Proceeding Book

iHEF iCARD 2022

WELCOME MESSAGE
CHAIRMAN OF IHEFCARD 2022

Heart failure is one common burden to the health system which has variable rates across nations. In North America and North Asia, the prevalence is around 1-2% but in South East Asia the prevalence is around 4-7%. Heart failure prevalence in Indonesia reaches 5% and is the most common diagnosis for acute hospitalization in patients over 65 years. Over the next decade, we will see a dramatic increase in the number of patients in the community with heart failure who can benefit from therapies for complex cardiac disease. INAHF has an opportunity to integrate treatment advances into a comprehensive patient-centered heart failure management symposium and workshop. INAHF wants to enhance the role of the primary care physician, nurse, cardiologist, and another specialist as the central provider for continuity of care for these heart failure patients, especially in the local Indonesian health care system.

It is our program from the Working Group on Heart Failure and Cardiometabolic of the Indonesian Heart Association to maintain and improve the core competencies of all healthcare personnel working in this field. This coming year is the second time we organize this annual meeting, exploring the theme "**Overcoming the Challenges in Heart Failure and Cardiometabolic Disease in Indonesia**". We believe that scientific and educational conferences with the exchange of opinions of specialists from different countries and across the region in Indonesia are positively reflected in the accumulation of experience in the fight against cardiovascular diseases.

We call on our colleagues to actively participate in the work of the IHEFCARD 2022 and wish you success.

Best regards,

dr. Edrian Zulkarnain, SpJP(K), FIHA
Chairman of IHEFCARD 2022

WELCOME MESSAGE
CHAIRMAN OF INAHF WORKING GROUP

Dear Colleagues,

Heart failure is still being a disease with high mortality and morbidity in Indonesia. National registry data show that there are currently 17.2% mortality rates during hospitalization, mortality rates within one year of treatment reach up to 11.3%, and the readmission rates is 17% (Pokja PP Heart Failure, 2018). The high mortality and hospitalization is a burden for patients, doctors and the government as payers in the JKN system. On the other hand, there are still considerable variations in the management of heart failure in various hospitals in Indonesia, also many patients still not on the right drugs and the right dose.

From several studies, comprehensive and multidisciplinary management of heart failure has been known to be able to reduce mortality and rehospitalisation rates by 27-43% (McAlister, 2004). In Indonesia there are several hospitals that have implemented the concept of heart failure clinics based on comprehensive and multidisciplinary services. This is very important in the era of National Heart Insurance (JKN) to improve the quality of service to patients and implement the discussion in the latest research journals or guideline into daily practice in accordance with the provisions set by JKN.

In order to improve knowledge and skills of healthcare professionals in management of heart failure, we are delighted to announce you that we present scientific meeting IHEFCARD 2022 virtually.

We hope from this event will be a memorable and interesting meeting, not only to improve our knowledge but also for strengthening our commitment to provide the best service for our patients.

Best regards,

dr. Siti Elkana Nauli, SpJP(K), FIHA, FAsCC, FHFA
Chairman of Working Group on Heart Failure IHA

DAFTAR ISI

Welcome Message Chairman of IHEFCARD 2022……ii
Welcome Message Chairman of INAHF Working Group……iii
Daftar Isi……iv
Game Changer in HFREF Treatment : Short-term Impact and Long-term Benefit……1
Sinergitas Dual Terapi dengan Dosis Tetap sebagai Tatalaksana Hipertensi pada Pasien Gagal Jantung……5
Third Generation Beta Blocker in Heart Failure : What do the Current Guideline Say……9
Latihan Fisik pada Penderita Gagal Jantung dengan Penurunan Fungsi Ventrikel……12
Patofisiologi Kongesti pada Gagal Jantung……22
Decongestion Therapy in Heart Failure : When Diuretic is Not Enough……27
Cardiorenal Syndrome in Heart Failure : To Stop or Not to Stop Diuretic……30
Tatalaksana Terkini Gagal Jantung Fraksi Ejeksi Rendah dari Pandangan Lokal dan Internasional……40
Benefits of Early Initiation of ARNI……45
Posisi Angiotensin Receptor Inhibitor (ARNI) pada Era Jaminan Kesehatan Nasional……46
How to Intervene RAAS and Sympathetic Activity Roles Blocking in Cardiovascular Continuum……57
The Tales of Heart Rate as Target Therapy in Heart Failure……69
How to Achieve HF Treatment Goals with Tailored Therapy for Heart Failure : Treating the Patient or the Disease?……74
Step by Step in Achieving Optimal Control in Heart Failure, Focused on Heart Failure Patients with Elevated Heart Rate……80
Rekomendasi Terkini Penanganan Diabetes Mellitus dalam Rangka Pencegahan Penyakit Kardiovaskular……86
Tatalaksana Kegawatdaruratan Kardiovaskular pada Pasien dengan Diabetes Mellitus……93
Blokade Simpatis pada Gagal Jantung……101
Statin Mencegah Penyakit Kardiovaskular : Peran Statin Intensitas Tinggi……107
Peran Antihipertensi terhadap Sindrom Metabolik dan Penyakit Kardiovaskular……112
SGLT2-Inhibitor Knowing in HFREF Management is Not Enough – What's Next?……116
Fenotip Klinis sebagai Dasar Diagnosis dan Klasifikasi Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Normal……122
Beyond HF Treatment : Reverse Cardiac Remodelling……128
Echocardiography Aspect of Heart Failure : Assessment of Left Cardiac Remodelling……134
Komorbid pada Gagal Jantung : Mengatasi Masalah dan Memperbaiki Luaran Klinis……139
Penggunaan Penyekat Beta pada Pasien Gagal Jantung dengan Penyakit Penyerta……150
Vasodilator Beta Blocker in Hypertensive Heart Failure, Identifying the Rationale and Its Use……157
Kelemahan (Frailty) pada Penderita Gagal Jantung, Apa yang Dapat Kita Lakukan?……165

ISBN 978-623-6311-33-2 (PDF)

GAME CHANGER IN HFREF TREATMENT :
SHORT-TERM IMPACT AND LONG-TERM BENEFIT

Edrian
KSM Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Pusat Jantung Terpadu RSUP Moehammad Hoesin Palembang

Abstrak

Gagal jantung merupakan dengan salah satu penyakit bukan hanya mempunyai mortalitas yang tinggi tetapi juga membuat beban yang besar pada sistem kesehatan. Diabetes merupakan salah faktor resiko yang sering dihubungkan angka kematian kardiovaskular dan rehospitalisai dikarenakan gagal jantung. SGLT2 inhibitor merupakan agen antihiperglikemia yang mempunyai efek proteksi kepada jantung dan ginjal dengan melibatkan banyak faktor.

I. Pendahuluan

Gagal jantung dianggap sebagai salah satu penyakit yang tidak hanya merupakan kondisi yang mengancam jiwa tetapi juga memberikan banyak tekanan pada sumber daya sistem perawatan kesehatan. Saat ini, sekitar 26 juta orang di seluruh dunia hidup dengan gagal jantung sehingga dianggap sebagai prioritas kesehatan global. Prevalensinya bervariasi di seluruh dunia dan terutama di Asia terdapat perbedaan antara utara (Jepang dan Cina sekitar 1%) dan Asia Tenggara (Malaysia 6,7% dan Indonesia 5%). Prospek luaran untuk pasien tersebut buruk, dengan tingkat *survival* lebih buruk daripada kanker usus, payudara atau prostat.

Beberapa penelitian registrasi menemukan sebagian besar pasien gagal jantung masih mengalami gejala ringan hingga berat sepanjang hidupnya dan yang tidak bergejala (NYHA fc I) masih memiliki insiden kematian kardiovaskular dan rawat inap yang tinggi karena Gagal jantung akut. Untuk setiap episode rawat inap karena gagal jantung akut, prognosis pasien menjadi lebih buruk. Gagal jantung akut dianggap sebagai salah satu kasus kematian yang tinggi di ruang gawat darurat yang banyak membebani fasilitas pelayanan kesehatan. Dalam penelitian yang dilakukan pada tahun 2017 di 10 rumah sakit di Indonesia untuk pasien yang dirawat datang dengan kondisi yang lebih buruk (NYHA fc IV 55% & NYHA FC III 36%) dibandingkan dengan registry lain di Korea. Sebagian besar pasien datang dengan gejala dan tanda hipervolume dengan 51% memiliki eGFR kurang dari <60 ml.

II. Hubungan diabetes dan jantung

Hubungan antara diabetes tipe 2 dengan penyakit jantung koroner dan penyakit ginjal sudah cukup lama diketahui, dan golongan obat SGLT2 inhibitor yang awalnya dikembangkan sebagai obat diabetes ternyata berdasarkan banyak penelitian memberikan efek proteksi yang menguntungkan bagi organ kardiovaskular dan ginjal

Penelitian *Dapaglifozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis ini Myocardial Infarction 58* (DECLARE-TIMI 58) melibatkan 17,160 pasien dengan atau dengan resiko penyakit kardiovaskular. Penelitian ini mempunyai kelompok populasi yang paling rendah resikonya jika dibandingkan dengan penelitian kardiovaskular lain yang melihal hasil luaran. Dapaglifozin tidak menurunkan kejadian kardiovaskular yang berat, sebagai salah satu hasil primer yang dicari, tetapi tetap memberikan hasil kematian yang disebabkan penyakit kardiovaskular dan perawatan RS karena gagal jantung (HR, 0.83 ;95%CI, 0.73-0.95). Angka kematian disebabkan penyakit kardiovaskular dan kematian disebabkan penyakit lain menurun secara signifikan pada kelompok pasien dengan resiko tinggi, terutama pasien dengan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi dan pasien dengan riwayat serangan jantung.

Penelitian Dapaglifozin and Prevention of Adverse Outcome in Heart Failure (DAPA-HF) melihat 2 isu yang sangat penting : hanya terbatas bafi pasien dengan fraksi ejeksi kurang dari 40% ; dan 55% dari 4744 pasien yang masuk ke dalam penelitian tidak mempunyai diabetes. Pasien yang secara acak mendapatkan dapaglifozin mempunyai penurunan angkan kematian yang disebakan kardiovasular dan hospitalisasi untuk gagal jantung yang signifikan. Kematian disebabkan banyak penyebab dan perburukan gagal jantung saat rawat jalan juga ikut turun. Perbaikan ini serupa ditemukan pada pasien dengan atau tanpa diabetes, menunjukkan manfaat dari SGLT2 inhibitor yang independen terhadap efek menurunkan gula dari obat.

III. Mekanisme kerja

Aksi di renal

Pada pasien dengan DM type 2 , hiperabsorbsi gula dan sodium di tubulus proximal oleh SGLT2 menyebabkan vasodilatasi dari arteriolar afferen, yang menyebabkan hiperfiltrasi glomerular, menyebabkan inflamasi glomerular, fibrosis, dan akhirnya penyakit ginjal diabetik. Peneurunan reabsorbsi sodium meningkatkan konsentrasinya di makula densa, sel terspesialisasi di tubulus renal distal yang berdekatan dengan glomerulus. Umpan balik tubulo glomerular mengaktivasi reseptor adenosin, yang akan membuat konstriksi arteriola afferen glomerulus. Konstriksi ini menyebabkan penurunan hiperfiltrasi glomerular sehingga kerusakan lebih lanjut dari fungsi ginjal.

SGLT2 inhibitor menghambat reseptor ginjal SGLT2 inhibitor memblokir *natrium-hidrogen exchanger 3*, yang meningkatkan diuresis dari natrium dan glukosa. Inhibitor SGLT2 juga mengurangi kerja tubular dan kebutuhan oksigen; dengan demikian mengurangi kerusakan yang terkait dengan hipoksia sel tubulus dan meningkatkan produksi eritropoietin ginjal

Aksi Kardiak

Mekanisme dasar yang bertanggung jawab untuk efek jantung menguntungkan dari inhibitor SGLT2 tidak jelas; terdapat beberapa kemungkinan. Dalam banyak fenotip gagal jantung, pengurangan produksi ATP kardiomiosit diamati sebagai akibat dari berkurangnya oksidasi glukosa mitokondria . SGLT2 inhibitor meningkatkan kadar keton yang bersirkulasi, suatu efek

yang tampaknya meningkatkan fungsi mitokondria, meningkatkan produksi ATP, dan meningkatkan kinerja kontraktilitas ventrikel.

Konsentrasi natrium dalam kardiomiosit meningkat dalam berbagai fenotip gagal jantung, dan peningkatan ini dapat berkontribusi pada gangguan transpor kalsium, yang pada gilirannya dapat menyebabkan perubahan kontraksi dan aritmia. SGLT2 inhibitor mengurangi aktivitas *sarkolemal sodium-hydrogen exchanger 1*, jalur masuk lambat sodium , dan calcium-calmodulin-dependent protein kinase II, yangmengganggu fungsi kontraksi dan relaksasi kardiomyosit.

Inflamasi seringkali ditemukan pada gagal jantung dan pada perjalanannya dapat meneyebabkan fibrosis . SGLT2 inhibitor dapat melemahkan aktivasi nukleotida- mengikat protein seperti domain 3, yang merangsang respon inflamasi dalam percobaan model gagal jantung. Plak arteri karotis diperoleh pada aterektomi dari pasien yang diobati dengan inhibitor SGLT2 menunjukkan pengurangan peradangan

dan peningkatan kandungan kolagen. Oksidatif stres dapat merusak fungsi mitokondria dalam baik kardiomiosit maupun sel endotel dan dapat menyebabkan akumulasi natrium intraseluler. Inhibitor SGLT2 inhibitor mengurangi pembentukan radikal bebas pada kardiomiosit manusia, sehingga meningkatkan fungsi sistolik dan diastolik. Dengan menghambat jalur proinflamasi-oksidatif, inhibitor SGLT2 inhibitor meningkatkan fungsi endotel koroner dan meningkatkan vasodilatasi yang dimediasi oleh aliran. Pada banyak pasien dengan diabetes tipe 2, aorta, arteri koroner, dan ventrikel dikelilingi

oleh jaringan adiposa epikardial yang berlebihan, yang dapat melepaskan mediator proinflamasi yang mungkin mengganggu fungsi ventrikel. Inhibitor SGLT2 kurangi jaringan adiposa ini, berat badan, pinggang lingkar perut, adipositas visceral dan sentral, dan volume ekstraseluler, mengurangi kekakuan aorta dan fibrosis miokard. Tidak jelas yang mana beberapa mekanisme potensial ini adalah

paling penting dalam peningkatan kinerja jantung yang diamati dengan inhibitor SGLT2.

Practice Guidelines

Pada tahun 2022, untuk pasien dengan diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskular arteriosklerotik, Pasien dengan faktor risiko multipel, atau ginjal diabetes penyakit, American Diabetes Association merekomendasikan pengobatan dengan inhibitor SGLT2, *glucagon-like peptide 1 receptor agonist*, atau keduanya untuk mengurangi risiko kardiovaskular utama yang merugikan event. Pedoman 2021 European Society of Cardiology dan pedoman 2022 dari American Heart Association untuk pengobatan gagal jantung membuat rekomendasi serupa. FDA telah menyetujui SGLT2 inhibitor untuk mengurangi risiko kematian kardiovaskular dan rawat inap untuk gagal jantung pada orang dewasa dengan gagal jantung, terlepas dari fraksi ejeksi. Suatu tinjauan pustaka telah mengidentifikasi SGLT2 inhibitor sebagai terapi lini pertama awal pada pasien dengan didiagnosis gagal jantung dan penurunan ejeksi fraksi.

Daftar Pustaka

1. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. Prog Cardiovasc Dis 2019; 62: 298-302.
2. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. Diabetes Metab Res Rev 2005; 21: 31-8.
3. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013; 159: 262-74.
4. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71.
5. Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ. The cardiovascular safety of diabetes drugs — insights from the rosiglitazone experience. N Engl J Med 2013; 369: 1285-7.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295-306.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380: 347-57.
8. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta analysis. JAMA Cardiol 2021; 6: 148-58.
9. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019; 139: 2528-36.
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995-2008.

SINERGITAS DUAL TERAPI DENGAN DOSIS TETAP SEBAGAI TATALAKSANA HIPERTENSI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG

dr. Yogi Puji Rachmawan, SpJP, FIHA
Rumah Sakit Jantung Hasna Medika Cirebon
Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati Cirebon
Email: yogikage@gmail.com

Abstrak

Hipertensi merupakan salah satu faktor resiko dan komorbid dari gagal jantung. Penanganan hipertensi yang tepat dan optimal akan mampu menurunkan resiko terjadinya gagal jantung dan resiko kematian. Rekomendasi tatalaksana hipertensi pada gagal jantung berdasarkan pada fungsi ejeksi fraksinya. Pada gagal jantung fungsi ejeksi rendah (HFrEF), terapi hipertensi diutamakan pada obat-obat utama tatalaksana HFrEF sebelum diberikan obat tambahan untuk menurunkan tekanan darah yang belum tercapai. Sedangkan pada gagal jantung dengan fungsi ejeksi fraksi terjaga (HFpEF), terapi hipertensi berdasarkan tatalaksana pedoman hipertensi secara umum dikarenakan hingga saat ini belum ada strategi optimal yang terbukti menurunkan angka kematian pada pasien HFpEF. Polifarmasi dalam terapi hipertensi dan gagal jantung sulit terelakan dan berdampak pada kepatuhan pengobatan, sehingga beberapa perhimpunan merekomendasikan pemberian obat anti hipertensi dengan *fixed dose combination* (FDC). Salah satu rekomendasi terapi hipertensi adalah kombinasi amlodipine dan candesartan. Kombinasi terapi tersebut terbukti menurunkan tekanan darah dengan optimal disertai efek pleitropik yang bermanfaat pada organ perfusi ginjal dan serebral.

Kata kunci : Hipertensi, Gagal Jantung, Amlodipin, Candesartan.

Pendahuluan

Hipertensi masih menjadi masalah kesehatan dunia, secara global pada tahun 2014 didapatkan 22% penduduk dewasa mengalami hipertensi, dan diprediksi 1,5 milyar penduduk dunia mengidap hipertensi pada tahun 2025.[1] Riset Kesehatan di Indonesia pada tahun 2018, diketahui penduduk Indonesia yang mengidap hipertensi mencapai 64 juta orang dengan hanya 16 juta orang yang meminum obat.[2] Penelitian juga menunjukan 33% pasien gagal jantung di Indonesia mengalami hipertensi. [3]

Data epidemiologi menunjukan angka kematian saat perawatan di rumah sakit akibat gagal jantung di Indonesia mencapai 7-8%, serta 17% mengalami kematian setelah 1 tahun terdiagnosis.[4] Hal ini menunjukan optimalisasi terapi hipertensi sangat penting untuk mencegah pasien hipertensi jatuh kepada gagal jantung. Pedoman tatalaksana hipertensi telah dikeluarkan baik pada pasien tanpa gagal jantung ataupun dengan gagal jantung. Presentasi ini bertujuan untuk membahas peran kombinasi obat yang sinergis untuk memperolah hasil yang optimal dalam penurunan tekanan darah sesuai target yang dianjurkan.

Tatalaksana Hipertensi pada Gagal Jantung

Secara patofisiologi, jantung penderita hipertensi mengalami peningkatan beban tekanan di ventrikel kiri yang akan mengaktifkan system saraf simpatis dan jalur renin angiotensin-aldosteron (RAAs) sehingga memicu hipertrofi ventrikel kiri dan proses fibrosis miosit jantung. Perubahan struktur otot jantung ini akan berdampak pada terjadinya gagal jantung.[5] Sehingga sangat penting target penurunan tekanan darah untuk mencegah pasien jatuh dalam gagal jantung. Penurunan 2 mmHg tekanan darah sistolik akan mampu menurunkan 7% resiko penyakit jantung iskemik dan kematian.[6]

Menurut *International Society of Hypertension* (ISH) 2020, hipertensi tingkat 1 bila tekanan darah sistolik 140-159 mmHg dan/atau diastolik 90-99 mmHg. Tekanan darah yang harus diturunkan menurut rekomendasi tersebut adalah <130/80 mmHg untuk usia <65 tahun, dan <140/90 mmHg untuk usia ≥65 tahun. Pilihan terapi obat anti hipertensi yang bisa digunakan adalah *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-i), *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), *Calcium Channel Blocker* (CCB), *Beta blockers* (BBs), Spironolakton, serta diuretic. Tahap pertama adalah kombinasi dosis kecil 2 jenis obat ACE-i/ARB dan CCB.[7] Berdasarkan rekomendasi ISH 2020 dan *European Society of Hypertension* (ESH) 2018, untuk pasien hipertensi dengan gagal jantung ejek fraksi rendah (HFrEF), ACEi/ARB, diuretik, dan BBs adalah lini pertama obat yang dapat digunakan sebelum menambahkan obat-obat yang berfungsi menurunkan tekanan darah. Sedangkan untuk pasien gagal jantung ejeksi fraksi terjaga (HFpEF), lini terapi obat anti hipertensi mengikuti rekomendasi terapi dasar sesuai pedoman karena belum diketahui strategi optimal yang terbukti menurunkan kematian pada pasien HfpEF.[8]

Pilihan terapi hipertensi yang ideal sebaiknya mencakup beberapa hal berikut:[7]

1. Terapi harus berdasarkan bukti ilmiah terbaik yang bermanfaat dalam pencegahan mobiditas/mortalitas.
2. Obat dengan pemberian 1 kali sehari dengan manfaat kontrol tekanan darah selama 24 jam.
3. Terapi harus bersifat *cost-effective*.
4. Terapi harus dapat ditoleransi pasien dengan baik.
5. Terapi terbukti bermanfaat secara luas di populasi.

