DM. With this mechanism of action, SGLT2i, theoretically, is at risk of having side effects of urinary tract infection (UTI), hypovolaemia, risk of fracture, and lower extremity amputation. However, several studies tend to show that not all of these suspected side effects occur frequently in populations treated with SGLT2i. The following article review will describes the mechanism of action of SGLT2i, the results of clinical trials regarding the benefits and safety of SGLT2i in CKD patients.

Keywords: chronic kidney disease, diabetes mellitus, SGLT2, SGLT2 inhibitor.

1. Pendahuluan

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan kontributor penting terhadap morbiditas dan mortalitas dari penyakit tidak menular. Secara global, pada tahun 2017, 1,2 juta orang meninggal karena PGK. Angka kematian semua usia global dari PGK meningkat antara tahun 1990 dan 2017. Pada tahun 2017, tercatat 697,5 juta kasus PGK semua tahap, dengan prevalensi global sebesar 9,1%.¹ Diabetes melitus merupakan penyebab terbesar PGK. Berdasar atas *the 30th Annual Data Report (ADR) of the United States Renal Data System (USRDS)*, kejadian PGK pada diabetes melitus sekitar 28%. Sebanyak 47% PGK terkait dengan diabetes melitus.² Di Indonesia, PGK sering disebabkan oleh diabetes melitus. Meskipun bukan penyebab terbanyak, diabetes (nefropati diabetes) merupakan penyebab ke dua gagal ginjal terminal (*end-stage renal disease, ESRD*) setelah hipertensi. Berdasar atas data dari *10th Report of Indonesian Renal Registry*, nefropati diabetes menjadi penyebab ESRD hingga 29%.³

Inhibitor *sodium-glucose transporter (SGLT2i)* bekerja pada tubulus proksimal ginjal untuk menghambat reabsorpsi glukosa dan demikian juga dianggap memiliki pengaruh terhadap keterkendalian kadar glukosa darah dan hemodinamik pasien PGK. Meskipun mekanisme yang mendasarinya tidak sepenuhnya dipahami, manfaat SGLT2i tampaknya tidak tergantung pada efek penurunan glukosa darahnya dan dapat diperantai oleh natriuresis dan diuresis osmotik yang diinduksi glukosa, yang mengarah pada penurunan tekanan intraglomerulus. Efek hemodinamik yang menguntungkan juga dapat mempertahankan fungsi ginjal pada pasien PGK karena penyebab selain DMT2.⁴⁻⁶ Ulasan berikut bertujuan untuk mendeskripsikan mekanisme kerja SGLT2i, berikut dengan manfaat dan keamanan penggunaanya pada pasien dengan PGK.

2. Peran SGLT2 pada PGK

Pada kondisi normoglikemia hingga hiperglikemia ringan, ginjal mereabsorpsi hampir semua glukosa yang terfiltrasi di glomerulus. Reabsorpsi glukosa terjadi melawan gradien dan dikendalikan oleh simporter natrium yang terdapat di tubulus proksimal. Pada tubulus proksimal, terdapat *sodium-glucose cotransporter (SGLT)* -2 dan -1, Keduanya mereabsorpsi hampir semua glukosa hasil filtrasi. Transporter SGLT2 bertanggung jawab terhadap hampir 90% glukosa terfiltrasi. Sementara itu, SGLT1 yang dimiliki oleh sel tubulus proksimal bagian akhir lumen, mereabsorpsi 10% sisanya. Pada manusia, glukosuria terjadi ketika gula darah melebihi 180 (100–240) mg/dl. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa semakin berat hiperglikemia terjadi maka akan terjadi peningkatan ekspresi SGLT yang bertujuan untuk mereabsorpsi semakin banyak glukosa yang melalui lumen tubulus. Reabsorpsi glukosa oleh SGLT akan diikuti dengan reabsorpsi natrium. Dengan demikian, semakin banyak glukosa yang terfiltrasi, maka reabsorpsi glukosa dan natrium akan meningkat. Hal tersebut menyebabkan sisa sedikit saja natrium yang melintas di makula densa, suatu reseptor pendekripsi keseimbangan natrium di lumen. Akibatnya, terjadi aktivasi *tubuloglomerular feedback* yang juga melibatkan aktivasi sistem renin angiotensin aldosterone (SRAA).^{5,7}

Glukosa dan natrium yang sudah direabsorpsi sel tubulus akan ditranspor secara terpisah ke pembuluh darah dari sel tubulus. Glukosa ditranspor keluar sel dengan transporter GLUT, sedangkan natrium akan ditranspor oleh pompa Na/K-ATP-ase, sebuah transporter aktif yang juga banyak pada sel-sel ginjal. Glukosa akan kembali ke darah. Sementara itu, natrium juga kembali ke darah. Pada kondisi hiperglikemia kronis, keduanya akan menjadi beban filtrasi dan reabsorpsi berikutnya.^{8,9}

Oksigenasi jaringan ginjal merupakan hasil keseimbangan antara pasokan oksigen dengan kebutuhan oksigen (*oxygen demand*). Determinan yang paling utama dari oksigenasi jaringan ginjal adalah pembentukan *adenosine triphosphate (ATP)* yang dibutuhkan dalam reabsorpsi natrium terfiltrasi oleh tubulus ginjal. Berbagai transporter selular yang terdapat dalam sel-sel tubulus, menggunakan gradien elektrokimia yang terjadi akibat pengeluaran natrium secara aktif melalui pompa Na/K-ATP-ase pada membran basolateral. Produksi ATP untuk mengendalikan pompa Na/K-ATP-ase memiliki porsi setidaknya 90% dari seluruh kebutuhan oksigen.^{5,10}

Sementara itu, determinan yang penting untuk pasokan oksigen adalah perfusi ginjal. Pada kebanyakan jaringan, sebagai contoh jantung, peningkatan kebutuhan oksigen akan teratasi dengan peningkatan perfusi. Titik temu antara kebutuhan oksigen jaringan dan perfusi jaringan lebih kompleks pada organ ginjal. Peningkatan perfusi tidak hanya menyeimbangkan kebutuhan oksigen jaringan, tapi juga akan meningkatkan laju filtrasi glomerulus (LFG). Dengan peningkatan LFG tersebut, maka akan mengakibatkan semakin banyak natrium yang terfiltrasi. Akibatnya, hal ini akan berakhir pada peningkatan kebutuhan oksigen. Rangkaian proses tersebut menjadi lingkaran setan antara hiperglikemia, hiperfiltrasi, dan imbalans oksigenasi (hipoksia) yang menyebabkan progresi PGK tidak

terhindarkan.^{4, 7, 10, 11}

Berbagai penjelasan mengenai peran SGLT2 dalam siklus berulang yang memperberat progres PGK, menjadi suatu landasan yang rasional untuk penggunaan inhibitor SGLT2 (SGLT2-i) pada pasien PGK.

3. Keuntungan SGLT2i pada Pasien PGK

Sebagai agen antihiperglikemia, berbagai penelitian mengenai SGLT2i banyak diteliti pada populasi DMT2. Agen SGLT2i telah terbukti memiliki sifat renoproteksi maupun kardioproteksi. Suatu analisis dari uji klinis acak DECLARE-TIMI 58, menunjukkan efek dapagliflozin, pada perkembangan PGK pada pasien DMT2. Penurunan LFG<40% menjadi < 60 ml/menit/1,73m² terjadi dua kali lipat pada kelompok placebo dibanding kelompok dapagliflozin. Luaran yang bermakna lainnya pada kelompok dapagliflozin adalah kesintasan luaran kardiorespiratory maupun spesifik renal, kematian akibat kardiovaskular dan ginjal, dan *end stage kidney disease* (ESRD) secara bermakna lebih rendah dibanding dengan kelompok kontrol.¹²

Berbagai luaran kardiovaskular terkait dengan penggunaan SGLT2i juga telah banyak dibuktikan. Studi CANVAS melibatkan total 10.142 peserta dengan DMT2 dan risiko kardiovaskular tinggi. Peserta dalam setiap percobaan secara acak ditugaskan untuk menerima canagliflozin atau placebo dan diikuti selama rata-rata 188,2 minggu. Luaran pertama ditetapkan sebagai gabungan kematian akibat kardiovaskular, infark miokard nonfatal, atau stroke nonfatal. Kejadian luaran utama tersebut lebih rendah dengan canagliflozin dibandingkan dengan placebo (terjadi pada 26,9 vs 31,5 peserta per 1000 pasien-tahun). Studi ini juga menunjukkan manfaat canagliflozin sehubungan dengan progresivitas albuminuria dan hasil gabungan dari penurunan LFG > 40%, kebutuhan terapi pengganti ginjal, atau kematian akibat penyebab ginjal.¹³ Studi EMPAREG juga menunjukkan hal serupa. Pada studi yang melibatkan 7.020 partisipan tersebut, pasien DMT2 yang berisiko tinggi untuk kejadian kardiovaskular yang menerima empagliflozin, dibandingkan dengan placebo, memiliki memiliki angka kejadian kardiovaskular yang lebih rendah dan kematian akibat penyebab apapun ketika emplagliflozin ditambahkan ke perawatan standar.¹⁴

Penggunaan SGLT2i, dapagliflozin pada pasien dengan dan tanpa DMT2 menunjukkan luaran yang tidak berbeda. Dapagliflozin menurunkan risiko kejadian penurunan LFG > 50%, kematian akibat penyebab ginjal dan kardiovaskular.¹⁵ Pada uji klinis multisenter dan *double blind*, *Dapagliflozin and prevention of adverse outcome in chronic kidney disease* (DAPA-CKD), Wheeler dkk membuktikan bahwa dapagliflozin juga menurunkan kejadian mayor kardiovaskular dan ginjal. Pada kelompok eksperimen, kejadian penurunan LFG>50%, ESRD, serta perawatan rumah sakit maupun kematian akibat masalah ginjal dan kardiovaskular secara bermaka dibanding dengan kelompok kontrol. Luaran tersebut terjadi baik pada kelompok dengan ataupun tanpa DMT2.¹⁶

Beberapa meta-analisis mengenai efek SGLT2i pada pasien DMT2 terhadap luaran ginjal dan kardiovaskular telah banyak dilakukan. Suatu meta-analisis yang dilakukan Neuen dkk, menunjukkan bahwa SGLT2i secara bermakna menurunkan kejadian dialisis, transplantasi, kematian akibat penyakit ginjal, ESRD, penurunan substansial fungsi ginjal akibat penyakit ginjal dan kardiovaskular, dan kejadian gagal ginjal akut (GGA).¹⁷ Toyama dkk turut menginvestigasi mengenai luaran kontrol glikemia, ginjal, dan kardiovaskular oleh SGLT2i pada pasien dengan DMT2. Dari beberapa uji klinis yang diinklusi, penggunaan SGLT2i menurunkan HbA1c, kadar glukosa darah puasa, tekanan darah sistolik dan diastolik, dan berat badan tanpa mempengaruhi kalium serum secara bermakna. Canagliflozin, walaupun tidak secara bermakna berbeda secara statistik dengan SGLT2i yang lain, menjadi SGLT2i yang paling superior dalam menurunkan HbA1C di 14 RCT. Tidak terdapat SGLT2i yang lebih superior secara signifikan dalam hal kendali kadar glukosa darah puasa, tekanan darah, penurunan berat badan.¹⁸ Beberapa studi mengenai SGLT2i dan luaran kardiorespiratory sebagaimana terangkum pada Tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan Beberapa Studi SGLT2i dan Luaran Kardiorenal

Luaran	EMPA-REG OUTCOME ¹⁴	CANVAS ¹³	DECLARE-TIMI-58 ¹²	CREDENCE ¹⁹	DAPA-HF ²⁰
SGLT2i	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Jumlah sampel	7.020	10.142	17.160	4.401	4.744
Kematian kardiovaskular, infark miokard non-fatal, stroke	0,86 (0,74–0,99)	0,86 (0,75–0,97)	0,93 (0,84–1,03)	0,80 (0,67–0,95)	-
Kematian kardiovaskular	0,62 (0,49 – 0,77)	0,87 (0,72 – 1,06)	0,98(0,82–1,17)	0,78 (0,61–1,0)	0,82 (0,69–0,98)
Infark miokard non-fatal	0,87(0,70–1,09)	0,85(0,69–1,05)	0,89(0,77–1,01)	-	-
Stroke non-fatal	1,24 (0,92–1,67)	0,90 (0,71–1,15)	1,01(0,84–1,21)	-	-
Hospitalisasi Gagal Jantung	0,65 (0,50–0,85)	0,67 (0,52–0,87)	0,73 (0,61–0,88)	0,61 (0,47–0,80)	0,70 (0,59–0,83)
Mortalitas semua penyebab	0,68 (0,57–0,82)	0,87 (0,74–1,01)	0,93(0,83–1,04)	0,83 (0,68–1,02)	0,83 (0,71–0,97)
Definisi progresivitas albuminuria	Menjadi makroalbuminuria	Mikro/makroalbuminuria baru, atau mikro-ke-makroalbuminuria atau ACR meningkat ≥30%	Mikro/makroalbuminuria baru, atau mikro-ke-makroalbuminuria	-	-
Progresifitas albuminuria	0,62 (0,54–0,72)	0,73 (0,67–0,79)	0,73 (0,67–0,79)	-	-
Definisi kejadian luaran komposit ginjal	<i>Doubling</i> kreatinin serum, inisiasi TPG, atau kematian akibat ginjal.	LFG menurun >40%, kematian akibat penyakit ginjal, atau inisiasi TPG.	LFG menurun >40%, ESRD, atau kematian akibat penyakit ginjal.	ESRD, <i>doubling</i> kreatinin serum, kematian akibat penyakit ginjal	Penurunan LFG>50%, ESRD, dialysis, transplantasi ginjal
Luaran komposit	0,54 (0,40–0,75)	0,60 (0,47–0,77)	0,53 (0,43–0,66)	0,70 (0,59–0,82)	0,71 (0,44–1,16)

Keterangan: ACR: *albumin-to-creatinine ratio*; ESKD: *End-stage renal disease*; LFG: laju filtrasi glomerulus; SGLT2i:*sodium-glucose-transporter-2-inhibitor*; TPG: Terapi pengganti ginjal,

4. Keamanan Penggunaan SGLT2i pada PGK

Disamping berbagai keuntungannya, terdapat beberapa potensi efek samping pada pemberian SGLT2i. Dengan mekanisme kerja menghambat reabsorpsi glukosa pada tubulus, hal tersebut membuat glukosuria menjadi konsekuensi logis pada pasien yang diberi SGLT2i. Hal ini menimbulkan risiko infeksi saluran kemih (ISK) pada penggunanya. Di sisi lain, pasien dengan DMT2 sendiri merupakan kelompok yang rentan mendapati ISK. Berbagai studi telah mengevaluasi efek samping kejadian ISK pada penggunaan ISK. Pada studi EMPAREG, infeksi genital dilaporkan dalam persentase yang lebih tinggi dari pasien dalam kelompok empagliflozin. Urosepsis dilaporkan pada 0,4% pasien pada kelompok empagliflozin dan 0,1% pada kelompok placebo.¹⁴ Meta-analisis yang dilakukan Toyama dkk¹⁸ dan Liu dkk²¹, menunjukkan bahwa penggunaan SGLT2i tidak berhubungan dengan kejadian ISK.

Dengan mekanisme kerja SGLT2i, secara teoritis, penggunaan SGLT2i mungkin berisiko menyebabkan kondisi hipoglikemia. Metaanalisis Toyama dkk menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kejadian hipoglikemia pada pemberian SGLT2i. Meskipun begitu, analisis dua penelitian dengan penggunaan canagliflozin menunjukkan peningkatan risiko hipoglikemia sebesar 50%-nya.¹⁸

Penggunaan SGLT2i juga diduga mempengaruhi densitas tulang. Beberapa mekanisme mungkin terlibat, seperti kehilangan mineral tulang akibat gangguan homeostasis kalsium dan fosfat, sebagaimana dikonfirmasi oleh peningkatan faktor pertumbuhan fibroblast (*fibroblast growth factor, FGF*)-23 dan kadar hormon paratiroid dan penurunan kadar 1,25-dihidrokositamin D. Inhibitor SGLT2 menghambat co-transporter natrium dan glukosa, meningkatkan transportasi fosfat melalui co-transporter natrium-fosfat di tubulus proksimal ginjal. Kehilangan natrium akan menyebabkan peningkatan resorpsi fosfat dan ekskresi kalsium urin. FGF23, yang mengatur homeostasis fosfat sistemik dan metabolisme vitamin D, mungkin dirangsang oleh konsentrasi fosfat serum yang lebih tinggi. Akibatnya, peningkatan serum FGF23 menghasilkan fosfaturia dan menghambat produksi produksi 1,25-dihidrokositamin D, untuk menjaga keseimbangan fosfat. Penurunan konsentrasi 1,25-dihidrokositamin D mengurangi penyerapan kalsium dari saluran pencernaan, mungkin mengganggu mineralisasi tulang. Penurunan konsentrasi kalsium karena ekskresi kalsium urin menyebabkan perkembangan hiperparatiroidisme sekunder, eksresi PTH dirangsang. Inhibitor SGLT2 mungkin secara tidak langsung meningkatkan pergantian tulang dengan penurunan berat badan.²² Meski demikian, meta-analisis yang meliputi 6160 subjek, menunjukkan bahwa penggunaan SGLT2i tidak meningkatkan risiko fraktur, apapun jenis SGLT2i yang digunakan.¹⁸

Sehubungan dengan sifat natriuresisnya, penggunaan SGLT2i mungkin meningkatkan risiko hipovolemik. Hal ini didukung oleh meta-analisis data dari > 5.000 orang yang menunjukkan tekanan darah sistolik dan diastolik yang secara signifikan lebih rendah terkait dengan pemberian inhibitor SGLT2, serta tren hipovolemia dengan peningkatan risiko sebesar 48%.¹⁸ Meski demikian, tekanan darah yang lebih rendah mungkin bermanfaat bagi banyak pasien dengan DMT2.²³

Oleh karena sifat natriuresis itu pula, pengguna SGLT2i dianggap berisiko mengalami perfusi jaringan khususnya pada ekstremitas secara tidak optimal. Atas dasar tersebut, SGLT2i dianggap berisiko menyebabkan amputasi.⁵ Pada studi CANVAS, risiko amputasi jari kaki, kaki, atau tungkai lebih tinggi dengan canagliflozin dibandingkan dengan placebo (6,3 vs 3,4 peserta dengan amputasi per 1000 pasien-tahun), dengan 71% dari peserta yang terkena memiliki amputasi tertinggi pada tingkat jari kaki atau metatarsal.¹³ Sementara itu, pada studi EMPA-REG OUTCOME, pasien dengan diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskular, proporsi pasien amputasi tidak ada perbedaan antara mereka yang diobati dengan empagliflozin dan placebo.²⁴ Pada studi DAPA-CKD, kejadian amputasi antara kelompok yang diberikan dapagliflozin dan placebo tidak mengalami perbedaan bermakna.¹⁵ Meta-analisis Lin dkk menyatakan bahwa risiko amputasi dan penyakit arteri perifer sedikit meningkat pada pasien dengan pengobatan canagliflozin. Penurunan berat badan dan tekanan darah dikaitkan dengan komplikasi ekstremitas bawah pada pasien dengan pengobatan SGLT2i.²⁵

Di samping efek samping terkait hemodinamik di atas, SGLT2i juga mungkin berisiko menyebabkan pasien mengalami efek terkait ginjal, seperti GGA dan hiperkalemia. Pada studi EMPA-REG, tidak ada perbedaan proporsi kejadian antara kelompok terapi empagliflozin dibanding dengan kelompok placebo dalam hal hiperkalemia dan GGA.²⁶ Pada studi CANVAS, tidak terdapat perbedaan kejadian GGA maupun hiperkalemia pada kelompok yang diberikan canagliflozin terhadap kontrol.¹³ Studi DAPA-CKD tidak mengevaluasi kejadian hiperkalemia, namun menyatakan kejadian GGA tidak berbeda antara kelompok dapagliflozin dibanding dengan placebo.¹⁵

5. Simpulan

Penggunaan SGLT2i pada pasien PGK baik dengan ataupun tanpa DMT2 memiliki manfaat dalam mencegah progresivitas penurunan fungsi ginjal dan kematian yang diakibatkannya serta kejadian dan kematian akibat kardiovaskular. Selain itu, SGLT2i inhibitor dianggap aman digunakan pada pasien PGK baik dengan ataupun tanpa DMT2.

Referensi

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395(10225):709–33.
2. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al. US renal data system 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. 2020.
3. Abdurahman A, Bandiara R, Supriyadi R. Mon-055 The Growing Burden Of End Stage Renal Disease In Indonesia: Ten Years of The Indonesian Renal Registry Reports. *Kidney International Reports*. 2019;4(7):S327.
4. Ellison DH. SGLT2 inhibitors, hemodynamics, and kidney protection. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2021;321(1):F47-F9.
5. Nelinson DS, Sosa JM, Chilton RJ. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2021;121(2):229-39.
6. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care*. 2016;39(Supplement 2):S165-S71.
7. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(6):317-36.
8. Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, Dieter B, Tuttle KR. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease. *Diabetes*. 2019;68(2):248-57.
9. Cruz JE, Ahuja T, Bridgeman MB. Renal and cardiac implications of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: the state of the science. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018;52(12):1238-49.
10. Amorim RG, Guedes GdS, Vasconcelos SML, Santos JCdF. Kidney disease in diabetes mellitus: cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2019;112:577-87.
11. Hesp AC, Schaub JA, Prasad PV, Vallon V, Laverman GD, Bjornstad P, et al. The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease: a promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors? *Kidney International*. 2020;98(3):579-89.
12. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(8):606-17.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28.
15. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-46.
16. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(1):22-31.
17. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(11):845-54.
18. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(5):1237-50.

-
19. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompain S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(24):2295-306.
 20. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
 21. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-11.
 22. Ye Y, Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu X. Effect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Bone Metabolism and Fracture Risk. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;9:1517.
 23. Majewski C, Bakris GL. Blood pressure reduction: an added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):429-30.
 24. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of phase I-III clinical trials. *Advances in therapy*. 2017;34(7):1707-26.
 25. Lin C, Zhu X, Cai X, Yang W, Lv F, Nie L, et al. SGLT2 inhibitors and lower limb complications: an updated meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):91.
 26. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;137(2):119-29.

Understanding Chronic Heart Failure

dr. Nana Maya Suryana, SpJP, FIHA

KSM Jantung dan Pembuluh Darah RSUP Persahabatan Jakarta

E-mail : nanamayasuryana@yahoo.co.id

Abstrak

Gagal jantung adalah suatu abnormalitas dari struktur atau fungsi jantung yang menyebabkan kegagalan jantung untuk mendistribusikan oksigen ke seluruh tubuh. Gagal jantung menjadi masalah kesehatan masyarakat global, mengenai sekitar 26 juta orang di seluruh dunia, dan mengakibatkan lebih dari 1 juta rawat inap setiap tahunnya di Amerika Serikat dan Eropa. Di Indonesia, usia pasien gagal jantung relatif lebih muda dibanding di Eropa dan Amerika, dan disertai dengan tampilan klinis yang lebih berat. Penyakit ini bersifat progresif, sehingga walaupun telah ditemukan berbagai terapi dan alat non-bedah berbasis bukti ilmiah, namun angka insiden, kematian, perawatan berulang dan beban ekonomi yang ditimbulkan akibat gagal jantung masih tinggi, hal ini terkait dengan kendala pada pencegahan, penegakan diagnosis, tatalaksana, dan keterbatasan fasilitas kesehatan. Tanda dan gejala gagal jantung muncul akibat mekanisme kompensasi tubuh dalam upaya untuk menyesuaikan defisit curah jantung. Pada gagal jantung, adaptasi neurohumoral memiliki efek menguntungkan dan juga efek maladaptif. Adaptasi neurohumoral utama terdiri dari aktivasi sistem simpatik, renin-angiotensin, peningkatan sekresi hormon antidiuretik, peptida natriuretik, dan endotelin, serta perubahan nitrat oksida. Pada fase awal, respon neurohumoral ini dilihat sebagai mekanisme kompensasi, tetapi dalam jangka panjang akan memperburuk gagal jantung dengan meningkatnya *preload* dan *afterload* ventrikel sehingga terjadi kongesti dan edema paru atau sistemik. Oleh karena itu, penting untuk memahami patofisiologi gagal jantung sebagai dasar intervensi terapeutik. Tujuan diagnosis dan terapi gagal jantung adalah mengurangi morbiditas dan mortalitas. Terapi farmakologis meliputi diuretik, inhibisi sistem neurohormonal yang terlalu aktif, diantaranya ; angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-i), angiotensin receptor blocker (ARB), penyekat beta, mineralokortikoid antagonist (MRA), dan angiotensin receptor-neprilisyn inhibitor (ARNI), serta tatalaksana bedah dan intervensi non-bedah juga berperan dalam tatalaksana gagal jantung.

Kata kunci : gagal jantung, patofisiologi, diagnosis, tatalaksana

I. Pendahuluan

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan masyarakat global yang mengenai sekitar 26 juta orang di seluruh dunia, dan mengakibatkan lebih dari 1 juta rawat inap setiap tahunnya di Amerika Serikat dan Eropa. Meskipun hasil luaran untuk pasien rawat jalan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (EF) telah meningkat seiring dengan ditemukannya berbagai terapi dan alat non-bedah berbasis bukti ilmiah, namun terdapat peningkatan jumlah pasien rawat inap, kematian paska rawat inap, dan perawatan berulang yang sangat tinggi, kondisi ini tidak berubah dalam dua dekade terakhir.¹

Di Indonesia, usia pasien gagal jantung relatif lebih muda dibanding di Eropa dan Amerika, dan disertai dengan tampilan klinis yang lebih berat. Prevalensi gagal jantung semakin meningkat karena pasien yang mengalami kerusakan jantung yang bersifat akut dapat berlanjut menjadi gagal jantung kronik. Penyebab gagal jantung terbanyak adalah akibat cedera miokardium seperti pada penyakit jantung iskemik, hipertensi, dan diabetes. Etiologi yang kurang umum termasuk kardiomiopati, penyakit katup, miokarditis, infeksi, toksin sistemik, dan obat kardiotoksik.^{2,3}

Gagal jantung adalah penyakit yang bersifat progresif, hingga saat ini masalah yang dihadapi adalah masih tingginya angka insiden, kematian, perawatan berulang dan beban ekonomi yang ditimbulkan akibat gagal jantung, hal ini terkait dengan kendala pada pencegahan, penegakan diagnosis, tatalaksana, dan keterbatasan fasilitas kesehatan.⁴ Pada tulisan ini akan dibahas mengenai definisi, patofisiologi, diagnosis dan tatalaksana gagal jantung, khususnya gagal jantung kronik.

II. Definisi gagal jantung

Gagal jantung merupakan suatu keadaan abnormalitas dari struktur jantung atau fungsi yang menyebabkan kegagalan dari jantung untuk mendistribusikan oksigen ke seluruh tubuh. Secara klinis, gagal jantung merupakan kumpulan gejala yang kompleks dimana seseorang memiliki tampilan berupa: gejala khas gagal jantung; tanda khas gagal jantung dan adanya bukti obyektif dari gangguan struktur atau fungsi jantung saat istirahat.⁵

Tabel 1. Gejala dan tanda gagal jantung disadur dari ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure, 2008.⁶

Gagal jantung merupakan kumpulan gejala klinis pasien dengan tampilan :

Gejala khas gagal jantung : sesak nafas saat istirahat atau aktifitas, kelelahan dan edema tungkai

Dan

Tanda khas gagal jantung : Takikardia, takipneu, ronki paru, efusi pleura, peningkatan tekanan vena jugularis, edema perifer, dan hepatomegali

Dan

Tanda objektif gangguan struktur dan fungsional jantung saat istirahat, kardiomegali, suara jantung ketiga, murmur, abnormalitas ekokardiografi, dan kenaikan kadar peptida natriuretik

Tanda dan gejala gagal jantung muncul sebagai akibat dari curah jantung yang tidak adekuat dan aliran balik vena yang tidak efisien. Sesak nafas, batuk, dan mengi terjadi akibat peningkatan tekanan di dasar kapiler paru karena tahanan aliran dari ventrikel kiri. Edema ekstremitas bawah dan asites terjadi ketika ventrikel kanan tidak mampu mengakomodir aliran balik vena sistemik. Kelelahan sering terjadi karena jantung yang gagal mempertahankan curah jantung yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh dan mengurangi aliran darah ke jantung dan otak. Mual dan kurang nafsu makan juga dapat terjadi karena darah dialihkan dari saluran pencernaan ke organ yang lebih vital. Palpitasi terjadi karena jantung yang gagal mencoba untuk mengakomodasi kekurangan aliran dengan detak jantung yang lebih cepat.³

III. Terminologi gagal jantung

Ada beberapa istilah terkait gagal jantung, yang pertama yaitu berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF), gagal jantung dibagi menjadi gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik (fraksi ejeksi) yaitu LVEF < 40%, gagal jantung rentang pertengahan (mid-range) yaitu LVEF 40-49%, dan gagal jantung dengan fungsi sistolik (fraksi ejeksi) normal yaitu LVEF ≥ 50%. Pengelompokan pasien berdasarkan LVEF penting karena terdapat perbedaan etiologi, demografi, komorbiditas dan respon terhadap terapi. Berdasarkan waktu perjalanan penyakit, terdiri dari gagal jantung akut dan gagal jantung kronik. Pasien yang telah menderita gagal jantung selama beberapa waktu sering dikatakan 'gagal jantung kronis'. Pasien yang dirawat dengan gejala dan tanda yang umumnya tetap tidak berubah selama minimal 1 bulan dikatakan 'stabil'. Jika gagal jantung kronis stabil mengalami perburukan, disebut sebagai 'dekompensasi' dan ini dapat terjadi tiba-tiba atau lambat, kondisi ini sering menyebabkan rawat inap, dan menjadi faktor prognostik yang cukup penting.⁵

Gagal jantung onset baru (de novo) juga dapat muncul secara akut, misalnya, sebagai konsekuensi dari infark miokard akut (IMA), atau secara subakut (bertahap), misalnya, pada pasien dengan kardiomiopati dilatas

(DCM), yang sering memiliki gejala selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan sebelum diagnosis menjadi jelas. Meskipun gejala dan tanda gagal jantung dapat teratasi, disfungsi jantung yang mendasarinya mungkin tidak, dan pasien tetap pada risiko 'dekompensasi' berulang.⁵

IV. Patofisiologi gagal jantung

Tanda dan gejala gagal jantung muncul akibat mekanisme kompensasi tubuh dalam upaya untuk menyesuaikan defisit curah jantung. Pada gagal jantung, adaptasi neurohumoral memiliki efek menguntungkan dan juga efek maladaptif. Adaptasi neurohumoral utama yang terjadi pada gagal jantung terdiri dari aktivasi sistem simpatik, renin-angiotensin, peningkatan sekresi hormon antidiuretik, peptida natriuretik, dan endotelin, serta perubahan nitrat oksida.⁷

a. Disfungsi ventrikel kiri

Perubahan fungsi jantung yang terjadi pada gagal jantung mengakibatkan penurunan curah jantung, disebabkan oleh disfungsi sistolik, disfungsi diastolik, atau kombinasi keduanya. Penyebab utama disfungsi sistolik ventrikel kiri adalah hilangnya fungsi miokardium akibat penyakit jantung iskemik dan infarkt. Hipertensi yang tidak terkontrol menyebabkan peningkatan tekanan (*pressure overload*) yang sangat berlebihan juga menjadi penyebab disfungsi ventrikel kiri. Kelebihan volume karena inkompetensi katup, dan gangguan kontraktilitas akibat kardiotoksin dan obat kardiotoksik juga merupakan kontributor.³

Konsekuensi dari disfungsi ventrikel kiri adalah penurunan curah jantung, yang akhirnya menyebabkan hipoperfusi global. Selain itu, disfungsi ventrikel kiri menyebabkan peningkatan jumlah darah di ventrikel, sehingga terjadi peningkatan volume akhir sistolik dan volume akhir diastolik. Hal ini kemudian menyebabkan peningkatan tekanan diastolik akhir ventrikel kiri (LVEDP) yang menyebabkan peningkatan tekanan atrium kiri, dan selanjutnya menyebabkan peningkatan tekanan kapiler di paru-paru. Tekanan tinggi di paru-paru ini memaksa cairan keluar dari kapiler paru dan menyebabkan kongesti paru dan gejala klinis utama sesak nafas / dispnea.³

b. Respon Neurohumoral

Aktivasi neurohormonal memainkan peran penting dalam menjaga tekanan arteri rata-rata (MAP) dan sebagai kompensasi selama tahap awal gagal jantung. Ini termasuk aktivasi saraf simpatik, sistem renin-angiotensin, antidiuretik, dan peptida natriuretik atrium. Mengingat bahwa MAP adalah hasil dari curah jantung dan resistensi perifer total (TPR), maka aktivasi neurohormonal berfungsi untuk meningkatkan MAP dengan meningkatkan TPR, yaitu dengan cara vasokonstriksi arteri (untuk membantu mempertahankan tekanan arteri) dan konstriksi vena (untuk meningkatkan tekanan vena). Selain itu, peningkatan pelepasan hormon antidiuretik (vasopresin) akan meningkatkan retensi natrium dan air, yang meningkatkan pengisian ventrikel, memaksimalkan volume sekuncup dan menambah curah jantung melalui mekanisme Frank-Starling. Penurunan MAP pada gagal jantung menyebabkan stimulasi sistem saraf simpatik (SNS) dan pelepasan katekolamin (norepinefrin dan epinefrin). Stimulasi ini memiliki efek langsung pada jantung, berupa efek inotropik (peningkatan denyut jantung dan kontraktilitas) dan vasokonstriksi pembuluh darah perifer.^{3,8}

Stimulasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) menyebabkan peningkatan konsentrasi renin, angiotensin II plasma, dan aldosteron. Angiotensin II adalah vasokonstriktor kuat dari ginjal (arteriol eferen) dan sirkulasi sistemik, di mana merangsang pelepasan noradrenalin dari saraf simpatik terminal, menghambat tonus vagal, dan mendorong pelepasan aldosteron. Hal ini menyebabkan retensi natrium dan air dan peningkatan ekskresi kalium. Angiotensin II juga memiliki efek penting pada miosit jantung dan dapat berkontribusi pada disfungsi endotel pada gagal jantung kronis.⁸

Secara umum, respon neurohumoral ini dapat dilihat sebagai mekanisme kompensasi, tetapi juga dapat memperburuk gagal jantung dengan meningkatkan *afterload* ventrikel (yang menekan volume sekuncup) dan meningkatkan *preload* ke titik di mana terjadi kongesti dan edema paru atau sistemik. Stimulasi simpatik yang terus menerus mengaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron dan neurohormon lainnya, menyebabkan peningkatan tonus vena dan arteri (dan preload dan afterload yang lebih besar), meningkatkan konsentrasi plasma noradrenalin, retensi garam dan air secara progresif, dan edema. Aktivitas simpatik yang berlebihan juga terkait dengan apoptosis miosit jantung, hipertrofi, dan nekrosis miokard fokal. Dalam jangka panjang, kemampuan miokardium untuk merespon katekolamin konsentrasi tinggi yang kronis dilemahkan oleh *down regulation* pada reseptor beta, meskipun ini mungkin terkait dengan disfungsi baroreceptor dan peningkatan lebih lanjut dalam aktivitas simpatik. Kelainan fungsi baroreceptor terdokumentasi pada gagal jantung kronis,

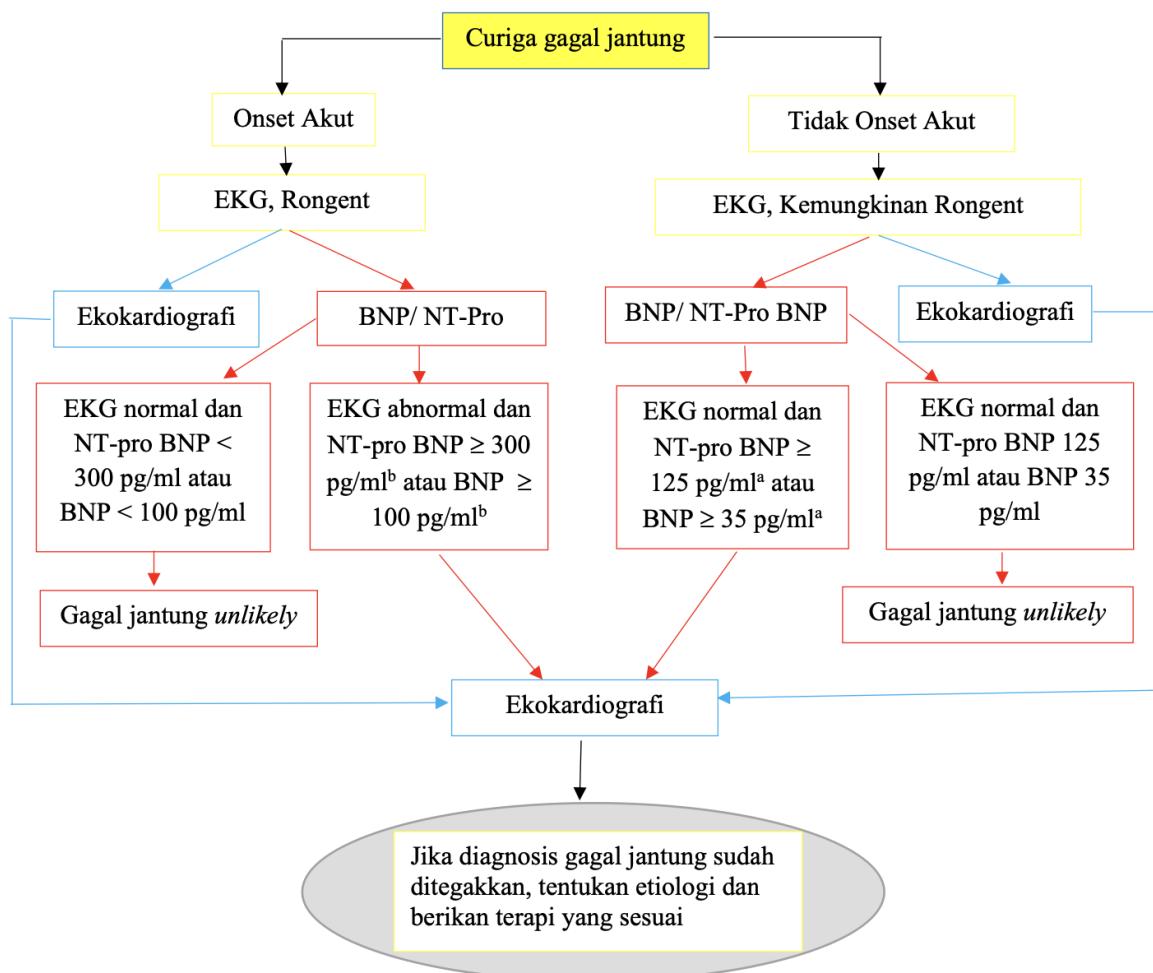
bersama dengan penurunan tonus parasimpatis, menyebabkan abnormalitas modulasi otonom dari sinus node.^{6,8}

Respon peptida natriuretik atrium (ANP) dan peptida natriuretik otak (BNP) meningkat terhadap ekspansi volume dan kelebihan tekanan dari jantung dan bertindak sebagai antagonis fisiologis terhadap efek angiotensin II pada tonus vaskular, sekresi aldosteron, dan reabsorpsi natrium tubulus ginjal. Karena peptida natriuretik ini merupakan mediator penting, ditandai dengan peningkatan konsentrasi pada sirkulasi pasien gagal jantung, maka potensi diagnostik dan prognostik dari peptida ini telah dikembangkan. Ada juga bukti bahwa faktor lain seperti oksida nitrat dan endotelin (keduanya meningkat pada gagal jantung) yang berperan dalam patogenesis gagal jantung.⁸

V. Diagnosis

Diagnosis gagal jantung bisa menjadi sulit, terutama pada fase awal. Walaupun gejala yang akan membawa pasien ke fasilitas kesehatan, namun banyak dari gejala gagal jantung yang tidak spesifik dan tidak membantu menyingkirkan atau membedakan antara gagal jantung dan penyakit lainnya. Simtom atau gejala yang lebih spesifik jarang sekali bermanifestasi terutama pada pasien dengan gejala ringan, oleh karenanya, gejala menjadi kurang sensitif sebagai landasan uji diagnostik. Uji diagnostik biasanya paling sensitif pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah, sedangkan pada pasien dengan fraksi ejeksi normal, uji diagnostik menjadi kurang sensitif. Ekokardiografi merupakan metode yang paling berguna untuk evaluasi fungsi sistolik dan diastolik.²

Gambar 1. Algoritma diagnostik gagal jantung. Disadur dan diterjemahkan dari ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012.⁹

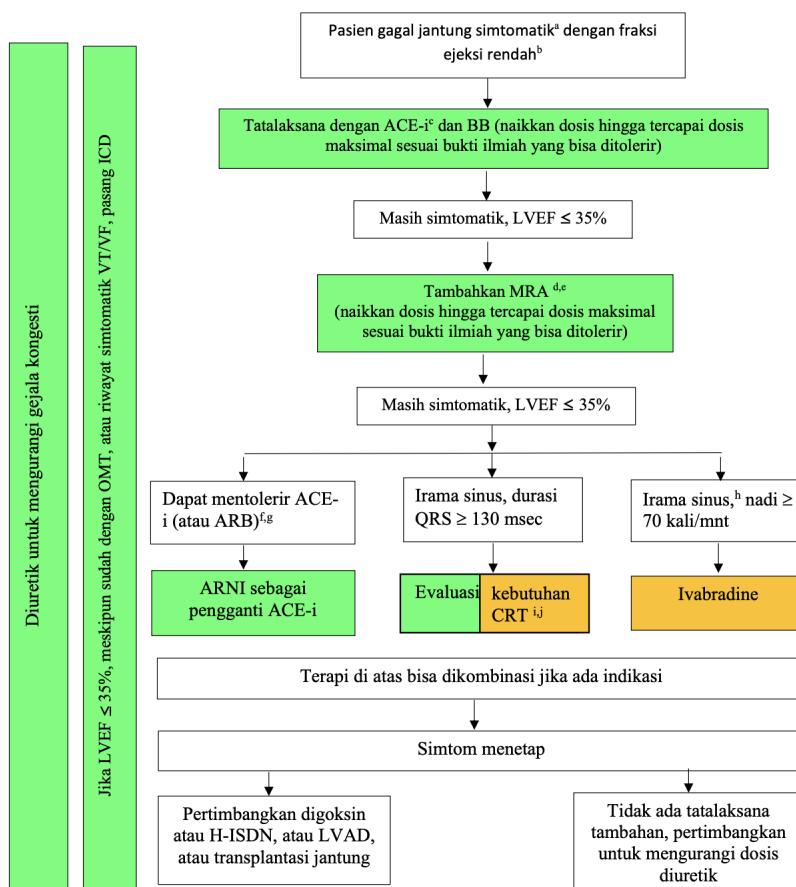


VI. Tatalaksana

Tujuan diagnosis dan terapi gagal jantung yaitu untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas. Tindakan pencegahan perburukan penyakit jantung tetap merupakan bagian penting dalam tata laksana penyakit jantung. Gambar 2 menunjukkan strategi tatalaksana menggunakan obat dan alat pada pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi. Selain itu, penting untuk mendeteksi dan mempertimbangkan pengobatan terhadap kormorbid kardiovaskular dan non kardiovaskular yang menyertai.^{2,5}

Manajemen farmakologis gagal jantung mencakup banyak obat yang dirancang untuk melawan efek merusak dari mekanisme kompensasi yang sebelumnya telah dibahas. Diuretik seperti furosemide meredakan retensi cairan (kongesti paru dan edema perifer), penghambat ACE (ACE-i) seperti captopril dan enalapril memblokir konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, yang mengurangi aktivasi RAAS. Penghambat reseptor angiotensin (ARB) seperti valsartan, losartan, dan candesartan digunakan pada pasien yang tidak dapat mentoleransi terapi ACE-i dan bekerja langsung pada reseptor angiotensin yang merupakan target akhir dari jalur RAAS. Agen penghambat beta seperti carvedilol dan metoprolol digunakan untuk melindungi jantung dan pembuluh darah dari efek merusak dari overstimulasi SNS dan untuk membantu memperlambat jantung agar kontraksi lebih efisien. Antagonis mineralokortikoid seperti spironolakton juga secara langsung menghambat RAAS. Penatalaksanaan bedah meliputi terapi resinkronisasi jantung (CRT), revaskularisasi koroner, *surgical ventricular remodeling* (SVR), *ventricular assist device* (VAD), dan transplantasi jantung.³

Gambar 2. Algoritma terapi pasien gagal jantung simptomatis dengan fraksi ejeksi rendah. Disadur dan diterjemahkan dari ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016.⁵



VII. Kesimpulan

Gagal jantung menjadi masalah yang signifikan seluruh dunia, berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas yang signifikan dengan biaya tinggi bagi masyarakat dan sistem kesehatan. Gagal jantung merupakan suatu keadaan abnormalitas dari struktur jantung atau fungsi yang menyebabkan kegagalan dari jantung untuk mendistribusikan oksigen ke seluruh tubuh. Penting untuk memahami patofisiologi gagal jantung sebagai dasar intervensi terapeutik, sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan rawat inap berulang.

VIII. Daftar Pustaka

1. Ambrosy PA et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1123–1133
2. Hersunarti N, Siswanto BB, Erwinanto, Nauli SE, Lubis AC. 2020. Pedoman Tata Laksana Gagal Jantung: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Jakarta: PP PERKI
3. Kemp CD, Conte JV. The Pathophysiology of Heart Failure. *Cardiovascular Pathology.* 2012;21: 365–371
4. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017; 3: 7-1
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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
6. Dickstein K, Solal AC, Filippatos G, McMurray JJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 : The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;19:2388 – 2442
7. Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concept : Pathophysiology of Heart Failure, 3rd edition. Wolters Kluwer. 2015
8. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. ABC of Heart Failure, Pathophysiology. *BMJ.* 2000; 320 :167-170
9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA). *Eur J Heart Fail.* 2012; 14:803 – 869

How to deal with the unmet needs in heart failure

Yogi P Rachmawan, MD

Hasna Medika Cardiovascular Hospital, Cirebon, Indonesia

Abstract

Heart failure is a disease with high mortality rate throughout the world, even Southeast Asian countries have the highest mortality rate when compared to other Asian countries. Several landmark studies have shown that achieving an optimal tolerable dose results in better reduction of mortality. Maximally dose of beta blockers is one of criteria for optimal treatment in heart failure. Obstacles in optimizing the dose of beta blockers often occur due to the patient's heart rate has begun to decline. Uptitrare beta blockers dose can be done no more frequently than every 2 weeks and monitor for the signs of intolerance. Target of giving beta blockers is to reduce mortality, not to reduce heart rate.

Keyword : Heart failure, mortality, optimal dose, heart rate, beta blockers

Introduction

Heart failure survival rates remain poor across the globe, include Indonesia with 10 % in hospital death rate.(1) In several years, heart failure therapy has move into new paradigm. The cumulative impact of clinical studies has shown significant mortality reduction.(2) However, the real study data shows that there are gaps in the drug target and the expected dose according to clinical studies. This presentation will discuss what are the gaps in heart failure therapy and their impact on mortality and how we can reduce these gaps.

Main text

Asian-HF registry showed that Southeast Asian patients have poor outcomes both in heart failure reduced ejection fraction (HFrEF) or heart failure preserved ejection fraction (HFpEF). The study also mention about possibility of risk factors difference or gaps in implementation of guideline directed medical therapy (GDMT) in heart failure.(3) Guidelines have published drug dosages that can be optimized in patients with heart failure, but data from CHAMP-HF (change the management of patients with heart failure) registry showed that dose optimization is still far from being a reality.(4) Whereas the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) study showed that patients who received more than 3 doses of GDMT with a dose of more than 50% had a better survival rate.(5)

Optimization of the dose to the recommended target dose is an important thing to do in the treatment of HFrEF patients. This evidence can be seen from the ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) study that patients who received high doses of lisinopril had a better all-cause death or hospitalization rate.(6) Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) II study also showed that optimization of bisoprolol up to 10 mg had the best mortality reduction benefit, although only 42% of the sample could achieve it because the study was terminated early.(7)

Consensus has already stated that the optimal dose for HFrEF therapy is receiving maximum dose of beta blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) or any dose of angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI).(8) A failure to provide and optimize GDMT according to the consensus standard is called unmet needs in heart failure treatment.

Data from the ASIAN-HF registry also showed that the pattern of GDMT prescription in Indonesia is quite good for ACEi but not optimal for beta blockers, both at the level of administration and the dose achieved.(9) Whereas the HF-ACTION study showed that there is an inverse relationship where higher dose of beta blocker or lower heart rate will reduce all-cause death or hospitalization rate. However, what is interesting is that the subanalysis by adjusting for several factors in the study showed that only the beta blocker dose remained influential.(10) This shows that heart rate is not a target in the use of beta blockers but is used as a tolerance limit.

Some studies show a heart rate of 50 bpm for sinus rhythm or 60 bpm for atrial fibrillation is the limit of tolerance for beta blockers.(11) Achieving a maximally tolerated beta blocker dose in HFrEF can be accomplished by increasing the dose no more often than 2 weeks and closely monitoring whether the patient has any intolerances such as worsening heart failure, symptomatic bradycardia, hypotension, and severe fatigue. Strategies to increase the optimal tolerance of beta blockers can be done by reducing the dose of diuretics when the fluid volume is reduced, in-class switching, minimizing other AV nodal blockers, and reducing the dose of calcium channel blockers.(7)

Conclusions

The non-optimal prescribing pattern and target dose of GDMT in HFrEF treatment will have an impact on not achieving a reduction in mortality. Beta blocker with non optimal doses is one of problems in Indonesia. Achieving maximally tolerated beta blockers provide benefit in reducing all cause death or hospitalization rates.

References

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Hear Fail.* 2014;1(1):4–25.
2. Lee H-Y, Oh B-H. Paradigm Shifts of Heart Failure Therapy: Do We Need Another Paradigm? *Int J Hear Fail.* 2020;2(3):145.
3. MacDonald MR, Tay WT, Teng THK, Anand I, Ling LH, Yap J, et al. Regional Variation of Mortality in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction Across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF Registry. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(1):1–15.
4. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351–66.
5. Chang HY, Wang CC, Wei J, Chang CY, Chuang YC, Huang CL, et al. Gap between guidelines and clinical practice in heart failure with reduced ejection fraction: Results from TSOC-HFrEF registry. *J Chinese Med Assoc [Internet].* 2017;80(12):750–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.04.011>
6. Packer M, Poole-wilson P a, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, et al. Clinical Investigation and Reports Comparative Effects of Low and High Doses of the. *Heart Fail.* 1999;2312–8.
7. Bhatt AS, DeVore AD, DeWald TA, Swedberg K, Mentz RJ. Achieving a Maximally Tolerated β -Blocker Dose in Heart Failure Patients: Is There Room for Improvement? *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(20):2542–50.
8. Abraham WT, Psotka MA, Fiuzat M, Filippatos G, Lindenfeld JA, Mehran R, et al. Standardized definitions for evaluation of heart failure therapies: scientific expert panel from the Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2175–86.
9. Teng THK, Tromp J, Tay WT, Anand I, Ouwerkerk W, Chopra V, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *Lancet Glob Heal [Internet].* 2018;6(9):e1008–18. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30306-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30306-1)
10. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction: Results From the HF-ACTION Trial. *JACC Hear Fail.* 2016;4(2):109–15.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200m.

Stabilisasi Pasien Gagal Jantung Kronik

Paskariatne Probo Dewi

RS Gatot Soebroto Jakarta

Abstrak

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan yang progresif dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi di negara maju maupun negara berkembang termasuk Indonesia. Dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan hasil penelitian, maka jumlah farmakoterapi untuk HFREF telah berkembang dengan sangat pesat. Saat ini farmakoterapi HFREF komprehensif diprioritaskan pada pemberian 4 agen terapi yang dapat memodifikasi 5 jalur patobiologis HFREF. Setiap upaya harus dilakukan untuk mentitrasikan obat sesegera mungkin dan mencapai dosis target atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi pasien. Meskipun demikian, tatalaksana gagal jantung dengan berbagai macam pilihan terapi yang tersedia saat ini merupakan proses yang kompleks. Pendekatan yang bersifat individual berdasarkan profil klinis dan hemodinamik masing-masing pasien diharapkan dapat mencapai tatalaksana pasien yang lebih komprehensif. Selain itu yang juga tidak kalah pentingnya adalah peran dari pasien, keluarga dan komunitas. Bukti menunjukkan bahwa perbaikan edukasi pasien dan keluarga sebelum dipulangkan dari rumah sakit, serta dukungan dari keluarga dan lingkungan sekitar pasien dapat pula meningkatkan luaran pasien yang lebih baik. Dengan demikian diharapkan tatalaksana dan stabilisasi pasien gagal jantung kronik dapat berjalan secara holistik dan paripurna.