Penderita hipertensi seringkali disertai komorbid metabolik lain atau bahkan disertai dengan gagal jantung. Hal ini berefek pada terjadinya polifarmasi yang harus di dapat pasien. Polifarmasi sendiri memang seringkali tidak terelakan, namun hal ini seringkali berdampak pada menurunnya kepatuhan pasien meminum obat yang pada akhirnya mengurangi manfaat pengobatan tersebut.[9] Berdasarkan ISH 2020 dan ESH 2018 merekomendasikan menggunakan *fixed drug combination* (FDC) dalam pengobatan hipertensi untuk meningkatkan kepatuhan minum obat pasien.[7]

Kombinasi ARB dan CCB merupakan salah satu kombinasi yang optimal dalam menurunkan tekanan darah. Amlodipin adalah golongan CCB dihidropiridin yang memiliki peran sebagai vasodilator yang baik, dengan kombinasi candesartan dari golongan ARB yang menghambat RAAs akan mengoptimalkan kerja obat anti hipertensi dengan capaian

penurunan tekanan darah yang optimal.[10] Kombinasi amlodipine dan candesartan juga terbukti menurunkan 38 % dari *major adverse cardiovascular event* (MACE) dibandingkan monoterapi.[11] Peran kombinasi tersebut juga didukung beberapa penelitian mengenai efek pleitropik yang terbukti mengurangi albuminuria, menurunkan tekanan pembuluh darah perifer, serta menurunkan tekanan darah di sentral.[12]

Kombinasi amlodipine dan candesartan secara FDC akan mampu mengurangi polifarmasi yang diterima pasien hipertensi, dan diharapkan akan meningkatkan kepatuhan minum obat serta berdampak penurunan tekanan darah yang lebih optimal.

Kesimpulan

Hipertensi adalah penyakit yang berdampak sangat luas di seluruh dunia dengan resiko komplikasi terjadinya gagal jantung. Target penurunan tekanan darah sesuai rekomendasi sangat penting untuk bisa dicapai. Kombinasi amlodipine dan candesartan dengan FDC terbukti efektif untuk menurunkan tekanan darah secara optimal dan meningkatkan kepatuhan dalam pengobatan.

Referensi

1. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) Data. Swiss; World Health Organization. 2016
2. Riskesdas 2018. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018
3. Reyes EB, et al. Heart failure across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. International Journal of Cardiology. 2016;223:163–167
4. Ponikowski P, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Failure. 2014;1:4-25
5. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and Heart Failure. Heart Fail Clin. 2019;15:531-541
6. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. The Lancet. 2015;386:801-812
7. Unger T, et al. Hypertension. International Society of Hypertension: Global Hypertension Practice Guidelines. 2020;6:1334-1357
8. Rao MS, Dhanse S. Hypertension and Heart Failure. Hypertension Journal. 2020;6:30-35
9. Beezer J, et al. Polypharmacy definition and prevalence in heart failure: a systematic review. Heart Failure Reviews. 2022;27:465-492
10. Yasuno S, et al. Fixed-dose combination therapy of candesartan cilextil and amlodipine besilate for the treatment of hypertension in Japan. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012;10:577-583
11. Koyanagi R, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and candesartan in hypertensive patients with coronary artery disease: a subanalysis of the HIJ-CREATE study. J Cardiol. 2013;62:217-223
12. Maeda A, et al. Combination Therapy of Angiotensin II Receptor Blocker and Calcium Channel Blocker Exerts Pleiotropic Therapeutic Effects in Addition to Blood Pressure Lowering: Amlodipine and Candesartan Trial in Yokohama (ACTY). Clinical and Experimental Hypertension. 2012;34:249-257

THIRD GENERATION BETA BLOCKER IN HEART FAILURE :
WHAT DO THE CURRENT GUIDELINE SAY

dr. Wahyu Aditya Soedarsono SpJP (K), FIHA
RSPAD Gatot Soebroro, Jakarta
wahyu_aditya1984@yahoo.com

Gagal jantung merupakan suatu fase akhir dari penyakit jantung. Gagal jantung dapat diakibatkan oleh berbagai macam hal seperti penyakit jantung koroner, obesitas, diabetes mellitus, hipertensi, merokok dan lain-lain. Berdasarkan Framigham Heart study dilaporkan bahwa 67% pasien meninggal dalam 5 tahun setelah ditegakkan diagnosis gagal jantung.[1]

Tata laksana gagal jantung berusaha untuk menurunkan angka rehospitalisasi dan angka mortalitas. Berdasarkan guideline European Society of Cardiology (ESC) dan American Heart Association (AHA), empat pilar tata laksana gagal jantung saat ini merupakan kombinasi yang secara statistik dapat menurunkan angka mortalitas dan rehospitalisasi paling baik. Empat pilar tata laksana gagal jantung meliputi *ACE inhibitor* / *ARNI* , *SGLT-2 inhibitor*, MRA dan *Penyekat Beta*.

Penyekat beta terbukti dapat menurunkan angka mortalitas pada gagal jantung hingga 34 %.[2,3,4] 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%.[5] Hal ini juga sejalan dengan data mortalitas dari gagal jantung dengan *reduced* dan *preserved ejection fraction,* dimana Asia Tenggara memiliki hasil yang paling buruk.[6]

Penyekat beta bekerja pada reseptor beta-adrenergik dimana reseptor beta-adrenergik diekspresikan dalam sel otot jantung dan diaktifkan oleh noradrenalin yang dilepaskan dari saraf simpatis atau katekolamin yang bersirkulasi. Reseptor beta adrenergic memiliki tiga subtipe yaitu β1, β2 dan β3. Aktivasi reseptor β 1-adrenergik menyebabkan berbagai reaksi fisiologis termasuk kontraksi jantung dan sekresi renin dari sel jukstaglomerulus ginjal.[7]

Antagonis reseptor β -adrenergik, yang dikenal sebagai penyekat beta, telah digunakan secara efektif selama lebih dari empat dekade dan memiliki efek menguntungkan dalam pengobatan penyakit kardiovaskular. Ada tiga generasi penyekat beta sesuai dengan sifat farmakologisnya. Penyekat beta generasi pertama bersifat non-selektif, memblok reseptor β -1dan β -2; penyekat beta generasi kedua lebih kardioselektif karena lebih selektif untuk reseptor β -1; dan penyekat beta generasi ketiga adalah obat yang sangat selektif untuk reseptor β- 1. B-blocker generasi ketiga juga mempunyai efek vasodilator dengan memblokir α 1-adrenoreseptor dan mengaktifkan reseptor β 3-adrenergik.[7]

Penyekat beta generasi ketiga *nebivolol* merupakan campuran rasemat 1:1 antara *D-nebivolol* dan *L-nebivolol*. *Nebivolol* memiliki selektivitas terhadap β1 yang paling tinggi dibandingkan penyekat beta lainnya, selain itu *nebivolol* juga memberikan efek vasodilatasi endotel dan

sifat anti-oksidan tambahan.[8] *Nebivolol* mempunyai efek inotropik negatif yang lebih rendah dari pada *metoprolol* dan *carvedilol*,[9,10,] dapat memberikan efek terhadap dilatasi arteri di ginjal sehingga meningkatkan *Glomerus Filtration Rate* (GFR),[11] dapat menginhibisi agregasi platelet yang distimulasi oleh *adhenosine diphosphate* dan *collagen*,[12] serta dapat menghambat proliferasi dari sel endotel koroner.[13]

Efek vasodilatasi endotel dan sifat anti oksidan tambahan ini didapatkan dari stimulasi produksi *nitric oxide synthase* (NOS) yang dimediasi melalui β3 agonis. Meskipun bebera 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*.[8]

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%. Data SENIORS *study* menunjukkan bahwa *nebivolol* dapat ditoleransi dengan baik serta terbukti dapat menurunkan mortalitas sebesar 31 % dan rehospitalisasi sebesar 24% pada pasien gagal jantung.[14]

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 metabolik dan juga dilatasi dari saluran pernapasan. Penyekat beta seperti *nebivolol* ternyata memiliki keunggulan untuk populasi tersebut dikarenakan selektivitas nya tinggi terhadap reseptor β1 yang ada di jantung, sehingga efek samping terhadap perubahan metabolik dan gangguan saluran pernapasan lebih minimal dibandingkan penyekat beta yang selektivitasnya rendah.[15]

Berdasarkan relevansi dan bukti klinis yang ada sejauh ini penggunaan penyekat beta untuk pengobatan gagal jantung masih menjadi pilihan utama berdasarkan guideline ESC/ AHA. 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.[8]

Referensi

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. JACC Heart Fail 2018;6:678_685.
2. 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.
3. Lechat P., et al. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. The Lancet. 1999;353:9-13.
4. Ghali JK, et al. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure. Circulation. 2002;105:1585-91.

5. Reyes et al. Heart failure across Asia. International Journal of Cardiology. 2016;223:163-7
6. 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.
7. Gabriel T. do Vale, Carla S. Ceron, et al. Three Generations of β-blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Current Hypertension Reviews,* 2019, *15,* 22-31
8. Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat different β-adrenergic receptor blocker. JACC. 2009;54(16):1491–9.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Falciani M, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. J Cardiovasc Pharmacol. 2001;38:922-29.
13. 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.
14. 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.
15. De´zsi CA, et al. The real role of B-blockers in daily cardiovascular therapy. Am J Cardiovasc Drugs. 2017;17:361-73.

LATIHAN FISIK PADA PENDERITA GAGAL JANTUNG DENGAN PENURUNAN FUNGSI VENTRIKEL

Dr.dr. Basuni Radi, SpJP.K
National Cardiovascular Center Harapan Kita/
Dept. Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia
basuni_radi@hotmail.com

Abstrak

Gagal jantung merupakan sindroma klinis yang disebabkan terganggunya fungsi jantung. Sindroma ini sering kali merupakan ujung dari semua penyakit jantung dari berbagai penyebab. Manifestasi klinis gagal jantung berupa lekas lelah, sesak nafas, bengkak kaki, dapat menyebabkan menurunnya kapasitas fungsional, kualitas hidup dan toleransi terhadap aktifitas fisik. Pengobatan gagal jantung telah berkembang pesat dengan obat-obatan yang tidak hanya mengurangi retensi cairan tetapi sudah menyangkut pengaturan terhadap nerohormonal yang telah terbukti mengurangi gejala penyakir, menurunkan kekerapan perawatan dan meningkatkan kualitas hidup. Selain medikamentosa, tatalaksana mekanikal misalnya CRT, LVAD bahkan transplan juga berkembang dan menjadi pilihan sebelum dapat dilakukannnya transplantasi jantung.

Suatu upaya yang dapat dilakukan namun sering terlewatkan adalah latihan fisik, yang telah menjadi rekomendasi utama dalam pedoman-pedoman tatalaksana gagal jantung. Latihan fisik yang teratur, terprogram terutama jenis endurance terbukti meningkatkan kapasitas fungsional, kekerapan perawatan dan kualitas hidup. Tambahan latihan jenis resistance juga dapat memberi manfaat tambahan. Program latihan fisik saat ini dianjurkan sedini mungkin sejak pasien dirawat berupa mobilisais dini, latihan otot pernafasan dan penguatan otot-otot, hingga dapat dilanjutkan saat setelah keluar rumah sakit dengan program latihan yang terstruktur dan diawasi dengan baik.

Sebagai kesimpulan, latihan fisik pada penderita gagal jantung dengan disfungsi sistolik telah direkomendasikan sebagai bagian dalam tatalaksana penderita gagal jantung disamping obat-obatan dan telah terbukti aman serta memberikan manfaat dalam hal perbaikan kapasitas fungsional, kualitas hidup, menurunnya mortalitas dan morbiditas melalui berbagai jalur fisiologis. Namun demikian pemilihan pasien, pembuatan program latihan dan supervisi pada penderita gagal jantung merupakan hal yang harus dipelajari dengan mendalam.

Keywords: Gagal jantung, latihan fisik, kapasitas fungsional, kualitas hidup

PENDAHULUAN

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia karena meningkatnya angka mortalitas, morbiditas, beban biaya kesehatan dan penrurunan produktivitas. Di Amerika Serikat misalnya diperkirakan sekitar 5,3 juta penduduknya menderita

gagal jantung dan prevalensinya terus meningkat seiring dengan bertambahnya umur.[1] Bertambahnya kasus gagal jantung juga dapat disebabkan karena meningkatnya penyakit-penyakit degeneratif, proses aterosklerosis, meningkatnya dan tak terkontrolnya hipertensi serta bertambahnya populasi berusia lanjut. [2]

Gagal jantung adalah sindrom klinis yang kompleks yang dapat disebabkan oleh kelainan struktur atau fungsi jantung yang dapat mengganggu kemampuan jantung untuk terisi atau memompa darah ke seluruh tubuh.[3] Manifestasi utama gagal jantung adalah sesak nafas dan lekas lelah, menurunnya toleransi terhadap aktivitas, dan penumpukan cairan yang menyebabkan bendungan paru dan edema perifer. Walaupun kelainan tersebut tidak selalu tampil bersama-sama, mereka dapat menurunkan kapasitas fungsional dan kualitas hidup seseorang yang menderita gagal jantung.[3, 4] Keluhan tersebut berhubungan dengan berbagai faktor seperti faktor sentral jantung, fungsi paru, faktor pembuluh darah perifer serta faktor otot rangka.[3, 4] Namun demikian, selain pengobatan, *European Society of Cardiology* (ESC) maupun *American Heart Association* (AHA) juga merekomendasikan program latihan fisik sebagai upaya tatalaksana gagal jantung untuk memperbaiki prognosis, meningkatkan toleransi aktivitas fisik dan meningkatkan kualitas hidup penderita gagal jantung maupun penyakit kardiovaskular lainnya. [5-7]

PENGOBATAN GAGAL JANTUNG

Pengobatan terhadap penderita gagal jantung maju pesat dengan ditemukan dan digunakannya obat seperti diuretik, kemudian digunakannya digoksin, obat-obat penghambat enzim konversi angiotensin/ *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I), penghambat reseptor angiotensin / *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB), dan bahkan digunakan obat-obat golongan penyekat beta / *beta-blocker* sebagai terapi pada gagal jantung yang sebelumnya dianggap kontraindikasi.[5, 7]

Penderita gagal jantung biasanya akan mendapatkan kombinasi terapi yang terdiri dari diuretik, obat golongan ACE-I atau ARB, *beta-blocker*, spironolakton, dengan atau tanpa digoksin tergantung pada kondisi klinis gagal jantungnya dan tingkat beratnya penyakit. Diuretik sangat penting dalam mengurangi penumpukan cairan seperti adanya bendungan cairan di paru dan di perifer. Sementara ACE-I atau ARB mencegah atau menghambat *remodeling* ventrikel kiri. Tatalaksana farmakologis tersebut selain bertujuan mengurangi keluhan dan gejala akibat gagal jantungnya juga bertujuan memperbaiki prognosis jangka panjang. [5, 7, 8]

Tatalaksana non farmakologis juga sangat penting dalam penanganan gagal jantung seperti edukasi dan konseling, pengaturan asupan makanan, dan program latihan fisik. Selain itu penggunaan alat bantu berkembang dengan dipergunakannya *Cardiac Resynchronisation Therapy* (CRT), CRT dengan *defibrillator* (CRTD), alat bantu ventrikel kiri seperti *Left Ventricle Assist Device* (LVAD), dan di beberapa negara berkembang pula transplantasi jantung serta terapi sel punca.[5, 7-9] Namun pada umumnya penggunaan CRT, CRTD, LVAD, terapi sel punca memerlukan biaya yang besar atau bahkan belum tersedia.

PROGRAM LATIHAN FISIK PADA GAGAL JANTUNG.

Tatalaksana gagal jantung pada masa lalu salah satunya mengharuskan penderita menghindari aktivitas fisik, tirah baring agar dapat mengurangi keluhan-keluhannya karena menganggap bahwa aktivitas fisik dapat memperburuk kondisi pasien. Pada kenyataannya tirah baring malah menyebabkan perburukan kondisi klinis, status psikologis, menurunkan kapasitas fungsional, dan mengganggu respons vasodilatasi pembuluh darah perifer.[10, 11]

Penelitian-penelitian awal program latihan fisik untuk subjek dengan disfungsi sistolik berat menunjukkan respons berupa peningkatan kapasitas latihan, manfaat-manfaat fisiologis seperti penurunan produksi asam laktat, perbaikan cadangan ventilasi, peningkatan aliran darah ke anggota gerak, perbaikan kualitas hidup dan dianggap aman untuk dilakukan. Setelah itu maka era latihan fisik pada penderita gagal jantung dimulai dan semakin banyak orang mempraktekkan dan melakukan penelitian program latihan fisik pada penderita gagal jantung.[6, 12-14]

Pada saat ini, latihan fisik harus selalu dipertimbangkan untuk semua penderita gagal jantung kronik yang stabil berdampingan dengan terapi medikamentosa.[5] Program latihan fisik merupakan bagian dari program rehabilitasi jantung komprehensif yang di dalamnya mencakup edukasi atau konseling, pengontrolan faktor risiko dan program latihan fisik sebagai upaya prevensi sekunder.[15]

Sebelum memulai program latihan, penderita gagal jantung harus menjalani pengkajian klinis yang menyeluruh mencakup riwayat penyakit, penyebab, pengobatan dan pemeriksaan fisik. Berikutnya dipertimbangkan ada tidaknya kontraindikasi absolut maupun kontraindikasi relatif, serta stratifikasi risikonya.[16, 17]

Uji latih awal diperlukan untuk membuat program latihan. Bila tersedia sarananya pengukuran pertukaran gas dengan *cardiopulmonary exercise testing* (CPET) akan sangat membantu dalam pembuatan program latihan karena bisa lebih akurat menentukan batas-batas tingkat kebugaran dan ambang anaerobik/ *anaerobic threshold (AT)* yang biasa dipergunakan dalam pembuatan program latihan fisik. Bila tidak memungkinkan, maka uji latih maksimal yang lain seperti tes *treadmill* atau bahkan uji latih submaksimal seperti 6MWT dapat membantu. Rekaman irama jantung telemetri diperlukan pada latihan awal untuk mengkaji irama jantung dan laju jantung sebagai reaksi terhadap program yang diberikan. [16-18]

Pembuatan program latihan harus mempertimbangkan jenis latihan fisik, frekuensi latihan, intensitas, durasi, dan laju penambahan. Secara umum prinsip-prinsip ini dapat diterapkan pada penderita penyakit jantung koroner, gagal jantung maupun orang sehat, tetapi cara bagaimana diterapkannya yang berbeda, terutama pada penderita gagal jantung memerlukan penyesuaian-penyesuaian dan pengawasan yang lebih ketat. [16-18]

Program latihan fisik perlu disesuaikan untuk setiap orang walaupun dengan penyakit dan kondisi yang hampir sama. Pada umumnya manfaat latihan terlihat bila intensitas latihan

berkisar antara 40-85 % dari ambilan oksigen maksimal atau puncak (VO_2 *max/peak*), atau yang kira kira setara dengan 50-90 % laju jantung maksimum.[17, 19]

KOMPONEN PROGRAM LATIHAN FISIK PADA PENDERITA GAGAL JANTUNG.

Berikut ini adalah ringkasan bagaimana latihan fisik diprogramkan dengan menyatakan tipe latihan, intensitas, durasi, frekuensi dan peningkatan. [16, 17, 20]

Tipe latihan :

- Aerobik, latihan yang dinamis (sepeda statis, jalan kaki)
- Latihan ketahanan ringan (banyak pengulangan, tahanan rendah)
- Tanpa latihan isometrik dan aktivitas *body building.*

Intensitas:

- Di bawah/sekitar ambang anaerobik
- Target sekitar 50-70 % VO_2 puncak
- Laju nadi : 60-80 % maksimum, atau 40-60 % *heart rate reserve* (HRR)
- Skala Borg : 12-13 ("*somewhat hard"*) pada skala 6-20

Durasi:

- Dimulai dengan 10-20 menit per sesi, ditingkatkan bertahap
- Durasi latihan 30-40 menit/sesi

Frekuensi:

- 3-5 kali perminggu

Peningkatan:

- Peningkatan latihan dilakukan dengan melihat kondisi dan toleransi terhadap latihan yang diberikan. Unsur yang ditingkatkan bisa waktu, atau intensitasnya.

Untuk memulai program latihan harus dipikirkan ada tidaknya kontraindikasi baik yang mutlak maupun yang relatif.

Kontraindikasi relatif untuk program latihan fisik: [16, 20]

- Peningkatan berat badan sekitar 1,8 kg dalam 1-3 hari terakhir
- Dalam terapi dobutamin, baik yang terus menerus maupun intermiten
- Penurunan tekanan darah sistolik saat latihan
- Kelas fungsional *New York Heart Association* kelas IV
- Aritmia ventrikular yang kompleks saat istirahat atau yang muncul saat latihan.
- Laju jantung > 100 kali permenit saat istirahat.
- Masih adanya penyakit penyerta yang berat.