Kata kunci : gagal jantung, progresif, mortalitas, farmakoterapi

Pendahuluan

Manajemen pasien gagal jantung masih merupakan tantangan dalam praktek klinis sehari-hari dikarenakan kompleksnya strategi terapeutik, banyaknya komorbiditas, serta faktor kerapuhan (*frailty*) pasien terutama mereka yang sudah berada dalam stadium akhir penyakit. Pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (*Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, HFREF*) yang tidak menunjukkan gejala maupun tanda memburuknya fungsi jantung umumnya dianggap stabil secara klinis. Namun, tingkat rehospitalisasi dan kematian pada pasien HFREF stadium awal tetap tinggi, bahkan pada pasien yang tampak stabil dan hanya memiliki gejala minimal. Pemberian *guideline-directed medical therapy* (GDMT) pada pasien HFREF terbukti dapat memberikan manfaat dalam menurunkan angka rehospitalisasi dan mortalitas, sayangnya pemberian dan optimalisasi obat-obatan tersebut masih rendah tanpa alasan dan kontraindikasi yang jelas.

Farmakoterapi telah terbukti dapat memperbaiki perjalanan alami pasien gagal jantung kronik dengan penurunan fraksi ejeksi (*Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, HFREF*). Sedangkan gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (*Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFPEF*) masih memiliki banyak tantangan dalam hal penegakan diagnosis dan tatalaksananya. Tujuan terapi gagal jantung meliputi penurunan mortalitas, penurunan gejala, morbiditas dan hospitalisasi, serta perbaikan kapasitas fungsional dan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.(1)

Dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan hasil penelitian, maka jumlah farmakoterapi untuk HFREF telah berkembang dengan sangat pesat. Saat ini farmakoterapi HFREF komprehensif diprioritaskan pada pemberian 4 agen terapi yang dapat memodifikasi 5 jalur patobiologis HFREF.(2) Keempat agen terapi tersebut meliputi : 1) ARNI (*Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor*), baik sebagai terapi lini pertama maupun terapi pengganti dari ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*) atau ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*); 2) Penyekat beta; 3) MRA (*Mineralocorticoid Receptor Antagonist*); dan 4) SGLT2 *inhibitor*. Namun hingga saat ini belum ada metode inisiasi dan titrasi obat yang lebih superior. Misalnya berdasarkan karakteristik klinis tertentu, mungkin lebih baik mentitrasi dosis obat dari golongan obat yang berbeda secara simultan (pendekatan paralel), dibandingkan mentitrasi sampai dosis maksimal salah satu golongan obat sebelum menginisiasi golongan obat lainnya (pendekatan sekuensial).(3)

Penelitian menemukan perbaikan kelangsungan hidup yang signifikan dengan strategi terapi komprehensif yang menggunakan penyekat beta, ARNI, MRA dan SGLT2 *inhibitor* secara bersamaan dibandingkan terapi konvensional dengan penyekat beta dan ACEI/ARB. Pemberian terapi komprehensif dapat memberikan tambahan 1.4 tahun kelangsungan hidup pada pasien berusia 80 tahun, dan memberikan tambahan 6.3 tahun pada pasien berusia 55 tahun dibandingkan dengan terapi konvensional. Pasien dengan terapi komprehensif juga mengalami morbiditas terkait gagal jantung yang lebih rendah. Penemuan ini menekankan pentingnya pemberian terapi komprehensif lebih dini pada pasien HFREF.(4)

Mengingat manfaat yang sangat besar dari pemberian farmakoterapi, maka sangat penting untuk meningkatkan proporsi pasien yang memperoleh terapi optimal. Setiap upaya harus dilakukan untuk mentirasi obat sesegera mungkin setelah diagnosis gagal jantung ditegakkan, dan sedapat mungkin mencapai dosis target atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi oleh pasien dalam 3-6 bulan setelah diagnosis inisial ditegakkan.(3) Sayangnya, data menunjukkan bahwa sebagian besar pasien masih memperoleh penyekat beta, ACEI/ARB, MRA dan ARNI dengan dosis kurang dari 50% dosis target dalam pengamatan selama 12 bulan.(5) Hambatan dalam proses uptitrasi GDMT mencapai dosis target diantaranya berasal dari para klinisi yang merasa pasien dalam kondisi sudah ‘stabil’ sehingga merasa proses uptitrasi tidak perlu dilakukan. Hambatan lain berasal dari sisi pasien yang intoleran terhadap kenaikan dosis obat (seperti terjadinya perburukan fungsi ginjal dan hiperkalemia) serta terdapatnya kondisi komorbid yang kompleks sehingga proses uptitrasi sulit dilakukan. (6) Selain itu keterbatasan ketersediaan pelayanan kesehatan dan obat-obatan terutama di daerah terpencil juga merupakan salah satu faktor yang dapat menghambat proses uptitrasi GDMT ini.

Klinisi sebaiknya tidak menganggap keluhan pasien yang ringan dan ‘stabilitas’ gejala sebagai penanda prognosis pasien yang lebih baik. Karena pasien HFREF yang keluhannya ringan pun akan tetap memiliki risiko mortalitas yang tinggi. Pasien HFREF stadium C tanpa tanda dan gejala saat kontrol ke poliklinik memiliki risiko mortalitas sebesar 22% dalam 5 tahun. Angka ini lebih rendah jika dibandingkan dengan pasien yang simptomatis (risiko mortalitas 40% dalam 5 tahun), namun tetap lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pasien yang tidak pernah menunjukkan tanda dan gejala sama sekali (stadium B, mortalitas 4% dalam 5 tahun).(7) Bukti utama bahwa tidak ada pasien HFREF yang benar-benar ‘stabil’ adalah karena gagal jantung merupakan penyakit yang progresif, sehingga meskipun pasien tidak menunjukkan tanda dan gejala yang jelas, namun nilai biomarker merefleksikan progresivitas tersebut. Sehingga kurang tepat untuk menggunakan istilah ‘stabil’ pada pasien HFREF untuk mencegah mispersepsi bahwa stabilitas mengindikasikan prognosis yang lebih baik. Sebaiknya digunakan istilah ‘terapi optimal vs tidak optimal’ untuk membuat klinisi tetap waspada bahwa optimalisasi GDMT merupakan satu-satunya cara untuk memperlambat dan menghentikan progresivitas penyakit.(8)

Jika suatu terapi GDMT tidak dapat ditoleransi oleh pasien (misalnya karena tekanan darah yang rendah, denyut nadi yang rendah, atau disfungsi renal), maka obat-obatan lain (seperti diuretik) yang bersifat simptomatis dengan manfaat yang kurang terbukti sebaiknya dievaluasi kembali penggunaannya, apakah dosisnya dapat diturunkan atau dihentikan, sehingga uptitrasi GDMT dapat mencapai target dosis yang diharapkan.(3)

Selain pemberian farmakoterapi, pasien HFREF juga perlu dievaluasi mengenai kelayakannya menerima implantasi ICD (*Implantable Cardioverter Defibrillator*) atau CRT (*Cardiac Resynchronization Therapy*). Keputusan dilakukannya implantasi ICD meliputi penilaian risiko jangka pendek dan jangka panjang terjadinya kematian mendadak akibat aritmia ventrikel atau kematian akibat penyebab non-aritmia. Penilaian ini bersifat kompleks dan melibatkan banyak faktor meliputi ada tidaknya penyakit jantung iskemik, ada tidaknya jaringan parut, kerapuhan pasien, demensia, komorbiditas dan tingkat optimalisasi GDMT.(3)

Penilaian kembali fraksi ejeksi sebaiknya dilakukan 3 bulan setelah GDMT mencapai dosis target atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi. Penilaian risiko SCD (*sudden cardiac death*) baik karena penyebab aritmia atau non-aritmia harus dilakukan untuk mengestimasi risiko/manfaat dari implantasi ICD atau CRT. Terapi gagal jantung spesifik dapat berkontribusi terhadap perbaikan fraksi ejeksi dan sebaiknya dipertimbangkan sebelum merujuk pasien untuk menerima implantasi ICD atau CRT :(3)

- Penggantian dari ACEI/ARB ke ARNI
- Penambahan ivabradin setelah optimalisasi penyekat beta

Dengan semakin banyaknya pilihan terapi untuk pasien HFREF, besarnya manfaat klinis dari obat-obatan tersebut tentu saja harus diimbangi dengan tolerabilitas pasien, kemudahan penggunaan, availabilitas obat, serta biaya yang harus dikeluarkan. Baik pasien maupun dokter harus berdiskusi bersama dan sepakat mengenai manfaat lebih besar yang akan diperoleh dibandingkan risiko atau biaya yang harus dikeluarkan sebelum memulai jenis terapi tertentu.(2)

Tatalaksana non-farmakologis harus diberikan kepada seluruh pasien gagal jantung secara simultan dengan pemberian farmakoterapi. Tatalaksana non-farmakologis meliputi manajemen perawatan mandiri yang dapat didefinisikan sebagai tindakan-tindakan yang bertujuan untuk menjaga stabilitas fisik, menghindari perilaku yang dapat memperburuk kondisi dan mendeteksi gejala awal perburukan gagal jantung. Manajemen perawatan mandiri mempunyai peran penting dalam keberhasilan pengobatan gagal jantung dan dapat memberikan dampak bermakna untuk perbaikan gejala gagal jantung, kapasitas fungsional, kualitas hidup, morbiditas, serta prognosis. Beberapa manajemen perawatan mandiri yang dapat dilakukan pasien di rumah antara lain pemantauan berat badan dan asupan cairan untuk melihat ada tidaknya retensi cairan, pemantauan tekanan darah dan denyut jantung, pola diet dengan konsumsi banyak sayuran dan buah, pembatasan asupan garam, serta latihan fisik secara teratur.(9)

Karena kompleksnya manajemen pasien gagal jantung, maka pendekatan multidisiplin direkomendasikan di seluruh lini perawatan (baik di rumah sakit ataupun di rumah/komunitas) untuk mengurangi risiko rehospitalisasi serta mortalitas. Dokter jantung dapat bekerjasama dan berkoordinasi dengan perawat gagal jantung yang sudah terlatih untuk mengevaluasi terapi dan memantau kondisi secara *telemonitoring* sehingga pasien akan dapat memperoleh tatalaksana lebih dini jika terjadi episode perburukan dan mempercepat stabilisasi dari kondisi perburukan tersebut. Selain perawat, dibutuhkan juga kerjasama dengan dokter spesialis di bidang lain, ahli farmasi, ahli gizi, fisioterapis, psikolog, serta pekerja sosial di komunitas.(10)

Kesimpulan

Meskipun telah banyak kemajuan farmakoterapi untuk tatalaksana pasien HFREF, namun angka rehospitalisasi dan mortalitas penyakit ini masih sangat tinggi. Memilih, menginisiasi dan mentitrasi terapi gagal jantung dengan berbagai macam pilihan terapi yang tersedia saat ini merupakan proses yang kompleks. Pendekatan yang bersifat individual berdasarkan profil klinis dan hemodinamik masing-masing pasien diharapkan dapat mencapai tatalaksana pasien yang lebih komprehensif. Saat ini, pendekatan pada pasien HFREF bertujuan untuk memodulasi 5 jalur patobiologis gagal jantung : blokade beta adrenergic, inhibisi renin-angiotensin dan aldosteron, serta inhibisi neprilysin dan SGLT2, dengan 4 terapi utama (ARNI, penyekat beta, MRA dan SGLT2 *inhibitor*). Setiap upaya harus dilakukan untuk mentitrasi obat-obatan GDMT agar dapat mencapai dosis target atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi oleh pasien. Selain itu, peran pasien dan keluarga dalam melakukan perawatan mandiri di rumah juga tidak kalah penting. Bukti menunjukkan bahwa perbaikan edukasi pasien dan keluarga sebelum dipulangkan dari rumah sakit, serta dukungan dari keluarga dan lingkungan sekitar pasien dapat meningkatkan luaran pasien yang lebih baik. Dengan demikian diharapkan tatalaksana dan stabilisasi pasien gagal jantung kronik dapat berjalan secara holistik dan paripurna.

Referensi

1. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(11):1342-433.
2. Bhatt AS, Abraham WT, Lindenfeld J, Bristow M, Carson PE, Felker GM, et al. Treatment of HF in an Era of Multiple Therapies: Statement From the HF Collaboratory. *JACC Heart failure*. 2021;9(1):1-12.
3. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *The Canadian journal of cardiology*. 2021;37(4):531-46.
4. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121-8.

-
5. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(19):2365-83.
 6. Miller RJH, Howlett JG, Fine NM. A Novel Approach to Medical Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *The Canadian journal of cardiology*. 2021;37(4):632-43.
 7. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115(12):1563-70.
 8. Pascual-Figal D, Bayes-Genis A. The misperception of 'stable' heart failure. *European journal of heart failure*. 2018;20(10):1375-8.
 9. Hersunarti N, Siswanto, B.B., Erwinanto, Nauli, S.E., Lubis, A.C., Wiryawan, N., Dewi, P.P., Pratikto, R.S., Hasanah, D.Y. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. Siswanto BB, editor: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia PERKI; 2020.
 10. Damy T, Chouied T, Delarche N, Berrut G, Cacoub P, Henry P, et al. Diagnosis and management of heart failure from hospital admission to discharge: A practical expert guidance. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2021.

Recent Guidance on Diabetes and Cardiovascular

Lia Valentina, SpJP

Klinik Gagal Jantung RSUD Arifin Ahmad Pekanbaru

Insidensi dan prevalensi diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) telah meningkat empat kali lipat sejak tahun 1980 dan diperkirakan masih akan terus meningkat, dengan penyakit kardiovaskular seperti penyakit arteri koroner (CAD), gagal jantung (HF), dan stroke sebagai penyebab utama kematian dan kecacatan pada pasien dengan T2DM. Hal ini menyebabkan dibutuhkan adanya perhatian khusus terhadap pasien dengan T2DM dan penyakit kardiovaskular secara komprehensif. Data terbaru menunjukkan perkembangan yang mengkhawatirkan dalam risiko kematian kardiovaskular dan rawat inap untuk gagal jantung pada pasien dengan gagal jantung dengan T2DM, dibandingkan dengan pasien gagal jantung yang tanpa T2DM. Hal ini telah memicu pergeseran paradigma besar di luar kendali glukosa, ke strategi yang lebih luas yaitu yang bertujuan menurunkan risiko penyakit kardiovaskular yang komprehensif.

Sebagaimana telah kita ketahui tentang pencegahan penyakit kardiovaskular dalam praktik klinis, individu dengan DM dan CVD, atau DM dengan kerusakan organ target, seperti proteinuria atau gagal ginjal [perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) <30 mL/menit/1,73 m²], berada pada risiko yang sangat tinggi (risiko 10 tahun kematian akibat CVD >10%). Pasien dengan DM dengan tiga atau lebih faktor risiko utama, atau dengan durasi DM > 20 tahun, juga berisiko sangat tinggi. Selanjutnya, T1DM pada usia 40 tahun dengan onset dini (yaitu 1 - 10 tahun) dan terutama pada individu wanita dikaitkan dengan risiko CV yang sangat tinggi. Sebagian besar penderita DM lainnya berisiko tinggi (risiko 10 tahun kematian akibat CVD 5 - 10%), dengan pengecualian pasien muda (usia <35 tahun) dengan DMT1 durasi pendek (<10 tahun), dan pasien DMT2 berusia <50 tahun dengan durasi DM <10 tahun dan tanpa faktor risiko mayor, yang berada pada risiko sedang. Ketika DM hadir, jenis kelamin perempuan tidak protektif terhadap CVD prematur, seperti yang terlihat pada populasi umum.

Skrining penyakit kardiovaskular melalui pemeriksaan *resting EKG* dapat mendeteksi *silent MI* pada 4% individu dengan DM, yang telah dikaitkan dengan peningkatan risiko CVD dan semua penyebab kematian pada pria tetapi tidak pada wanita. Selain itu, pemanjangan interval QT dikaitkan dengan peningkatan mortalitas CV pada DMT1, sedangkan peningkatan denyut jantung istirahat dikaitkan dengan risiko CVD pada DMT1 dan DMT2. Variabilitas denyut jantung yang rendah (penanda neuropati otonom CV diabetik) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko CAD fatal dan non-fatal pada DM. Sementara untuk mengevaluasi kelainan struktural dan fungsional yang terkait dengan DM dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan ekokardiografi. Peningkatan massa Ventrikel kiri (*LV mass*), disfungsi diastolik, dan gangguan deformasi LV dapat ditemukan pada pemeriksaan ekokardiografi pasien DM asimtotik dan berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk.

Skrining untuk CAD asimtotik pada pasien dengan DM masih kontroversial. Penggunaan *computed tomography* (CT), estimasi non-invasif dari beban aterosklerotik (berdasarkan skor CAC) dan identifikasi plak aterosklerotik yang menyebabkan stenosis koroner yang signifikan (*CT angiografi koroner*; *CTCA*) dapat dilakukan. Kehadiran plak pada USG karotis telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian CV pada subjek dengan DM. Selain itu, pasien dengan DM memiliki prevalensi kalsifikasi arteri koroner yang lebih tinggi dibandingkan dengan subjek dengan usia dan jenis kelamin yang sama namun tanpa DM.

Pencegahan penyakit kardiovaskular pada pasien dengan diabetes dan pra-diabetes

Hampir semua penelitian besar tentang metabolic terutama diabetes, menganjurkan perubahan gaya hidup sebagai langkah pertama untuk pencegahan dan pengelolaan DM. Hasil pengamatan jangka panjang dari Program Pencegahan Diabetes mendukung pandangan bahwa intervensi gaya hidup atau metformin secara signifikan mengurangi perkembangan DM. Pada penderita DM, asupan kalori yang lebih rendah membantu penurunan HbA1c dan meningkatkan kualitas hidup. Penurunan berat badan juga dikaitkan dengan perbaikan nilai HbA1c dan kadar lipid. Bagi pasien obesitas dengan DM, penurunan berat badan >5% membantu meningkatkan kontrol glikemik, kadar lipid, dan tekanan darah. Demikian juga dengan penghentian kebiasaan merokok. Berhenti merokok pada penderita DM dapat membantu menurunkan progresifitas kerusakan yang terjadi akibat DM, dalam hal ini juga berkenaan dengan resiko terhadap angka kejadian penyakit kardiovaskular.

Tabel 1. Kategori risiko kardiovaskular pada pasien dengan diabetes (disadur dari *ESC Guideline on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Disease 2019*)

Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration \geq 10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

© ESC 2019

Tabel 2. Rekomendasi untuk penggunaan laboratorium, elektrokardiogram, dan pengujian pencitraan untuk penilaian risiko kardiovaskular pada pasien tanpa gejala dengan diabetes (disadur dari *ESC Guideline on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Disease 2019*)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Routine assessment of microalbuminuria is indicated to identify patients at risk of developing renal dysfunction or at high risk of future CVD. ^{27,38}	I	B
A resting ECG is indicated in patients with DM diagnosed with hypertension or with suspected CVD. ^{38,39}	I	C
Assessment of carotid and/or femoral plaque burden with arterial ultrasonography should be considered as a risk modifier in asymptomatic patients with DM. ^{60–62}	IIa	B
CAC score with CT may be considered as a risk modifier in the CV risk assessment of asymptomatic patients with DM at moderate risk. ^{c 63}	IIb	B
CTCA or functional imaging (radionuclide myocardial perfusion imaging, stress cardiac magnetic resonance imaging, or exercise or pharmacological stress echocardiography) may be considered in asymptomatic patients with DM for screening of CAD. ^{47,48,64,65,67–70}	IIb	B
ABI may be considered as a risk modifier in CV risk assessment. ⁷⁶	IIb	B
Detection of atherosclerotic plaque of carotid or femoral arteries by CT, or magnetic resonance imaging, may be considered as a risk modifier in patients with DM at moderate or high risk CV. ^{c 75,77}	IIb	B
Carotid ultrasound intima–media thickness screening for CV risk assessment is not recommended. ^{62,73,78}	III	A
Routine assessment of circulating biomarkers is not recommended for CV risk stratification. ^{27,31,35–37}	III	B
Risk scores developed for the general population are not recommended for CV risk assessment in patients with DM.	III	C

© ESC 2019

Target HbA1c <7% (<53 mmol/mol) dapat mengurangi komplikasi mikrovaskular, sementara bukti target HbA1c untuk mengurangi risiko makrovaskular masih sedikit. Namun, target HbA1c harus bersifat individual, dengan tujuan yang lebih ketat {6.0–6.5% (42–48 mmol/mol)} pada pasien yang lebih muda dengan durasi DM yang singkat dan tidak ada bukti CVD, jika dicapai tanpa hipoglikemia yang signifikan. Target HbA1c yang kurang ketat [misalnya <8% (64 mmol/mol) atau <9% (75 mmol/mol)] mungkin cukup untuk pasien lanjut usia dengan DM jangka panjang dan harapan hidup terbatas, dan beberapa komorbid lain termasuk episode hipoglikemik .

Prevalensi hipertensi cukup tinggi pada pasien DM, mencapai hampir 67% pada penderita T1DM dan 60% pada DMT2. Mediator peningkatan tekanan darah pada pasien DM melibatkan faktor yang terkait dengan obesitas, termasuk hiperinsulinemia. RCT telah menunjukkan manfaat menurunkan SBP hingga <140 mmHg dan DBP hingga <90 mmHg pada pasien DM terhadap penurunan angka kejadian stroke, penyakit jantung koroner, dan gangguan fungsi ginjal. Dalam meta-analisis dari 13 RCT yang melibatkan pasien dengan DM atau pra-DM, penurunan SBP menjadi 131–135 mmHg mengurangi risiko semua penyebab kematian sebesar 13%, sedangkan kontrol BP yang lebih intensif (<130 mmHg) dikaitkan dengan penurunan angka kejadian stroke tetapi tidak mengurangi kejadian lainnya. Dalam sebuah metaanalisis, pengobatan antihipertensi secara signifikan

mengurangi mortalitas, CAD, HF, dan stroke, dengan SBP rata-rata yang dicapai 138 mmHg, sedangkan hanya stroke yang berkurang secara signifikan, dengan SBP rata-rata 122 mmHg. Mengurangi SBP hingga <130 mmHg dapat bermanfaat bagi pasien dengan risiko tinggi kejadian serebrovaskular, seperti mereka yang memiliki riwayat stroke. Hal ini juga berlaku pada kondisi dislipidemia yang sering terjadi pada pasien DM. kontrol lipid dengan target terapi yang terarah dapat membantu menurunkan resiko terhadap komplikasi penyakit kardiovaskular pada pasien DM.

Tabel 3. Rekomendasi untuk modifikasi gaya hidup pada pasien dengan diabetes dan pra-diabetes (disadur dari *ESC Guideline on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Disease 2019*)

Recommendations	Class^a	Level^b
Smoking cessation guided by structured advice is recommended in all individuals with DM and pre-DM. ^{27,117}	I	A
Lifestyle intervention is recommended to delay or prevent the conversion of pre-DM states, such as IGT, to T2DM. ^{85,86}	I	A
Reduced calorie intake is recommended for lowering excessive body weight in individuals with pre-DM and DM. ^{c 82,83,89,90}	I	A
Moderate-to-vigorous physical activity, notably a combination of aerobic and resistance exercise, for ≥150 min/week is recommended for the prevention and control of DM, unless contraindicated, such as when there are severe comorbidities or a limited life expectancy. ^{d 110,111 – 113,119}	I	A
A Mediterranean diet, rich in polyunsaturated and monounsaturated fats, should be considered to reduce CV events. ^{96,97}	IIa	B
Vitamin or micronutrient supplementation to reduce the risk of DM, or CVD in patients with DM, is not recommended. ^{79,120}	III	B

© ESC 2019

Tabel 4. Rekomendasi untuk kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes (disadur dari *ESC Guideline on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Disease 2019*)

Recommendations	Class^a	Level^b
It is recommended to apply tight glucose control, targeting a near-normal HbA1c (<7.0% or <53 mmol/mol), to decrease microvascular complications in individuals with DM. ^{145 – 149}	I	A
It is recommended that HbA1c targets are individualized according to the duration of DM, comorbidities, and age. ^{122,150}	I	C
Avoidance of hypoglycaemia is recommended. ^{136,139,140,151}	I	C
The use of structured self-monitoring of blood glucose and/or continuous glucose monitoring should be considered to facilitate optimal glycaemic control. ^{141 – 144}	IIa	A
An HbA1c target of <7.0% (or <53 mmol/mol) should be considered for the prevention of macrovascular complications in individuals with DM.	IIa	C

© ESC 2019

Tabel 5. Rekomendasi untuk pengelolaan tekanan darah pada pasien dengan diabetes dan pra-diabetes (disadur dari *ESC Guideline on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Disease 2019*)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Treatment targets		
Antihypertensive drug treatment is recommended for people with DM when office BP is >140/90 mmHg. ^{155,178–180}	I	A
It is recommended that patients with hypertension and DM are treated in an individualized manner. The BP goal is to target SBP to 130 mmHg and <130 mmHg if tolerated, but not <120 mmHg. In older people (aged >65 years), the SBP goal is to a range of 130–139 mmHg. ^{155,159,160,181–183}	I	A
It is recommended that target DBP is targeted to <80 mmHg, but not <70 mmHg. ¹⁶⁰	I	C
An on-treatment SBP of <130 mmHg may be considered in patients at particularly high risk of a cerebrovascular event, such as those with a history of stroke. ^{154–157,173}	IIb	C
Treatment and evaluation		
Lifestyle changes [weight loss if overweight, physical activity, alcohol restriction, sodium restriction, and increased consumption of fruits (e.g. 2–3 servings), vegetables (e.g. 2–3 servings), and low-fat dairy products] are recommended in patients with DM and pre-DM with hypertension. ^{161–163,166}	I	A
A RAAS blocker (ACEI or ARB) is recommended in the treatment of hypertension in patient with DM, particularly in the presence of microalbuminuria, albuminuria, proteinuria, or LV hypertrophy. ^{167–170}	I	A
It is recommended that treatment is initiated with a combination of a RAAS blocker with a calcium channel blocker or thiazide/thiazide-like diuretic. ^{167–171}	I	A
In patients with IFG or IGT, RAAS blockers should be preferred to beta-blockers or diuretics to reduce the risk of new-onset DM. ^{173–175}	IIa	A
The effects of GLP1-RAs and SGLT2 inhibitors on BP should be considered.	IIa	C
Home BP self-monitoring should be considered in patients with DM on antihypertensive treatments to check that their BP is appropriately controlled. ¹⁸⁴	IIa	C
24 h ABPM should be considered to assess abnormal 24 h BP patterns and adjust antihypertensive treatment. ¹⁸⁵	IIa	C

© ESC 2019

Tabel 6. Rekomendasi untuk pengelolaan dislipidemia dengan obat penurun lipid (disadur dari *ESC Guideline on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Disease 2019*)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Targets		
In patients with T2DM at moderate CV risk, ^c an LDL-C target of <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) is recommended. ^{210–212}	I	A
In patients with T2DM at high CV risk, ^c an LDL-C target of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) and LDL-C reduction of at least 50% is recommended. ^{d 210–212}	I	A
In patients with T2DM at very high CV risk, ^c an LDL-C target of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) and LDL-C reduction of at least 50% is recommended. ^{d 200,201,210}	I	B
In patients with T2DM, a secondary goal of a non-HDL-C target of <2.2 mmol/L (<85 mg/dL) in very high CV-risk patients, and <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) in high CV-risk patients, is recommended. ^{d,213,214}	I	B
Treatment		
Statins are recommended as the first-choice lipid-lowering treatment in patients with DM and high LDL-C levels: administration of statins is defined based on the CV risk profile of the patient ^c and the recommended LDL-C (or non-HDL-C) target levels. ¹⁸⁷	I	A
If the target LDL-C is not reached, combination therapy with ezetimibe is recommended. ^{200,201}	I	B
In patients at very high CV risk, with persistent high LDL-C despite treatment with a maximum tolerated statin dose, in combination with ezetimibe, or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor is recommended. ^{203–206}	I	A
Lifestyle intervention (with a focus on weight reduction, and decreased consumption of fast-absorbed carbohydrates and alcohol) and fibrates should be considered in patients with low HDL-C and high triglyceride levels. ^{191,207}	IIa	B
Intensification of statin therapy should be considered before the introduction of combination therapy.	IIa	C
Statins should be considered in patients with T1DM at high CV risk, ^c irrespective of the baseline LDL-C level. ^{187,215}	IIa	A
Statins may be considered in asymptomatic patients with T1DM beyond the age of 30 years.	IIb	C
Statins are not recommended in women of childbearing potential. ^{189,209}	III	A

© ESC 2019

Tabel 7. Ringkasan target pengobatan untuk pengelolaan pasien dengan diabetes (disadur dari *ESC Guideline on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Disease 2019*)

Risk factor	Target
BP	<ul style="list-style-type: none"> Target SBP 130 mmHg for most adults, <130 mmHg if tolerated, but not <120 mmHg Less-stringent targets, SBP 130 - 139 in older patients (aged >65 years)
Glycaemic control: HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c target for most adults is <7.0% (<53 mmol/mol) More-stringent HbA1c goals of <6.5% (48 mmol/mol) may be suggested on a personalized basis if this can be achieved without significant hypoglycaemia or other adverse effects of treatment Less-stringent HbA1c goals of <8% (64 mmol/mol) or ≤9% (75 mmol/mol) may be adequate for elderly patients (see section 6.2.1)
Lipid profile: LDL-C	<ul style="list-style-type: none"> In patients with DM at very high CV risk,^a target LDL-C to <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) and LDL-C reduction of at least 50%. In patients with DM at high risk,^a target LDL-C to <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) and LDL-C reduction of at least 50%. In patients with DM at moderate CV risk,^a aim for an LDL-C target of <2.6 mmol/L (<100 mg/dL)
Platelet inhibition	In DM patients at high/very high CV risk
Smoking	Cessation obligatory
Physical activity	Moderate-to-vigorous, ≥150 min/week, combined aerobic and resistance training
Weight	Aim for weight stabilization in overweight or obese patients with DM, based on calorie balance, and weight reduction in subjects with IGT, to prevent the development of DM.
Dietary habits	Reduction of caloric intake is recommended in obese patients with T2DM to lower body weight; there is no ideal percentage of calories from carbohydrate, protein, and fat for all people with DM.

© ESC 2019

Kepustakaan :

1. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, 2019.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetestlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019).
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:S81-S90.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S13-S28.
5. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ (June 14 2019).

Are we doing enough by addressing HR to improve survival in HF ?

Hawani Sasmaya Prameswari

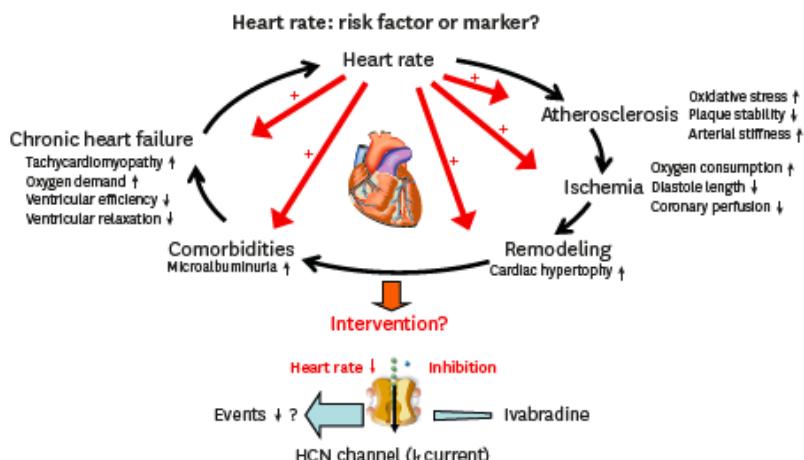
Abstrak

Peningkatan laju jantung seringkali dikaitkan dengan hasil luaran penderita penyakit kardiovaskular. Hanya saja penurunan laju jantung dengan terapi hingga mencapai target 50-70x/m hanya terbukti menurunkan mortalitas dan angka rawat inap berulang pada gagal jantung kronik dengan fraksi ejeksi rendah. Saat ini telah berkembang banyak obat-obatan baru dalam gagal jantung kronik fraksi ejeksi rendah yang disebut sebagai pilar utama terapi, yaitu ACE-I atau ARNI, penghambat reseptor beta, penghambat SGLT2, dan antagonis reseptor mineralokortikoid. Akan tetapi *real world data* menunjukkan lebih dari 50% penderita gagal jantung fraksi ejeksi rendah masih memiliki laju jantung lebih dari 70x/m baik dengan maupun tanpa obat penghambat reseptor beta. Oleh sebab itu, optimalisasi terapi gagal jantung perlu dilakukan secara personal, melihat kondisi pasien (status hemodinamik, penyakit penyerta) sehingga dapat memberikan terapi yang sesuai demi hasil luaran yang lebih baik.

Kata kunci : laju jantung, optimalisasi terapi gagal jantung, ivabradine

Pendahuluan

Seiring dengan perkembangan terapi pada penderita gagal jantung fraksi ejeksi rendah, hanya saja angka kematian dan rawat ulang masih tetap tinggi. Tidak terpenuhinya kebutuhan penderita gagal jantung ini dipengaruhi oleh banyak hal, salahsatunya adalah realisasi optimalisasi terapi gagal jantung yang belum tercapai. Salahsatu parameter objektif yang bisa kita nilai dalam praktik sehari-hari adalah laju jantung. Hanya 50% penderita gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah yang mempunyai laju jantung dibawah 70x/m. Beberapa studi telah menunjukkan laju jantung merupakan faktor independen terhadap risiko mortalitas maupun rawat inap berulang penyakit kardiovaskular termasuk gagal jantung. Hal ini dihubungkan dengan dampak dari peningkatan laju jantung terhadap aliran darah koroner, kontraktilitas miokardium, dan metabolisme miosit.



Gambar 1. Efek laju jantung pada kontinuitas penyakit kardiovaskular

Dikutip dari : Bohm M, et al.

Oleh sebab itu, temuan ini menunjukkan keuntungan yang didapatkan dengan penurunan laju jantung berupa perbaikan hasil luaran penderita gagal jantung. Hal ini sesuai dengan beberapa studi, salahsatunya studi SHIFT yang memang menunjukkan penderita gagal jantung kronik dengan fraksi ejeksi rendah ($FEVK \leq 35\%$), jika laju jantung diturunkan hingga ≤ 70 x/m akan mempunyai angka mortalitas maupun rawat inap berulang yang lebih rendah dibandingkan laju jantung >70 x/m. Hal ini pun didukung oleh *real world* data yang menunjukkan laju jantung ≤ 70 x/m dalam 6 bulan pemantauan akan mempunyai angka mortalitas dan morbiditas yang lebih rendah dibandingkan laju jantung >70 x/m. Tentu saja pertimbangan laju jantung ini tidak semata-mata hanya angka yang harus kita capai, namun juga optimalisasi terapi gagal jantung yang diberikan serta waktu tercapainya target laju jantung tersebut.

Saat ini perdebatan terkait angka target laju jantung atau obat-obatan guna mencapai angka tersebut yang berdampak terhadap hasil luaran penderita gagal jantung terus berkembang. Hanya saja seiring dengan perkembangan studi, maka permasalahan ini telah banyak didiskusikan. Adapun hal lain yang juga perlu diperhatikan adalah target laju jantung ini dikhususkan pada penderita gagal jantung kronik dengan fraksi ejeksi rendah. Oleh sebab itu, seorang klinisi harus mengenal dan memahami pasien yang sedang dihadapi secara individualistic guna dapat memberikan terapi yang tepat, pada individu yang tepat, diwaktu yang tepat, sehingga didapatkan hasil luaran yang optimal. Besar harapan kebutuhan penderita gagal jantung akan terpenuhi.

Optimalisasi Laju Jantung dengan terapi gagal jantung guna optimalisasi hasil luaran gagal jantung

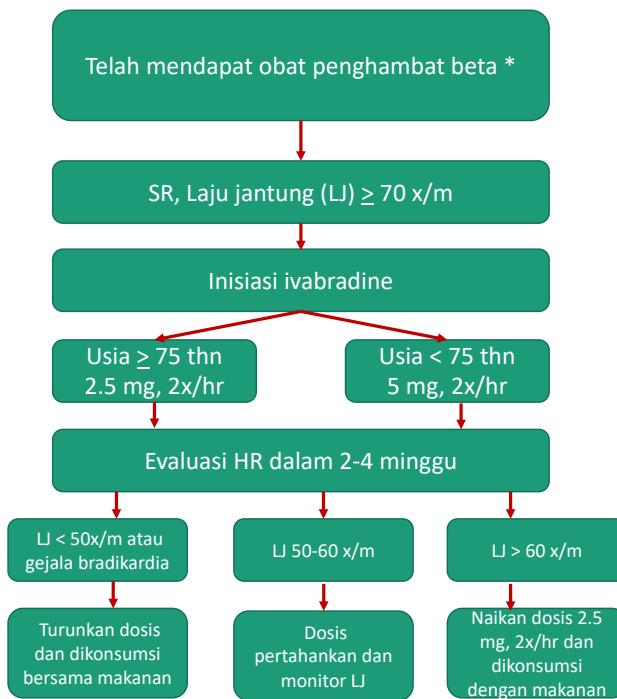
Perjalanan penyakit penderita gagal jantung merupakan satu kesatuan yang tidak dapat terpisahkan. Mulai dari awal terdiagnosis gagal jantung, episode gagal jantung kronik, episode gagal jantung akut hingga perbaikan atau perburukan dan seterusnya. Adapun dinamika perjalanan penderita gagal jantung ini mempunyai tampilan klinis dan hemodinamik yang berbeda-beda. Begitupula dengan laju jantung, setiap fase perjalanan penderita gagal jantung mempunyai konsekuensi yang berbeda-beda. Seringkali angka laju jantung 50-70 x/m menjadi target terapi gagal jantung, hanya saja batasan ini didasari pada studi-studi penderita gagal jantung kronik. Oleh sebab itu, perhatikan dan kenali fase dari gagal jantung untuk dapat menentukan target terapi yang sesuai.

Saat ini telah didapatkan definisi universal dari gagal jantung yang menunjukkan 3 hal utama, yaitu bukti kelainan struktural jantung, tanda dan gejala gagal jantung yang disertai penurunan curah jantung dan atau peningkatan tekanan intra jantung. Secara patofisiologi gagal jantung, merujuk kembali pada 2 hal utama yang mempengaruhi curah jantung, yaitu isi sekuncup dan laju jantung, maka guna mempertahankan curah jantung, kedua faktor tersebut perlu dipertahankan berada dalam batas normal. Dalam kondisi kronik dimana isi sekuncup berada dalam batas normal, maka laju jantung perlu dipertahankan berada dalam rentang optimal, yaitu 50-70 x/m. Hanya saja pada kondisi akut disaat gagal jantung mengalami perburukan tanda dan gejala, maka seringkali laju jantung cepat merupakan mekanisme kompensasi untuk mempertahankan curah jantung.

Beberapa studi pada penderita gagal jantung akut menunjukkan bahwa laju jantung saat masuk rawat inap tidak berpengaruh pada hasil luaran jangka pendek maupun jangka panjang penderita gagal jantung. Sedangkan, laju jantung saat lepas rawat berpengaruh terhadap hasil luaran penderita gagal jantung. Hanya saja tidak didapatkan batasan angka pasti. Menurut studi Greene, dkk serta Kazama, dkk, laju jantung setidak-tidaknya tidak lebih dari 90x/m saat lepas rawat maka risiko mortalitas dan perawatan berulang akan menurun. Hanya saja tetap target utama laju jantung pada penderita gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah adalah 70 x/m atau kurang dari 70 x/m yang sedapat mungkin tercapai dalam waktu secepatnya dengan tetap mempertimbangkan kondisi dan toleransi pasien terhadap obat-obatan gagal jantung. Adapun keseluruhan pembahasan target laju jantung ini hanya berlaku untuk pasien dengan irama sinus.

Kontradiktif antara laju jantung dengan besar dosis obat penghambat beta yang berperan terhadap luaran penderita gagal jantung fraksi ejeksi rendah telah lama berkembang. Apakah tingginya dosis obat penghambat beta atau rendahnya laju jantung yang berperan terhadap hasil luaran gagal jantung . Beberapa studi telah berkembang untuk menilai hal tersebut. Salah satu studi besar adalah HF-ACTION, studi ini menunjukkan hanya obat penghambat beta dosis tinggi ($\geq 50\%$ dosis optimal) yang berperan terhadap mortalitas. Hanya saja dari studi ini pun terlihat bahwa luaran terbaik adalah penderita dengan laju jantung mencapai target dan obat penghambat beta dosis tinggi. Oleh sebab itu, sebaik-baiknya adalah dapat mencapai dosis tinggi penghambat beta ($\geq 50\%$ dosis optimal) dengan laju jantung rendah. Temuan ini pun didukung oleh beberapa studi lainnya, seperti SHIFT studi dengan ivabradine pada gagal jantung fraksi ejeksi rendah ($FEVK \leq 35\%$). Penderita dengan laju jantung 70x/m atau kurang dari 70x/m dengan setidak-tidaknya telah mendapat dosis obat penghambat

beta 50% dari dosis optimal serta kombinasi dengan ivabradine akan mempunyai hasil luaran mortalitas kardiovaskular atau perawatan berulang yang lebih rendah secara signifikan. Oleh sebab itu, berdasarkan panduan tatalaksana gagal jantung fraksi ejeksi rendah, guna mencapai target laju jantung (≤ 70 x/m) pada penderita yang telah mendapat obat penghambat beta sesuai toleransi penderita, dapat diberikan ivabradine sesuai dengan dosis rekomendasi seperti dibawah ini.



* Maksimal dosis yang dapat ditoleransi atau dosis target maksimal

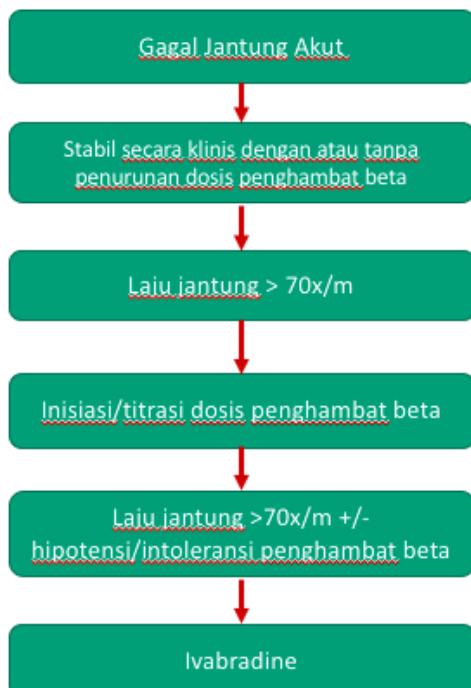
Gambar 2. Rekomendasi dosis ivabradine

Dikutip dari : Maddox, et al

Optimalisasi terapi gagal jantung perlu dimulai sedini mungkin. Oleh sebab itu, saat ini berkembang teori terapi gagal jantung yang merupakan suatu kontinuitas yang tidak terputus. Salahsatunya adalah terapi gagal jantung yang dapat dimulai atau dilanjutkan saat pasien berada dalam perawatan. Hal ini tentu saja dengan tetap memperhatikan hemodinamik dan tanda gejala gagal jantung pasien. Studi inisiasi awal ivabradine, seperti studi ETHIC AHF bertujuan untuk mencapai target laju jantung lebih cepat saat rawat jalan. Selain itu, studi retrospeksif OPTIMIZE HF yang juga melakukan inisiasi dini ivabradine sebelum lepas rawat pada penderita yang telah mendapat penghambat beta menunjukkan hasil luaran penderita (mortalitas, rawat inap ulang) yang diberikan ivabradine dan penghambat beta lebih baik dibandingkan penghambat beta saja.

Seperti yang telah diketahui bahwa laju jantung saat lepas rawat memang berpengaruh terhadap hasil luaran penderita gagal jantung. Hanya saja hingga saat ini belum didapatkan angka pasti. Ekstrapolasi penggunaan target laju jantung gagal jantung fraksi ejeksi rendah ambulatori (≤ 70 x/m) seringkali digunakan. Hanya saja belum didapatkan studi yang secara jelas menunjukkan, bahwa pencapaian target laju jantung ini akan berperan terhadap luaran penderita. Oleh sebab itu, beberapa studi yang menunjukkan inisiasi dini ivabradine sesaat sebelum lepas rawat dapat dipertimbangkan guna mencapai target laju jantung lebih cepat saat rawat jalan. Studi Prime HF menunjukkan target laju jantung akan lebih cepat dicapai dalam 180 hari pada penderita yang diberikan kombinasi penghambat beta dan ivabradine.

Berikut ini adalah salahsatu alur inisiasi ivabradine sebelum lepas rawat yang dianjurkan.



Gambar 3. Alur inisiasi dini ivabradine

Dikutip dari : Olivia F, et al

Penggunaan ivabradine pada *advanced heart failure (advanced HF)* juga perlu dipertimbangkan mengingat karakteristik obat ini yang dapat menurunkan laju jantung tanpa mengganggu hemodinamik. Beberapa studi kecil bahkan menunjukkan manfaat yang baik dalam meningkatkan isi sekuncup dan curah jantung pada penderita *advanced HF*. Hanya saja perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Selain, itu terdapat beberapa studi yang menunjukkan penggunaan ivabradine pada pasien syok kardiogenik dengan penopang dobutamine dan IABP. Adapun studi tersebut menunjukkan ivabradine dapat membantu efektifitas kerja dobutamine dan IABP dengan menurunkan laju jantung agar tidak terlalu cepat. Hanya saja memang masih sangat dibutuhkan studi lanjutan.

Kesimpulan

Terapi gagal jantung telah mengalami banyak perkembangan hanya saja sampai dengan saat ini masih ada kebutuhan penderita yang tidak tercapai, seperti angka kematian dan rawat inap berulang yang masih tinggi. Laju jantung merupakan salah satu faktor independen yang berpengaruh terhadap luaran penderita gagal jantung. Berdasarkan studi SHIFT target laju jantung adalah $\leq 70x/m$ merupakan salahsatu parameter optimalisasi terapi gagal jantung. Seiring dengan perkembangan studi, maka obat-obatan gagal jantung dapat diberikan pada kondisi gagal jantung akut yang telah stabil sesaat sebelum lepas rawat. Hal ini menjadi penting guna dapat mencapai optimalisasi terapi gagal jantung serta tercapainya target laju jantung secepatnya. Diharapkan hal ini akan memperbaiki hasil luaran penderita gagal jantung dan memenuhi kebutuhan penderita gagal jantung yang selama ini masih menjadi problematika tatalaksana gagal jantung guna hasil luaran yang lebih baik.

Referensi

1. Bohm M, Bewarder Y, Kindermann I, Slawik J, Wintrich J, Werner C. Optimization of heart failure treatment by heart rate reduction. *Int J Heart Fail.* 2020;2(1):1-11.
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H. Universal definition and classification of heart failure. *J Card Fail.* 2021;4(27):1-27.

-
3. Swedberg K, Komadja M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dobust-Brama A, et al. Lancet.2010;376:875-85.
 4. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. J Am Coll Cardiol.2016;4: 109-15.
 5. Maddox TM, Januzzi JL. 2021 Update to 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment. J Am Coll Cardiol.2021;77(6):772-810.
 6. Mentz RJ, DeVore AD, Tassisa G, Heitner JF, Pina IL, Lala A, et al. Predischarge initiation of ivabradine in the management of heart failure : Results of the prime HF trial. Am Heart J.2020;223:98-105.
 7. Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC, Rodriguez S, Pardo L, Duran E, et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta blockers versus beta blockers alone in patients hospitalized with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC AHF) : A randomised study. Int J Cardiol. 2016;217:7-11.
 8. Lopatin YM, Cowie MR, Grebennikova AA, Sisakian HS, Pagava ZM, Hayrapetyan HG, et al. Optimization of heart rate lowering therapy in hospitalized patients with heart failure : Insight from the optimize heart failure care program. Int J Cardiol. 2018;260:113-7.
 9. Muller-Werdan U, Stockl G, Werdan K. Advances in the management of heart failure: the role of ivabradine. Vasc Health Risk Manag.2016;12:453-70.
 10. Gallet R, Ternacle J, Damy T, Goendouz S, Bremont C, Seeman A, et al. Hemodynamic effect of ivabradine in addition to dobutamine in patient with severe systolic dysfunction. Int J Cardiol.2014;176:450-5.

Early is Better : The Key Role of an Early Intervention in Heart Failure Patients

Prof. David Sim

Abstract

Heart failure is a disease of epidemic proportions. The impact of this new epidemic poses a significant burden with recurrent worsening heart failure episodes requiring hospitalizations. Many novel therapeutic approaches have emerged and are continuing to evolve to address the vulnerable phase post discharge for acute heart failure. One such approach is to target the heart rate early with ivabradine, a sinus node inhibitor, to improve the in patients hospitalized for heart failure.

Keywords: Heart failure; Hospitalizations; Vulnerable phase; Heart Rate, Ivabradine.

Introduction

In the real-world setting, 1 in 6 patients with HFrEF develop worsening HF within 18 months of HF diagnosis¹. These patients have a high risk for 2-year mortality and recurrent HF hospitalizations. The use of standard-of-care therapies both before and after the onset of worsening HF is low. During the post-discharge phase following a heart failure hospitalization, patients are at high risk of early readmission and mortality despite standard of care therapy^{2,3}. With high unmet medical need, patients with worsening HF require novel treatment strategies as well as greater optimization of existing guideline-directed therapy.

Main text

Raised resting heart rate is a risk factor for mortality and cardiovascular outcomes in epidemiological and cardiovascular outcomes in epidemiological and observational studies. Heart rate reduction has been postulated to be a potential mechanism for the observed benefits with beta blockers. However, heart rate remains increased in most patients treated with beta blockers, which constitutes a need for new therapeutic strategies for heart rate reduction. Ivabradine is a specific inhibitor of the I_f current in the sinoatrial node and results in heart rate reduction with no other apparent direct cardiovascular effects. In the SHIFT trial⁴, investigators studied the effects of ivabradine in patients with symptomatic heart failure (NYHA class II-IV) and an ejection fraction of no more than 35%, were in sinus rhythm with heart rate 70 beats per min or higher. There was a 18% relative risk reduction for the primary end point of cardiovascular death or hospital admission for worsening heart failure. In a post-hoc analysis⁵ of the SHIFT trial, chronic exposure to ivabradine was demonstrated to reduce the incidence of all-cause hospitalizations during the vulnerable phase after a heart failure hospitalization.

In the ETHIC -AHF study⁶, the early coadministration of ivabradine and beta-blockers during hospital admission for acute HFrEF is feasible and safe, and it produces a significant decrease in heart rate at 28days and at 4months after hospital discharge. It also seemed to improve systolic function and functional and clinical parameters of heart failure patients at short-term.

Conclusion

The post discharge rehospitalization and death rates are high in patients with acute heart failure (HF) syndromes despite optimization of standard therapy for chronic HF. Strategies targeting predischarge heart rate such as in-hospital or early post-discharge initiation of ivabradine could be useful to improve early outcomes in patients hospitalized for heart failure.

References

1. Butler J et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:935-944.
2. Marti NC et al. Timing and duration of interventions in clinical trials for patients with hospitalized heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6:1095-1101.

-
3. O'Connor CM et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J.* 2010;159(5):841-849.
 4. Swedberg K et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875-885.
 5. Komajda M et al. Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic heart failure: a post-hoc analysis of SHIFT. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1182-1189.
 6. Hidalgo FJ et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta blockers versus beta blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): A randomised study. *Int J Cardiol.* 2016;217:7-11.

Optimalisasi Diagnosis Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Normal

Amiliana M Soesanto, MD, PHD

Dept. Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia-National Cardiovascular Center Harapan Kita.