Kontraindikasi absolut untuk program laitihan fisik adalah: [16, 20]

- Perburukan toleransi latihan yang progresif atau sesak nafas saat istirahat atau saat latihan pada 3-5 hari terakhir.
- Iskemia pada beban yang rendah (2 mets, dan atau 50 watt)
- Diabetes yang tak terkontrol
- Penyakit sistemik akut atau demam
- Embolisme yang baru saja terjadi

- Tromboflebitis
- Perikarditis atau miokarditis yang akut
- Stenosis aorta yang sedang atau berat
- Penyakit katup regurgitasi yang memerlukan pembedahan
- Infark miokard dalam 3 minggu terakhir
- Fibrilasi atrium yang baru muncul.

Program latihan fisik pada penderita gagal jantung khususnya dan penderita kardiovaskular pada umumnya menggunakan program latihan jenis ketahanan / *endurance* yang melibatkan otot-otot rangka yang dominan dengan intensitas ringan sampai sedang oleh karena hingga saat ini lebih banyak laporan penelitian dari jenis latihan tersebut. Meskipun demikian tidak berarti bahwa latihan fisik jenis resisten atau kekuatan tidak memberikan manfaat. Latihan aerobik maupun latihan *resistance/* kekuatan keduanya memperbaiki kapasitas latihan, luaran klinis dan kualitas hidup, namun latihan resisten lebih efektif untuk meningkatkan kekuatan otot dan ketahanan serta memperbaiki *remodeling* arteri, sementara latihan aerobik lebih banyak berefek pada fungsi jantung.[21, 22]

Program yang diterangkan di atas pada secara umum berlaku untuk pasien gagal jantung yang kronik dan stabil, seperti pada penelitian-penelitian dilakukan. Dalam dokumen konsensus Heart Failure Organisation and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation tahun 2011, program latihan fisik dapat segera dimulai dini sebagai program mobilisasi dini agar pasien segera mendapat manfaat. Ketika asesmen tidak menemukan adanya kontraindikasi maka dapat segera dilakukan evaluasi fungsional, baik dengan *6-minute walk test* atau CPET bila tersedia. Selanjutnya dapat dipilih modalitas latihan dengan mempertimbangkan usia, penyakit penyerta, kebiasaan aktivitas sebelumnya, ketersediaan sarana fasilitas dan peralatan, dan pilihan pasien. Hasil pengukuran kapasitas fungsional dapat memandu untuk memilih program mana yang diberikan, dengan pilihan *continuous endurance training (CT), reisistance training (RST), respiratory training (RT), high / low intensity interval training (H/L IT)*. Selanjutnya dievaluasi secara berkala dan program disesuaikan termasuk bila diperlukan lagi pengukuran kapasitas fungsionalnya dan perkembangan dari program yang diberikan sebelumnya.[35]

Secara ringkas pemilihan modalitas latihan dapat dilihat pada tabel yang dipublikasikan, walaupun kemungkinan untuk penduduk Indonesia perlu penyesuaian mengenai batasan jarak tempuh 6-MWT, yang di tabel tersebut ditetapkan batasan 300 meter.

	Young (<65 years)		Elderly (≥65 years)	
	Active	Sedentary	Active	Sedentary
VO_2peak ≤10 mL/kg/min or <300 m at 6 MWT	CT RT RST LIT	CT RT RST LIT	CT RT RST LIT	CT RT LIT
VO_2peak >10 to ≤18 mL/kg/min or 300–450 m at 6 MWT	CT RT RST IT	CT RT RST	CT RT RST	CT RT
VO_2peak >18 mL/kg/min or >450 m at 6 MWT	CT RT* RST HIT	CT RT* RST HIT	CT RT* RST HIT	CT RT* RST HIT

KEAMANAN LATIHAN FISIK PADA PENDERITA GAGAL JANTUNG

Meskipun banyak manfaat yang dihasilkan dari latihan fisik, dalam prakteknya harus tetap dipertimbangkan risiko yang mungkin terjadi. Banyak faktor yang memengaruhi keamanan program latihan fisik, yang utama adalah usia, adanya kelainan jantung dan intensitas latihan.[6] Hingga tahun 2009, keamanan latihan fisik pada penderita gagal jantung belum banyak dilaporkan dalam penelitian klinis yang besar karena biasanya penelitian-penelitian latihan fisik pada gagal jantung hanya melibatkan sedikit penderita.[6]

Pada tahun 2009, O'Conor dan sejawatnya, melaporkan hasil penelitian mengenai efek program latihan fisik pada penderita gagal jantung terhadap prognosis jangka panjang. Penelitian tersebut melibatkan penderita gagal jantung kronik yang sudah dalam kondisi stabil.[23] Dari hasil penelitian yang ada dan karena sedikitnya angka kejadian yang berhubungan dengan program latihan fisik pada penderita gagal jantung, maka program latihan ini dianggap aman.[13, 23]

Walaupun demikian, penderita gagal jantung digolongkan dalam stratifikasi risiko tinggi karena kemungkinan mortalitas dan morbiditasnya lebih tinggi dibanding orang sehat atau kelompok dengan penyakit jantung yang lain. Oleh karena itu, harus dilakukan seleksi pasien yang baik dan pengawasan yang ketat dalam pelaksanaan program latihan fisiknya.[18] Dua risiko utama akibat latihan fisik adalah infark miokard dan meninggal mendadak. Kejadian meninggal mendadak pada penderita penyakit jantung diperkirakan 1 kasus per 60.000 jam orang. Kejadian infark miokard 7-20 % terjadi saat atau segera setelah latihan.[24]

MANFAAT LATIHAN FISIK PADA PENDERITA GAGAL JANTUNG

Terdapat beberapa studi tanpa kontrol dengan atau tanpa acak yang mengkaji pengaruh latihan fisik terhadap kemampuan latihan fisik atau kapasitas latihan. Secara umum, walaupun pada umumnya melibatkan sedikit pasien studi-studi tersebut menunjukkan adanya peningkatan kemampuan latihan dan perbaikan VO_2 puncak fisik sekitar 12 - 31 %.[6, 19, 20]

The European Heart Failure Training Group melakukan analisis terhadap data yang terkumpul dari penelitian-penelitian kecil untuk menilai pengaruh latihan fisik. Studi ini

menunjukkan efek latihan dapat meningkatkan 13% VO_2 puncak dan meningkatkan 17 % durasi latihan.[25]

Gagal jantung menyebabkan perubahan pada sistem saraf autonom berupa peningkatan tonus simpatis dan penurunan tonus parasimpatis. Latihan fisik dapat memperbaiki keadaan-keadaan tersebut. Perubahan dalam sistem saraf autonom seperti penurunan tonus simpatis dan peningkatan tonus vagal atau parasimpatis dapat memperbaiki harapan hidup dan mungkin juga menurunkan kekerapan perawatan.[6, 26]

Latihan fisik juga mempunyai efek langsung terhadap otot rangka yaitu menyebabkan peningkatan enzim-enzim aerobik, memperbaiki fungsi mitokondria, dan meningkatkan jumlah relatif serat otot tipe I. Perubahan-perubahan ini secara potensial menyebabkan perbaikan kualitas hidup dan menurunkan angka kekerapan perawatan.[6, 27]

Terhadap aliran darah koroner, latihan fisik memperbaiki aliran darah koroner yang dapat mengurangi iskemia miokard dan kejadian infark miokard. Efek ini menyebabkan perbaikan harapan hidup, penurunan perawatan ulang serta meningkatkan kualitas hidup.[6, 27]

Peningkatan kualitas hidup karena efek latihan fisik pada penderita gagal jantung diteliti dengan menggunakan berbagai kuesioner seperti kuesioner *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLWHFQ) yang dipakai oleh Belardinelli dan sejawatnya. yang meneliti pada 99 orang pasien gagal jantung dan menemukan peningkatan kualitas hidup yang berbanding lurus dengan peningkatan kapasitas aerobik.[28] Walaupun demikian terdapat beberapa studi yang menunjukkan perubahan kualitas hidup tidak berhubungan dengan adanya perbaikan pada kapasitas latihan. Diduga ada faktor lain yang berhubungan dengan kualitas hidup yang tak berhubungan dengan perubahan fisiologis atau mendahului perubahan fisiologis.[6]

Pada penderita kardiomiopati iskemik, latihan fisik dapat memperbaiki pasokan aliran darah ke miokardium ventrikel kiri yang sedang hibernasi yang kemudian menyebabkan perbaikan kontraktilitas regional serta regresi remodeling. Perbaikan fungsi endotel, regresi aterosklerosis arteri koroner, pembentukan kolateral dan peningkatan vaskulogenesis dianggap sebagai mekanisme-mekanisme yang terlibat di dalamnya.[29]

Pada penderita gagal jantung terjadi keterbatasan potensi untuk meningkatkan curah jantung dan terjadi peningkatan vasokonstriksi yang secara bersama-sama menyebabkan penurunan aliran darah ke perifer.[27] Peningkatan vasokonstriksi pada penderita gagal jantung disebabkan peningkatan tonus vaskular karena meningkatnmya zat vasoaktif, menurunnya kadar NO dan meningkatnya angiotensin II dan endotelin. Selain itu pada penderita gagal jantung terjadi juga penurunan densitas kapiler sekitar 17%-32 %.[3, 27, 30]

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa latihan fisik meningkatkan aktivitas enzim oksidatif, perubahan pada struktur mitokondria yang berhubungan dengan perbaikan VO_2 puncak dan ambang laktat, peningkatan *citrat synthetase* 25-45 %, peningkatan enzim mitokondria dan meningkatkan kadar NO yang berfungsi sebagai vasodilator.[3, 27, 30]

Gagal jantung ditandai dengan adanya aktivasi neurohumoral yang pada awalnya merupakan upaya kompensasi, tetapi kemudian malah semakin memperburuk sindrom klinis gagal jantung dan memperburuk prognosis penderita gagal jantung.[3, 26] Pada penderita gagal

jantung terjadi hiperaktivitas simpatis, kadar norepinefrin plasma sangat meningkat dan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi, sedangkan aktivitas parasimpatis menurun. Angiotensin II, aldosteron dan vasopresin meningkat dan menyebabkan adanya retensi sodium dan cairan, kehilangan kalium, dan fibrosis miokardium dan hal ini memperburuk kondisi penderita gagal jantung.[26, 31]

Latihan fisik pada penderita gagal jantung dapat menurunkan aktivitas simpatis dan menyeimbangkan tonus simpatis dan parasimpatis. Perubahan ini diduga berhubungan dengan perbaikan kontrol baroreseptor dan kemoreseptor perifer dan refleks kardiopulmoner.[26, 32]

Terjadinya hipoksia jaringan yang diakibatkan rendahnya curah jantung dan vasokonstriksi dan miokardium yang melemah bisa mengakibatkan stimulasi produksi TNF dan IL yang merupakan suatu *pro-inflamatory cytokin*, namun ternyata TNF mempunyai efek inotropik negatif terhadap miokardium dan kadar keduanya berhubungan dengan prognosis. [31]

Latihan fisik yang akut dapat menyebabkan meningkatnya petanda kerusakan endotelin seperti p-selectin, *pro-infalmmatory cytokines* termasuk TNF-alfa dan IL-6, karena hipoksia periferal akan merangsang pembentukan radikal bebas.[33] Temuan tersebutlah yang menyebabkan kekhawatiran bahwa latihan fisik dapat memperburuk gagal jantung. Tetapi kemudian terbukti bahwa latihan fisik yang teratur dapat menurunkan ekspresi sitokin lokal.[33]

KESIMPULAN

Latihan fisik pada penderita gagal jantung telah direkomendasikan sebagai bagian dalam tatalaksana penderita gagal jantung disamping obat-obatan dan telah terbukti aman serta memberikan manfaat dalam hal perbaikan kapasitas fungsional, kualitas hidup, menurunnya mortalitas dan morbiditas melalui berbagai jalur fisiologis. Namun demikian pemilihan pasien, pembuatan program latihan dan supervisi pada penderita gagal jantung merupakan hal yang harus dipelajari dengan mendalam.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistical 2008 Update. Dallas: American Heart Association; 2008.
2. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
3. Francis GS, Gassler JP, Sonnenblick EH. Pathophysiology and Diagnosis of Heart Failure. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, III SBK, Wellens HJJ, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 655-86.
4. Goldberg LR, Turner B, Williams S, Taichman D. In the clinic: Heart Failire. Annals of Internal Medicine 2010:ITC6-1-14.
5. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 2005;112:e154-e235.

6. McKelvie RS. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. Heart Fail Rev 2008;13:3-11.
7. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. ESC Guidelines Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). European Heart Journal 2005;26:1115-40.
8. McConaghy JR, Smith SR. Outpatient treatment of systolic heart failure. Am Fam Physician 2004;70(11):2157-64.
9. Daubert JC, Leclercq C, Donal E, Mabo P. Cardiac resynchronisation therapy in heart failure: Current status. Heart Fail Rev 2006;11:147-54.
10. McDonald C, Burch G, Walsh J. Prolonged bed rest in the treatment of idiopathic cardiomyopathy. Am J Med 1972;52:41-50.
11. Convertino VA. Cardiovascular consequences of bed rest: Effect on maximal oxygen uptake. Med Sci Sports Exerc 1997;19(2):191-6.
12. McKelvie RS, McCartney N, Teo KK, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical Review. J Am Coll Cardiol 1995;25:789-96.
13. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. Am J Med 2004;116:693-706.
14. Piepoli MF. Exercise training in heart failure. Curr Heart Fail Rep 2006;3:189-96.
15. Wenger NK. Current Status of Cardiac Rehabilitation. J Am Coll Cardiol 2008;51:1619-31.
16. Wise FM. Exercise based cardiac rehabilitation in chronic heart failure. Australian Family Physician 2007;36(12):1019-1032.
17. Myers J. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. Heart Fail Rev 2008;13:61-68.
18. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Bellardinelli R, Chaitman B, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American heart association committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Circulation 2003;107(8):1210-25.
19. Taylor RS, Jolly K. The Evidence Base for Cardiac Rehabilitation. In: Perk J, Mathes P, Gohlke H, Monpere C, Hellemans I, McGee H, et al., editors. Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 1st ed. London: Springer-Verlag; 2007. p. 9-18.
20. Gielen S, Niebauer J, Hambrecht R. Exercise Training in Heart Failure. In: Perk J, Mathes P, Gohlke H, Monpere C, Hellemans I, McGee H, et al., editors. Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 1 ed. London: Springer-Verlag; 2007. p. 142-155.
21. Mandic S, Myers J, Selig SE, Levinger I. Resistance versus aerobic exercise training in chronic heart failure. Curr Heart Fail Rep 2012;9:57-64.
22. Pina I. Cardiac Rehabilitation in Heart Failure: A Brief Review and Recommendations. Curr Cardiol Rep 2010;12:223-9.
23. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure HF-ACTION Randomized Controlled Trial. JAMA 2009;301(14):1439-50.
24. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise Standards A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Circulation 1995;91:580.
25. European Heart Failure Training Group. Experience from controlled treats of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. Eur Heart J 1998;19:466-75.

26. Negrao CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. Heart Fail Rev 2008;13:51-60.
27. Duscha BD, Schulze PC, Robbins JL, Forman DE. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. Heart Fail Rev 2008;13:21-37.
28. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. Circulation 1999;99:1173-82.
29. Mezzani A, Corra U, Giannuzzi P. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. Heart Fail Rev 2008;13:13-20.
30. Corra U, Mezzani A, Giannuzzi P, Tavazzi L. Chronic heart failure–related myopathy and exercise training: A developing therapy for heart failure symptoms. Curr Probl Cardiol 2003(September):521-47.
31. Hambrecht R. The Molecular Base of Exercise. In: Perk J, Mathes P, Gohlke H, Monpere C, Hellemans I, McGee H, et al., editors. Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 1st ed. London: Springer-Verlag; 2007. p. 67-76.
32. Coats A, Adamopoulos S, Radaelli A, MacCance A, Meyer T, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. Circulation 1992;85:2119-31.
33. Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. Heart Fail Rev 2008;38:39-49.
34. Aamota I-L, Moholdta T, Amundsen BH, Solberga HS, Mørkveda S, Støylen A. Onset of exercise training 14 days after uncomplicated myocardial infarction: a randomized controlled trial. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17:387-92.
35. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, JAarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of Heart Failure Association and the European Association for CArdiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur Heart J 2011; 13: 347-57.

PATOFISIOLOGI KONGESTI PADA GAGAL JANTUNG

dr. Agnes Dinar P, SpJP, FIHA
Soerojo Hospital
agnesdinarp1@gmail.com

Abstrak

Gagal jantung dalam sejarahnya digambarkan secara sederhana sebagai adanya kegagalan pompa yang menyebabkan terjadinya kongesti dan hipoperfusi di perifer. Namun, dalam beberapa dekade terakhir, interaksi yang lebih kompleks terjadi sehingga gagal jantung bukanlah suatu penyakit spesifik, melainkan kumpulan gejala dengan presentasi klinis yang mirip meskipun dasar kelainan jantung yang berbeda. Kongesti sendiri seringkali menjadi penyebab utama gagal jantung akut yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan kondisi ini berkaitan dengan tekanan diastolik akhir ventrikel kiri yang tinggi (LVEDP). Kongesti hemodinamik seringkali terjadi mendahului adanya gejala dan tanda yang merupakan tanda dari kongesti klinis. Kongesti klinis merupakan prediktor mortalitas dan morbiditas pada pasien gagal jantung. Oleh karena itu, dengan memahami patofisiologi terjadinya kongesti pada gagal jantung dan mengetahui tanda – tanda kongesti hemodinamik, diharapkan klinisi dapat mengetahui target dan tatalaksana yang diberikan sehingga dapat memperbaiki luaran klinis pasien.

Kata kunci: edema, intravaskular, jaringan, kongesti, glikosaminoglikan

Pendahuluan

Kongesti pada gagal jantung didefinisikan sebagai akumulasi cairan di kompartemen intravaskular dan interstitial yang dihasilkan dari peningkatan tekanan pengisian jantung disebabkan oleh retensi natrium dan air yang maladaptif oleh ginjal. Berbagai data studi yang ada menunjukkan bahwa mayoritas pasien gagal jantung akut mengalami perawatan di rumah sakit bukan karena curah jantung yang rendah, melainkan karena kongesti. Kongesti yang tidak ditangani secara paripurna akan menyebabkan rehospitalisasi dan dapat meningkatkan baik mortalitas maupun morbiditas pasien jantung. Kongesti sendiri tidak selalu berarti terdapat kelebihan volume cairan oleh karena perubahan tekanan dan volume tidaklah sejalan sehingga mempersulit identifikasi dan tatalaksana gagal jantung.

Banyak literatur menekankan perbedaan konsep dan terminologi antara kongesti klinis dan kongesti hemodinamik. Kongesti klinis adalah manifestasi yang muncul pada pasien berupa sesak napas, bengkak, distensi vena jugular, dan lain – lain. Kongesti hemodinamik yang didefinisikan sebagai peningkatan tekanan pengisian ventrikel tanpa tanda klinis yang nyata

seringkali mendahului kongesti klinis. Tekanan pengisian merupakan hasil integrasi dari fungsi sistolik, diastolik, volume plasma, dan komplians vena.
Kongesti klinis adalah fenotip kompleks yang merupakan kombinasi dari peningkatan tekanan pengisian ventrikel, level peptida natriuretik, dan injuri miokardium subklinis. Seringkali, terapi yang diberikan dapat memperbaiki kongesti klinis namun kongesti hemodinamik intravaskular masih menetap. Keadaan ini disebut sebagai kongesti residual. Adanya kongesti residual pada saat perawatan menyebabkan prognosis yang buruk pada pasien gagal jantung. Kongesti hemodinamik berkontribusi besar terhadap progresivitas gagal jantung

Patofisiologi Kongesti Intravaskular

Kongesti merupakan *final common pathway* yang berupa kumpulan gejala klinis yang menyebabkan pasien hospitalisasi. Terjadinya kongesti dipengaruhi oleh berbagai organ termasuk peran dari vena splanknik, jaringan interstitial dan endotelium. Pada stadium awal gagal jantung kongestif, jantung melakukan mekanisme kompensasi untuk mempertahankan curah jantung. Berbagai mekanisme kompensasi seperti mekanisme Frank-Starling, perubahan regenerasi miosit, hipertrofi miokard, dan hiperkontraktilitas miokard tersebut bertujuan agar jantung dapat memenuhi kebutuhan sistemik. Dengan meningkatnya tegangan dinding atau *wall stress*, miokardium melakukan kompensasi melalui remodeling secara eksentrik yang justru selanjutnya dapat memperburuk beban dan tegangan dinding.
Curah jantung yang menurun akan merangsang kerja sistem neuroendokrin dan melepaskan epinefrin, norepinefrin, endotelin-1, dan vasopresin yang menyebabkan vasokonstriksi dan meningkatkan afterload. Selain itu, peningkatan siklik adenosin monofosfat (cAMP), yang menyebabkan peningkatan kalsium sitosol dalam miosit. Hal ini meningkatkan kontraktilitas miokard dan mencegah relaksasi miokard.
Peningkatan afterload dan kontraktilitas miokard dengan gangguan relaksasi miokard menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen miokard. Kebutuhan yang paradoks dalam meningkatkan curah jantung untuk memenuhi permintaan miokard menyebabkan kematian sel miokard dan apoptosis. Saat apoptosis berlanjut, penurunan curah jantung dengan peningkatan kebutuhan oksigen menyebabkan stimulasi neurohumoral yang menyebabkan respons hemodinamik dan miokard yang maladaptif.
Penurunan curah jantung juga merangsang sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), menyebabkan peningkatan retensi garam dan air, bersama dengan peningkatan vasokonstriksi. Ini selanjutnya memicu mekanisme maladaptif di jantung dan menyebabkan gagal jantung progresif. Selain itu, sistem RAAS melepaskan angiotensin II, yang telah terbukti meningkatkan hipertrofi seluler miokard dan fibrosis interstisial. Fungsi maladaptif dari angiotensin II ini telah terbukti meningkatkan remodeling miokard.
Akibat adanya akumulasi cairan dan redistribusi cairan pada gagal jantung, beberapa jalur neuro-humoral, termasuk sistem saraf simpatik, sistem renin-angiotensin-aldosteron dan argininevasopresin, diaktifkan agar pengiriman oksigen ke jaringan perifer tetap baik. Aktivasi neurohumoral pada gagal jantung menyebabkan gangguan regulasi ekskresi natrium melalui

ginjal dan akumulasi cairan. Hal ini secara signifikan meningkatkan tekanan pengisian jantung dan kongesti vena yang sering muncul sebelum terjadi dekompensasi klinis yang nyata.