Pendahuluan

Gagal jantung dengan normal fraksi ejeksi (HFpEF) terdapat pada sekitar 50% pasien dengan gagal jantung dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas. Penyakit ini berkaitan dengan proses penuaan. Pada populasi umum yang berusia ≥ 65 tahun, 4.9% nya terdiagnosis gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (HFpEF). Angka ini diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan peningkatan angka harapan hidup, obesitas, dan kejadian hipertensi yang semakin banyak muncul. HFpEF bertanggung jawab atas 50% total pasien yang dirawat dengan gagal jantung.^{1,2}

Walaupun disfungsi diastolik berperan sentral pada HFpEF, perlu diingat bahwa HFpEF tidak sama dengan gagal jantung diastolik. Disfungsi diastolik yang berupa gangguan relaksasi dan *compliance* terjadi pada proses penuaan dan pasien dengan kelainan metabolik terjadi. Sementara itu, pada HFpEF ada banyak kelainan lain selain gangguan diastolik, seperti antara lain: disfungsi sistolik, gangguan fungsi atrium kiri, perikardial *restrain*, gangguan *coupling* ventrikelpulmonal kanan, penyakita vaskuler paru, kekakuan vaskuler sistemik, diasfungsi koroner dan mikrivaskuler, serta inkompeten kronotropik.³

Diagnosis HFpEF

Diagnosis HFpEF ditegakkan menggunakan kriteria dari *The Heart Failure Association* (HFA) yang dipublikasikan pada tahun 2007, yaitu : (i) gejala dan atau tanda dari gagal jantung (ii) fungsi sistolik ventrikel kiri normal atau batas normal (iii) disfungsi diastolik ventrikel kiri. Parameter diagnosis yang digunakan termasuk didalamnya ekokardiografi yang menunjukkan fungsi diastolik dan tekanan pengisian ventrikel kiri, hipertrofi ventrikel kiri (LVH), pembesaran atrium kiri (LA), peningkatan natriuretic peptides (NP) dan kepak atrium (AF). Untuk karakteristik klinis yang bisa dicari adalah usia > 60 tahun, obesitas, kepak atrium (AF), riwayat pengobatan antihipertensi ≥ 2 jenis, serta pemeriksaan dari ekokardiografi yang menunjukkan $E/e' > 9$, tekanan arteri sistolik > 35 mmHg.⁴

Terdapat 4 tahap yang dibuat oleh ESC guna memudahkan para klinisi dalam mendiagnosis HfpEF (gambar 1). Tahap pertama dimulai dengan *pre-test assessment* yang dimulai ketika pasien datang dengan gejala HFpEF, meliputi penilaian untuk tanda dan gejala, ekg, laboratorium dan BNP, serta ekokardiografi. Tahap kedua dilanjutkan dengan menghitung skor HFpEF menggunakan hasil ekokardiografi dan BNP. Tahap ketiga adalah *functional test* menggunakan exercise test echocardiography (diastolik stress test) atau hemodinamik stress test invasif. Tahap keempat adalah penentuan etiologi mengingat penatalaksanaan dari HFpEF meliputi penanganan dari etiologi dan usaha untuk mencegah kekambuhan.⁴

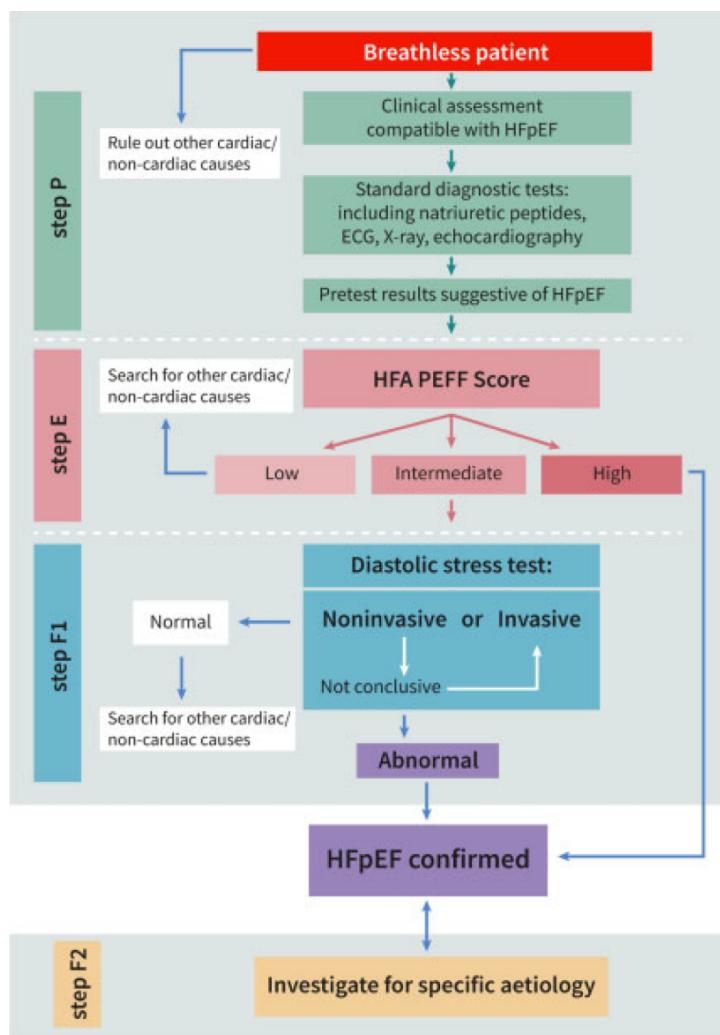
Skor HFpEF yang diperhitungkan terdiri dari komponen fungsional, morfologi, dan biomarker (gambar 2). Masing-masing komponen mempunyai skor 2 bila terpenuhi kriteria mayor dan skor 1 bila terpenuhi kriteria minor. Bila jumlah total ≥ 5 menegakkan diagnosis HfpEF, sedangkan skor 2 – 4 memerlukan pemeriksaan lain, baik uji latih jantung beban diastolik atau pengukuran hemodinamik secara invasif.⁴

Pemeriksaan Ekokardiografi untuk HFpEF

Pemeriksaan ekokardiografi untuk menilai fungsi diastolik ventrikel kiri merupakan suatu pemeriksaan rutin. Pada pasien yang dicurigai mengalami disfungsi diastolik, pemeriksaan ekokardiografi harus mencari tanda-tanda gangguan relaksasi LV, peningkatan kekakuan diastolik, dan *filling pressure* dari ventrikel kiri harus dihitung karena peningkatan tekanan diastolik di ventrikel kiri yang tidak disertai dengan peningkatan volume akhir diastol, merupakan bukti kuat terjadinya disfungsi diastole. Rerata $E/e' \geq 15$ saat istirahat memiliki nilai diagnostik yang baik untuk mengidentifikasi peningkatan *pulmonary capillary wedge pressure* (mPCWP), mendukung diagnosis dari HFpEF. Namun begitu, rasio E/e' 9-14 dinilai kurang sensitive. Rekomendasi dari American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging tahun 2016

menjelaskan bagaimana algoritma melakukan penilaian fungsi diastolik dengan ekokardiografi. Pada dasarnya ada empat variable untuk menilai fungsi diastolik. Terdapat empat variabel dan nilai normalnya untuk menilai disfungsi tersebut, antara lain: annular e' velocity: septal e' < 7 cm/sec, lateral e' < 10 cm/sec, average E/e' ratio > 14, LA volume index > 34 mL/m², and peak TR velocity > 2.8 m/sec.⁵

Banyak pasien HFP EF yang hanya timbul keluhan sesak hanya saat aktivitas fisik, hal itu disebabkan karena pada aktivitas fisik tertentu bisa terdapat peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri untuk mempertahankan pengisian dan isi sekuncup. Atas dasar alasan tersebut, dapat dilakukan ekokardiografi saat uji latih jantung beban diastolik untuk mendeteksi adanya kenaikan tekanan LA atau tekanan pengisian ventrikel kiri yang ditandai dengan peningkatan mitral E/e' saat latihan dan peningkatan tekanan arteri pulmonal yang ditandai dengan naiknya TR velocity maksimal.^{3,4} Umumnya sepeda baik tegak maupun semi supine digunakan untuk diastolik stress test, namun tidak ada suatu standar protokol yang diaplikasi secara universal.



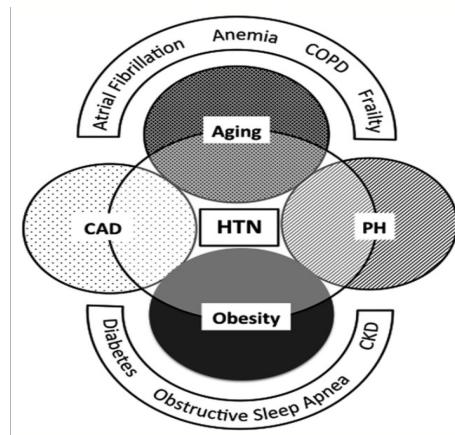
Gambar 1. Tahapan diagnosis HFP EF berdasarkan ESC. CT, computer tomography; PET positron emission tomography. Diambil dari referensi⁴

	Functional	Morphological	Biomarker (SR)	Biomarker (AF)
Major	septal e' < 7 cm/s or lateral e' < 10 cm/s or Average E/e' ≥ 15 or TR velocity > 2.8 m/s (PASP > 35 mmHg)	LAVI > 34 ml/m ² or LVMI ≥ 149/122 g/m ² (m/w) and RWT > 0,42 #	NT-proBNP > 220 pg/ml or BNP > 80 pg/ml	NT-proBNP > 660 pg/ml or BNP > 240 pg/ml
Minor	Average E/e' 9 -14 or GLS < 16 %	LAVI 29-34 ml/m ² or LVMI > 115/95 g/m ² (m/w) or RWT > 0,42 or LV wall thickness ≥ 12 mm	NT-proBNP 125-220 pg/ml or BNP 35-80 pg/ml	NT-proBNP 365-660 pg/ml or BNP 105-240 pg/ml
Major Criteria: 2 points		≥ 5 points: HFpEF		
Minor Criteria: 1 point		2-4 points: Diastolic Stress Test or Invasive Haemodynamic Measurements		

Gambar 2. Kriteria diagnosis HFpEF yang terdiri dari kriteria major dan minor. Gambar diambil dari referensi ⁴

Fenotipe dari HFpEF

Pada HFpEF terdapat beberapa fenotipe berdasarkan patofisiologi dan komorbiditas yang terkait dengan tatalaksana spesifik untuk memberikan luaran yang baik. Pendekatan fenotipe untuk pasien HFpEF bertujuan untuk memperbaiki luaran dari pasien. Sampai saat ini dikenal 4 fenotipe dari HfpEF (gambar 3) yaitu: 1) Usia, 2) penyakit jantung koroner, 3) Hipertensi pulmonal, 4) Obesitas. Keempat fenotipe tersebut berhubungan erat dengan hipertensi yang patogenesisisnya akan diakhiri dengan munculnya HFpEF.⁶



Gambar 3. Fenotip HFpEF. Gambar diambil dari referensi⁶

Diagnosis banding HFpEF

Umumnya kasus HFpEF berhubungan dengan faktor risiko dan komorbiditas yang telah disebutkan sebelumnya, namun terdapat beberapa kelainan kardiovaskular spesifik yang menyebabkan gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal. Pada kasus-kasus tersebut diperlukan tatalaksana spesifik untuk masing-masing. Beberapa kasus tersebut antara lain; hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy (termasuk amyloidosis), pulmonary arterial hypertension, constrictive pericarditis, valvular heart disease, coronary artery disease, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, dan high-output heart failure. Sebelum mendiagnosis HFpEF, perlu menyingkirkan kondisi tersebut di atas mengingat tatalaksanya yang khusus dan berbeda dengan HFpEF yang umum.^{3,4}

Penutup

Sebagai penutup, telah didiskusikan bahwa HFpEF adalah sindroma kompleks yang memiliki multipel fenotip patofisiologi yang harus dikenali karena hal ini merupakan kunci selanjutnya untuk memberikan terapi yang tepat pada pasien yang sesuai. Ekokardiografi bersama dengan gambaran klinis dan laboratorium, berperan penting untuk menjelaskan patofisiologi, menentukan diagnosis gagal jantung, dan memprediksi prognosis.

Referensi

1. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of Heart Failure with Preserved Systolic Function in Patients >65 Years of Age. *Am J Cardiol* 2001; 87: 413–419
2. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 242–252
3. Obokata M, Reddy Yogesh N.V, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol Img* 2020; 13: 245–57
4. Pieske B, Tschöpe C, Boer RA, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: the HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: a Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2019) 40, 3297–3317
5. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277-314
6. Samson R, Jaswal A, Ennezat PV, Cassidy M, Le Jemtel TH. Clinical Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5: e002477 doi: 10.1161/JAHA.115.002477.

MANAJEMEN HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION (HFPEF) KETIMPANGAN DALAM TERAPI GAGAL JANTUNG SAATINI

DR. EDRIAN ZULKARNAIN, SPJP, FIHA

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
RSUP Moh. Husein , Palembang

Jumlah pasien dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang diawetkan (HFpEF) meningkat karena membutuhkan perhatian. Meskipun gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang berkurang (HFrEF) dan HFpEF memiliki beberapa karakteristik, kelangsungan hidup pada HFPEF mungkin lebih baik, namun telah dilaporkan hasil yang sama buruknya pada HFPEF dalam hal mortalitas dan tingkat rehospitalisasi.

Berbeda dengan HFrEF, pilihan pengobatan untuk HFpEF lebih terbatas. Saat ini, tujuan utama pengobatan HFpEF adalah untuk meningkatkan kapasitas fungsional dan kualitas hidup, melalui pengelolaan gejala dan komorbiditas, dan untuk menghindari eksaserbasi akut dan rawat inap. Satu-satunya pedoman pengobatan yang direkomendasikan untuk HFpEF adalah diuretik loop pada pasien dengan kongesti untuk meringankan tanda dan gejala. Perawatan farmakologis yang telah menunjukkan peningkatan mortalitas dan tingkat rawat inap pada pasien dengan HFrEF telah gagal menunjukkan manfaat ini dalam uji klinis untuk HFpEF. Studi CHARM-Preserved yang membandingkan Candesartan versus placebo tidak secara signifikan mengurangi kematian akibat CV. Meskipun secara signifikan mengurangi tingkat rawat inap, Candesartan menunjukkan tingkat efek samping yang lebih tinggi. Uji coba TOPCAT menunjukkan, Spironolactone hanya mengurangi HHF secara signifikan, sedangkan titik akhir komposit primer terlewatkhan.

Penelitian strategi pengobatan baru pada pasien dengan HFpEF saat ini difokuskan pada sejumlah agen yang muncul, termasuk terapi kombinasi dalam bentuk inhibitor reseptor-neprilisin angiotensin (ARNI; misalnya sacubitril/valsartan). Uji coba PARAMOUNT selama 12 minggu mengkonfirmasi bahwa sacubitril/valsartan menginduksi perubahan yang menguntungkan dalam sejumlah parameter HFpEF, termasuk pengurangan signifikan dalam ukuran atrium kiri, kelas Asosiasi Jantung New York, dan serum NT-proBNP dibandingkan dengan valsartan saja. Hasil morbiditas dan mortalitas dengan sacubitril/valsartan baru-baru ini dipublikasikan di PARAGON-HF tidak berbeda secara signifikan (walaupun ada kecenderungan untuk manfaat) antara kelompok sacubitril/valsartan dan valsartan. Analisis sekunder yang telah ditentukan sebelumnya menunjukkan bahwa sacubitril/valsartan mungkin memiliki manfaat khusus jenis kelamin. Ini menunjukkan manfaat terbesar pada wanita daripada pria. analisis subkelompoknya penting dalam pengaturan HFpEF, karena sebagian besar pasien yang didiagnosis dengan HFpEF adalah wanita. Selain itu, dalam analisis gabungan yang telah ditentukan sebelumnya dari studi PARAGON-HF (LVEF didefinisikan sebagai 45%) dan PARADIGM-HF (LVEF didefinisikan sebagai 40%), manfaat yang lebih besar diamati pada mereka dengan LVEF yang sedikit berkurang.

Kata kunci: Gagal jantung, HFpEF, Preserved Ejection Fraction, HF . diastolik

I. Epidemiologi

Gagal jantung adalah masalah epidemi global dengan jumlah penderita lebih dari 37 juta di seluruh dunia. Kondisi kronis dan progresif ini sering menjadi penyebab pasien masuk untuk dirawat, terutama pada orang dewasa yang lebih tua. Sampai saat ini gagal jantung berdasarkan penelitian-penelitian ilmiah yang ada menggunakan fraksi ejeksi ventrikel kiri (EF) dalam mengkategorikan pengelompokan pasien. *Heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF) telah didefinisikan sebagai pasien yang memiliki tanda dan gejala gagal jantung dengan EF yang baik disertai kelainan diastolik pada pemeriksaan ekokardiografi. Pasien dengan HFpEF menyumbang sekitar 50% dari seluruh pasien rawat inap di rumah sakit untuk diagnosa gagal jantung. Meskipun beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien HFpEF memiliki prognosis yang jauh lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF), penelitian lain menunjukkan bahwa mereka memiliki tingkat kematian dan rawat inap yang serupa.¹

Sebuah penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat berusaha untuk melihat perbedaan hasil luaran pada pasien gagal jantung yang dirawat inap antara gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang baik (HFpEF) (EF 50%) dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi perbatasan (EF 41% hingga 49%), dan gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang turun (HFrEF) (EF 40%). Dari penelitian ini terdapat 39.982 pasien dari 254 rumah sakit yang dirawat karena gagal jantung sepanjang tahun 2005-2009. Dari semua pasien yang dirawat di rumah sakit dengan gagal jantung, pasien di seluruh spektrum EF(HFpEF, perbatasan dan HFrEF) memiliki angka kesintasan untuk 5 tahun yang sama buruknya dengan terdapat peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan masuk rumah sakit dikarenakan gagal jantung. Temuan ini menunjukkan besarnya kebutuhan untuk meningkatkan terapi pasien dengan gagal jantung.¹

Data penelitian terkait hasil luaran pasien gagal jantung masih sebagian besar memakai data penelitian di Eropa dan Amerika. ASIAN-HF (Asien Sudden Cardiac Death in Heart Failure) merupakan registri besar yang melihat luaran pasien di Asia dengan membagi berdasarkan regional dengan Indonesia termasuk kedalam data negara Asia Tenggara dengan analisa terpisah antara pasien dengan pompa jantung yang menurun (EF <40%) dan yang masih baik (>50%). Dari penelitian prospektif multinasional ini menunjukkan bahwa hasil luaran pasien di Asia secara keseluruhan baik untuk EF yang turun maupun masih baik masih buruk, dengan regio Asia Tenggara dengan kondisi pasien yang terparah. Angka yang mengejutkan juga ditemukan di penelitian ini, dimana Indonesia sebagai populasi yang termuda dalam penelitian cohort ini (usia rerata 57 tahun) mempunyai angka kematian sampai dengan 22.6%, dengan Hongkong dirutan kedua dengan angka 19.8% tetapi mempunyai rerata usia tertua (79 tahun). Menjadi catatan juga di Indonesia mempunyai angka tertinggi untuk kejadian penyakit jantung (62%), merokok (66.4%) dan CKD tetapi mempunyai angka terendah untuk pemasangan implantable cardiofibrilator (ICD), cardiac resynchronization therapy-defibrillator (CRT-D) dan pemakaian beta-blocker. Hal ini menunjukkan belum optimalnya tatalaksana gagal jantung di Asia Tenggara pada umumnya.²

II. Terapi

Uji klinis terapi farmakologis untuk HFpEF sebagian besar telah menghasilkan hasil yang netral. Dengan demikian, pengelolaan pasien dengan HFpEF sebagian besar diarahkan untuk mengobati kondisi terkait (misalnya, hipertensi, fibrilasi atrium (AF) dan gejala lainnya (misalnya, edema)).³

Pendekatan ini konsisten dengan rekomendasi untuk terapi pasien dengan HFpEF yang termasuk dalam panduan American College of Cardiology/American Heart Association Foundation/American Heart Association (ACC/AHA) 2013, yang mencakup dua rekomendasi kuat berikut :

- Hipertensi sistolik dan diastolik harus dikontrol sesuai dengan pedoman praktik klinis yang diterbitkan untuk mencegah morbiditas.
- Diuretik harus digunakan untuk meredakan gejala akibat hipervolum (kongesti).

Rekomendasi serupa dimasukkan dalam panduan European Society of Cardiology 2021.⁴

Penatalaksanaan HFpEF berbeda dari gagal jantung dengan penurunan EF (HFrEF), mengingat perbedaan mendasar dalam patofisiologi kedua penyakit ini. Pendekatan terapi “ satu pill untuk semua” didasarkan dari hasil uji klinis di HFrEF telah menunjukkan efektivitas beta blocker, inhibitor enzim pengubah angiotensin (ACE), penghambat reseptor angiotensin (ARB), inhibitor neprilisin, inhibitor natrium-glukosa cotransporter-2, defibrillator, dan CRT, tetapi hal ini prinsip ini tidak dapat digunakan secara definitif untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas pada HFpEF. Namun pada sub analisa pada populasi tertentu terlihat adanya manfaat yang tidak besar penggunaan *mineralocorticoid receptor antagonists* (MRA) dan sacubitril-valsartan.⁵

Komponen penting dalam merawat pasien dengan HFpEF adalah mengobati faktor-faktor pemberat dan komorbiditas yang sering muncul dan ini secara signifikan mempengaruhi perjalanan klinis. Yang paling umum diantaranya termasuk hipertensi, penyakit paru-paru, penyakit jantung koroner, fibrilasi atrium, obesitas, anemia, diabetes mellitus, penyakit ginjal, dan gangguan pernapasan saat tidur. Komorbiditas ini memiliki dampak penting pada perjalanan klinis pasien, dan sebagian besar kasus rawat inap berikutnya pada pasien dengan HFpEF bukan karena HF. Dampak statin dan latihan olahraga dapat dimediasi melalui efek pada pengendalian komorbiditas.⁶

Menurunkan tekanan darah sistemik mengurangi tingkat perkembangan severitas selanjutnya dari gagal jantung dalam beberapa percobaan menggunakan pengobatan antihipertensi yang besar. Pilihan obat antihipertensi spesifik harus disesuaikan dengan adanya penyakit penyerta seperti diabetes mellitus atau penyakit paru obstruktif kronik. Saat ini, tidak ada bukti kuat bahwa kontrol hipertensi dapat memperbaiki tanda dan gejala gagal jantung pada pasien dengan HFpEF. Uji coba sebelumnya yang menguji terapi antagonis neurohumoral yang menurunkan tekanan darah tidak menunjukkan efek pada keparahan HF meskipun terdapat penurunan tekanan darah yang didokumentasikan.⁷

Fibrilasi atrium adalah komorbid yang umum ditemukan di HFpEF, pada beberapa studi populasi mencangkup hampir dua pertiga pasien, dan keberadaannya dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Seperti yang disarankan dalam panduan ACC/AHA 2013, AF dikelola pada pasien dengan HFpEF sesuai dengan pedoman praktik klinis yang diterbitkan untuk memperbaiki gejala gagal jantung. Pengisian LV pada HFpEF terjadi sebagian besar pada akhir diastol dan jika dibandingkan jantung yang normal lebih bergantung pada kontraksi atrium. Takikardia juga merusak dengan memperpendek waktu diastol.⁸

Untuk alasan ini, pemulihan dan pemeliharaan irama sinus lebih disukai ketika AF terjadi pada pasien dengan HFpEF. Ketika hal ini tidak dapat dicapai, pengendalian laju menjadi penting. *Beta blocker* dan *calcium channel blocker* adalah agen lini pertama yang umumnya dipergunakan, dengan digoxin paling sering digunakan pada pasien dengan HFrEF. Kombinasi obat ini mungkin diperlukan untuk mencapai kontrol denyut jantung yang memadai. Penting untuk mengukur detak jantung selama latihan dengan intensitas sedang dan tidak melakukannya kontrol denyut jantung pada nilai yang diperoleh dalam keadaan istirahat.⁸

Iskemia miokard pada HFpEF dapat terjadi akibat penyumbatan arteri epikardial, stres dinding yang tinggi, atau disfungsi mikrovaskular. Penyakit arteri koroner (PJK) umum ditemukan di antara pasien dengan HFpEF. Sebagai contoh, serangkaian pasien dengan HFpEF melaporkan bahwa dua pertiga pasien memiliki PJK yang signifikan secara anatomic. Adanya PJK adalah prediktor independen dari peningkatan kematian, bersama dengan penurunan yang lebih besar dalam fungsi sistolik LV dari waktu ke waktu.⁸

Pasien dengan HFpEF dan gejala serta tanda iskemia diobati dengan terapi standar termasuk beta blocker dan calcium channel blocker. Nitrat sering diresepkan, tetapi pengurangan preload dapat menyebabkan hipotensi pada beberapa pasien.

Pasien dengan penyakit arteri koroner dengan HFpEF iskemik yang resisten obat mungkin memerlukan revaskularisasi koroner dengan intervensi koroner perkutan atau operasi cangkok bypass arteri koroner. Dalam satu pusat, seri retrospektif, revaskularisasi dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup dan penurunan penurunan EF. Namun, data percobaan prospektif tidak tersedia mengenai efek revaskularisasi pada HFpEF.⁶

Pengobatan lipid direkomendasikan untuk pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskular. Data pengamatan menunjukkan bahwa statin mungkin bermanfaat pada pasien dengan HFpEF. Percobaan acak diperlukan untuk mengkonfirmasi pengamatan ini. Direkomendasikan penggunaan statin pada pasien dengan HFPEF yang memiliki indikasi untuk terapi statin.⁶

Kondisi yang harus diperhatikan pada HFpEF adalah menghindari dan mengobati pencetus umum eksaserbasasi gagal jantung seperti takikardia, peningkatan tekanan darah sistemik yang parah secara tiba-tiba, iskemia, dan atrial fibrilasi. Pasien yang memiliki disfungsi diastolik LV dengan bilik LV yang kecil dan kaku mungkin sangat rentan terhadap pengurangan preload yang berlebihan, yang dapat menyebabkan pengisian ventrikel kiri yang kurang, penurunan curah jantung, dan hipotensi. Pada pasien dengan LVH berat karena hipertensi atau cardiomiopati hipertrofik, pengurangan preload yang berlebihan juga dapat menyebabkan obstruksi aliran keluar sumbut. Untuk alasan ini, diuretik atau venodilator seperti nitrat dan penghambat saluran kalsium dihidropiridin harus diberikan dengan hati-hati. Perhatian yang cermat diperlukan untuk gejala kekurangan pengisian ventrikel kiri seperti kelemahan, pusing, hampir sinkop, dan sinkop. Overdiuresis juga dapat menyebabkan azotemia prerenal.⁷

Latihan olahraga meningkatkan kualitas hidup dan kinerja olahraga pada HFpEF. Untuk pasien yang mampu berolahraga, dianjurkan rujukan ke program rehabilitasi jantung termasuk pelatihan olahraga dinamis.

Untuk orang dengan obesitas dan HFpEF, penurunan berat badan dapat membantu mengurangi keluhan. Dibandingkan dengan pasien HFpEF yang tidak obesitas, mereka yang obesitas menunjukkan keluhan dan gejala gagal jantung yang lebih parah, termasuk ekspansi volume plasma yang lebih besar, hemodinamik yang lebih abnormal, dan kapasitas latihan yang lebih rendah. Sebuah percobaan melaporkan peningkatan kapasitas latihan dan pengurangan massa lemak dengan pembatasan kalori, tetapi diperlukan studi lebih lanjut mengenai metode yang berbeda untuk mencapai penurunan berat badan.⁷

Pasien dengan HFpEF harus dievaluasi secara berkala untuk menilai status, respons terhadap terapi, dan kebutuhan potensial untuk perubahan dalam manajemen. Setiap kunjungan harus mencakup penilaian kemanfauan untuk melakukan aktivitas hidup sehari-hari, status volume dan berat badan, penggunaan obat-obatan saat ini, alkohol, tembakau, obat-obatan terlarang, dan terapi alternatif, serta diet dan asupan natrium.⁷

Untuk penatalaksanaan umum, direkomendasikan pembatasan natrium dan menghindari konsumsi alkohol. Vaksinasi pneumokokus direkomendasikan untuk semua pasien dengan gagal jantung. Vaksinasi influenza tahunan direkomendasikan untuk semua individu yang berusia enam bulan ke atas terutama di masa pandemi COVID 19 ini sudah menjadi sebuah kebutuhan.⁹

III. Terapi farmakologi

Pengobatan HFpEF sebagian besar sangat tergantung dari pengelolaan kondisi dan gejala terkait karena belum adanya bukti langsung yang dapat mendukung rejimen obat tertentu. Berdasarkan bukti yang tersedia, kami menyarankan pengobatan dengan MRA pada pasien tertentu dengan HFpEF yang dapat dipantau dengan tetap. Diuretik digunakan untuk mengatasi kelebihan volume, tetapi seperti disebutkan di atas, perhatian harus diberikan untuk menghindari kekurangan cairan. Obat lain seperti ARB, ACE inhibitor, calcium channel blocker, dan beta blocker digunakan sesuai kebutuhan untuk mengobati hipertensi tetapi kurang terbukti kemanjurannya untuk mengubah hasil klinis pada HFpEF. Kami sarankan menghindari penggunaan phosphodiesterase-5-inhibitors, nitrat organik seperti isosorbide, atau digoxin (selain digunakan untuk kontrol laju ventrikel pada AF) untuk mengobati HFpEF.

Obat-obatan tertentu

Antagonis reseptor mineralokortikoid — Untuk pasien dengan bukti jelas adanya HFpEF disertai peningkatan peptida natriuretik saat ini atau baru-baru ini (misalnya, dalam 60 hari) (baik B-type natriuretic peptide [BNP] 100 pg/mL atau N-terminal pro-BNP [NT-proBNP] 360 pg/mL) yang dapat dipantau secara hati-hati untuk perubahan kalium serum dan fungsi ginjal, kami menyarankan pengobatan dengan MRA. Elektrolit (terutama kali um serum) dan kreatinin serum harus diukur satu sampai tiga minggu (satu sampai dua minggu untuk kasus disfungsi ginjal atau hiperkalemia) setelah inisiasi obat atau uptitrasi dosis, dan pasien harus dievaluasi pada untuk efek samping (termasuk hipotensi dan pusing) dan gejala gagal jantung.

Karena rekomendasi untuk penggunaan MRA pada pasien dengan HFpEF lebih lemah daripada rekomendasi untuk MRA pada pasien dengan HFrEF, disarankan memberi dosis MRA lebih hati-hati pada pasien dengan HFpEF, menggunakan ambang kalium serum yang lebih rendah untuk inisiasi, titrasi, dan penghentian. Untuk memulai MRA, kalium serum pasien harus $\leq 4,7$ mEq/L dan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) harus ≥ 30 mL/menit per 1,73 m². Untuk menaikkan dosis MRA, kalium serum pasien harus $< 4,5$ mEq/L. Saat memberikan MRA, dosis biasanya dibatasi oleh hiperkalemia, sedangkan efeknya pada tekanan darah sistolik ringan (misalnya, penurunan rata-rata 3 mmHg pada TOPCAT).¹⁰

Manajemen hipotensi — Jika ada tekanan darah rendah (misalnya, tekanan darah sistolik [SBP] < 100 mmHg atau SBP apa pun yang terkait dengan hipotensi simptomatis) pada pasien yang menggunakan MRA, kami merekomendasikan titrasi turun atau penghentian agen antihipertensi lain sebagai diperlukan, karena bukti lebih kuat untuk mendukung MRA pada pasien dengan HFpEF dibandingkan dengan antihipertensi lainnya.

Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor — penggunaan obat sacubitril-valsartan ini biasanya untuk pasien yang sudah menggunakan spironolakton dan memerlukan obat tambahan untuk mengontrol tekanan darah, terutama pasien dengan LVEF kurang dari 55 persen. Sacubitril-valsartan dapat mengurangi rawat inap untuk gagal jantung pada subset pasien ini. Pendekatan ini berbeda dari label US Food and Drug Administration (FDA), yang menyarankan indikasi yang lebih luas untuk penggunaan sacubitril-valsartan pada pasien dengan HFpEF dan HFrEF berdasarkan analisis primer dan sekunder dari percobaan PARAGON-HF.

Percobaan PARAGON-HF membandingkan hasil klinis dengan sacubitril-valsartan versus valsartan pada 4796 pasien dengan New York Heart Association (NYHA) kelas II hingga IV HF, LVEF 45 persen, dan peningkatan kalium peptida natriuretik. Pada median tindak lanjut 35 bulan, frekuensi hasil gabungan utama dari total rawat inap untuk gagal jantung dan kematian akibat kardiovaskular tidak secara signifikan lebih rendah dengan sacubitril-valsartan dibandingkan dengan valsartan. Ada lebih sedikit rawat inap untuk HF pada kelompok sacubitril-valsartan; namun, temuan ini memiliki signifikansi statistik terbatas. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok dalam kematian akibat kardiovaskular atau dalam semua penyebab kematian.

Dalam analisis subkelompok yang tidak ditentukan sebelumnya, efek sacubitril-valsartan dalam mengurangi rawat inap gagal jantung lebih besar di antara pasien dengan gagal jantung rawat inap sebelumnya dalam 30 hari, sedangkan ada sedikit atau tidak ada sama sekali efek pada pasien tanpa rawat inap HF sebelumnya.¹²

Analisis subkelompok menyarankan kemungkinan manfaat sacubitril-valsartan untuk pasien dengan LVEF 57 persen dan di antara wanita, meskipun ini harus diperlakukan sebagai temuan yang menghasilkan hipotesis. Pasien dalam kelompok sacubitril-valsartan memiliki insiden lebih tinggi dari hipotensi dan angioedema, dan insiden yang lebih rendah untuk hiperkalemia dan gangguan fungsi ginjal (kematian akibat gagal ginjal, penyakit ginjal stadium akhir, atau penurunan eGFR 50 persen dari awal). SBP rata-rata pada delapan bulan adalah 4,5 m mHg lebih rendah pada kelompok sacubitril-valsartan.¹²

ACE inhibitor — Tidak ada bukti dari studi klinis acak bahwa terapi ACE inhibitor secara langsung meningkatkan morbiditas atau mortalitas secara keseluruhan pada pasien dengan HFpEF. Karena pasien dengan HFpEF sering memiliki penyerta seperti insufisiensi ginjal, ACE inhibitor harus digunakan dengan hati-hati untuk menghindari risiko disfungsi ginjal dan hipotensi.⁹

Terlepas dari kekhawatiran ini, ACE inhibitor memainkan peran penting dalam pengobatan proses penyakit yang berkontribusi pada pengembangan HFpEF, yaitu hipertensi, penyakit jantung koroner, diabetes, dan penyakit ginjal kronis. ACE inhibitor bermanfaat pada penyakit jantung hipertensi. Pengurangan tekanan sistemik secara teoritis dapat menyebabkan regresi LVH dan peningkatan bertahap dalam fungsi diastolik.⁸

Penghambat reseptor angiotensin II (ARB) — Tidak ada bukti dari studi klinis acak bahwa terapi ARB secara langsung memperbaiki morbiditas atau mortalitas secara keseluruhan pada pasien dengan HFpEF. Tidak ada bukti perbaikan fungsi diastolik dengan pengobatan ARB dibandingkan dengan terapi lain pada pasien dengan disfungsi diastolik LV asimtomatis atau HFpEF yang simptomatis.¹¹

Diuretik — Terapi diuretik digunakan pada pasien dengan HFpEF untuk mengatasi kelebihan volume. Terapi diuretik harus diberikan dengan hati-hati untuk menghindari pengurangan preload yang berlebihan dan hipertensi. Efek menguntungkan dari diuretik berdasarkan studi tambahan dari percobaan CHAMPION, di mana keputusan perawatan medis didorong oleh pengetahuan tentang informasi tekanan arteri pulmonalis dikaitkan dengan penurunan yang signifikan dalam rawat inap untuk HF [46]. Mayoritas perubahan obat dalam penggunaan diuretik, dan dosis diuretik rata-rata meningkat secara signifikan lebih banyak pada kelompok pengobatan yang dipandu tekanan arteri pulmonalis. Data ini memberikan bukti tidak langsung yang mendukung kemanjuran diuretik untuk mengurangi morbiditas pada HFpEF.¹²

Penghambat saluran kalsium (CCB) — Penghambat saluran kalsium mungkin juga berguna dalam pengobatan hipertensi pada pasien dengan HFpEF, meskipun buktinya sangat terbatas. Kelas obat ini umumnya digunakan sebagai antihipertensi lima ketiga atau keempat pada pasien HFpEF dengan hipertensi berat.¹⁰

Selain itu, seperti yang dibahas secara terpisah, pada pasien dengan kardiomiopati hiperetrofik, verapamil dapat memperbaiki gejala dan ukuran fungsi diastolik ventrikel kiri.

Beta blocker — Disarankan untuk tidak menggunakan beta blocker untuk HFpEF jika tidak ada indikasi alternatif, seperti angina.¹⁰ Bukti kemanjuran terapi **beta blocker** pada pasien dengan HFpEF masih kurang. Sebuah meta-analisis tingkat pasien individu dari 11 uji coba terkontrol secara acak dari beta blocker pada pasien dengan gagal jantung tidak menemukan bukti manfaat pada subkelompok kecil pasien dengan irama sinus dengan LVEF 50 persen. Tidak ada manfaat yang konsisten dari beta blocker di antara pasien dengan AF.¹⁰

Obat yang tidak efektif — Kami tidak menyarankan penggunaan nitrat organik, inhibitor phosphodiesterase-5, atau digoxin (kecuali untuk kontrol laju ventrikel pada AF) untuk mengobati pasien dengan HFpEF.¹⁰

Terapi berbasis investigasi — Alat baru yang masih dalam investigasi diciptakan untuk melakukan septostomi interatrial saat ini sedang dievaluasi sebagai bagian dari uji klinis untuk meningkatkan hasil pada pasien dengan HFpEF. Konsep alat ini adalah ketika tekanan atrium kiri meningkat, darah akan mengalir dari kiri ke kanan, memungkinkan dekompreksi kelebihan tekanan atrium kiri. Dalam studi non-kontrol dan kemudian dalam studi kecil yang dikontrol palsu, pengobatan dengan perangkat septostomi atrium meningkatkan hemodinamik jantung selama latihan. Sementara laporan kasus septostomi atrium telah melaporkan manfaat pada pasien tertentu, ini pengobatan untuk pasien dengan HFpEF ini masih dalam penelitian.¹³

Kesimpulan

Gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang baik (HFpEF) adalah penyakit gagal jantung dengan gejala yang signifikan dan memiliki prognosis yang buruk mirip dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang berkurang

(HFpEF). Berlawanan dengan HFrEF, HFpEF sulit didiagnosis, dan algoritma diagnostik yang direkomendasikan untuk HFpEF rumit. Beberapa terapi untuk HFpEF telah gagal untuk mengurangi mortalitas atau morbiditas. HFpEF dianggap sebagai gangguan sistemik yang kompleks dan heterogen yang memiliki berbagai fenotipe dan beberapa komorbiditas.

Daftar pustaka :

1. Shah K, Xu H, Massouaka R, Bhatt L, Heidenreich AP. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. JACC VOL. 70, NO. 20, 2017 Shah et al. NOVEMBER 14/21, 2017:2476 – 86
2. Macdonald M, Tay T, Teng K, Anand I, Ling HL. Regional Variation of Mortality in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction Across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF Registry. J Am Heart Assoc. 2020;9: e012199. DOI: 10.1161/JAHA.119.012199.
3. Streng A, Nauta A, Hillege, Anker S, Cleland. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. International Journal of Cardiology 271 (2018) 132–139
4. Andersen MJ, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. Curr Cardiol Rep 2014; 16:501.
5. Reddy YN, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Curr Probl Cardiol 2016; 41:145.
6. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2017; 376:897.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62:e147.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 Heart J 2016; 37:2129.
9. Schwartzenberg S, Redfield MM, From AM, et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. J Am Coll Cardiol 2012; 59:442.
10. Iwano H, Little WC. Heart failure: what does ejection fraction have to do with it? J Cardiol 2013; 62:1.
11. Wan SH, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2014; 63:407.
12. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2014; 64:2281.

Heart Failure Management in Indonesia: The current and the future

Anggia Chairuddin Lubis

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Pusat Jantung Terpadu RSUP Haji Adam Malik Medan

Abstrak

Penanganan gagal jantung di Indonesia terus mengalami evolusi dari waktu ke waktu. Luaran penanganan gagal jantung di regional Asia Tenggara masih jauh di bawah pencapaian Negara maju, Indonesia sendiri dengan geografi yang luas, populasi penduduk yang besar dan pertumbuhan ekonomi yang masih berkembang menjadi tantangan yang istimewa.

Beberapa parameter objektif menjadi catatan sejarah penanganan gagal jantung di Indonesia. Luaran angka *in-hospital mortality* di Indonesia menunjukkan variasi dari waktu ke waktu dan variasi *in-hospital mortality* yang lebar antara 3%- 17.2% dapat dijelaskan oleh perbedaan waktu pengambilan sample, jenis fasilitas kesehatan yang terlibat dalam dan perbedaan metode penanganan gagal jantung. Bagaimanapun tingginya angka ini menjadi pekerjaan rumah untuk seluruh stake holder yang terlibat, di mana peran medis maupun non-medis tidak dapat dipisahkan untuk memperbaiki ini.

Kondisi faktor resiko yang tidak terkontrol berkontribusi besar dalam angka prevalensi yang tinggi dan usia penderitanya yang cenderung lebih muda. Tidak berhenti di situ, faktor resiko tersebut juga berperan dalam beberapa kondisi lainnya seperti tingginya angka penyakit jantung koroner, kondisi heart failure with reduced ejection fraction (HFREF) yang lebih sering serta hipertrofi yang bersifat eksentrik; hal ini secara tidak langsung juga berperan dalam penanganan gagal jantung.

Tantangan lainnya adalah penggunaan obat – obatan yang sudah terbukti pada gagal jantung tetapi belum dipergunakan secara optimal karena berbagai hal; penggunaan obat penyekat beta dan mineral-corticoid antagonist maupun penggunaan terapi alat elektronik kardiovaskular implan (ALEKA) masih sangat rendah di Indonesia. Terlebih lagi sistem asuransi kesehatan di Indonesia hingga saat ini belum memberikan kontribusi yang cukup signifikan dalam pengendalian faktor resiko yang terkait.

Bagaimanapun pengobatan gagal jantung di Indonesia terus berkembang dan menunjukkan trend yang positif. Perhimpunan spesialis kardiovaskular Indonesia (PERKI) sudah mengeluarkan pedoman tatalaksana gagal jantung, yang hasilnya secara tidak langsung dapat terlihat dengan penggunaan terapi obat-obatan maupun ALEKA yang lebih baik. Untuk kasus – kasus yang lebih serius saat ini juga tersedia klinik gagal jantung yang sudah mulai tersebar di kota-kota besar Indonesia. Sementara sistem jaminan kesehatan Indonesia sendiri juga terus berbenah, dan sejak tahun 2020 juga menargetkan perbaikan kendali dari faktor resiko.

Kata kunci

Gagal jantung, penanganan, Indonesia, faktor resiko,

Pendahuluan

Gagal jantung merupakan penyakit yang memberikan dampak besar baik secara mortalitas maupun morbiditas penderitanya, setidaknya 38 juta penduduk dunia saat ini menderita gagal jantung dan angka ini terus meningkat secara pesat. Kombinasi antara jumlah penduduk Asia yang terus meningkat pesat dan tidak terkontrolnya faktor resiko (hipertensi, diabetes maupun obesitas), maka diprediksi akan terjadi tsunami masalah kardiovaskular di Asia, termasuk diantaranya gagal jantung.⁽¹⁾

Bagaimanapun data yang terbatas dari regional Asia Tenggara menjadi keterbatasan tersendiri dalam memprediksi skala gagal jantung di daerah ini. Angka prevalensi yang diprediksi lebih tinggi dari regional lain, usia penderita gagal jantung yang lebih muda dan kesiapan faktor ekonomi menjadi garis bawah dari penanganan kondisi gagal jantung di Asia Tenggara.^(1, 2)

Indonesia dengan 262 juta penduduk yang merupakan kombinasi dari 300 etnis dan 730 bahasa yang tersebar di 17.000 pulau – pulau katulistiwa merupakan kekayaan dan tantangan tersendiri dalam penyelenggaraan pelayanan kesehatan. Sebagai salah satu Negara berkembang di Asia Tenggara, perbedaan latar belakang ini juga terlihat memberikan pengaruh dalam kacamata gagal jantung.⁽²⁾

Luaran Penderita Gagal Jantung Indonesia

Pada tahun 2006, studi ADHERE berhasil menunjukkan mortalitas selama rawatan penderita gagal jantung Indonesia sebesar 6.7%, selanjutnya pada tahun 2016 studi lainnya menunjukkan angka ini sudah menurun ke 3%, meski begitu studi ini juga menunjukkan mortalitas 30 hari yang masih tinggi sebesar 17%.^(3, 4)

Data dari ASIAN HF menunjukkan mortalitas 1 tahun penderita HFREF tertinggi dijumpai pada regional Asia Tenggara dengan 13.6%, sementara daerah asia lainnya memiliki mortalitas 8.3 – 8.9%, tingginya angka mortalitas di regional ini dipicu oleh dua Negara dengan mortalitas yang tinggi: Indonesia (21.4%) dan Filipina (14.4%), walaupun kedua negara ini memiliki usia penderita yang lebih muda dibandingkan Negara lainnya. Gambaran yang identikal juga dijumpai pada populasi *heart failure with preserved ejection fraction* (HFPEF), di mana Asia Tenggara juga memiliki mortalitas 1 tahun tertinggi (Gambar 1).⁽¹⁾

Data terbaru dari study REPORT HF menunjukkan mortalitas di regional Asia Tenggara (21%) sudah secara relatif semakin seimbang dengan regional lain (16-23%), dan registry nasional ANCHURE menunjukkan hasil yg linear dengan perbaikan mortalitas 1 tahun di Indonesia sebesar 17.2%.⁽⁵⁾

Memahami Gagal Jantung Indonesia

Tingginya angka luaran penderita gagal jantung di Indonesia membutuhkan analisa yang mendalam dan beberapa faktor sudah diidentifikasi. Prevalensi gagal jantung di Indonesia menyentuh angka 5%, dan berbagai studi secara konsisten menunjukkan usia penderitanya yang lebih muda / termuda. Hal ini juga didukung oleh tingginya faktor resiko dan penyakit peyerta; merokok (66%), penyakit jantung koroner (62%) dan tingginya angka gangguan ginjal (Gambar 2).^(1, 6, 7)

Pengobatan gagal jantung yang sesuai dengan rekomendasi Guideline dari Amerika dan Eropa sendiri masih memiliki keterbatasan, meski penggunaan obat golongan ACE inhibitor dan ARB cukup baik, tetapi penggunaan obat golongan penyekat beta masih rendah. Asian Pasific Heart Rhythm Society (APHRS) juga menunjukkan situasi yang sama juga dijumpai untuk penggunaan alat elektronik kardiovaskular implan (ALEKA) yang masih sangat rendah.⁽⁸⁾

Tidak bisa dipisahkan adalah jaminan kesehatan di Indonesia, yang sejak 2014 secara bertahap memberikan perlindungan terhadap seluruh penduduk Indonesia dan telah menjadi sistem pembayar tunggal terbesar di dunia. Sejak diperkenalkan hingga 2019 sistem jaminan kesehatan bersifat mengobati, sementara sejak 2020 mulai mendekati sistem pencegahan yang secara bertahap direncanakan lebih agresif mulai 2026 (Gambar 3). Program pencegahan ini akan bersifat krusial untuk penanganan gagal jantung secara primer ataupun sekunder ke depannya.⁽²⁾

Upaya Peningkatan Penanganan Gagal Jantung di Indonesia

Dengan latar belakang penggunaan obat – obatan dan ALEKA yang masih sub-optimal, maka pada 2015 PERKI mengeluarkan edisi pertama Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung yang diperbarui pada tahun 2020. Pedoman ini diharapkan mempermudah pemahaman dan dapat menjadi pedoman dasar diagnosis dan tata laksana gagal jantung di seluruh pelosok Indonesia. (Pedoman 2015 dan 2020) Registry ANCHURE yang masih berjalan hingga saat ini menunjukkan perbaikan dalam penggunaan obat golongan penyekat beta dan minearlcorticoid antagonist hingga 90% dan 47%. Untuk penggunaan ALEKA sendiri juga dijumpai trend peningkatan yang positif.

Di samping itu klinik gagal jantung saat ini mulai lahir secara perlahan di Indonesia. Klinik – klinik ini diharapkan dapat memberikan pelayanan yang komprehensif dan multi-disiplin untuk menghadapi kompleksitas penyakit gagal jantung. Koordinasi dengan perawat yang berdedikasi untuk gagal jantung, rehabilitasi jantung,

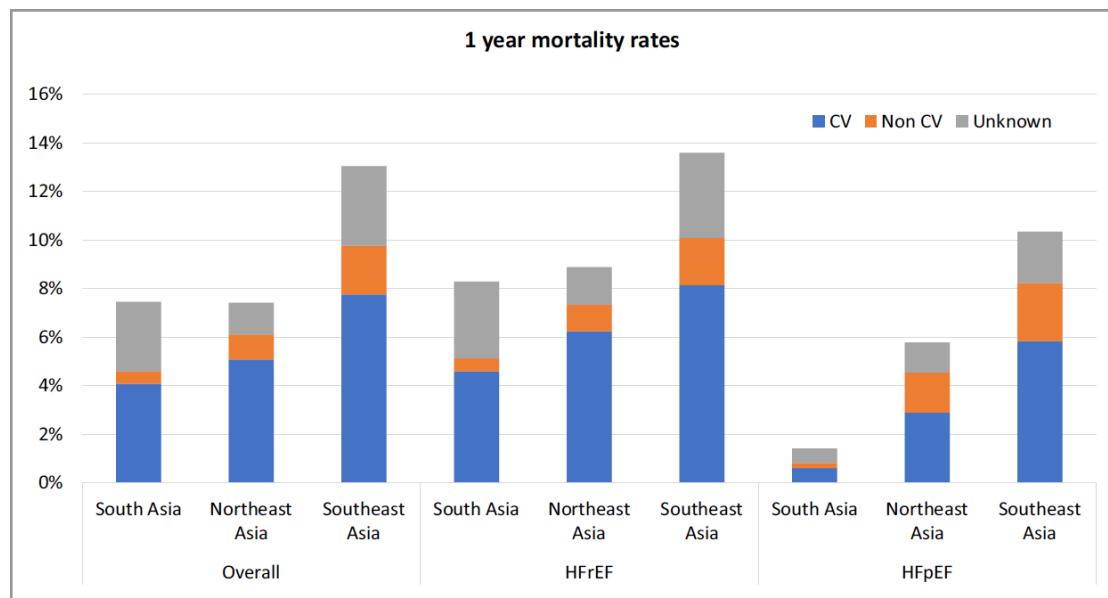
farmako terapi dan banyak spesialis terkait lainnya hanyalah gambaran kecil dari strategi yang dipergunakan di klinik gagal jantung. Klinik gagal jantung juga diproyeksikan untuk tidak bekerja sendiri, tetapi lebih bersifat pengayom dari fasilitas – fasilitas kesehatan di sekitarnya.

Dengan berbagai pendekatan yang dilakukan terlihat adanya perbaikan dalam kepatuhan mengikuti terapi sesuai guidelines dan panduan tatalaksana gagal jantung. Hal ini juga diikuti dengan perbaikan luaran mortalitas selama rawat inap dan satu tahun.

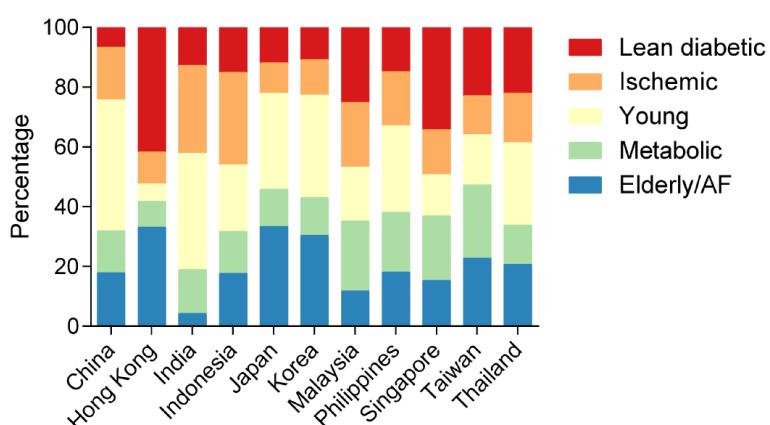
Bagaimanapun harus diingat bahwa perbaikan yang terlihat dari beberapa data di atas hanya mencerminkan perbaikan dalam pengobatan, sementara perang sesungguhnya adalah usaha pencegahan yang harus dimulai sejak usia dini dan melibatkan lebih banyak pihak.