Edema jaringan

Akumulasi cairan bermula dari kompartemen intravaskular. Edema jaringan terjadi ketika transudasi dari kapiler ke interstitium melebihi drainase maksimal dari sistem limfatik. Transudasi cairan plasma ke dalam interstitium tergantung dari keseimbangan antara tekanan hidrostatik dan onkotik di kapiler maupun di interstitium serta komplians interstisial. Edema disebabkan oleh adanya peningkatan gradien tekanan hidrostatik transkapiler, penurunan gradien tekanan onkotik transkapiler dan peningkatan komplians interstisial.
Pada individu yang sehat, peningkatan total natrium dalam tubuh tidak disertai dengan terjadinya edema oleh karena natrium tersebut dapat disangga oleh glikosaminoglikan yang berada di jaringan interstital sehingga tidak terjadi retensi air. Selain itu, glikosaminoglikan interstisial memiliki komplians yang rendah sehingga akumulasi cairan di interstitium tidak terjadi. Pada pasien gagal jantung, ketika akumulasi natrium berlanjut, glikosaminoglikan jaringan menjadi tidak berfungsi sehingga mengurangi kapasitas untuk menyangga natrium dan menyebabkan komplians interstisial meningkat. Oleh karena itu, sedikit peningkatan tekanan vena dapat menyebabkan edema paru dan perifer. Selain itu, karena sejumlah besar natrium disimpan di interstisial jaringan glikosaminoglikan dan tidak mencapai ginjal, ia lolos dari pembersihan ginjal dan sangat sulit untuk dikeluarkan dari tubuh.
Pembentukan edema jaringan dipengaruhi oleh 2 faktor, yaitu ikatan antara glikosaminoglikan dan natrium yang dapat mengubah bentuk dan fungsi glikosaminoglikan di interstitial. Perubahan ini mengganggu integritas jaringan akan mengurangi integritas jaringan GAGs sehingga akan meningkatkan tekanan pembuluh kapiler yang akan memicu edema. Kedua, gangguan permeabilitas vaskular yang terdapat pada beberapa komorbid, seperti diabetes melitus, inflamasi, sepsis, atau iskemia.

Peran Sistem Limfatik

Sistem limfatik bertanggung jawab terhadap kembalinya cairan interstitial ke dalam intravaskular untuk menjaga homeostasis. Adanya edema pada pasien - pasien gagal jantung menggambarkan bahwa terjadi ketidakseimbangan laju cairan intravaskular yang masuk dan cairan interstisial yang keluar dari sistem limfatik. Tekanan vena sentral yang tinggi akan mengganggu kemampuan sistem limfatik untuk mengembalikan cairan interstisial. Kontraktilitas dan anatomi sistem limfatik dapat mempengaruhi presentasi klinis dari pasien gagal jantung.
Faktor yang dapat mempengaruhi kerja sistem limfatik dalam pergerakan cairan terdiri dari dua, yaitu faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik sistem limfatik berhubungan dengan kontraktilitas dan anatomi sistem limfatik yang nantinya dapat mempengaruhi presentasi klinis dari pasien gagal jantung. Pada pasien gagal jantung kongesti, pembuluh limfa menjadi

dilatasi dengan diameter dua kali lipat lebih besar daripada rata - rata sehingga katup pembuluh limfa menjadi inkompeten. Hal ini akan mengurangi kemampuan sistem limfatik mengembalikan cairan interstisial ke intravaskular. Faktor ekstrinsik yang dapat mempengaruhi aliran sistem limfatik seperti peristaltik usus, otot rangka, tekanan intratorakal, dan lain - lain. Pada pasien gagal jantung, peningkatan tekanan vena akan menyebabkan peningkatan laju perpindahan cairan ke interstisial dan mengganggu pembuangan cairan interstisial menuju sistem vena.

Kesimpulan

Peningkatan tekanan pengisian tidak selalu berhubungan dengan volume yang berlebihan. Pemahaman patofisiologi kongesti perlu untuk mengurangi kongesti residual yang berkaitan dengan luaran yang buruk pada pasien gagal jantung. Oleh karena itu, penting untuk senantiasa melakukan evaluasi pada pasien dan menentukan apakah misdistribusi volume atau ekspansi volume yang dominan dan menyebabkan kongesti pada pasien tersebut. Apabila disebabkan volume yang berlebihan, maka terapi diuretik dapat diberikan sampai euvolemia, sedangkan apabila misditribusi volume yang lebih dominan maka kombinasi vasodilator dan diuretik dosis kecil dapat diberikan. Kongesti intravaskular akan mencegah translokasi cairan dari jaringan ke ruang intravaskular. Oleh karena itu, kongesti intravaskular sebaiknya diterapi terlebih dahulu. Namun, apabila kongesti intravaskular sudah ditangani namun tanda dan gejala kongesti masih ada, maka tatalaksana kongesti juga harus mengarah ke translokasi cairan, misalnya dengan menambahkan obat akuaretik.

Referensi

1. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, Burkhoff D, Zannad F, Udelson JE and Voors AA. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. Nature reviews Cardiology. 2020;17:641-655.
2. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, Collins SP, Doehner W, Filippatos GS, Flammer AJ, Fuhrmann V, Lainscak M, Lassus J, Legrand M, Masip J, Mueller C, Papp Z, Parissis J, Platz E, Rudiger A, Ruschitzka F, Schafer A, Seferovic PM, Skouri H, Yilmaz MB and Mebazaa A. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European journal of heart failure. 2017;19:821-836.
3. Joyce NN, John RT. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure. Circulation Research. 2021;128(10):1468-1486.
4. Marat F, Adrian FH, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. Journal of the American Heart Association. 2017;6:e006817
5. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F and Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European journal of heart failure. 2019;21:137-155.
6. Itkin M, Rockson SG, Burkhoff D. Pathophysiology of the Lymphatic System in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology.2021;78(3):278-290.
7. Pieter M, Wilfried M. How to tackle congestion in acute heart failure. The Korean Journal of Internal Medicine.2018;33(3):462-473.

DECONGESTION THERAPY IN HEART FAILURE : *WHEN DIURETIC IS NOT ENOUGH*

Irnizarifka, dr, SpJP, FIHA, FAPSC, FAsCC
Dept. of Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret
Rumah Sakit UNS

Rawat inap untuk gagal jantung akut (GJA) berpotensi mengancam jiwa dan terkait dengan tingkat rawat inap kembali yang tinggi serta beban terhadap perekonomian.[1-3] Mayoritas pasien gagal jantung memiliki tanda dan gejala terkait kelebihan cairan, dan oleh karena itu, strategi dekongestan adalah tujuan pengobatan nomor satu.[1] Meskipun basis bukti masih terbatas, diuretik jenis loop tetap menjadi pengobatan dasar untuk permasalahan akut ini.[2, 4] Namun, penggunaan diuretik yang tepat masih merupakan tantangan karena keterkaitannya terhadap berbagai komplikasi seperti kelainan elektrolit, memburuknya fungsi ginjal dan resistensi diuretik.[3]

Ekspansi volume cairan ekstraseluler merupakan patofisiologi penting dalam gagal jantung (HF). Peningkatan cairan ekstraseluler menyebabkan peningkatan tekanan pengisian intrakardiak, yang kemudian menghasilkan kumpulan tanda dan gejala gagal jantung (edema, dispnea, ortopnea) yang biasa disebut sebagai kongesti. Selain itu, ginjal adalah organ target untuk terapi diuretik, dan oleh karena itu, pengetahuan terkait fisiologi ginjal sangat penting untuk memahami efek diuretik.[4]

Tindakan diuretik yang efektif memerlukan 4 langkah terpisah, yakni : 1) konsumsi dan penyerapan gastrointestinal (jika diberikan secara oral); 2) pengiriman ke ginjal; 3) sekresi ke dalam lumen tubulus; dan 4) mengikat protein transpor. Agen diuretik loop diserap relatif cepat dari saluran pencernaan, tetapi terdapat perbedaan yang nyata dibanding agen diuretik lain.[4]

Penyerapan furosemide lebih lambat daripada waktu paruh eliminasinya, sebuah fenomena yang disebut secara kinetika "terbatas penyerapan" atau "flip-flop"; bioavailabilitas bersih rata-ratanya adalah 50%, tetapi penyerapannya cukup bervariasi dan mungkin dipengaruhi oleh asupan makanan. Agen diuretik loop memiliki kurva dosis-respons yang curam, yang berarti bahwa hanya ada sedikit efek sampai ambang batas tercapai, dimana respon cepat mendekati maksimum, kadang-kadang disebut "ceiling". Setelah "ceiling" tersebut tercapai, meningkatkan dosis diuretik demi mencapai tingkat puncak yang lebih tinggi tidak akan meningkatkan laju natriuresis maksimal; tetapi, dosis yang lebih tinggi hanya akan mempertahankan konsentrasi diuretik serum di atas ambang batas lebih lama.[4]

Resistensi diuretik adalah masalah umum pada pasien dengan gagal jantung. Tidak ada definisi tunggal yang saat ini diterima secara global untuk resistensi diuretik, tetapi definisi

yang paling umum digunakan adalah kegagalan untuk meningkatkan keluaran cairan dan natrium (Na+) yang cukup untuk mengurangi kelebihan volume, edema, atau kongesti, meskipun dosis diuretik loop meningkat ke level "ceiling" (80 mg furosemide sekali atau dua kali sehari atau lebih besar pada mereka yang mengalami penurunan laju filtrasi glomerulus atau gagal jantung).[3, 5]

Respon diuretik yang buruk memprediksi kematian berikutnya, masuk rawat inap kembali, atau komplikasi ginjal dari CHF.[5] Pada pasien yang memiliki gangguan responsivitas terhadap diuretik, telah mendorong kita untuk berpikir ke arah pencarian alternatif yang lebih aman dan efektif.[2, 3] Penambahan thiazide oral atau diuretik seperti thiazide yang menginduksi blokade nefron berurutan dapat bermanfaat, tetapi efeknya dalam mengurangi tekanan darah bisa menjadi tantangan. Penggunaan dopamin dosis rendah intravena tidak lagi didukung bukti kuat pada pasien gagal jantung dengan tekanan darah sistolik yang normal serta penggunaannya untuk membantu diuresis pada pasien dengan tekanan darah sistolik rendah memerlukan penelitian lebih lanjut. Ultrafiltrasi mekanis telah digunakan untuk mengobati pasien dengan gagal jantung dan retensi cairan, tetapi basis buktinya belum terlalu kuat, dan tempatnya dalam praktik klinis belum dapat ditetapkan.[2]

Tolvaptan adalah antagonis reseptor arginine vasopressin (AVP) non-peptide arginine vasopressin (AVPR) yang baru, diberikan secara oral, selektif yang memblokir pengikatan AVP ke reseptor V2 di nefron distal, sehingga mencegah antidiuresis yang disebabkan oleh AVP yang bersirkulasi.[6, 7] Antagonis AVPR, juga disebut 'vaptans', menghasilkan ekskresi air bebas elektrolit, atau aquaresis, tanpa secara signifikan mempengaruhi ekskresi natrium dan kalium ginjal. Hasil akhirnya adalah pengurangan air tubuh tanpa kehilangan elektrolit tubuh, yang menyebabkan peningkatan serum [Na+].[7] Selain itu, pada pasien dengan hiponatremia euvolemik atau hipervolemik, tolvaptan, antagonis reseptor vasopresin V2 oral, efektif dalam meningkatkan konsentrasi natrium serum pada hari ke 4 dan 30.[8]

Satu studi menggambarkan bahwa pasien gagal jantung dengan kongesti residual dan disfungsi ginjal yang refrakter terhadap terapi standar, tolvaptan aditif meningkatkan volume urin tanpa menyebabkan gangguan ginjal lebih lanjut dibandingkan dengan pasien yang menerima peningkatan dosis furosemide.[9] Selain itu, pengobatan yang sangat dini dengan tolvaptan dapat meningkatkan respons diuretik pada pasien gagal jantung dengan gangguan ginjal.[10] Sebagai kesimpulan, tolvaptan (agen akuaretik) menunjukkan manfaatnya pada pasien dengan gagal jantung akut, terutama gagal jantung akut euvolemik/hipervolemik hiponatremia.

REFERENSI

1. Kristjansdottir I, Thorvaldsen T and Lund LH. Congestion and Diuretic Resistance in Acute or Worsening Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2020;6:e25.
2. Vazir A and Cowie MR. Decongestion: Diuretics and other therapies for hospitalized heart failure. *Indian Heart J*. 2016;68 Suppl 1:S61-8.
3. Kennelly P, Sapkota R, Azhar M, Cheema FH, Conway C and Hameed A. Diuretic therapy in congestive heart failure. *Acta Cardiol*. 2022;77:97-104.
4. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL and Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1178-1195.
5. Wilcox CS, Testani JM and Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension*. 2020;76:1045-1054.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A and Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.
7. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS and Investigators S. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:725-32.
8. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C and Investigators S. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099-112.
9. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, Shibagaki Y, Sato N, Kumagai Y, Shinagawa H, Ako J, Izumi T and Kanagawa Aquaresis I. Effects of Additive Tolvaptan vs. Increased Furosemide on Heart Failure With Diuretic Resistance and Renal Impairment- Results From the K-STAR Study. *Circ J*. 2017;82:159-167.
10. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, Fujii H, Kitai T, Nishioka T, Sugi K, Onishi Y, Noda M, Kagiyama N, Satoh Y, Yoshida K, van der Meer P, Damman K, Voors AA and Goldsmith SR. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:802-812.

CARDIORENAL SYNDROME IN HEART FAILURE : TO STOP OR NOT TO STOP DIURETIC

Siti Elkana Nauli
RSU Tangerang
sitielkananauli@yahoo.com

Abstrak

Sindrom kardiorenal merupakan refleksi adanya interaksi antara jantung dan ginjal yang saling mempengaruhi. Disfungsi pada salah satu organ tersebut akan mencetuskan disfungsi pada organ lain, dan kondisi ini dapat terjadi secara akut dan berlangsung secara kronik dan progresif. Beberapa faktor yang dianggap berperan pada mekanisme interaksi ini adalah faktor hemodinamik antara kedua organ tersebut, aktivasi neurohumoral, dan faktor inflamasi. Gagal jantung merupakan penyebab terbanyak sebagai etiologi dan pencetus timbulnya disfungsi renal yang disebut sebagai sindrom kardiorenal tipe 1 dan tipe 2. Tulisan ini akan membahas klasifikasi, patofisiologi, biomarker, dan tatalaksana kedua tipe SKR tersebut.

Kata Kunci : sindrom kardiorenal (SKR), gagal jantung

DEFINISI DAN KLASIFIKASI SINDROM KARDIORENAL

Sindrom kardiorenal (SKR) menggambarkan interaksi antara ginjal dan sistem kardiovaskular yang menyebabkan peningkatan volume sirkulasi sehingga timbul eksaserbasi gejala gagal jantung dan progresivitas penyakit ini.[1] Definisi sindrom kardiorenal menurut ADQI adalah suatu kelainan dengan patofisiologi yang kompleks melibatkan ginjal dan jantung dimana disfungsi pada salah satu organ dapat menyebabkan disfungsi pada organ lain. [2] Disfungsi ini dapat bersifat akut atau kronik.

Konsensus *Acute Dialysis Quality Group* mengklasifikasikan 2 kelompok utama SKR : *cardio-renal* dan *reno-cardiac.* [3] Ronko dkk membagi sindrom ini menjadi 5 subtipe yang menandakan proses patologis utama dan dampaknya pada organ lain, yaitu : [4]

- Tipe 1 : Sindrom Kardio Renal Akut (dekompensasi akut gagal jantung menyebabkan gagal ginjal akut)
- Tipe 2 : Sindrom Kardio Renal Kronik (gagal jantung kronik yang menyebabkan disfungsi ginjal)
- Tipe 3 : Sindrom Reno Kardiak Akut (gangguan fungsi ginjal akit menyebabkan disfungsi jantung)
- Tipe 4 : Sindrom Reno Kardiak Kronik (penyakit ginjal kronik menyebabkan penyakit jantung)
- Tipe 5 : Sindrom Kardio Renal Sekunder (kondisi kelainan sistemik yang menyebabkan gangguan jantung dan ginjal)

Tulisan ini akan khusus membahas mengenai sindrom kardiorenal tipe 1 dan 2 yang cukup banyak ditemukan pada pasien gagal jantung. Studi-studi observasional menunjukkan prevalensi disfungsi ginjal pada kasus gagal jantung kronik bervariasi 26-63% tergantung dari definisi yang digunakan pada studi tersebut. [5] Sindrom kardiorenal tipe1 termasuk semua kondisi disfungsi jantung akut yang menyebabkan disfungsi akut pada ginjal. Biasanya banyak kita temukan pada gagal jantung awitan akut, sindrom koroner akut, pasca bedah jantung, dan syok kardiogenik yang menyebabkan teraktivasinya neurohumoral dan inflamasi sebagai suatu siklus "mematikan" yang mencetuskan kematian sel, stress oksidatif, retensi cairan, dan kongesti vena.[6]

Sindrom kardiorenal tipe 2 terjadi pada kondisi gagal jantung kronik yang menyebabkan disfungsi ginjal akibat hipoperfusi kronik dan kongesti yang ditandai dengan peningkatan tekanan di atrium kanan. Disfungsi jantung yang dapat mencetuskan SKR tipe 2 antara lain gagal jantung dengan fraksi ejeksi berapapun, fibrilasi atrium, kardiomiopati, penyakit jantung kongenital. Berdasarkan definisi KDIGO/KDOQI, maka SKR tipe 2 adalah : [7]

1. Gagal jantung kronik (GJK) : gejala dan tanda khas gagal jantung pada fraksi ejeksi ventrikel <40% (*HFrEF)* atau >40% (*HFmrEF* dan *HFpEF*).

Yang menyebabkan salah satu kondisi :

2. Penyakit ginjal kronik (PGK) awitan baru : albuminuria dan atau laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 ml/min/1.73m2; atau
3. Penyakit ginjal kronik progresif : penurunan yang menetap LFG >5 ml/min/1.73m2 pertahun, atau >10 ml/min/1.73m2 per 5 tahun, atau peningkatan albuminuria yang menetap

Ditambah :

4. Berhubungan dengan onset gagal jantung yang mendahului awitan atau progresivitas PGK; dan
5. Interaksi patofisiologi yang berkaitan : manifestasi dan keparahan penyakit ginjal dapat dijelaskan dengan adanya disfungsi jantung yang mendasarinya.

PATOFISIOLOGI SINDROM KARDIORENAL PADA GAGAL JANTUNG (TIPE 1 DAN 2)

Patogenesis SKR melibatkan multifaktor, bukan hanya perubahan hemodinamik seperti terkanan arterial, volume cairan ekstraselular, dan curah jantung tetapi faktor non hemodinamik justru memiliki peranan yang sangat penting dalam menentukan mekanisme dan tatalaksana jangka panjang terutama pada gagal jantung kronik. Adapun faktor non hemodinamik tersebut antara lain *cell adhesion molecules*, disfungsi endotel, kematian sel, gangguan imunologis, inflamasi, stress oksidatif, migrasi neutrophil, sitokin, dan over ekspresi dari kemokin yang menyebabkan apoptosis.

Secara spesifik, patofisiologi SKR pada gagal jantung dapat dijelaskan melalui :

- Mekanisme hemodinamik
- Disregulasi neurohormonal
- Disfungsi endotel dan aterosklerosis
- Stres oksidatif dan inflamasi

Gagal jantung akut (GJA) yang disertai gangguan hemodinamik menyebabkan penurunan LFG secara langsung. Mekanisme penurunan tersebut merupakan akibat dari kombinasi penurunan curah jantung, kongesti vena sistemik, dan vasokonstriksi sistemik yang menyebabkan perubahan tekanan arteri rerata (*MAP* : *mean arterial pressure)* dan aliran darah ke ginjal. Pada kondisi GJK berhubungan dengan kehilangan nefron yang progresif. Agen pengobatan yang digunakan pada kasus gagal jantung seperti diuretic, RAS inhibitor, SGLT2 inhibitor yang bekerja mempengaruhi *tubulo-glomerular feedback (TGF)* secara langsung akan mempengaruhi fraksi filtrasi glomerulus dan LFG melalui perubahan pada tekanan hidrostatik intraglomerulus.