Kesimpulan

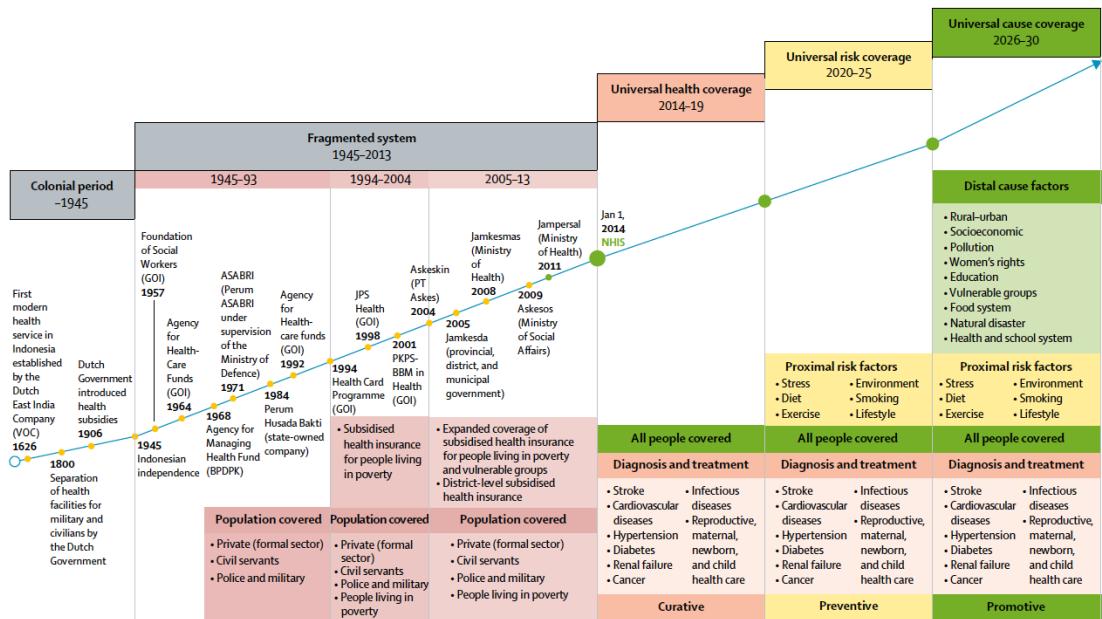
Penanganan gagal jantung seperti juga penyakit lainnya membutuhkan komitmen dari seluruh stakeholder, dan dibutuhkan keterlibatan medis maupun non-medis dari hulu hingga hilir untuk kesinambungan program pencegahan maupun pengobatan.



Gambar 1. Mortalitas 1 tahun penderita gagal jantung di berbagai daerah di Asia ⁽¹⁾



Gambar 2. Distribusi morbiditas di beberapa Negara di Asia ⁽⁷⁾



Gambar 3. Sejarah dan proyeksi masa depan jaminan kesehatan di Indonesia ⁽²⁾

Referensi

- MacDonald MR, Tay WT, Teng TK, Anand I, Ling LH, Yap J, et al. Regional Variation of Mortality in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction Across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF Registry. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(1):e012199.
- Agustina R, Dartanto T, Sitompul R, Susiloretni KA, Suparmi, Achadi EL, et al. Universal health coverage in Indonesia: concept, progress, and challenges. *Lancet.* 2019;393(10166):75-102.
- Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC, Committee ASA, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):76-84.
- Reyes EB, Ha JW, Firdaus I, Ghazi AM, Phrommintikul A, Sim D, et al. Heart failure across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. *Int J Cardiol.* 2016;223:163-7.
- Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, Angermann CE, Dahlstrom U, Ouwerkerk W, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(3):e411-e22.
- Lam CS, Anand I, Zhang S, Shimizu W, Narasimhan C, Park SW, et al. Asian Sudden Cardiac Death in Heart Failure (ASIAN-HF) registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(8):928-36.
- Tromp J, Tay WT, Ouwerkerk W, Teng TK, Yap J, MacDonald MR, et al. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. *PLoS Med.* 2018;15(3):e1002541.
- Teng TK, Tromp J, Tay WT, Anand I, Ouwerkerk W, Chopra V, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *Lancet Glob Health.* 2018;6(9):e1008-e18.

Pentingnya Dekongesti Lebih Dini pada Kondisi Hipervolumia

Dian Yaniarti Hasanah

RS Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita

Abstrak

Kongesti adalah penyebab terbanyak pasien gagal jantung masuk rawat. Pada berbagai registri besar, sekitar 83% pasien gagal jantung akut hospitalisasi dengan tanda dan gejala kongesti. Kongesti klinis ditandai dengan peningkatan tekanan pengisian jantung dan terdapat tanda dan gejala gagal jantung seperti dispneu, oedema, dan ronchi. Peningkatan tekanan pengisian jantung tanpa tanda klinis kongesti disebut kongesti hemodinamik, dan kondisi ini sering kali mendaahului kongesti klinis beberapa hari bahkan minggu. Kongesti berkaitan dengan disfungsi multi organ dan semakin berat kongesti maka resiko perburukan fungsi ginjal semakin tinggi yang tentu saja akan memperberat tatalaksana dekongesti itu sendiri. Tatalaksana dekongesti harus selalu menilai kongesti intravaskular maupun interstitial, karena pada praktik klinisnya kongesti residual akan berkaitan dengan resiko rehospitalisasi yang tinggi. *Loop* diuretik masih merupakan pilihan utama dalam tatalaksana dekongesti, namun pada beberapa kondisi dapat dipertimbangkan untuk melakukan kombinasi diuretik lebih dini. Terdapat berbagai pilihan terapi kombinasi diuretik yang dapat disesuaikan dengan klinis pasien seperti dopamine dosis renal, thiazide, *Mineralocorticoid receptor antagonist* (MRA), azetazolamide, dan Antagonis vasopressin.

Kata kunci : kongesti, diuretik, antagonis vasopressin, kombinasi diuretik

Pendahuluan

Kongesti pada gagal jantung adalah keadaan dimana didapatkan akumulasi cairan pada kompartemen intravaskular dan ruang interstisial. Hal ini disebabkan karena peningkatan tekanan pengisian jantung akibat dari retensi natrium dan air oleh ginjal(1, 2). Registri besar *Long Term Europe* menyebutkan bahwa 83% pasien gagal jantung akut yang dirawat datang dengan tanda dan gejala kongesti yang beragam sehingga dekongesti adalah target terapi yang penting pada pasien gagal jantung yang dirawat dengan kondisi hipervolum. Sayangnya, mencapai *complete decongestion* sangatlah sulit dan kongesti residual berkaitan dengan angka rehospitalisasi dan mortalitas yang tinggi. Kongesti residual sampai saat ini merupakan masalah dalam tatalaksana gagal jantung yang masih merupakan tugas besar para klinisi (2, 3). Pemeriksaan fisik saja tidak cukup menilai kongesti pasien apalagi pada populasi pasien gagal jantung kronik lanjut dimana kongesti jaringan dominan sehingga muncul berbagi skor penilaian kongesti yang mengombinasikan klinis, laboratorium , dan pencitraan(4).

Tatalaksana dekongesti saat ini lebih menitikberatkan pada patofisiologi yang mendasarinya, dimana dikenal kongesti intravaskular dan kongesti interstitial(1). Akumulasi cairan pada gagal jantung *decompensated* dimulai dari kompartemen intravaskular dan berlanjut dengan meningkatnya tekanan hidrostatik di pembuluh kapiler sehingga memicu kongesti jaringan. Sebagian besar pasien gagal jantung *decompensated* mengalami kombinasi kongesti baik pada intravaskular dan jaringan. Namun biasanya terdapat satu kondisi kongesti yang dominan(5). Pasien dengan dominan kongesti intravaskular akan mengalami kondisi peningkatan secara cepat dan tiba-tiba dari tekanan darah yang menyebabkan peningkatan tekanan pengisian jantung dan paru.(6) Pada pasien dengan kongesti intravaskular akan berespon baik dengan terapi vasodilator. Sedangkan pada pasien dengan dominan kongesti jaringan akan didapatkan peningkatan tekanan pengisian jantung dan paru yang terjadi secara perlahan, disertai adanya tanda edema abdomen dan perifer, pada pasien kongesti jaringan akan memiliki respon baik dengan pemberian diuretik. Diuretik masih merupakan pilihan utama dalam terapi dekongesti(7). Terdapat beberapa target selain penilaian klinis kongesti seperti produksi urine dan atau natrium urine yang harus dinilai dalam 6 jam yang akan menentukan apakah perlu dilakukan ekskalasi *loop* diuretik. Pada dasarnya terapi dengan *loop* diuretik akan memperbaiki kongesti intravaskular namun akan terjadi penurunan osmolalitas karena elektrolit yang juga akan keluar pada pemakaian diuretik, sehingga hal ini akan menyebabkan sulitnya menarik cairan dari jaringan ke intravaskular(1). Pada beberapa kondisi klinis misalnya pemakaian diuretik lama, rehospitalisasi berulang dengan masalah hipervolum, dan resistensi diuretik maka kombinasi diuretik dapat dilakukan lebih dini(8). Ada beberapa cara yang bisa dilakukan untuk mengatasi resistensi diuretik yaitu : tetapkan dosis tunggal yang efektif, tingkatkan frekuensi *loop diuretics*, ganti jenis *loop diuretics*, berikan diuretik intravena, dan penghambatan nefron sekuensial (3, 6, 9-11).

Terdapat beberapa pilihan terapi diuretik yang merupakan salah satu cara dalam penghambatan nefron sekuensial:

1. Thiazide
Rasionalisasi penggunaan thiazide pada gagal jantung akut berdasarkan temuan peningkatan aviditas sodium di nefron distal pada kasus penggunaan loop diuretics jangka panjang. Pada data percobaan binatang menunjukkan terjadi hipertrofi pada nefron distal pada penggunaan loop diuretics kronis yang menjelaskan terjadinya resistensi diuretik. Data terbaru mendukung efektivitas thiazide pada pasien dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (12)
2. Dopamine dosis renal : Dopamine dosis rendah (<3 mcg/kgBB/menit) secara selektif bekerja pada reseptor dopaminergik perifer dan menghasilkan vasodilatasi pada renal, arteri coroner, splanik, dan sirkulasi serebral(7).
3. Tolvaptan : Vasopressin2-reseptor antagonis menyebabkan diuresis dengan menghambat efek vasopressin pada reseptor vasopressin 2 yang berlokasi di duktus kolektus sehingga menghambat reabsorpsi air bebas. Pada studi EVEREST, tolvaptan pada dosis 30 mg tidak memiliki efek terhadap total mortalitas, namun secara signifikan mengurangi berat badan, sesak napas, dan edema(8, 13).
4. Acetazolamide : Acetazolamide adalah karbonik anhidrase yang menghambat reabsorpsi natrium di tubulus proksimal. Sebuah studi observasional pada pasien gagal jantung dekompensasi akut yang mengalami kondisi kelebihan volume cairan menunjukkan bahwa pemberian acetazolamide 500 mg intravena sebagai tambahan loop diuretics yang sudah dalam dosis optimal dapat memperbaiki respon diuretik (sampai dengan ekskresi natrium 100 mmol per 40 mg dosis ekuivalen Furosemide)(14).
5. Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) : MRA merupakan obat dengan rekomendasi kelas 1 untuk tatalaksana gagal jantung kronis dengan cara menangkal hormon aldosterone yang disebabkan overaktivasi neurohormonal.6 Pada studi ATHENA-HF (Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis in Heart Failure), terapi spironolactone 100 mg per hari tidak superior dibandingkan dengan dosis 25 mg dalam menurunkan NT-proBNP atau meningkatkan urine output setelah 96 jam(6, 15)

Kesimpulan

Kongesti intravaskular dan interstitial harus selalu dinilai dalam tatalaksana pasien gagal jantung dengan hipervolumia. Semakin cepat dekongesti dan semakin banyak *negative fluid loss* dalam 24 jam maka resiko perburukan fungsi ginjal semakin rendah(16). Pilihan kombinasi diuretik sangat beragam dan dapat disesuaikan dengan kondisi klinis pasien berdasarkan patofisiologi kongesti yang dominan. Evaluasi derajat kongesti sebelum pasien rawat jalan dapat dilakukan dengan melakukan kombinasi klinis, biomarker, dan pencitraan untuk mencapai target *complete decongestion* yang masih merupakan tantangan besar.

Referensi

1. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. 2020;17(10):641-55.
2. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. 2010;12(5):423-33.
3. Jardim SI, Dos Santos LR, Araújo I, Marques F, Branco P, Gaspar A, et al. A 2018 overview of diuretic resistance in heart failure. 2018;37(11):935-45.
4. Colombo PC, Doran AC, Onat D, Wong KY, Ahmad M, Sabbah HN, et al. Venous congestion, endothelial and neurohormonal activation in acute decompensated heart failure: cause or effect? 2015;12(3):215-22.
5. Hartupee J, Mann DLJNRC. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. 2017;14(1):30-8.

-
6. Bambang B, Siswanto NH, Yogi Puji Rachmawan, Irnizarifka, Vebiona Kartini Prima Putri, Triwedya Indra Dewi. konsensus tatalaksana cairan pada gagal jantung. In: kelompok kerja gagal jantung dan kardiometabolik pdki, editor. Jakarta2020.
 7. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. 2019;21(2):137-55.
 8. Vazir A, Cowie MRJlhj. Decongestion: Diuretics and other therapies for hospitalized heart failure. 2016;68:S61-S8.
 9. Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AAJNrC. Diuretic response in acute heart failure—pathophysiology, evaluation, and therapy. 2015;12(3):184-92.
 10. Iqbal J, Javaid MMJBjoHM. Diuretic resistance and its management. 2014;75(Sup7):C103-C7.
 11. Asare KJAJoH-SP. Management of loop diuretic resistance in the intensive care unit. 2009;66(18):1635-40.
 12. Agarwal R, Sinha ADJotASoh. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. 2012;6(5):299-308.
 13. Cavalcante JL, Khan S, Gheorghiade MJEruct. EVEREST study: efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan. 2008;6(10):1331-8.
 14. H. Verbrugge F, Dupont M, B. Bertrand P, Nijst P, Penders J, Dens J, et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. 2015;70(3):265-73.
 15. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial. 2017;2(9):950-8.
 16. Aronson D, Abassi Z, Allon E, Burger AJJEjohf. Fluid loss, venous congestion, and worsening renal function in acute decompensated heart failure. 2013;15(6):637-43.

Sindroma Kardiorenal: Perspektif dari Kardiologis

Vebiona Kartini Prima Putri, MD, FIHA, FHFA
Klinik Gagal Jantung RS Awal Bros Pekanbaru. vebiona@gmail.com

Abstrak

Sindroma kardiorenal meliputi spektrum penyakit yang melibatkan jantung dan ginjal saat disfungsi akut atau kronis dari salah satu organ mengakibatkan disfungsi organ lainnya. Hal tersebut menggambarkan interaksi jantung dan ginjal melalui beberapa jalur. Hal ini termasuk hubungan timbal balik hemodinamik antara gagal jantung dan respon ginjal, termasuk diantaranya perubahan neurohormonal dan inflamasi. Sindroma ini sering terjadi dan secara independen berkaitan dengan luaran yang lebih buruk. Memahami interaksi antara jantung dan ginjal membantu untuk membuat strategi tatalaksana yang lebih baik. Tujuan dari manuskrip ini adalah untuk memaparkan mengenai diagnosis, patofisiologi sindroma kardiorenal serta strategi terapeutik yang sesuai dengan tipenya.

Kata kunci: sindroma kardiorenal, sistem renin-angiotensin-aldosteron, gangguan ginjal, gagal jantung.

Pendahuluan

Hubungan yang erat dan saling bergantung antara ginjal dan jantung sudah dipaparkan sejak akhir abad 19, pada beberapa tulisan menunjukkan bahwa perubahan struktur jantung yang signifikan tampak pada pasien dengan gangguan ginjal lanjut. Sejak saat ini banyak penelitian mengenai sindroma kardiorenal mulai dari hubungan hemodinamik, patofisiologi, opsi terapeutik, dan luaran klinis.¹

Sindroma kardiorenal meliputi spektrum penyakit yang melibatkan jantung dan ginjal saat disfungsi akut atau kronis dari salah satu organ mengakibatkan disfungsi organ lainnya. Hal tersebut menggambarkan interaksi jantung dan ginjal melalui beberapa jalur. Hal ini termasuk hubungan timbal balik hemodinamik antara gagal jantung dan respon ginjal, termasuk diantaranya perubahan neurohormonal dan inflamasi.²

Tujuan dari manuskrip ini adalah untuk memaparkan mengenai diagnosis, patofisiologi sindroma kardiorenal serta strategi terapeutik yang sesuai dengan tipenya.

Isi

Pada tahun 2004 *Working Group of the National Heart, Lung and Blood Institute* mendefinisikan sindroma kardiorenal sebagai interaksi antara ginjal dan kompartemen sirkulatori yang menyebabkan peningkatan volum yang bersirkulasi, sehingga mengeksaserbasi gejala dari gagal jantung dan progresifitas penyakitnya.¹ Pada tahun 2008 *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) mengeluarkan konsensus yang membagi sindroma kardiorenal menjadi 2 fenotip: kardio-renal dan reno-kardiak,³ yang kemudian menjadi dasar pembagian grup sindroma kardiorenal yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi Sindroma Kardiorenal berdasarkan Konsensus ADQI (disadur dari¹)

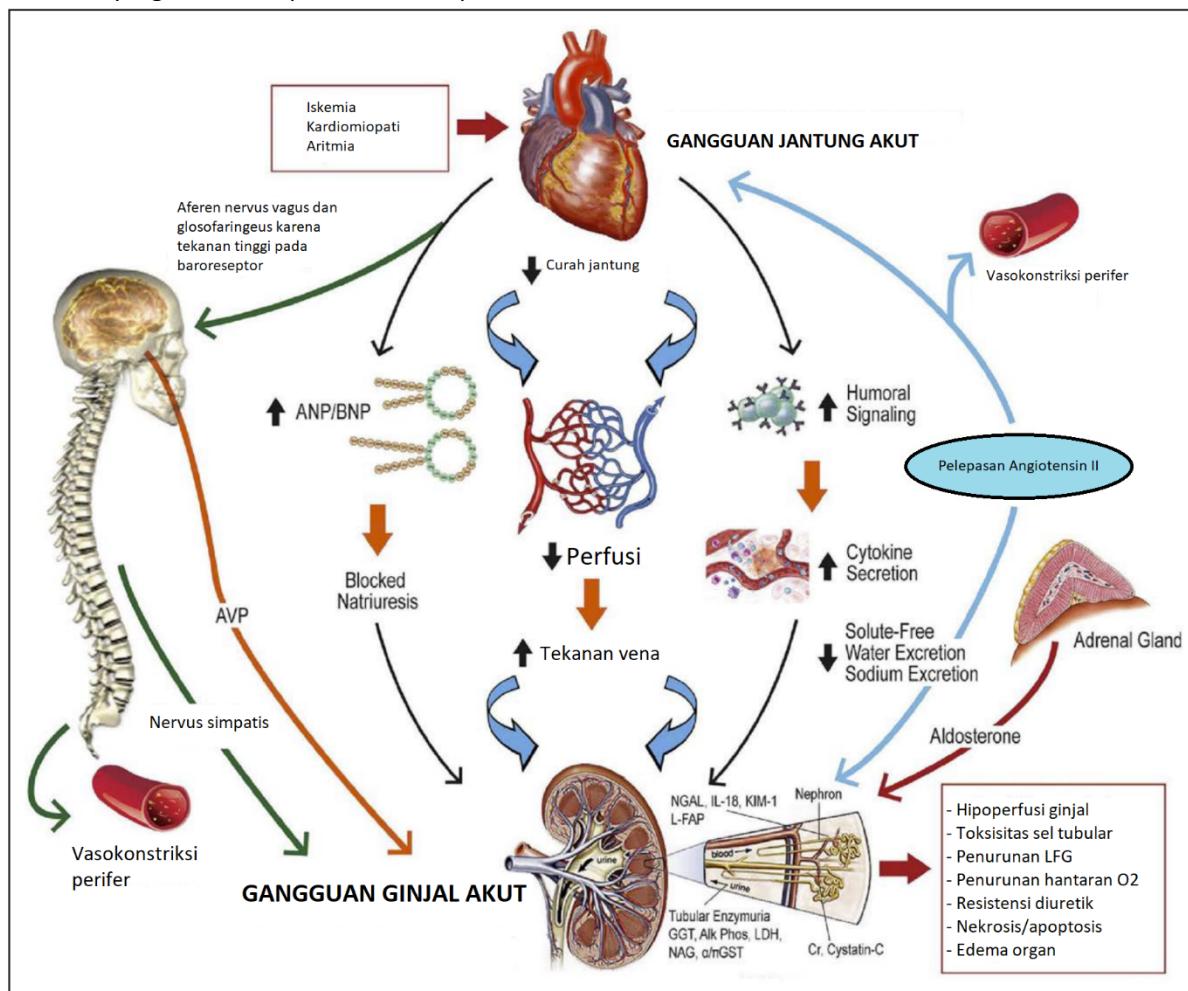
Fenotipe	Nomenklatur	Deskripsi	Contoh Klinis
Sindroma kardiorenal tipe 1	Sindroma Kardiorenal Akut	Gagal jantung yang menyebabkan gangguan ginjal akut	Sindroma koroner akut yang menyebabkan syok kardiogenik dan gangguan ginjal akut; gagal jantung akut yang menyebabkan gangguan ginjal akut
Sindroma kardiorenal tipe 2	Sindroma kardiorenal kronik	Gagal jantung kronis yang menyebabkan penyakit ginjal kronis	Gagal jantung kronis
Sindroma kardiorenal tipe 3	Sindroma renokardiak akut	Gangguan ginjal akut menyebabkan gagal jantung akut	Gagal jantung karena gangguan ginjal akut yang menyebabkan cairan berlebih; cedera inflamasi, dan gangguan metabolismik karena uremia
Sindroma	Sindroma renokardiak	Penyakit ginjal kronis menyebabkan gagal	Hipertrofi ventrikel kiri dan gagal jantung

kardiorenal tipe 4	kronis	jantung kronis	karena gangguan ginjal kronis
Sindroma kardiorenal tipe 5	Sindroma kardiorenal sekunder	Proses sistemik yang menyebabkan gagal jantung dan gagal ginjal	Amiloidosis, sepsis, sirosis

Patofisiologi Sindroma Kardiorenal

Penjelasan konvensional terjadinya sindroma kardiorenal pada keadaan *cardiocentric primum movens* berfokus pada ketidakmampuan jantung dalam menghasilkan aliran ke depan (*forward flow*), sehingga menyebabkan hipoperfusi pre-renal. Aliran yang aferen renal yang inadekuat mengaktifasi aksis sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), sistem saraf simpatik, dan sekresi arginine vasioressin, menyebabkan retensi cairan, meningkatkan *preload*, dan memperburuk gagal jantung.⁴ Namun teori ‘aliran rendah’ tersebut hanya menjelaskan sebagian patofisiologi sindroma kardiorenal. Registri ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) memaparkan bahwa peningkatan creatinine serum sama antara pasien gagal jantung fungsi sistolik rendah dan normal.⁵

Ginjal bukan merupakan organ utama yang diprioritaskan untuk menerima darah teroksigenasi, namun kenyataannya ginjal menerima proporsi yang terbesar dari curah jantung (25%) karena ginjal merupakan sirkuit dengan resistensi rendah. Perbedaan antara tekanan dorong arteri dan tekanan buangan vena harus cukup besar untuk mempertahankan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerular. Pada konsep ini peningkatan tekanan vena sentral yang menyebabkan hipertensi vena, peningkatan resistensi ginjal, dan mengganggu aliran darah intrarenal yang dibuktikan pada model eksperimental.¹



Gambar 1. Patofisiologi jalur neurohumoral dan inflamasi pada sindroma kardiorenal (disadur dari¹)

Telah sejak lama diketahui bahwa penurunan aliran darah ke ginjal yang sangat besar pada pasien dengan gagal

jantung dekompensasi akut tidak terlalu mempengaruhi laju filtrasi glomerulus (LFG). Hal ini dijelaskan seiring peningkatan fraksi filtrasi karena peningkatan tekanan intraglomerular yang disebakan oleh konstriksi arteriol eferen karena peningkatan renin. Namun gagal jantung dekompensasi berat dengan peningkatan tekanan vena yang sangat tinggi disertai penurunan aliran darah ke ginjal menyebabkan hilangkan kompensasi peningkatan fraksi filtrasi sehingga menurunkan LFG. Pada kasus ini, penurunan tekanan intraglomerular dan penurunan LFG dikarenakan vasokonstriksi preglomerular yang disebabkan oleh kadar SRAA yang sangat tinggi dan juga aktivasi sistem saraf simpatik. Sebagai tambahan peningkatan aksis neurohormonal menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium dan air pada tubulus proksimal yang bertujuan untuk mempertahankan volum plasma efektif, namun sebenarnya menyebabkan oliguria dan perburukan kongesti.⁶

Mekanisme regulasi hemodinamik ginjal ini juga merupakan alasan dibalik peningkatan creatinine serum karena penurunan tekanan hidraulik glomerular karena pemberian inhibitor SRAA.

Pada akhirnya karena vaskulator dan parenkim renal yang memiliki resistensi rendah, dan tekanan oksigen yang sangat renda pada medulla terluar menjelaskan sensitivitas ginjal yang unik terhadap cidera yang disebabkan hipotensi. Oleh karena itu, ketidakstabilan hemodinamik dan hipotensi harus dipertimbangkan dalam evaluasi pasien dengan sindroma kardiorenal.

Diagnosis Sindroma Kardiorenal

Gagal jantung merupakan sindroma kompleks secara mekanikal dan neurohormonal yang menyebabkan darah stasis pada paru dan perifer, sehingga terjadi gambaran kardinal berupa intoleransi aktivitas dan edema. Diagnosis gagal jantung membutuhkan kumpulan tanda dan gejala, seiring dengan bukti dari abnormalitas struktur atau fungsi jantung.⁷

Definisi perburukan fungsi ginjal pada gagal jantung diajukan oleh beberapa penelitian. Sebagai tambahan dari peningkatan dari creatinine serum atau LFG, definisi ini perlu mempertimbangkan perburukan status gagal jantung yang menyebabkan hospitalisasi, atau gagal jantung yang sulit membaik, atau membutuhkan inotropik, ultrafiltrasi, atau terapi pengganti ginjal.

Perburukan fungsi ginjal pada gagal jantung didefinisikan sebagai peningkatan serum Creatinin (s-Cr) maksimal dari awal masuk rawat inap sampai dengan suatu saat masa perawatan. Definisi yang terbanyak digunakan pada penelitian sebelumnya adalah peningkatan s-Cr ≥ 0.3 mg/dL. Namun, karena hubungan eksponensial antara s-Cr dan laju filtrasi glomerulus (LFG), perubahan kecil pada s-Cr akan menyebabkan penurunan LFG yang cukup besar. Oleh karena itu, definisi perburukan fungsi ginjal menjadi peningkatan s-Cr sebanyak ≥ 0.3 mg/dL selama perawatan atau peningkatan s-Cr $\geq 25\%$ dari awal perawatan.⁸

Beberapa alat diagnostik membantu dalam menegakkan diagnosis sindroma kardiorenal secara fungsional dan structural, diantaranya biomarker dan modalitas pencitraan non-invasif.

Biomarker

Biomarker pada gangguan jantung dan ginjal dapat memberikan informasi yang berharga apabila digunakan pada konteks sindroma kardiorenal untuk medeteksi dini, melihat proses penyembuhan, dan sekuele jangka panjang. Walaupun biomarker dari kerusakan miokard (troponin) dan tekanan dinding jantung (BNP/NT-proBNP) sering digunakan pada praktik klinis sehari-hari, namun biomarker pada kerusakan ginjal akut masih baru dalam algoritma diagnosis. Definisi gangguan fungsi ginjal saat ini berkaitan dengan perubahan creatinine serum dan produksi urine. Biomarker filtrasi dan integrasi glomerulus yang dapat digunakan adalah CysC dan albuminuria. Pada subset gagal jantung kronis, kuartil tertinggi dari CysC serum (> 1.55 mg/L) berjaitan dengan dua kali risiko kematian kardiovaskular. Pada pasien dengan gagal jantung akut, CysC serum merupakan indikator kuat untuk rehospitalisasi dan mortalitas jangka pendek. Albuminuria merupakan prognostik kuat pada angka kematian secara keseluruhan, angka kematian karena kardiovaskular, dan readmisi pada pasien gagal jantung.⁸

Modalitas Pencitraan Non-invasif

Sekitar hampir 40% pasien yang dirawat karena gagal jantung akut mengalami sindroma kardiorenal tipe 1. Penurunan perfusi ginjal karena peningkatan tekanan vena sentral memiliki peran penting, seiring dengan penurunan curah jantung pada patogenesis gangguan ginjal akut pada sindroma kardiorenal.⁹

Modalitas pencitraan non-invasif memiliki peranan penting dalam menegakkan kongesti vena dan gangguan *forward flow* pada sindroma kardiorenal. Ekokardiografi membantu dalam diagnosis keadaan kongesti dengan parameter hemodinamik termasuk tekanan vena sentral, tekanan sistolik arteri pulmonal, tekanan atrium kiri/left atrial wedge pressure (PCWP), dan curah jantung. Selain tekanan vena sentral, parameter ekokardiografi lain yang berguna adalah septal dan lateral wall longitudinal motion (E') yang berkaitan dengan mitral inflow velocity (E). Rasio E/E' secara langsung berkaitan dengan PCWP, jika E/E' > 15 berkaitan dengan PCWP > 18 mmHg.¹

Pemeriksaan ultrasonografi (USG) ginjal dan pola aliran vena intrarenal merupakan modalitas yang dapat mengidentifikasi kongesti vena ginjal dan memiliki nilai klinis yang signifikan pada sindroma kardiorenal. Pemeriksaan USG ginjal juga memberikan informasi mengenai kronisitas penyakit dengan ukuran ginjal, ekogenisitas, ketebalan korteks, dan rasio abnormal kortikomedula.¹

Tatalaksana Sindroma Kardiorenal dari Perspektif Kardiologis

Terapi Dekongesti

Retensi cairan dan kongesti adalah ciri khas gagal jantung akut dan diuretik adalah tatalaksana utama untuk pasien dengan atau tanpa sindroma kardiorenal. Diuretik biasa diresepkan (hingga 90% pasien gagal jantung akut), namun tidak seperti farmakoterapi gagal jantung lain yang didukung oleh data dari uji klinis yang besar, penggunaan diuretik berbasis bukti klinis pada gagal jantung belum jelas. Diuretik memberikan efek pereda kongesti pada gagal jantung namun tidak ada efek jangka pendek maupun panjang terhadap mortalitas dan rehospitalisasi.

Pedoman tatalaksana gagal jantung yang terbit memberikan rekomendasi kelas I pada penggunaan diuretik berdasarkan pendapat ahli saja. Terapi diuretik juga merupakan standar dalam setiap uji klinis pada gagal jantung.¹⁰

Diuretik loop merupakan standar terapi dekongesti gagal jantung. Diuretik loop memiliki berbagai efek terhadap aktivasi neurohormonal dan hemodinamik sistemik yang kemudian dapat menyebabkan gangguan pada ginjal.¹⁰ Perburukan fungsi ginjal pada pada gagal jantung akut (sindroma kardiorenal tipe 1) berkaitan dengan angka kematian dan rehospitalisasi yang tinggi, dan beberapa studi menunjukkan manfaat klinis dari beberapa protokol dosis diuretik loop pada gagal jantung akut dan efeknya terhadap gagal jantung.

Studi DOSE-AHF (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure*) membandingkan antara furosemide bolus dan infus kontinyu serta dosis tinggi (2.5 kali dosis furosemide oral) dibandingkan dengan dosis rendah (sama dengan dosis oral sebelumnya). Tidak terdapat perbedaan perubahan gejala antara pasien yang diberikan furosemide bolus dibandingkan dengan infus kontinyu, dan juga tidak terdapat perbedaan kejadian sindroma kardiorenal tipe 1. Namun terdapat trend perbaikan gejala pada pasien dengan dosis tinggi dibandingkan dengan dosis rendah walaupun tidak signifikan secara statistik.¹¹

Pada studi tambahan dari ROSE-AHF (*Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure*)¹², peneliti mengukur biomarker gangguan ginjal pada pasien yang mendapatkan Furosemide dosis tinggi. Pada analisis ini, kerusakan tubular ginjal yang dideteksi dengan biomarker tidak berkaitan dengan perburukan fungsi ginjal karena diuresis yang agresif pada pasien gagal jantung akut. Studi ini memperkirakan bahwa diuretik loop tidak menyebabkan peningkatan biomarker yang berkaitan dengan kerusakan ginjal, penurunan LFG kemungkinan karena beratnya derajat penyakit jantung.¹²

Tatalaksana dekongesti gagal jantung pada pasien dengan disfungsi ginjal masih merupakan masalah sulit, karena populasi ini secara relatif refrakter dengan diuretik loop. Karena prevalensi disfungsi ginjal pada pasien gagal jantung akut cukup tinggi, kemungkinan dibutuhkan strategi tatalaksana dekongesti baru. Pada tahun 2007, studi EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*) mengevaluasi efikasi Tolvaptan untuk tatalaksana gagal jantung walau tidak spesifik untuk pasien dengan gangguan ginjal.¹³

Tolvaptan merupakan antagonis reseptor vasopressin-2 oral yang bekerja pada distal nefron, menghambat interaksi antara antidiuretik hormon arginin vasopressin dan reseptor V2. Hal tersebut mencegah aktivasi sistem aquaporin, mengganggu kemampuan ginjal untuk reabsorpsi air, sehingga meningkatkan ekskresi air bebas. Tolvaptan aman dan efektif untuk mengoreksi hiponatremia euvolumik ata hipervolemik, termasuk yang terjadi pada pasien gagal jantung. Pada tahun 2016, studi AQUAMARINE (*Answering the Question of Tolvaptan's Efficacy for Patients with Acute Decompensated Heart Failure and Renal Failure*) mengevaluasi efek Tolvaptan terhadap dekongesti, tanda dan gejala klinis, fungsi ginjal, apabila ditambahkan terhadap terapi konvensional pada pasien dengan gagal jantung akut dengan penurunan fungsi ginjal yang didefinisikan sebagai LFG < 60 mL/min/1.73m². Pada pasien gagal jantung akut dengan gangguan fungsi ginjal, untuk 48 jam dengan Tolvaptan sebagai tambahan terapi konvensional memberikan efek pengurangan cairan yang lebih besar dan secara signifikan menyebabkan perbaikan sesak tanpa terjadi perburukan fungsi ginjal. Studi ini menunjukkan potensi penggunaan antagonis V2 sebagai terapi tambahan diuretik loop merupakan strategi alternatif pada pasien gagal jantung dengan risiko tinggi.¹⁴

Pada studi terbaru yang dipublikasi pada awal tahun 2021, menunjukkan bahwa insiden perburukan fungsi ginjal lebih rendah pada pasien dengan gagal jantung akut onset baru yang diberikan Tolvaptan sebagai terapi tambahan, terutama pada pasien dengan fungsi ejeksi fraksi ventrikel tinggi yang rendah dan gangguan ginjal saat masuk perawatan.¹⁵

Optimasi Tatalaksana Pasien dengan Sindroma Kardiorenal: Dapatkah Kita Menyelamatkan Jantung dan Ginjal Secara Bersamaan?

Gangguan ginjal pada pasien sindroma kardiorenal menyebabkan skenario yang menantang dalam tatalaksana, karena kebanyakan farmakodinamik dan farmakokinetik obat akan berubah jika terjadi perubahan fungsi ginjal. Hal yang harus dipahami baik oleh kardiologis ataupun nefrologis untuk menghindari penggunaan obat diluar regimen untuk tatalaksana sindroma kardiorenal yang bersifat nefrotoksik (seperti kontras, antibiotik golongan aminoglikosida, AINS, dll).

Penghambat SRAA sangat berguna dari banyak aspek sindroma kardiorenal, mulai dari hipertensi, gagal jantung, dan gangguan ginjal kronis dengan albuminuria atau proteinuria. Penggunaan penghambat SRAA sangat direkomendasikan baik oleh pedoman kardiologi maupun nefrologi. Klinisi sering kali enggan untuk optimalisasi penghambat SRAA pada pasien sindroma kardiorenal karena pertimbangan keamanan, walaupun risiko dari persepsi para klinisi ini jauh melebihi dari risiko yang sebenarnya. Pada pasien dengan gagal jantung fungsi ejeksi rendah, beberapa studi observasional menunjukkan penghambat SRAA penggunaannya dibawah target dan suboptimal, dan tidak dipantau secara adekuat. Kondisi seperti ini berkaitan dengan luaran yang buruk. Ketakutan hiperkalemia atau perburukan fungsi ginjal merupakan alasan utama penggunaan penghambat SRAA yang suboptimal. Pedoman merekomendasikan untuk pemantauan ketat kalium serum dan fungsi ginjal selama titrasi penghambat SRAA.¹⁶ Pemantauan harus dilanjutkan sampai dengan pasien stabil dan dalam interval regular setelahnya. Walaupun hiperkalemia dan perburukan fungsi ginjal dilaporkan pada beberapa studi yang menggunakan antagonis mineralokortikoid, namun angka total mortalitas menurun dan tidak ada kematian yang berkaitan dengan antagonis mineralokortikoid. Keengganan klinis dan pasien untuk menggunakan penghambat SRAA merupakan masalah yang harus diatasi, dan strategi edukasi dibutuhkan untuk melawan mispersepsi karena penggunaan obat penyelamat nyawa yang sangat rendah.

Kesimpulan

Peningkatan mortalitas dan morbiditas dapat terjadi pada pasien dengan sindroma kardiorenal, mengingat hal tersebut, kemampuan untuk mengenali patofisiologi, cara mendiagnosis dan tatalaksana menjadi penting bagi klinisi yang bergerak di bidang bersangkutan. Pendekatan secara multidisipliner diperlukan untuk menurunkan angka mortalitas dan morbiditas pasien dengan gangguan jantung dan ginjal.

Referensi

1. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W, Ronco C, Tang WHW, McCullough PA, American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e840-e878.
2. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R and Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Res*. 2020;11:76-88.
3. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P and Acute Dialysis Quality Initiative consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31:703-11.
4. Schrier RW and Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577-85.
5. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev*. 2004;9:195-201.
6. Ljungman S, Laragh JH and Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs*. 1990;39 Suppl 4:10-21; discussion 22-4.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parisi JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH and van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:1167.
8. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R, Fontanella B, Lombardi C, Milani P, Verzura G, Cotter G, Dittrich H, Massie BM and Dei Cas L. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:188-95.
9. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, Rich MW, Stevenson LW, Young JB and Krumholz HM. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:61-7.

-
10. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E and Heart Failure Clinical Research Network I. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail.* 2009;2:56-62.
 11. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM and Network NHFCR. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805.
 12. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, Bart BA, Bull DA, Stehlík J, LeWinter MM, Konstam MA, Huggins GS, Rouleau JL, O'Meara E, Tang WH, Starling RC, Butler J, Deswal A, Felker GM, O'Connor CM, Bonita RE, Margulies KB, Cappola TP, Ofili EO, Mann DL, Davila-Roman VG, McNulty SE, Borlaug BA, Velazquez EJ, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM and Network NHFCR. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA.* 2013;310:2533-43.
 13. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C and Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan I. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297:1319-31.
 14. Matsue Y, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, Fujii H, Kitai T, Nishioka T, Sugi K, Onishi Y, Noda M, Kagiya N, Satoh Y, Yoshida K and Goldsmith SR. Clinical Effectiveness of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *J Card Fail.* 2016;22:423-32.
 15. Kin H, Matsumura K, Yamamoto Y, Fujii K, Otagaki M, Takahashi H, Park H, Yoshioka K, Yokoi M, Sugiura T and Shiojima I. Renoprotective effect of tolvaptan in patients with new-onset acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:1764-1770.
 16. Zannad F and Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation.* 2018;138:929-944.

The Advantage of Vasopressin V2-Receptor Antagonist in Heart Failure Outpatient Setting

Habibie Arifianto, MD, FIHA

Sebelas Maret Heart Failure Clinic-Universitas Sebelas Maret Hospital Sukoharjo

Division of Cardiovascular Imaging, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Universitas Sebelas Maret Solo

Habibie.arifianto@staff.uns.ac.id

Abstrak

Gagal jantung merupakan pandemi global dengan jumlah penderita yang semakin meningkat setiap tahunnya. Pasien gagal jantung akan melalui fase rehospitalisasi berulang yang dapat mengakibatkan kematian baik pada saat perawatan maupun paska pemulangan. Selain itu dengan adanya fase *vulnerable* dapat mengakibatkan semakin berisikonya pasien gagal jantung untuk mengalami perburukan hingga kematian paska hospitalisasi.

Guidelines gagal jantung yang digunakan bagi penanganan pasien dengan gagal jantung memperbolehkan pemberian obat-obatan diuretik, terutama *loop diuretic* sebagai preparat utama dalam pengangan kongestif pada pasien gagal jantung paska hospitalisasi. Namun, beberapa kondisi yang diakibatkan oleh efek sampai *loop diuretic* dapat meningkatkan risiko rehospitalisasi dan kematian akibat perburukan gagal jantung pada kondisi rawat jalan, beberapa diantaranya adalah dosis diuretik yang tinggi, hiponatremia hingga perburukan fungsi ginjal selama perawatan gagal jantung.

Tolvaptan merupakan obat diuretik dari golongan vasopressin antagonis. Tolvaptan bekerja pada ductus colectivus yang berfungsi untuk mencegah reabsorpsi air kembali kedalam sirkulasi. Obat ini bersifat sebagai aquaretik, yang hanya mengcegah reabsorpsi air, tanpa harus menyebabkan terbuangnya elektrolit terutama natrium yang berlebihan kedalam urin. Tolvaptan mampu menjaga keseimbangan natrium serum, mengurangi perburukan fungsi ginjal walaupun digunakan dalam jangka waktu yang lama. Penggunaan tolvaptan juga terbukti efektif dan aman pada *setting* pasien rawat jalan dari berbagai studi klinis.

Kata kunci: diuretik, tolvaptan, gagal jantung, rawat jalan

Gagal jantung merupakan terminal akhir dari hampir seluruh penyakit kardiovaskular dan metabolismik. Angka kejadian gagal jantung pun diprediksi akan semakin meningkat seiring berkembangnya peradaban manusia. Pasien dengan gagal jantung secara alamiah akan berada pada fase rehospitalisasi berulang akibat gagal jantung hingga berujung kepada kematian. Menurut EVEREST *trial*, kematian pada pasien dengan gagal jantung akut baik pada saat perawatan dirumah sakit maupun saat pasca pemulangan sebagian besar (sekitar 48%) behubungan akibat perburukan gagal jantung, dan henti jantung mendadak serta penyebab kardiovaskular ataupun non-kardiovaskular. Dan pasien yang meninggal akibat perburukan gagal jantung biasanya memiliki profil kelas fungsional NYHA, kreatinin dan ureum serum, hormon arginin vasopressin serum, kadar B-type natriuretic peptide (BNP) yang tinggi serta pasien-pasien dengan komorbiditas diabetes mellitus. Selain itu, pasien dengan kadar natrium serum dan tekanan darah sistolik yang rendah juga berisiko untuk mengalami kematian akibat perburukan gagal jantung (Imamura et al., 2019).

Walaupun perkembangan manajemen gagal jantung telah sangat maju dalam mengontrol gejala kongesti dan memperbaiki klinis pasien gagal jantung akut, luaran pasien paska pulang dari rumah sakit tetap persisten buruk. Dalam 30 hari paska perawatan pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah, 25% akan mengalami readmisi yang diakibatkan karena perburukan gejala gagal jantung, dengan tingkat mortalitas mencapai 10%. Periode paska hospitalisasi awal tersebut biasanya memiliki risiko tinggi kejadian luaran klinis yang buruk dan hal ini biasa disebut fase rawan (*vulnerable phase*) pada manajemen gagal jantung (Greene et al., 2015). Dan berdasarkan konsep tersebut, pasien paska hospitalisasi dengan gagal jantung akan memerlukan perhatian yang lebih baik dalam hal monitoring dan kontrol di poliklinik.

Secara definisi sederhana, fase rentan pada manajemen gagal jantung adalah periode segera setelah pasien melakukan perawatan rumah sakit akibat gagal jantung (Greene et al., 2015). Durasi pasti mengenai fase rentan ini memang belum pasti, namun beberapa data menyimpulkan fase ini berlangsung 2-3 bulan paska perawatan. Hal ini terjadi baik pada pasien dengan fraksi ejeksi rendah, maupun juga sering didapatkan pada pasien dengan fraksi ejeksi yang masih baik.

Rehospitalisasi pada pasien gagal jantung biasanya terjadi sebagai akibat peningkatan tekanan pengisian ventrikel secara gradual yang terjadi lebih dari 2 minggu sebelum timbulnya gejala klinis yang mengharuskan pasien rehospitalisasi, dan hal ini independen terhadap fraksi ejeksi ventrikel kiri (Zile et al., 2008). Data dari penelitian monitoring hemodinamik yang diimplantasi, risiko dekompensasi pada pasien gagal jantung akan meningkat pada pasien dengan nilai tengah tekanan diastolik arteri pulmonal yang naik hingga >18 mmHg dalam 24 jam (Stevenson et al., 2010).

Chun dan kawan-kawan (Chun et al., 2012), telah menjelaskan mengenai 3 fase risiko seumur hidup readmisi pasien gagal jantung dari suatu penelitian kohort terhadap 8543 pasien gagal jantung baru yang mengalami hospitalisasi di rumah sakit. dalam penelitian ini, 30% pasien akan mengalami readmisi akibat penyakit yang berhubungan dengan kardiovaskular dalam 2 bulan awal, dan 50% nya akan mengalami readmisi 2 bulan sebelum meninggal dunia, dengan 15-20% pasien akan mengalami risiko rehospitalisasi yang lebih rendah pada fase pendataran.

Peningkatan dosis diuretik pada beberapa penelitian, merupakan salah satu faktor risiko peningkatan mortalitas pada pasien gagal jantung dalam perawatan, hal ini terbukti pada penelitian yang dilakukan oleh Kishore dan kawan-kawan, bahwa dosis harian diuretik furosemide \geq 80mg per hari memiliki risiko kematian paling tinggi dibandingkan dengan pasien gagal jantung dengan dosis furosemide \leq 80 mg per 24 jam. Hal ini juga senada pada banyak penelitian yang sama, yang meneliti dosis diuretik yang dihubungkan dengan prognosis pasien dengan gagal jantung. Kondisi gagal jantung yang sudah berat kadang memerlukan dosis diuretik yang lebih tinggi, namun penggunaan diuretik jangka lama juga memiliki efek samping yang merugikan seperti hyponatremia, hingga peningkatan aktivitas renin-angiotensin-aldosteron.

Selain dosis furosemide yang tinggi, kondisi hiponatremia dan perburukan fungsi ginjal yang sering ditemukan pada pasien gagal jantung juga merupakan prediktor independent kematian jangka panjang pada pasien-pasien gagal jantung yang menjalani rawat jalan. Hiponatremia baik pada setting perawatan di rumah sakit maupun rawat jalan, sama-sama memiliki prognosis yang buruk pada pasien dengan gagal jantung. Hal ini terjadi pada seluruh jenis populasi pasien dengan gagal jantung, baik pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (HFrEF) maupun pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga (HFpEF) (Bettari et al., 2012). Perburukan fungsi ginjal selama perawatan jangka panjang pasien gagal jantung dalam beberapa penelitian klinis, juga merupakan prediktor mortalitas pasien dengan gagal jantung. Komplikasi hiponatremia dan perburukan fungsi ginjal ini sering didapatkan pada pasien dengan penggunaan furosemide dosis tinggi dan jangka panjang, terutama pada kondisi rawat jalan dimana dokter memiliki keterbatasan untuk memeriksa elektrolit serum dan fungsi ginjal secara berkala (Testani and Brisco-Bacik, 2017).

Hormon arginin vasopressin (AVP) atau hormon antidiuretik (ADH) memainkan peran utama dalam kontrol homeostasis cairan didalam tubuh. AVP memainkan peran utama dalam regulasi homeostasis air dan natrium dengan cara menimbulkan aksi antidiuretik didalam ginjal, yang dimediasi oleh reseptor V2. Sekresi AVP distimulasi oleh peningkatan osmolalitas plasma, penurunan tekanan darah atau stress seperti pada pasien dengan gagal jantung. Vasopressin merupakan hormone peptidik yang disekresi oleh hipotalamus dan disimpan pada neurohypofisis bagian posterior (Bankir et al., 2017).

Pada kondisi gagal jantung dimana terdapat ketidak seimbangan neurohormonal, memodulasi hal tersebut merupakan kunci dari terapi pasien gagal jantung dengan HFrEF. Kadar plasma AVP akan meningkat pada pasien-pasien gagal jantung dan berkontribusi pada progresifitas penyakit dengan cara meningkatkan ekspresi reseptor V1a dan V2 pada ginjal. Penghambatan pada reseptor V2 pada tubulus kolektivus ginjal akan dapat mengakibatkan diuresis air (aquaresis), sehingga dapat mengurangi kongesti tanpa memperburuk fungsi ginjal (Goldsmith, 2019).

Tolvaptan, salah satu obat diuretik golongan vasopressin antagonis, sejak 2003 telah banyak dilaporkan efektif diberikan pada pasien dengan gagal jantung kronis. Suatu studi besar mengenai tolvaptan, EVEREST trial, menyatakan bahwa tolvaptan mampu meningkatkan diuresis dan memperbaiki gejala dan tanda gagal jantung pada pasien dengan gagal jantung sistolik (Imamura and Kinugawa, 2019). Pemberian tolvaptan selama 7 hari

akan meningkatkan volume urin dan memperbaiki retensi cairan pada pasien yang telah mendapatkan terapi diuretik konvensional. Namun pada penggunaan jangka panjang, tolvaptan tidak mampu memperbaiki survival maupun meningkatkan mortalitas dibandingkan dengan placebo (Imamura et al., 2019).

Uemura dan kawan-kawan (Uemura et al., 2017), telah meneliti keamanan pemberian tolvaptan jangka panjang pada pasien gagal jantung yang memiliki komorbiditas gagal ginjal. Insidensi efek samping setelah pemberian tolvaptan cenderung lebih rendah pada fase kronis, dan perburukan fungsi ginjal dapat dijaga selama follow up 1.6 tahun. Sehingga pemberian tolvaptan relatif aman bila diberikan jangka panjang pada pasien gagal jantung sistolik, bahkan dengan komorbiditas penurunan fungsi ginjal.

Referensi

1. Bankir, L., Bichet, D. G. & Morgenthaler, N. G. 2017. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med*, 282, 284-297.
2. Bettari, L., Fiuzat, M., Shaw, L. K., Wojdyla, D. M., Metra, M., Felker, G. M. & O'connor, C. M. 2012. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure--an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail*, 18, 74-81.
3. Chun, S., Tu, J. V., Wijeysundera, H. C., Austin, P. C., Wang, X., Levy, D. & Lee, D. S. 2012. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *J Circulation: Heart Failure*, 5, 414-421.
4. Goldsmith, S. R. 2019. Arginine vasopressin antagonism in heart failure: Current status and possible new directions. *Journal of Cardiology*, 74, 49-52.
5. Greene, S. J., Fonarow, G. C., Vaduganathan, M., Khan, S. S., Butler, J. & Gheorghiade, M. 2015. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 12, 220-229.
6. Imamura, T. & Kinugawa, K. 2019. Update of acute and long-term tolvaptan therapy. *Journal of Cardiology*, 73, 102-107.
7. Imamura, T., Kinugawa, S., Muramatsu, T., Shiga, T., Ogimoto, A., Anzai, T., Hagiwara, N., Tsutsui, H., Komuro, I. & Kinugawa, K. 2019. Long-Term Tolvaptan Treatment in Refractory Heart Failure. *Circulation Reports*, 1, 431-437.
8. Stevenson, L. W., Zile, M., Bennett, T. D., Kueffer, F. J., Jessup, M. L., Adamson, P., Abraham, W. T., Manda, V. & Bourge, R. C. 2010. Chronic ambulatory intracardiac pressures and future heart failure events. *J Circulation: Heart Failure*, 3, 580-587.
9. Testani, J. M. & Brisco-Bacik, M. A. 2017. Worsening Renal Function and Mortality in Heart Failure. 10, e003835.
10. Uemura, Y., Shibata, R., Takemoto, K., Uchikawa, T., Koyasu, M., Ishikawa, S., Imai, R., Ozaki, Y., Watanabe, T., Teraoka, T., Watarai, M. & Murohara, T. 2017. Safety and Efficacy of Long-Term Use of Tolvaptan in Patients With Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Circulation Journal*, 81, 1736-1738.
11. Zile, M. R., Bennett, T. D., Sutton, M. S. J., Cho, Y. K., Adamson, P. B., Aaron, M. F., Aranda, J. M., Abraham, W. T., Smart, F. W., Stevenson, L. W., Kueffer, F. J. & Bourge, R. C. 2008. Transition From Chronic Compensated to Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation*, 118, 1433-1441.