Faktor hemodinamik yang berperan pada SKR antara lain tekanan intra-abdominal dan tekanan vena sentral. Studi menunjukkan tekanan vena sentral > 6 mmHg merupakan prediktor kematian dan gangguan fungsi ginjal. [31]. Sedangkan peran tekanan intra-abdominal pada kasus gagal jantung lanjut antara 8-12 mmHg berhubungan dengan peningkatan kejadian SKR tipe 2. Adapun peranan terapi dekongesti akan menurunkan kadar kreatinin sejalan dengan berkurangnya kongesti abdomen. Mekanisme utama dalam mempertahankan homeostasis ginjal adalah dengan memperhatikan hemodinamik arteriol aferen dan *tubulo–glomerular feedback*. Mullens dkk telah membuktikan bahwa terjadinya penurunan fungsi ginjal pada awitan akut GJK bisa diminimalisir dengan mempertahankan tekanan vena sentral < 8 mmHg, yang artinya bahwa kongesti vena merupakan faktor utama penentu timbulnya SKR tipe 2. Dengan menurunkan tekanan vena sentral akan memperbaiki filtrasi glomerulus. Adapun faktor hemodinamik penurunan curah jantung seperti pada kondisi syok kardiogenik lebih banyak peranannya pada SKR tipe 1 yang menyebabkan iskemia pada medulla ginjal. [8]

Sistem neurohumoral dan sistem saraf simpatis yang teraktivasi pada gagal jantung (akut dan kronik) akan mengubah homeostasis ginjal akibat peningkatan kadar renin yang dihasilkan oleh ginjal selanjutnya meningkatkan kadar angiotensin-2 menimbulkan proses maladaptif secara sistemik di ginjal, jantung, dan pembuluh darah. Hubungan penurunan LFG pada gagal jantung memberikan luaran yang buruk untuk gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi maupun dengan frakasi ejeksi yang masih terjaga. Adanya regurgitasi trikuspid berkaitan dengan LFG yang lebih rendah. Disregulasi neurohumoral dan hiperaktivitas RAAS (*renin angiotensin aldosterone system*) menyebabkan aktivasi jalur oksidatif dan inflamasi.

Mekanisme non hemodinamik yang terlibat pada SKR tipe 2 adalah inflamasi kronik, aktivasi sistem simpatis, RAAS, ketidakseimbangan produksi *reactive oxygen species/nitric oxide*, disfungsi endotel yang memegang peranan penting terutama bila disertai diabetes mellitus, perokok, laki-laki, usia tua, hipertensi, dyslipidemia, dan pola hidup sedentary.

Mekanisme lain yang juga terlibat pada SKR adalah anemia dengan prevalensi 5-55% dan merupakan faktor independen terhadap kematian dan obesitas sentral. Anemia akan menyebabkan iskemia jaringan dan vasodilatasi perifer, aktivasi RAAS dan simpatis, peningkatan hormone antidiuretik (menyebabkan retensi garam dan air), vasokonstriksi, dan kongesti renal kronik (menyebabkan fibrosis interstisial dan kematian nefron). Anemia yang berlangsung kronik akan menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri, meningkatkan stress oksidatif. Pada kondisi hiperurisemia akan menyebabkan peningkatan stress oksidatif, disglisemia, resistensi insulin, inflamasi, disfungsi diastolik, dan hiperfiltrasi ginjal yang memegang peranan penting pada mekanisme SKR. Pemberian terapi besi intravena dapat memperbaiki prognosis SKR pada pasien gagal jantung, tetapi pemberian *erythropoiesis-stimulating agent (ESA)* tidak direkomendasikan pada kondisi anemia pada gagal jantung. Obesitas akan menyebabkan hiperfiltrasi glomerulus, glomerulosklerosis akibat peningkatan tekanan kapiler, aktivasi aldosterone, dan disfungsi podosit dengan dampak fibrosis tubulointerstisial, remodeling jantung, dan fibrosis interstisial

BIOMARKER PADA SINDROM KARDIORENAL TIPE 1 DAN 2

BNP dan *N-terminal (NT)-pro BNP* (NTproBNP) adalah pemeriksaan baku emas sebagai prediktor mortalitas pada pasien gagal jantung. Biomarker ini juga menilai prognosis terjadinya gagal jantung pada kondisi komorbid. Peningkatan BNP atau NTproBNP pada kondisi gagal jantung awitan akut berkaitan dengan kejadian perburukan fungsi ginjal melalui rasio NTproBNP/emBNP. Studi CARRESS (Ultrafiltration in Decompensated HF with CRS Study) dan DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) menunjukkan bagaimana pengaruh dekongesti terhadap fungsi ginjal.[9,10] Interaksi antara LFG dan perubahan NTproBNP menunjukkan bahwa penurunan fungsi ginjal yang terjadi pada kasus awitan akut GJK memberikan luaran yang baik pada kondisi dimana terjadi penurunan kadar NTproBNP. Penggunaan biomarker kongesti seperti NTproBNP dapat memandu untuk membuat keputusan klinis terkait penurunan LFG. Truong dkk menunjukkan kejadian SKR dengan melihat NTproBNP dan cystatin C pada pasien yang tidak respon dengan terapi sinkronisasi jantung akan meningkatkan SKR (OR dekompensasi 9.0; kompensasi 36.4; $p \leq 0.004$), dan pasien dengan peningkatan kedua marker tersebut merupakan kelompok dengan prognosis terburuk.[11]

Laju filtrasi glomerulus merupakan prediktor kuat luaran klinis yang lebih baik daripada fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi).[12] Data meta-analisis menunjukkan kondisi PGK (LFG < 60 ml/mnt/1.73 m2) berhubungan dengan risiko kematian akibat sebab apapun. Namun perlu diingat bahwa LFG adalah angka yang menunjukkan jumlah nefron yang berfungsi dan dipengaruhi oleh tekanan ultrafiltrasi Starling pada kapiler glomerulus. Sedangkan nilai kreatinin serum lebih sensitif terhadap perubahan. Peningkatan nilai kreatinin pada GJA (perburukan fungsi ginjal) tidak menunjukkan hubungan langsung dengan luaran klinis dari berbagai studi, namun sampai saat ini belum ada data yang menunjukkan bahwa kondisi ini menyebabkan penurunan jumlah nefron yang permanen. Pada sebagian besar kasus perbaikan kongesti menunjukkan luaran yang lebih baik meskipun terjadi

peningkatan kreatinin, dan kadarnya akan kembali membaik dalam kurun waktu 2-3 minggu.[13]

Gagal jantung kronik akan menyebabkan penurunan LFG akibat berkurangnya jumlah nefron yang permanen. Hal ini disebabkan oleh tingginya tekanan intraglomerular atau kondisi hipoperfusi kronik.[14] Penurunan jumlah nefron akan menurunkan LFG secara progresif menuju percepatan gagal ginjal terminal. Dari GISSI-HF, pasien dengan GJK akan mengalami penurunan LFG sekitar 2.57 ml/mnt/1.73 m2 per tahun.45 Gagal jantung sendiri merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya penurunan LFG sepanjang waktu setelah diabetes mellitus. Penurunan LFG 0.5–1.0 ml/mnt/1.73 m2 per tahun berhubungan dengan penurunan risiko gagal jantung terminal.[15]

Pengobatan gagal jantung sendiri akan mempengaruhi hemodinamik ginjal secara langsung maupun tidak langsung dan ini harus diantisipasi sebagai salah satu dampak pemakaian obat yang memiliki luaran yang baik dalam hal menurunkan mortalitas dan rehospitalisasi. Hal ini perlu dicermati oleh setiap terapis bahwa penurunan LFG akibat pengaruh obat sepert RAAS inhibitor dan SGLT2 inhibitor merupakan akibat perubahan hemodinamik pada glomerulus dan tidak mencerminkan kehilangan nefron yang menandakan prognosis. Namun penurunan LFG secara persisten menandakan hilangnya fungsi dan jumlah nefron seiring waktu.51,52 Berabagai data studi menunjukkan penurunan slope LFG pada inisiasi obat-obat gagal jantung yang akan diikuti oleh penurunan slope yang lebih landai. Dan khusus untuk pemberian agen diuretik pada pasien gagal jantung yang mengalami masalah kongesti, penurunan LFG yang ditandai oleh peningkatan kadar kreatinin serum tidak meningkatkan mortalitas selama kondisi dekongesti bisa tercapai. Pada akhirnya fungsi ginjal akan kembali membaik akibat kongesti renal yang menghilang. Dan bahkan seiring dengan perkembangan studi dan monitor fungsi ginjal pada pemberian terapi gagal jantung baik itu dengan medikamentosa ataupun dengan alat bantu justru akan memperlambat penurunan LFG lebih lanjut.

Beberapa biomarker yang bisa digunakan pada SKR tipe 1 dan 2 berdasarkan studi antara lain BNP/NTproBNP, troponin I, kreatinin serum, cystatin C, KIM-1, NGAL, IL-6, IL-8, microalbuminuria, aldosterone, miRNA. [16]

Pasien GJA berisiko tinggi untuk mengalami SKR tipe 1 yang merupakan perjalanan akibat penurunan perfusi ginjal sejalan dengan peningkatan tekanan vena sentral dan penurunan curah jantung. Selain pemeriksaan biomarker, saat ini banyak dikembangkan tehnik pencitraan untuk melihat kongesti vena dan gangguan aliran ginjal. Tehnik yang paling banyak digunakan adalah melihat parameter hemodinamik dari ekokardiografi termasuk tekanan vena sentral, tekanan sistolik arteri pulmonalis, tekanan baji kapiler pulmonal/tekanan atrium kiri, dan curah jantung.[17] Penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi), peningkatan tekanan arteri pulmonalis dan dimensi ventrikel kanan merupakan faktor risiko independen terjadinya SKR. Pada SKR tipe 2 kemungkinan 16% akan mengalami episode SKR akut da, 14% diantaranya akan berkembang menjadi PGK. Iida dkk meneliti pola aliran ginjal intrarenal dengan ultrasonografi dan menemukan bahwa perubahan tersebut berhubungan dengan tekanan di atrium kanan dan berkorelasi kuat dengan luaran klinis.[18]

TATALAKSANA SINDROM KARDIORENAL TIPE 1 DAN 2

Gangguan fungsi ginjal pada kondisi SKR memberikan dampak perubahan farmakokinetik dan famakodinamik obat-obat secara umum, sehingga profil keamanannya dipertanyakan pada kondisi tersebut, bahkan obat-obat yang direkomendasikan untuk penyakit dasar dari SKR tipe 1 dan tipe 2 seperti *RAAS inhibitor* yang merupakan pilar utama gagal jantung tidak diberikan secara optimal baik dalam hal dosis dan utilisasinya.[19] Tidak adekuatnya pemantauan juga menjadi salah satu faktor yang menyebabkan keengganan menggunakan obat ini, sehingga menempatkan pasien pada kondisi risiko tinggi terhadap kematian dan rehospitalisasi.[20] Disamping itu ketakutan terhadap efek hiperkalemia dan perburukan fungsi ginjal juga menjadi alasan tidak melanjutkan terapi ini, sehingga satu hal yang harus kita ingat adalah melakukan pemantauan yang ketat terhadap kadar kalium serum dan fungsi ginjal dan selama tidak ada kontraindikasi (kadar kalium diatas 5,5 mEq/L atau stenosis arteri renalis bilateral) maka diharapkan pengobatan tetap dilanjutkan.

Antagonis mineraloreseptor seperti spironolakton dan eplerenon dari studi RALES, EPHESUS dan EMPHASIS-HF menunjukkan penggunannya meningkatkan risiko hyperkalemia dan perburukan fungsi ginjal, tetapi dampaknya dalam penurunan mortalitas maka penggunaan tetap disarankan dengan memantau kadar kalium dan fungsi ginjal secara berkala.[21]

Terapi dekongesti yang merupakan terapi utama pada gagal jantung dengan kongesti, diuretic tetap merupakan terapi utama pada kasus dengan atau tanpa SKR meskipun penggunaan jangka panjang obat ini tidak memiliki keuntungan dalam hal mortalitas.[22] Studi ROSE-AHF menunjukkan penggunaan diuretic secara agresif tidak menyebabkan perburukan fungsi ginjal pada pasien GJA meskipun terjadi peningkatan nilai biomarker injuri tubulus ginjal.[23] Peningkatan NGAL dan KIM-1 berkorelasi terbalik dengan luaran pasien. Studi ini menunjukkan bahwa penggunaan diuretik loop tidak secara langsung menyebabkan injuri pada ginjal, namun harus dilihat sebagai dampak langsung beratnya disfungsi jantung yang terjadi, sehingga dari studi ROSE dapat dilihat bahwa penggunaan dosis tinggi diuretik sangat efektif dan aman pada GJA. Pengaruh diuretik loop terhadap aktivasi sistem RAA menurunkan kemampuan obat ini dalam memutus rantai patofisiologi gagal jantung, sehingga disarankan penggunaannya harus disertai RAA blocker. Studi DOSE-AHF and CARRESS-HF juga tidak menunjukkan perbedaan antara dosis kecil atau dosis besar diuretic loop terhadap tingkat aktivas RAA sistem, namun jika dibandingkan dengan ulfiltrasi tampak bahwa tehnik ultrafiltrasi akan meningkatkan aktivitas renin plasma yang jauh lebih tinggi. Namun demikian dari studi ini menunjukkan peningkatan aktivitas renin dan aldosterone pada GJA tidak berkorelasi dengan luaran jangka pendek dan kejadian SKR.[24] Kenyataan ini menunjukkan bahwa pergerakan cairan ekstraseluler ke intravaskuler sangat dipengaruhi oleh waktu, adapun terlambatnya pergerakan cairan tersebut mencetuskan peningkatan angiotensin II dan vasopressin.

Antagonis arginine vasopressin seperti tolvaptan pada studinya EVEREST menunjukkan penurunan berat badan yang bermakna jika dibandingkan placebo pada pasien GJA dengan FEVKi < 40% meskipun tidak ditemukan perbedaan dalam hal mortalitas dan

hospitalisasi berulang.[25] Pada luaran jangka panjang trial ini juga menunjukkan hal yang sama.[26] Pada studi TACTICS-HF dan SECRET of CHF tidak menunjukkan perubahan bermakna dalam hal skor sesak nafas pada pasien GJA.[27] Berbeda dengan studi yang dilakukan di Asia seperti AQUAMARINE yang menunjukkan efektivitas pengguanaan tolvaptan pada GJK awitan akut dan disfungsi ginjal (LFG antara 15-60 ml/mnt/1.73 m2) karena dapat menurunkan berat badan, memperbaiki keluhan sesak nafas tanpa menyebabkan penurunan fungsi ginjal.[28] Studi lain dari Udelson dkk yang melihat efek tolvaptan sebagai monoterapi dan kombinasi dengan furosemide selama 7 hari pada pasien NYHA II-III dan FEVKi < 40% menunjukkan efektivitas yang sama antara terapi kombinasi atau penggunaan tolvaptan sebagai monoterapi dalam hal penurunan berat badan, meskipun tidak menurunkan nilai peptida natriuretik. Setelah 1 minggu pemakaian, kadar aldosterone turun dibandingkan pada kelompok furosemide.[29] Jujo dkk juga melakukan penelitian yang sama dengan hasil efektivitas tolvaptan sebagai monoterapi dan furosemide intravena dalam menurunkan berat, mengurangi keluhan sesak nafas, menurunkan nilai BNP dan katekolamin plasma pada pasien GJK awitan akut sama, namun pada kelompok yang mendapatkan terapi tolvaptan tidak meningkatkan renin plasma dan aldosterone, kreatinin serum, BUN, dan rasio BUN/kreatinin.[30] Selain itu studi menunjukkan efektivitas tolvaptan tidak dipengaruhi oleh kadar albumin plasma, sehingga bisa digunakan pada kondisi gagal jantung yang disertai hipoalbumin dan pasien dengan sirosis hepatis yang disertai kondisi hipervolum.[31]

Penggunaan inotropik pada SKR tipe 1 bermanfaat untuk memperbaiki curah jantung dan mengurangi kongesti vena. Inotropik seperti dopamin memiliki efek langsung pada ginjal dan memperbaiki luaran SKR tipe 1. Sedangkan pada pengguanaan inotropik pada GJA dan penurunan FEVKi tidak memperbaiki luaran jangka panjang karena dapat meningkatkan kejadian aritmia, iskemia, dan perburukan fungsi miokard.[32] Dopamin menyebabkan vasokonstriksi sistemik dan memperbaiki aliran darah ke ginjal, namun Studi yang menggunakan dopamine dosis kecil atau dosis renal tidak banyak dan tidak menunjukkan perbaikan klinis jangka panjang.[33] Data dari meta analisis menunjukkan dobutamin dosis kecil memperbaiki produksi urin, namun tidak memperbaiki luaran seperti perubahan nilai kreatinin, rehospitalisasi, atau mortalitas.[34] Agen inotropik lain seperti levosimendan dan *omecamptiv mecarbil* belum memiliki studi khusus pada SKR.

Efek pemberian *beta blocker* pada pasien gagal jantung dengan penurun FEVKi secara signifikan dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas. Berbeda dengan sistem RAA, *beta-blocker* tidak memiliki efek terhadap penurunan LFG dan tidak mempengaruhi slope LFG pasien gagal jantung. Data dari CAPRICORN dan COPERNICUS dengan menggunakan carvedilol menunjukkan bahwa terjadi peningkatan sementara nilai kreatinin serum pada 4,6% penggunanya terutama pada kelompok dengan LFG < 60 ml/min/1.73 m2). Penyebab dari kondisi ini mungkin disebabkan oleh disfungsi ginjal yang sudah mendasari.[35]

Terapi terbaru gagal jantung seperti ARNI dan SGLT2 inhibitor pada gagal jantung menunjukkan keunggulan obat ini dalam luaran ginjal. Pada sub analisis studi PARADIGM-HF, PARAMOUNT dan PARAGON-HF menunjukkan ARNI menurunkan kejadian disfungsi renal yang ditandai dengan penurunan LFG 50% atau timbulnya gagal jantung terminal).[36] ARNI juga

mencegah penurunan slope LFG pada pasien gagal jantung meskipun pada awalnya terjadi peningkatan rasio albumin-kreatinin urin.

Data disfungsi ginjal pada pemakaian *SGLT2 inhibitor* untuk gagal jantung juga menunjukkan penurunan LFG pada inisiasi obat ini, namun luaran klinis jangka panjang menunjukkan efek proteksi obat ini pada ginjal. Meta-analisis DAPA-HF dan *EMPEROR-Reduced* juga menunjukkan penurunan yang bermakna terjadinya penurunan LFG dan dapat mencegah terjadinya gagal ginjal terminal.[37]

KEPUSTAKAAN

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI Working Group: cardiorenal connections in heart failure and cardiovascular disease, 2004
2. McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C (eds): ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2013, vol 182, pp 117–136
3. Gembillo, G.; Visconti, L.; Giusti, M.A.; Siligato, R.; Gallo, A.; Santoro, D.; Mattina, A. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers. Biomolecules 2021, 11, 1581
4. Di Lullo, L.; Bellasi, A.; Barbera, V.; Russo, D.; Russo, L.; Di Iorio, B.; Cozzolino, M.; Ronco, C. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: An uptodate. Indian Heart J. 2017, 69, 255–265.
5. Hebert K, Dias A, Delgado MC, Franco E, Tamariz L, Steen D, Trahan P, Major B, Arcement LM: Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. Eur J Heart Fail 2010;12:861–865.
6. Haase, M.; Muller, C.; Damman, K.; Murray, P.T.; Kellum, J.A.; Ronco, C.; McCullough, P.A. Pathogenesis of Cardiorenal Syndrome Type 1 in Acute Decompensated Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib. Nephrol. 2013, 182, 99–116.
7. Salim, A.; Benouna, M.E.G.; Habbal, R. Cardiorenal Syndrome Type 2: A Strong Prognostic Factor of Survival. Int. J. Cardiovasc. Sci. 2017, 30, 425–432.
8. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;53:589–596
9. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med. 2012
10. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, Tang WH, Testani JM. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. J Card Fail. 2016;22:753–760.
11. Truong, Q.A.; Szymonifka, J.; Januzzi, J.L.; Contractor, J.H.; Deaño, R.C.; Chatterjee, N.A.; Singh, J.P. Cardiorenal status using amino-terminal pro–brain natriuretic peptide and cystatin C on cardiac resynchronization therapy outcomes: From the BIOCRT Study. Hear. Rhythm. 2019, 16, 928–935

12. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, de Boomsma FZD, Charlesworth A, Hampton JR, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. Circulation. 2000;102:203–10.
13. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. Circulation. 2010;122:265–72.
14. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. N Engl J Med. 2017;376:2349–57.
15. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E, Frisinghelli A, Minneci C, Valisi M, Maggioni AP, Marchioli R, Tognoni G, Tavazzi L; on behalf of the GISSI-HF Investigators. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. Circ Heart Fail. 2010;3:65–72.
16. Fu, S.; Zhao, S.; Ye, P.; Luo, L. Biomarkers in Cardiorenal Syndromes. BioMed Res. Int. 2018)
17. Beigel R, Cercek B, Siegel RJ, Hamilton MA. Echo-Doppler hemodynamics: an important management tool for today's heart failure care. Circulation. 2015;131:1031–1034.
18. Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, Kawakami Y, Aonuma K. Clinical implications of intrarenal hemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in heart failure. JACC Heart Fail. 2016;4:674– 682.
19. Maggioni AP et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2013;15:1173–1184.
20. Ouwerkerk W et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. Eur Heart J. 2017;38:1883–1890.
21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341(10):709-717.
22. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E; for the Heart Failure Clinical Research Network Investigators. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? Circ Heart Fail. 2009;2:56– 62.
23. Chen HH et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. JAMA. 2013;310:2533–2543.
24. Mentz RJ et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. JACC Heart Fail. 2015;3:97–107
25. Gheorghiade M et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. JAMA. 2007;297:1332– 1343.
26. Konstam MA et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients

hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA. 2007;297:1319–1331).
27. Konstam MA et al. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1409–1419.
28. Matsue Y, Suzuki M, Nagahori W, et al. Clinical effectiveness of tolvaptan in patients with acute decompensated heart failure and renal failure: design and rationale of the AQUAMARINE study. Cardiovasc Drugs Ther 2014; 28: 73–77.
29. Udelson JE, Bilsker M, Hauptman PJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with heart failure and systolic dysfunction. J Card Fail 2011; 17: 973–981
30. Jujo K, Saito K, Ishida I, et al. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. ESC Heart Fail 2016; 3: 177–188..
31. Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, Saito T, Okuse C, Takaguchi K, Okada M, Okita K, Group A-DS (2014) Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hepatol Res 44:73–82
32. Goldberg LI. Pharmacological bases for the use of dopamine and related drugs in the treatment of congestive heart failure. J Cardiovasc Pharmacol. 1989;14(suppl 8):S21–S28.
33. Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: current agents and future directions. Eur Heart J. 2011;32:1838–1845.
34. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med. 2005;142:510–524.
35. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. Circ Heart Fail. 2011;4:18–26.). (Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med. 2005;142:510–524.
36. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. JACC Heart Fail. 2018;6:489–98.
37. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020;396:819–29

TATALAKSANA TERKINI GAGAL JANTUNG FRAKSI EJEKSI RENDAH DARI PANDANGAN LOKAL DAN INTERNASIONAL

dr. Dian Yaniarti Hasanah, SpJP, FIHA
RS Jantung Nasional Harapan Kita
deeboy2332@yahoo.com

Abstrak

Tatalaksana Gagal Jantung Fraksi Ejeksi Rendah (GJFER) telah mengalami kemajuan pesat dalam 20 tahun terakhir dengan ditemukannya berbagai terapi baru dengan tujuan menurunkan angka kesintasan penyakit ini yang masih rendah. Guideline gagal jantung terbaru baik dari ESC 2022, ACC/AHA 2022, Canadian 2021 merekomendasikan terapi ACEi (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*)/ARNI (*Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors*) , *Beta blocker (BB)*, *Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA)* , dan SGLT2 *Inhibitors* (*Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors*) sebagai terapi standar pasien GJFER. Panduan Internasional terbaru menempatkan keempat kelas obat ini dalam posisi yang sama (horizontal) dan diusahakan dapat dimasukkan pada semua pasien GJFER dengan mempertimbangkan profil fenotip masing-masing pasien berdasarkan tekanan darah, laju nadi, ada tidaknya fibrilasi atrium, dan ada tidaknya masalah ginjal. Panduan gagal jantung Indonesia masih mengacu pada pendekatan lama berdasarkan ESC 2016 dengan pendekatan *symptom based* dan *step wise approach*. Pedoman ini masih meletakkan ACEi, beta blocker, dan MRA saja sebagai lini pertama pada pasien GJFER, namun melihat perkembangan internasional dan studi-studi besar terbaru, maka kelompok kerja Gagal Jantung dan Kardiometabolik membuat rekomendasi penggunaan ARNI tahun 2022, dimana ARNI sudah masuk dalam formularium nasional dan dapat digunakan secara luas untuk pasien GJFER.

Kata kunci : gagal jantung, fraksi ejeksi rendah, panduan, lokal, internasional

Pendahuluan

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. Prevalensi dari gagal jantung sendiri semakin meningkat karena pasien yang mengalami kerusakan jantung yang bersifat akut dapat berlanjut menjadi gagal jantung kronik.[1] Walaupun terdapat kemajuan yang sangat pesat pada terapi gagal jantung terutama pada GJFER, namun angka kesintasan GJFER masih lebih rendah daripada kanker payudara pada wanita dan kanker prostat pada pria. Beberapa faktor yang telah dianalisa terkait dengan masih rendahnya angka kesintasan ini adalah *clinical* inersia dan masih rendahnya implementasi *Guideline Directed Medical Therapy* (GDMT) baik karena faktor pasien, klinisi, ataupun karena sistem pelayanan yang belum mumpuni.[2]

Panduan Nasional dan Internasional pada GJFER

Panduan Internasional untuk GJFER terbaru baik dari ACC/AHA 2022, ESC 2021, dan Canadian HF 2021 telah menempatkan empat kelas *disease modifying drugs* (Ace-i/ARNI, BB, MRA, SGLT2 *inhibitors*) dalam posisi yang sama (horizontal) , dimana pendekatan ini sangat berbeda dengan pendekatan sebelumnya seperti pada panduan gagal jantung ESC 2016.[3-6] Seperti kita ketahui, panduan lama menempatkan Acei/ARB, BB, dan MRA sebagai terapi awal dengan kelas rekomendasi I yang harus diinisiasi pada populasi GJFER dengan pendekatan *symptom based* dan *sequencial initiation*.[6] Bila kita analisa, maka pada pendekatan ini akan membutuhkan waktu yang cukup lama sampai dengan 56 minggu untuk mencapai GDMT lengkap, ditambah lagi dengan optimalisasi satu/dua jenis obat sebelum bisa menginisiasi terapi lain akan menimbulkan masalah lain seperti sudah rendahnya tekanan darah atau sudah terdapat perburukan ginjal yang akan menghalangi klinisi untuk menginisiasi terapi selanjutnya.[7] Panduan terbaru yang menempatkan keempat kelas obat pada posisi horizontal dan diusahakan diberikan semua pada pasien GJFER yang eligible tentu mempunyai beberapa pertimbangan seperti lebih pendeknya waktu yang dibutuhkan untuk menginisiasi semua GDMT bila dibandingkan pada pendekatan terapi yang lama.[3] Beberapa trial besar sebelumnya juga mendukung pemberian dosis kecil obat-obat *disease modifying drugs* sudah dapat memberikan luaran yang baik pada pasien GJFER seperti pada studi SOLVD dan COPERNICUS.[8, 9] Pertanyaan yang muncul adalah adakah satu dari keempat obat ini yang harus didahulukan dalam pemberiannya? Pada panduan yang terbaru tidak ada jawaban yang jelas, namun pada pasien GJFER tanpa kontraindikasi diusahakan untuk diinisiasi bersamaan pada dosis kecil dimana klinisi akan mendapat Relative Reduction Risk yang besar sekitar 74% untuk populasi tersebut.[7] *Comprehensive disease modifying drugs* ini diberikan pada pasien GJFER dengan memperhatikan pasien fenotip berdasarkan tekanan darah, laju nadi, ada tidaknya fibrillasi atrium, dan ada tidaknya gangguan fungsi ginjal.[10] Ada beberapa profil fenotip pasien GJFER yang perlu kita cermati :[10]

a. pasien dengan tekanan darah rendah dan laju nadi tinggi
b. pasien dengan tekanan darah rendah dan laju nadi normal
c. pasien dengan tekanan darah normal dan laju nadi rendah
d. pasien dengan tekanan darah normal dan laju nadi tinggi
e. pasien dengan tekanan darah normal dan fibrillasi atrium
f. pasien dengan tekanan darah rendah dan fibrillasi atrium
g. pasien dengan gangguan fungsi ginjal

Pada panduan terbaru ini menempatkan ARNI dan SGLT2 inhibitor sebagaik 1 dari 4 pilar utama terapi GJFER karena berdasar studi-studi besar seperti PARADIGM-HF, EMPEROR-REDUCED, DAPA HF, kedua jenis obat ini dapat menurunkan *primary end point* (kematian karena penyakit kardiovaskular dan perawatan karena gagal jantung) dalam waktu singkat,

seperti pada EMPEROR-REDUCED dimana pemberian Empaglifozin akan menurunkan *cumulative event rate* dalam 28 hari setelah pemberian obat dibandingkan dengan placebo.[11] Klinisi tentu harus memperhatikan hal ini karena hasil dari beberapa survey menunjukkan klinisi sering enggan melakukan ekskalasi obat pasien GJFER karena melihat kondisi pasien yang 'stabi' secara klinis, sedangkan kita ketahui bersama bahwa progresivitas gagal jantung subklinis terus berlanjut sehingga optimalisasi dan inisiasi *disease modifying drugs* harus diupayakan pada masa emas penyakit ini.[12, 13] Selain faktor-faktor di atas, penelitian menunjukkan bahwa *Comprehensive disease modifying drugs* (ARNI, BB, MRA, SGLT2 Inhibitor) dibandingkan dengan terapi konvensional (ACEi/ARB, BB, MRA) akan memberikan tambahan kesintasan sekitar 1.4 sampai dengan 6.3 tahun pada populasi GJFER.[14] Tambahan data dari LIFE Trial menunjukkan pemberian ARNI pada pasien gagal jantung lanjut tidak dapat menurunkan kematian karena kardiovaskular dan perawatan karena gagal jantung. Hal ini sangat berbeda dengan temuan pada studi besar terkait ARNI seperti PARADIGM HF dan PROVE HF, sehingga kita bisa simpulkan bahwa ARNI sebaiknya diberikan pada periode emas pasien GJFER sehingga memberikan luaran terbaik. Hal ini bisa menambah penjelasan mengapa ARNI pada panduan terbaru menjadi terapi inisial karena jika menunggu hingga pasien pada kondisi lanjut, maka luarannya tidak akan sama baiknya.[15]

Panduan nasional Indonesia berdasarkan pedoman tatalaksana gagal jantung PP PERKI 2020 masih menempatkan Ace-i/ARB, BB, dan MRA pada terapi inisial pasien GJFER, sedangkan ARNI diberikan sebagai pengganti Ace-i pada pasien yang masih simptomatis setelah mendapatkan terapi inisial. Hal ini tentu menyesuaikan dengan kondisi Indonesia karena obat-obat ini tidak masuk dalam formularium nasional (Fornas). Namun melihat perkembangan guideline serta efikasi obat-obat baru ini terutama ARNI, Kelompok kerja Gagal Jantung dan Kardiometabolik PP PERKI telah membuat rekomendasi penggunaan ARNI pada setting Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) karena pada tahun 2022 ini ARNI telah masuk Fornas dan dapat digunakan secara luas oleh klinisi. Adapun beberapa restriksi penggunaan ARNI dengan tujuan efisiensi pada setting JKN di Indonesia adalah :

a. ARNI dapat diinisiasi pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi ventrikel kiri ≤ 40% dengan bukti penggunaan ACEI/ARB yang telah mencapai dosis optimal sebelumnya, namun tetap bergejala dengan kelas fungsional NYHA II-IV
b. Dosis inisial yang dianjurkan adalah 2x50 mg dan dapat ditingkatkan hingga dosis target 2x200 mg, sesuai batas toleransi
c. Dosis inisial yang lebih rendah yakni 2x25 mg dianjurkan untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal berat (eGFR < 30 ml/min/1.73 m^2), gangguan hepar derajat sedang (Kelas B Child-Pugh), serta pada tekanan darah sistolik < 100 mmHg. Gandakan dosisnya tiap 2-4 minggu hingga mencapai dosis target 2x200 mg, sesuai batas toleransi

d. Evaluasi echocardiografi dilakukan dalam 6 bulan pertama setelah inisiasi ARNI kemudian selanjutnya dilakukan setiap 1 tahun, kecuali jika pasien mengalami perburukan gejala atau penurunan kelas fungsional NYHA maka evaluasi echocardiografi dapat dilakukan lebih cepat
e. Pada pasien dimana evaluasi echocardiografi menunjukkan perbaikan fraksi ejeksi menjadi > 40%, dianjurkan untuk tetap memberikan ARNI bila memungkinkan. Tetapi bila tidak memungkinkan maka ARNI boleh diganti kembali menjadi ACEI/ARB dengan evaluasi echocardiografi ulang dalam waktu minimal 6 bulan berikutnya
f. Diberikan di fasilitas kesehatan (Faskes) tingkat 2 dan 3

Untuk SGLT 2 Inhibitor di Indonesia ada 2 kelas yang telah diindikasikan untuk pasien GJFER tanpa melihat ada tidaknya komorbid Diabetes Mellitus yaitu Dapaglifozin dan Empaglifozin. Pokja Gagal Jantung PP Perki juga telah mengeluarkan *position statement* terkait penggunaan SGLT2 inhibitor, dimana SGLT 2 inhibitor mempunyai beberapa kelebihan diantaranya efek terhadap henodinamik minimal, single dose, dan tidak memerlukan uptitrasi dosis.[3]

Kesimpulan

Panduan Internasional untuk pasien GJFER terkini menempatkan empat kelas *disease modifying drugs* (Ace-i/ARNI, BB, MRA, SGLT2 *inhibitors*) dalam posisi yang sama (horizontal) dan meninggalkan pendekatan inisiasi *sequencial* karena pertimbangan efisiensi dan penurunan RRR yang lebih besar apabila keempat kelas ini dapat diimplementasikan bersamaan pada pasien GJFER. Pedoman GJFER Indonesia saat ini masih menempatkan ACEi/ARB,BB, MRA sebagai terapi standar pasien dengan fraksi ejeksi < 40% lebih banyak karena pertimbangan biaya dan ketersediaan, namun telah tersedia restriksi ARNI pada setting JKN pada tahun 2022. Klinisi harus meningkatkan implementasi GDMT sesuai panduan nasional maupun internasional untuk meningkatkan kesintasan pasien GJFER, menurunkan resiko rehospitalisasi, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Referensi

1. Mazurek JA and Jessup M. Understanding heart failure. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2015;7:557-575.
2. Bozkurt B. Reasons for lack of improvement in treatment with evidence-based therapies in heart failure. 2019;73:2384-2387.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J and Chioncel O. 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;42:3599-3726.
4. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL and Lepage S. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining

a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37:531-546.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM and Evers LR. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79:e263-e421.
6. Uk NA-A, Atherton JJ, Bauersachs J, UK AJC, Carerj S, Ceconi C, Coca A, UK PE, Erol Ç and Ezekowitz J. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
7. Greene SJ, Butler J and Fonarow GC. Contextualizing Risk Among Patients With Heart Failure. *JAMA*. 2021;326:2261-2262.
8. Lam PH, Packer M, Fonarow GC, Faselis C, Allman RM, Morgan CJ, Singh SN, Pitt B and Ahmed A. Early effects of starting doses of enalapril in patients with chronic heart failure in the SOLVD Treatment trial. *The American Journal of Medicine*. 2020;133:e25-e31.
9. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, Katus HA, Fowler MB, Packer M and Group CPRCSS. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *Jama*. 2003;289:712-718.
10. Rosano GM, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T, Adamopoulos S, Abdelhamid M, Bistola V and Čelutkienė J. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2021;23:872-881.
11. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H and Brueckmann M. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:1413-1424.
12. Verhestraeten C, Heggermont WA and Maris M. Clinical inertia in the treatment of heart failure: a major issue to tackle. *Heart Failure Reviews*. 2021;26:1359-1370.
13. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J, Davis LL, Drazner MH, Kirkpatrick JN and Peterson PN. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:1966-2011.
14. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, Packer M, Fonarow GC, McMurray JJ and Solomon SD. 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. *The Lancet*. 2020;396:121-128.
15. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, Anstrom KJ, Margulies KB, Kiernan MS and Mahr C. Effect of treatment with sacubitril/valsartan in patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA cardiology*. 2022;7:17-25.

BENEFITS OF EARLY INITIATION OF ARNI

Chen Ying-Hsien, MD
Department of Cardiology, National Taiwan University Hospital

Acute decompensated heart failure (HF) is responsible for over one million hospitalizations per year in the United States. It is associated with a high rate of unplanned rehospitalization and death (21%t and 12%, respectively). Despite numerous studies of promising therapeutics, the standard of therapy, which comprises of intravenous diuretics for decongestion and vasodilators and inotropes for hemodynamic support, has remained virtually constant for the past 45 years.

The sympathetic nervous system (SNS), renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and natriuretic peptide (NP) are three neurohormonal systems that make up the core of HF pathogenesis (NP). Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor (ARNI) is a new type of pharmacological therapy that aims to prevent RAAS overactivation while also extending the cardioprotective effects of NP.

Sacubitril/valsartan was the first ARNI to be studied in patients, as evidenced by PARADIGM-HF, PROVE, and EVALUATE clinical trials. When compared to enalapril, the PARADIGM-HF trial revealed a 20% reduction in death from cardiovascular causes or initial hospitalization for HF (P=0.001), as well as a 20% reduction in HF symptoms and physical limitations (P= 0.001). Treatment with ARNI was related with improvements in atrial and ventricular remodeling, lower NT-proBNP, and lower Doppler-derived filling pressures in the EVALUATE-HF and PROVE-HF trials. The PIONEER-HF proved that initiation of sacubitril–valsartan therapy earlier during hospitalization for acute HF resulted in greater reduction in the NT-proBNP and lower cumulative incidence of the clinical composite of death from any cause, rehospitalization for HF (HR 0.58, 95%CI 0.40~0.85). Analysis from real world practice in Taiwan revealed that initiating sacubitril/valsartan therapy among HFrEF patient during hospitalization was associated with a lower rate of rehospitalization for HF and death compared with ACEI/ARB therapy (HR 0.71, 0.52-0.97).

Conclusion: ARNI is a new pharmacological class, which become a new standard of HFrEF treatment. The benefits of ARNI prevailed during early treatment period, and also the benefit of early initiation of ARNI during hospitalization for acute HF was support by clinical trials and real word data.

Abbreviations
ACEI=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin receptor blocker; HF=heart failure; EF = Ejection fraction; MRA=mineralocorticoid receptor antagonist; NP=natriuretic peptide; PARADIGM-HF=Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure; RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system; SNS=sympathetic nervous system; ANP = A-type Natriuretic peptides; BNP = B-type Natriuretic peptides; CNP = C-type Natriuretic peptides; CV = cardiovascular

POSISI *ANGIOTENSIN RESEPTOR NEPHRILYSIN INHIBITOR (ARNI)* PADA ERA JAMINAN KESEHATAN NASIONAL

I Nyoman Wiryawan

Abstrak

Gagal jantung adalah sindrom klinis kompleks yang disebabkan akibat dari gangguan struktural dan fungsional pengisian ventrikel atau ejeksi darah. Sindrom klinis gagal jantung dapat timbul karena kelainan atau gangguan yang melibatkan semua aspek struktur dan fungsi jantung. Prevalensi gagal jantung secara keseluruhan meningkat karena terapi saat ini untuk kelainan jantung yang terjadi memungkinkan pasien untuk bertahan hidup lebih lama. Sacubitril/valsartan merupakan penghambat enzim nefrilisin yang akan berefek perbaikan remodeling miokard, diuresis dan natriuresis serta mengurangi vasokontriksi, retensi cairan dan garam. Dosis yang dianjurkan adalah 50 mg (2 kali per hari) dan dapat ditingkatkan hingga 200 mg (2 kali per hari).

Pada studi PARADIGM-HF membuktikan bahwa pemberian sacubitril/valsartan secara signifikan menurunkan angka kematian akibat penyakit kardiovaskular, menurunkan rehospitalisasi, menurunkan kejadian hipotensi simptomatik pada pasien HFrEF, dan meningkatkan kualitas hidup. Studi PIONEER-HF tahun 2018 merupakan penelitian pertama yang dilakukan pada pasien HFrEF paska kejadian ADHF, dengan hasil bahwa inisiasi sacubitril/valsartan saat dalam perawatan menunjukkan hasil terjadinya penurunan kadar NT-proBNP dalam darah sebesar 29% dibandingkan dengan enalapril. Penelitian tersebut didukung oleh penelitian *The Transition Study* yang menyatakan bahwa inisiasi dini pemberian Sacubitril/valsartan pada berbagai kondisi klinis pasien HFrEF yang dirawat dengan diagnosis ADHF dan sudah stabil, dapat dilakukan saat dirawat di rumah sakit sebelum pulang atau segera setelah pasien kontrol di poliklinik.

Saat ini sacubitril/valsartan sudah masuk kedalam formularium nasional, dalam peresepan obat tersebut terdapat beberapa restriksi yang dibuat oleh kelompok kerja gagal jantung dan penyakit kardiometabolik PERKI yang sejalan dengan restriksi yang dibuat dalam formularium nasional, diantaranya dapat diinisiasi pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi ventrikel kiri ≤ 40% dengan bukti penggunaan ACEI dan ARB yang telah mencapai dosis optimal sebelumnya, namun tetap bergejala dengan kelas fungsional NYHA II-IV

Kata kunci: heart failure, Paradigm-HF, Pioneer-HF, restriksi sacubitril/valsartan

I. PENDAHULUAN

Penyakit gagal jantung masih menjadi beban kesehatan di seluruh dunia. Diperkirakan sebanyak 26 juta orang didiagnosis gagal jantung dengan 74% pasien memiliki komorbiditas lain yang memperburuk progresivitas penyakit dan berujung pada morbiditas dan mortalitas.[1,2] Sebesar 50% penderita gagal jantung diperkirakan meninggal dalam waktu 5 tahun setelah didiagnosis.[3] Selain mortalitas dan morbiditas yang tinggi, gagal jantung juga memberikan beban pengeluaran biaya kesehatan. Di Amerika diperkirakan $30,7 juta

dikeluarkan setiap tahunnya untuk tatalaksana gagal jantung, baik untuk biaya layanan kesehatan, obat-obatan, dan juga kerugian saat penderita gagal jantung tidak bekerja.[4]
Gagal jantung merupakan sindorma klinis dengan gejala tipikal berupa sesak, bengkak, kelelahan yang dipengaruhi aktivitas, dan juga diikuti dengan tanda-tanda yang bisa berupa peningkatan tekanan vena jugularis, ronkhi paru, dan edema perifer. Gagal jantung dapat disebabkan oleh kelainan struktur maupun fungsi jantung yang menyebabkan penurunan curah jantung maupun peningkatan tekanan *intra-cardiac* saat istirahat maupun saat aktivitas.[5] Beberapa penelitian dan pendekatan telah dilakukan untuk memberikan tatalaksana yang terbaik bagi penderita gagal jantung untuk menurunkan morbiditas dan mortalitasnya.[6-8] *Angiotensin receptor nepylisin inhibitor* (ARNI), merupakan salah satu obat yang direkomendasikan oleh perhimpunan ahli jantung di Eropa dan Amerika melalui *guidelines ESC 2021* dan *guidelines ACC/AHA 2022* untuk seluruh pasien dengan HFrEF dan dapat dipertimbangkan pada pasien dengan HFpEF.[9] Beberapa penelitian juga menunjukkan perbaikan yang signifikan ditandai dengan *reversed cardiac remodelling* dengan pemberian ARNI pada pasien dnegan HFrEF.[10-12]

Pada era jaminan kesehatan nasional di Indonesia, tidak semua obat dapat ditanggung dan diberikan pada pasien. Penggunaan ARNI dapat diinisiasi pada pasien HFrEF dengan penggunaan ACEI dan ARB yang telah mencapai dosis optimal sebelumnya, namun tetap mengalami gejala yang bermakna dengan NYHA II-IV. Sesuai dengan indikasinya, ARNI hanya dapat diberikan pada fasilitas kesehatan tingkat II dan tingkat III. Seiring berkembangnya fasilitas kesehatan dan jaminan kesehatan, diharapkan terjadi peningkatan angka harapan hidup pada pasien dengan penyakit gagal jantung, khususnya HFrEF. Laporan kasus ini bertujuan memberikan gambaran terhadap kejadian dan kasus yang relevan dan tatalaksana yang optimal berbasis pedoman dan kesesuaiannya di era JKN, untuk mengoptimalkan kondisi pasien gagal jantung.

II. ILUSTRASI KASUS

Pasien NWS, wanita 44 tahun dirujuk ke instalasi gawat darurat RSUP sanglah dengan keluhan sesak nafas sejak 6 hari yang lalu. Sesak nafas diperberat dengan aktivitas, dan membaik dengan posisi duduk. Pasien juga mengeluhkan batuk non produktif sejak 1 bulan yang lalu. Demam, nyeri dada disangkal oleh pasien, dan berdebar disangkal.

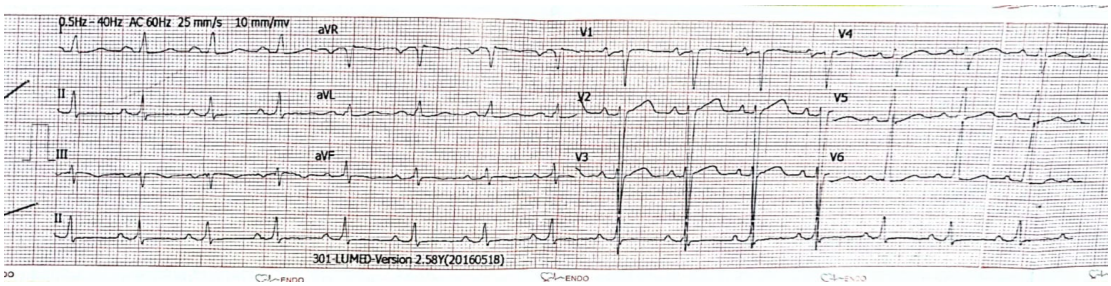
Pasien didiagnosis gagal jantung kronis sejak 2019 dan berobat ke rumah sakit swasta. Dengan riwayat berobat dalam waktu 1 tahun, pasien dirawat di rumah sakit hingga 6-8 kali. Pasien memiliki riwayat hipertensi. Riwayat diabetes, stroke dan sakit ginjal disangkal. Riwayat merokok dan minum alkohol disangkal, dan pasien belum menopause. Riwayat pengobatan pasien sebelumnya tidak rutin berobat di RS Swasta dengan ramipril 2.5 mg/hari, spironolakton 25mg/hari, bisoprolol 1.25 mg/hari, clopidogrel 75 mg/hari, simvastatin 20mg/hari, dan furosemide 40 mg per hari.

Pada bulan Agustus 2021, pasien untuk pertama kali dirawat di Rumah Sakit Sanglah dengan gagal jantung akut profil B diduga disebabkan oleh penyakit jantung koroner (PJK) dengan diagnosis banding *Dilated Cardiomyopathy (DCM)*, dengan penurunan pompa ejeksi

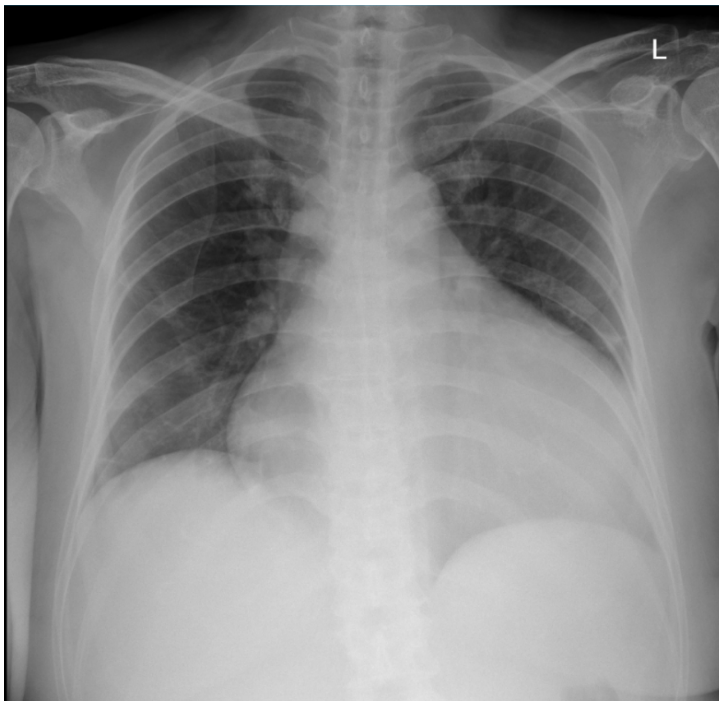
fraksi jantung kiri (LVEF) sebesar 20%. Pasien ditatalaksana dengan pemberian obat valsartan 40 mg 2 kali/hari, bisoprolol 1.25 mg /hari, spironolactone 25 mg/hari, simvastatin 20 mg/hari, clopidogrel 75 mg/hari, dan furosemide 40 mg 2x/hari. Saat perawatan di RS Sanglah tersebut terjadi modifikasi terapi dari ramipril 2.5 mg/hari menjadi valsartan 40 mg 2 kali/hari karena pada saat itu pasien mengeluh batuk yang tidak berdahak. Hasil pemeriksaan angiografi koroner pada bulan Oktober 2021 menunjukkan lesi yang non-signifikan. Pada bulan Maret 2022 pasien Kembali dirawat di Rumah Sakit Sanglah dengan gagal jantung akut profil B dengan suspek DCM, dan tatalaksana dimodifikasi menjadi Sacubitril Valsartan 12.5mg 2 kali/hari, Bisoprolol 2.5mg/hari, Spironolactone 25 mg/hari, dan Furosemide 40mg 2 kali/hari.

Saat kedatangan ke Rumah Sakit Sanglah, pasien dalam keadaan compos mentis, tekanan darah 108/76 mmHg, nadi 97 kali per menit regular, respirasi 26 kali per menit, saturasi oksigen 98% dengan oksigen udara ruangan, temperatur axilla 36,5^{o}C. Pemeriksaan konjungtiva tidak anemis, dan sklera tidak ikterik. JVP PR ±5cmH2O. Pada pemeriksaan jantung: inspeksi: iktus kordis tidak tampak; palpasi: iktus kordis ICS V 3 cm lateral dari mid clavicular line sinistra; auskultasi: S1 normal, S2 normal, reguler. Terdapat murmur, ronkhi kedua basal hingga tengah lapang paru, tanpa dengan distensi abdomen dan edema tungkai bilateral, akral hangat. Visual analog score (VAS) 0/10.

Pada pemeriksaan elektrokardiografi didapatkan hasil Sinus rhythm, axis normal, rate 100 kali/menit, gelombang P normal, interval PR 200 ms, gelombang QRS <120 msec, SV 2 + RV5 < 3.5 mV, R/S ratio V1 < 1, ST –T changes (-) dengan *poor R wave progression* (**Gambar 1.**), Pada pemeriksaan x-ray thorax AP, didapatkan CTR 76% dengan konfigurasi *bottle sign*, dengan sefalisasi, pulmo tampak tanpa konsolidasi dan angulus costophrenicus lancip. Kesan dari gambaran foto thorax ini kardiomegali dengan kongesti pulmonal. (**Gambar 2.**). Pemeriksaan laboratorium lengkap meliputi darah lengkap, kimia darah, dan elektrolit. Ditemukan peningkatan kadar transaminase SGOT 56.4 U/L dan SGPT 38.57 dan kelainan elektrolit Kalium dengan kadar 2.83 mmol/L (hipokalemia). Hasil laboratorium lain-lain dalam batas normal.

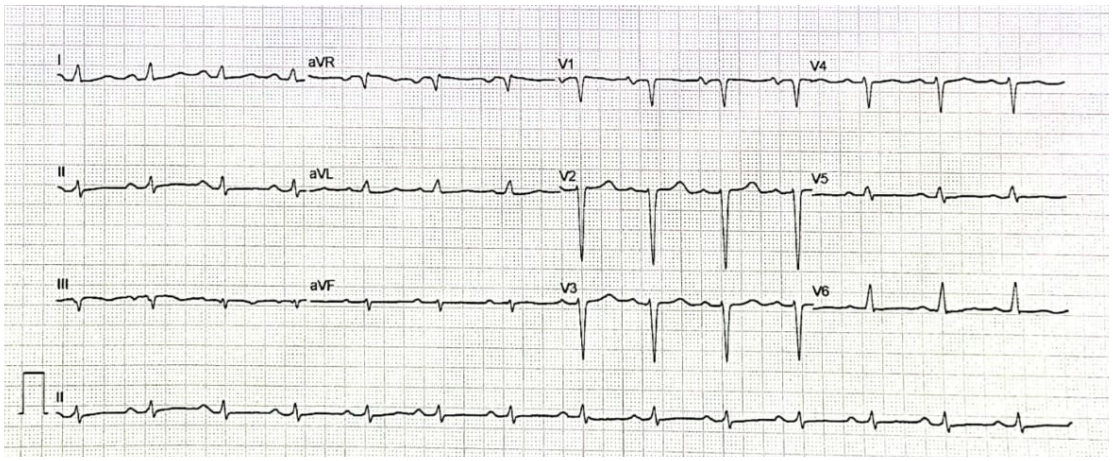


Gambar 1. Hasil elektrokardiografi RSUP Sanglah



Gambar 2. Hasil X-ray thorax posisi AP

Pasien dilakukan *trans thoracal echocardiography* dengan hasil dilatasi seluruh dimensi ruang jantung, LV *eccentric hypertrophy*, LVEF biplane 20.1%, penurunan fungsi ejeksi sistolik ventrikel kanan (TAPSE 1.2 cm, RVS' 8.22cm/s), penurunan fungsi diastolik grade II, global hipokinetik, pada pemeriksaan katup didapatkan regurgitasi katup mitral (MR) fungsional berat, regurgitasi katup tricuspid (TR) ringan-sedang dengan probabilitas hipertensi pulmonal (PH) tinggi, regurgitasi katup pulmonal (PH) ringan, eRAP 15mmHg. Hasil pemeriksaan angiografi koroner pasien tanggal 15 Oktober 2021 menunjukkan pembuluh darah koroner left main (LM), Left Circumflex (LCx) dan Right coronary artery (RCA) yang normal, left anterior descending (LAD) dengan lesi yang non-signfikan. Pada April 2022 pasien dirawat kembali di RS Sanglah, hasil laboratorium menunjukkan kadar serum elektrolit yang normal, tidak terdapat peningkatan transaminase, namun terdapat sedikti peningkatan Blood Urea Nitrogen (BUN) dan Creatinin serum yaitu BUN 26.2mg/dL, dan serum creatinine 1.17mg/dL. Setelah selesai perawatan di rumah sakit, pasien rutin kontrol dengan EKG saat kontrol sebulan kemudian menunjukkan sinus rhythm dengan laju jantung 83 kali/menit dan poor R progression. **(Gambar 3).**



Gambar 3. Hasil EKG saat kontrol di poliklinik

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis CHF NYHA FC II *et causa* suspek DCM, LVEF 20,1%, MR berat (fungsional), TR ringan-sedang dan dengan probabilitis PH tinggi, PR ringan dan Hipertensi tekanan darah terkontrol. Pasien diatatalaksana dengan furosemide 40mg 2kali/hari, spironolactone 25mg/hari, sacubitril valsartan 25mg 2 kali/hari dan Bisoprolol 2.5mg/hari.

III. PEMBAHASAN

Pasien pada kasus ini merupakan seorang Wanita 44 tahun dengan HFrEF dan tanpa lesi yang signifikan pada pembuluh darah koronernya, dengan komorbiditas hipertensi yang terkontrol. Prevalensi terjadinya gagal jantung pada usia ≤ 44 tahun pada populasi secara umum adalah sebesar 0.04% dan pada populasi wanita dewasa sebesar 1.2%.[13] Sehingga, secara epidemiologis pasien pada laporan kasus ini merupakan populasi yang jarang mengalami gagal jantung. Pasien memiliki komorbiditas berupa hipertensi. Prevalensi hipertensi pada usia 40-59 adalah 32.2% pada populasi secara umum, dan 29.9% pada wanita usia 40-59 tahun.[14] Komorbiditas lain yang dapat memperburuk progresivitas penyakit gagal jantung seperti anemia, penurunan fungsi ginjal maupun diabetes, tidak ditemukan pada awal diagnosis pasien.

Anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang mengarah ke diagnosis gagal jantung dengan LVEF 20%, kelas fungsional II suspek DCM, dengan MR fungsional yang berat dan Hipertensi tekanan darah terkontrol. Pada gagal jantung dengan penurunan fungsi ejeksi sistolik ventrikel kiri (HFrEF), banyaknya miosit jantung yang hilang menyebabkan disfungsi sistolik. Hilangnya miosit jantung bisa disebabkan karena infark, mutasi genetik, myokarditis, kelainan katup, yang menyebabkan kematian sel jantung akibat peningkatan beban kerja jantung, sehingga menyebabkan r*emodelling* yang eksentrik disertai banyaknya jaringan fibrosis.[15] Pada pasien ini, terjadi peningkatan beban volume, beban yang berlebih pada jantung, akan menginisiasi perubahan struktur dan fungsi jantung dan melibatkan adaptasi patologis pada kardiomiosit berupa fibrosis, hipertrofi, apoptosis, nekrosis, juga berdampak pada disfungsi endothelium dan perubahan matriks ekstraselular.[16]

Penurunan fungsi jantung atau peningkatan beban kerja jantung mengaktivasi sistim kompensasi berupa aktivasi sistim neurohormonal *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) dan sistim saraf simpatoadrenergik. Beberapa adaptasi di tingkat selular dan molekular juga mengalami perubahan. Peningkatan katekolamin juga meningkatkan kebutuhan oksigen miokardium yang secara berkelanjutan akan menyebabkan kematian miosit.[16] Aktivasi neurohormonal RAAS menyebabkan peningkatan Angiotensin II, endotelin, dan vasopressin, disertai dengan pelepasan mediator IL-1, IL-8 dan TNFα, yang merupakan mediator proinflamasi, pro-fibrosis sehingga akan lebih jauh lagi menyebabkan penurunan perfusi subendokardial dan menyebabkan perburukan fungsi jantung.[17] Retensi air dan natrium juga vasokonstriksi yang disebabkan oleh aktivasi RAAS dan sistim simpatoadrenergik meningkatkan preload dan afterload ventrikel sehingga menyebabkan peningkatan produksi pre-pro B-type Natriuretic Peptide (BNP) yang kemudian dipecah menjadi BNP dan N-Terminal proBNP (NT-proBNP). Pelepasan peptide natriuretic ini juga distimulasi dengan meningkatnya angiotensin II dan endotelin.[18] Peptida natriuretik A (ANP), peptide natriuretic B (BNP) secara dominan bekerja di jantung, sedangkan peptide natriuretic C (CNP) bekerja pada sel-sel endotel di pembuluh darah sistemik. ANP dan BNP bekerja melalui reseptor neprilisin A dan memberikan efek diuresis, natriuresis, hemokonsentrasi, dan vasodilatasi, hal ini meregulasi efek aktivitas RAAS dan simpatoadrenergik, pada progresitvitas gagal jantung.[19]

Pada laporan kasus ini, sejak awal diagnosis gagal jantung tahun 2019 pasien sering dirawat di rumah sakit akibat gagal jantung terdekompensasi. Sebelumnya, pasien mendapatkan tatalaksana gagal jantung yaitu ACEI, beta bloker, MRA, statin, dan loop diuretik yang seluruhnya diberikan pada dosis minimal/ dosis awal. Dengan tatalaksana ini, pasien rehospitalisasi berulang dan pada agustus 2021 pasien dirawat di rumah sakit Sanglah dengan diagnosis gagal jantung akut terdekompensasi profil B, suspek DCM dengan LVEF 20%. Setelah dirawat di RS Sanglah, pasien mendapatkan modifikasi tatalaksana yaitu ramipril 2.5 mg/ hari dirubah menjadi valsartan 40 mg 2 kali/hari, bisoprolol 1.25 mg 2 kali/hari, spironolactone 25 mg/hari, simvastatin 20 mg/hari, klopidogrel 75 mg/hari, dan furosemide 40 mg 2x/hari. Pasien mengalami rehospitalisasi lagi akibat gagal jantung akut, pada 8 bulan setelah tatalaksana pertama (Maret 2022), dan dilakukan modifikasi tatalaksana rumatan saat menjelang rawat jalan menjadi sacubitril valsartan 12.5mg 2 kali/hari, bisoprolol 2.5mg/hari, spironolactone 25 mg/hari, dan furosemide 40mg 2 kali/hari.

Pada studi PARADIGM-HF yang menyertakan 8442 pasien gagal jantung dengan penurunnan ejeksi fraksi dan dengan B-type natriuretic peptide (BNP) ≥150 pg/ml atau NT-pro BNP≥600pg/ml membuktikan bahwa pemberian ARNI secara signifikan menurunkan angka kematian akibat penyakit kardiovaskular (sebesar 20%), menurunkan rehospitalisasi (sebesar 20%), menurunkan kejadian hipotensi simptomatik pada pasien HFrEF, dan meningkatkan kualitas hidup.[10,20] Pada pasien HFrEF yang dirawat di rumah sakit dengan gagal jantung akut, inisiasi ARNI terbukti menurunkan konsentrasi NT-pro BNP secara signifikan dibandingkan

dengan enalapril, pada studi ini juga diungkapkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada penurunan fungsi ginjal, hiperkalemia, dan angioedema dari pasien yang ditatalaksana dengan sacubitril valsartan dibandingkan dengan pasien dengan tatalaksana enalapril.[8] Pedoman tatalaksana gagal jantung akut dan kronis ESC tahun 2021 mengindikasikan penggunaan ACEI atau ARNI, beta bloker, antagonis reseptor mineralokortikoid (MRA), sodium glucose transpoter-2 inhibitor (SGLT-2) sebagai tatalaksana yang esensial pada pasien HFrEF dalam upaya menurunkan mortalitas dan rehosipatilasi. Pasien dengan EF <40% yang masih bergejala NYHA II-IV dengan pemberian ACEI/ARB dapat diinisiasi dengan ARNI, sesuai dengan pasien pada laporan kasus dengan dosis optimal untuk pasien ini yaitu dengan valsartan 40 mg 2 kali/hari yang mengalami hipotensi simptomatik dengan penambahan dosis. Delapan bulan setelah admisi pertama (Maret 2022), pasien mengalami readmisi akibat gagal jantung akut. Irama jantung pasien sinus dan tidak didapatkan pemanjangan QRS>150ms, hasil angiografi koroner juga menunjukan etiologi non-iskemik, sehingga dilakukan modifikasi tatalaksana dengan pemberian sacubitril valsartan 12.5 mg 2 kali/hari.

Neprilisin mendegradasi BNP dan ANP sehingga tidak dapat memberikan efek diuresis, natriuresis, hemokonsentrasi, dan vasodilatasi dan memperparah progresivitas gagal jantung.[19] Kombinasi neprilisin inhibitor dan ARB menghambat aktivitas neurohormonal RAAS dan simpatoadrenergik sehingga diharapkan terjadi keseimbangan dan terputusnya lingkaran setan pada progresivitas gagal jantung. Seperti penghambat RAAS yang lain, penggunaan ARNI memerlukan monitoring tekanan darah, kadar elektrolit khususnya kalium, dan fungsi ginjal. Pemberian ARNI tidak direkomendasikan pada pasien HFrEF dengan tekanan darah sistolik dibawah 100mmHg, maupun hipotensi simptomatik, sesuai dengan kriteria eksklusi dari PARADIGM-HF trial.[10] Terjadinya efek samping angioedema menjadi kontraindikasi absolut pemberian ARNI. Hipotensi simptomatik terjadi pada 14% pasien yang diberikan ARNI, hiperkalemia diatas 5,5 mmol/L pada 16,1% pasien, dan peningkatan kadar kreatinin serum> 2,5mg/dL pada 3.3% pasien yang diberikan ARNI.[10] Penyesuaian dosis dari obat-obatan lain yang kurang esensial namun memberikan efek menurunkan tekanan darah, mengatur dosis diuretik dan penurunan dosis ARNI diperlukan pada pasien dengan penurunan fungsi renal maupun peningkatan kadar kalium.[5]

Studi PIONEER-HF tahun 2018 merupakan penelitian pertama yang dilakukan pada pasien HFrEF paska kejadian ADHF, dengan hasil bahwa inisiasi ARNI saat dalam perawatan menunjukkan hasil terjadinya penurunan kadar NT-proBNP dalam darah sebesar 29% dibandingkan dengan enalapril, kemudian kejadian perburukan fungsi ginjal, hiperkalemia, hipotensi simptomatik dan angioedema, tidak berbeda secara signofikan diantara kedua grup.[8] Penelitian tersebut juga didukung oleh penelitian *The Transition Study* yang menyatakan bahwa inisiasi dini ARNI pada berbagai kondisi klinis pasien HFrEF yang dirawat dengan diagnosis ADHF dan sudah stabil, bisa dilakukan saat dirawat di rumah sakit sebelum pulang atau segera setelah pasien kontrol di poliklinik.[21] Pada pasien ini, inisiasi ARNI dilakukan sebelum pasien pulang (Maret 2022), dengan dosis 12,5 mg 2x/hari, dan dosisnya

dinaikkan menjadi 25 mg 2x/hari saat pasien kontrol di poliklinik (April 2022), dengan alasan tekanan darah sistolik pasien saat diberikan obat tersebut 90 mmHg.

Untuk memulai pemberian obat-obatan ARNI yang sekarang sudah masuk kedalam formularium nasional, ada beberapa restriksi yang dibuat oleh kelompok kerja gagal jantung dan penyakit kardiometabolik PERKI yang sejalan dengan restriksi yang dibuat dalam formularium nasional, diantaranya adalah:

1. ARNI dapat diinisiasi pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi ventrikel kiri ≤ 40% dengan bukti penggunaan ACEI/ARB yang telah mencapai dosis optimal sebelumnya, namun tetap bergejala dengan kelas fungsional NYHA II-IV
2. Dosis inisial yang dianjurkan adalah 2x50 mg dan dapat ditingkatkan hingga dosis target 2x200 mg, sesuai batas toleransi
3. Dosis inisial yang lebih rendah yakni 2x25 mg dianjurkan untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal berat (eGFR < 30 ml/min/1.73 m^2), gangguan hepar derajat sedang (Kelas B Child-Pugh), serta pada tekanan darah sistolik < 100 mmHg. Gandakan dosisnya tiap 2-4 minggu hingga mencapai dosis target 2x200 mg, sesuai batas toleransi
4. Evaluasi echocardiografi dilakukan dalam 6 bulan pertama setelah inisiasi ARNI kemudian selanjutnya dilakukan setiap 1 tahun, kecuali jika pasien mengalami perburukan gejala atau penurunan kelas fungsional NYHA maka evaluasi echocardiografi dapat dilakukan lebih cepat
5. Pada pasien dimana evaluasi echocardiografi menunjukkan perbaikan fraksi ejeksi menjadi > 40%, dianjurkan untuk tetap memberikan ARNI bila memungkinkan. Tetapi bila tidak memungkinkan maka ARNI boleh diganti kembali menjadi ACEI/ARB dengan evaluasi echocardiografi ulang dalam waktu minimal 6 bulan berikutnya
6. Diberikan di fasilitas kesehatan (Faskes) tingkat 2 dan 3.[22]

Sacubitril/valsartan merupakan penghambat enzim nefrilisin yang akan menyebabkan memperbaiki remodeling miokard, diuresis dan natriuresis serta mengurangi vasokontriksi, retensi cairan dan garam. Dosis yang dianjurkan adalah 50 mg (2 kali per hari) dan dapat ditingkatkan hingga 200 mg (2 kali per hari). Bila pasien sebelumnya mendapatkan ACE-I maka harus ditunda selama minimal 36 jam terlebih dahulu sebelum memulai ARNI, hal tersebut dilakukan sehubungan dengan potensi risiko terjadinya angioedema. Tetapi bila pasien sebelumnya mendapatkan ARB, maka ARNI dapat langsung diberikan sebagai pengganti ARB.[22]

Tabel 1. Rekomendasi Dosis Awitan Sacubitril/Valsartan ARNI dosis sedang atau tinggi[22]

Rekomendasi Dosis Awal Sacubitril/Valsartan	
Populasi	**Dosis inisial**
ACEI dosis sedang atau tinggi *Ekuivalen dengan enalapril ≥10 mg dua kali sehari* ARB dosis sedang atau tinggi *Ekuivalen dengan valsartan ≥80 mg dua kali sehari*	100 mg 2x/hari
ACEI dosis rendah *Ekuivalen dengan < 10 mg enalapril dua kali sehari* ARB dosis rendah *Ekuivalen dengan valsartan ≤ 80 mg dua kali sehari* ACEI/ARB naïve Gangguan ginjal berat (eGFR <30 mL/menit/1,73 m3) Gangguan hepar sedang (Kelas B Child-Pugh) Lansia (usia ≥75 tahun)	50 mg 2x/hari

REFERENSI

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63(12):1123-1133.
2. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *European journal of heart failure.* 2014;16(1):103-111.
3. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(8):933-944.
4. Savarese G, Lund L. Global public health burden of heart failure. Card Fail Rev. 2017; 3 (1): 7-11. In: PubMed; 2016.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 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;42(36):3599-3726.
6. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJ, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circulation: Heart Failure.* 2017;10(8):e003430.
7. Simpson J, Jhund PS, Lund LH, et al. Prognostic models derived in PARADIGM-HF and validated in ATMOSPHERE and the Swedish Heart Failure Registry to predict mortality and morbidity in chronic heart failure. *JAMA cardiology.* 2020;5(4):432-441.
8. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(6):539-548.
9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022;79(17):e263-e421.
10. Krum H. Prospective Comparison of ARNi With ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Paragon of a Study or Further Investigation Paramount? In. Vol 131: Am Heart Assoc; 2015:11-12.
11. Januzzi JL, 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;322(11):1085-1095.
12. 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.
13. Bosch L, Assmann P, de Grauw WJ, Schalk BW, Biermans MC. Heart failure in primary care: prevalence related to age and comorbidity. *Primary Health Care Research & Development.* 2019;20.
14. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, et al. Hypertension across a woman's life cycle. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71(16):1797-1813.
15. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2006;114(20):2138-2147.

16. Földes G, Lyon AR, Harding SE, et al. Pathophysiology of heart failure. *Oxford Textbook of Heart Failure.* 2022:179.
17. Kehat I, Molkentin JD. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. *Circulation.* 2010;122(25):2727-2735.
18. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart.* 2016;102(17):1342-1347.
19. Bayes-Genis A, Morant-Talamante N, Lupón J. Neprilysin and natriuretic peptide regulation in heart failure. *Current heart failure reports.* 2016;13(4):151-157.
20. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA cardiology.* 2018;3(6):498-505.
21. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *European journal of heart failure.* 2019;21(8):998-1007.
22. PERKI P. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung 2020. *Perhimpun Dr Spes Kardiovask Indones.* 2020;2020(6):11.

HOW TO INTERVENE RAAS AND SYMPATHETIC ACTIVITY ROLES BLOCKING IN CARDIOVASCULAR CONTINUUM

Anggia Chairuddin Lubis, SpJP(K), M Ked (Card), Gita Annisa Raditra, M. Ked (Card)
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
Pusat Jantung Terpadu RSUP Haji Adam Malik Medan
anggia.lubis@usu.ac.id

Abstrak

Gagal jantung adalah titik akhir dari rantai kejadian yang diprakarsai oleh segudang faktor risiko terkait dan tidak terkait dan berkembang melalui berbagai jalur dan proses fisiologis. Studi penting menunjukkan bahwa *Angiotensin-Converting Enzyme–Inhibitor* (ACE-I), β-*blocker*, *mineralocorticoid receptor antagonists* (MRA) *antagonist*, ARNi, dan SGLT 2 *inhibitor* sangat bermanfaat dalam hal mengurangi mortalitas gagal jantung. Ini karena *Renin-Angiotensin-Aldosteron System* (RAAS) dan *Symphathetic Nervous System* (SNS) sekarang diketahui mempunyai peran penting dalam patofisiologi Cardiovascular Disease (CVD). Berinteraksi dengan sistem adrenergik dan berbagai mediator, RAAS memediasi respons adaptif dan maladaptif terhadap cedera jaringan, seperti akibat hipertensi, penyakit jantung iskemik, kardiomiopati, penyakit sistemik, penyakit paru, atau efek faktor risiko CVD. Namun, lebih banyak bukti baru muncul, menunjukkan bahwa jalur patofisiologi RAAS, SNS, dan jalur lainnya tidak terjadi secara berurutan tetapi terjadi dalam periode yang bersamaan. Oleh karena itu diperlukan model terapi sekuensial baru pada pasien gagal jantung untuk meningkatkan peluang kelangsungan hidup dan kualitas hidup, karena kombinasi β-*blocker* dan RAAS *inhibitor* memberikan keuntungan dalam hal perbaikan fungsi jantung dan remodeling vaskular.

Kata kunci:*Gagal Jantung, Reduced Ejection Fraction, ACE-Inhibitor,* β-*blocker.*

Sistem RAAS dan SNS dalam Kontinum Kardiovaskular

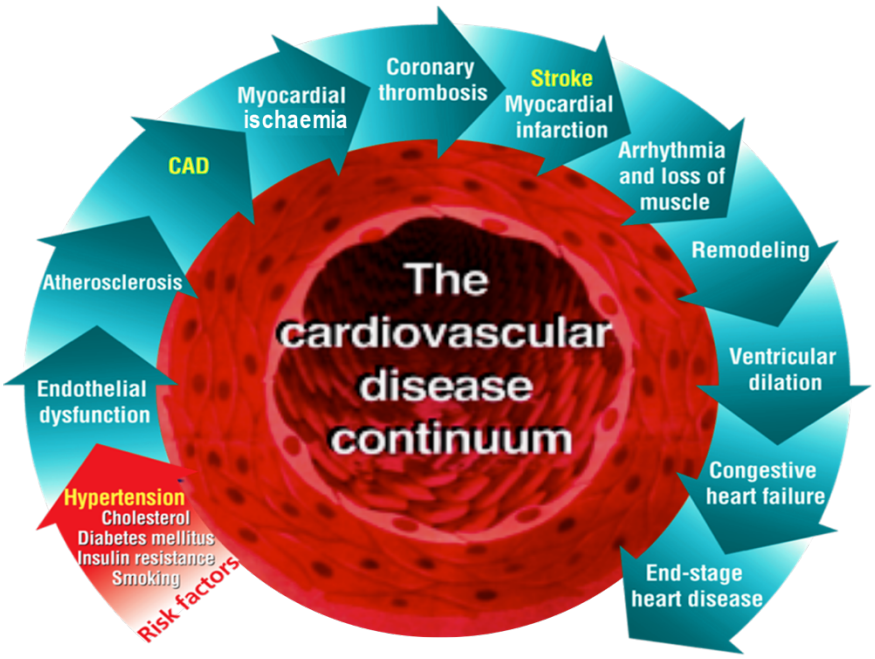
Sekitar lima belas tahun yang lalu, sekelompok spesialis kardiovaskular mengusulkan model *Cardiovascular Disease* (CVD) sebagai rantai peristiwa, yang diprakarsai oleh segudang faktor risiko terkait dan tidak terkait kemudian berkembang melalui berbagai jalur dan proses fisiologis hingga perkembangan penyakit jantung stadium akhir. Mereka berhipotesis bahwa intervensi di mana saja di sepanjang rantai peristiwa yang mengarah ke CVD dapat mengganggu proses patofisiologis dan memberikan perlindungan pada jantung. Konsep awal berfokus pada faktor risiko *Coronary Artery Disease* (CAD) dan gejala sisa, kontinum CVD telah diperluas untuk mencakup area lain seperti penyakit serebrovaskular, penyakit pembuluh darah perifer, dan penyakit ginjal. Teori kontinum ini menunjukkan bahwa CVD diprakarsai oleh perubahan biomolekuler dan neurohormon termasuk stres oksidatif, sistem RAAS dan

SNS, kaskade inflamasi, dan proses koagulasi, yang menyebabkan anomali struktural seperti disfungsi endotel dan remodeling vaskular.[1]

Stres oksidatif terjadi ketika peningkatan generasi spesies oksigen reaktif mengurangi aktivitas NO dan disfungsi endotel berikutnya. Ketidakseimbangan ini merupakan efek yang diketahui dari faktor risiko CVD seperti merokok, diabetes mellitus, dan obesitas. Selain itu, stres oksidatif menginduksi ekspresi mediator proinflamasi seperti molekul adhesi sel vaskular, molekul adhesi intraseluler, dan protein kemoatraktan yang berperan dalam aterogenesis awal. *Renin-Angiotensin-Aldosteron System* (RAAS) sekarang dipahami memainkan peran-peran penting dalam patofisiologi CVD. Berinteraksi dengan sistem adrenergik dan berbagai mediator, RAAS memediasi respon adaptif dan maladaptif terhadap cedera jaringan, seperti akibat hipertensi, penyakit jantung iskemik, kardiomiopati, penyakit sistemik, penyakit paru lainnya, atau efek dari faktor risiko CVD.

Keadaan inflamasi telah dikaitkan dengan aterosklerosis. Dalam respon inflamasi terhadap cedera endotel, pelepasan protein kemoatraktan (kemokin) mendorong masuknya monosit ke dinding pembuluh darah, di mana mereka dapat berubah menjadi makrofag. Makrofag kemudian mengambil LDL termodifikasi dan teroksidasi, menjadi sel *foam*. Siklus berulang yang melibatkan cedera arteri yang sedang berlangsung, pengambilan lipid, dan remodeling vaskular dapat mengakibatkan plak rumit dengan inti nekrotik yang besar, *thin fibrous caps*, dan akumulasi makrofag yang menyebabkan ruptur plak cenderung terjadi. Pecahnya plak akhirnya menginduksi kaskade koagulasi yang mengakibatkan sindrom koroner akut atau thrombosis perifer, menyebabkan iskemia dan kematian sel miokard dan masalah disfungsi kontraktilitas.[4]

Gagal jantung merupakan titik akhir dari proses patofisiologis tersebut. Klinisi perlu menyadari bahwa semakin baik pengendalian dan pencegahannya, semakin besar peluang untuk menurunkan mortalitas dan morbiditas gagal jantung. Pilihan dan manuver tersebut telah diteliti sejak tahun 1980 dalam berbagai studi namun masih banyak pertanyaan yang belum terjawab tentang bagaimana mengelola gagal jantung dengan benar.[1]



Gambar 1. Kontinum patofisiologi kardiovaskular dan ginjal (Adaptasi).[1]

Studi Penting dalam Kontinum Gagal Jantung

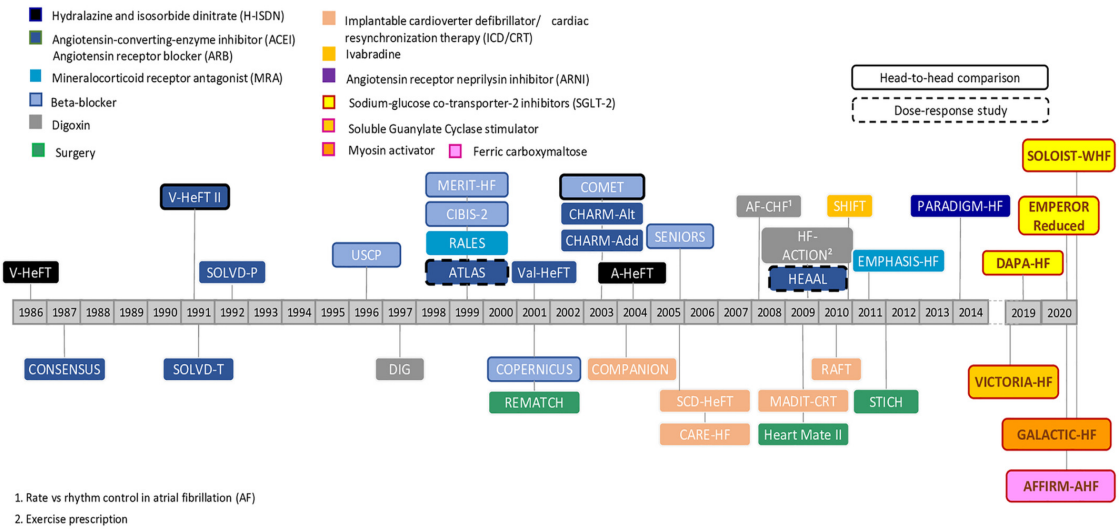
Studi manajemen gagal jantung dimulai pada tahun 1980. Pada periode ini, ditunjukkan bahwa terapi farmakologis pertama yang memberikan manfaat dalam hal penurunan angka kematian pasien gagal jantung adalah ACE-I.[5] *Vasodilator–Heart Failure II Trial* (V-hEFT II) menunjukkan bahwa kematian setelah dua tahun secara signifikan lebih rendah pada kelompok enalapril (18%) dibandingkan pada kelompok hidralazin-isosorbid dinitrat (25%) (p=0.016; pengurangan angka kematian 28%), dan mortalitas keseluruhan cenderung lebih rendah (p= 0.08) dibandingkan dengan kelompok hydralazine.[6] Studi CONSENSUS menunjukkan bahwa kematian kasar pada akhir enam bulan (titik akhir primer) adalah 26% pada kelompok enalapril dan 44% pada kelompok plasebo — pengurangan 40% (p=0.002). Kematian berkurang 31% dalam satu tahun (p=0.001). Pada akhir penelitian, telah terjadi 68 kematian pada kelompok plasebo dan 50 pada kelompok enalapril – penurunan sebesar 27% (p=0.003).[7]

Bergerak maju ke periode 1996 hingga 2006, lebih banyak terapi farmakologis ditemukan bermanfaat dalam mengurangi kematian akibat gagal jantung. Studi MERIT-HF adalah percobaan acak, *double-blind* terkontrol, dengan plasebo *single-blind*, dalam periode dua minggu yang menunjukkan bahwa semua kejadian titik akhir yang telah ditentukan lebih rendah pada kelompok metoprolol CR / XL daripada pada kelompok plasebo, termasuk kematian total atau rawat inap karena semua penyebab (titik akhir primer kedua yang telah ditentukan sebelumnya; 641 vs 767 kejadian; *Risk Reduction*, 19%; 95% [CI], 10% -27%; p<.001) ; kematian total atau rawat inap karena memburuknya gagal jantung (311 vs 439 kejadian; *Risk Reduction*, 31%; 95% [CI], 20%-40%; p<0.001), jumlah rawat inap karena

memburuknya gagal jantung (317 vs 451; *p*<.001); dan jumlah hari di rumah sakit karena memburuknya gagal jantung (3401 vs 5303 hari; *p*<0.001).[8] Studi USCP menunjukkan bahwa carvedilol juga bermanfaat untuk gagal jantung. Dalam masing-masing dari empat protokol pasien dengan gagal jantung ringan, sedang, atau berat dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri < atau = 0.35 secara acak ditugaskan untuk menerima plasebo atau β-*blocker* carvedilol; terapi latar belakang dengan digoxin, diuretik, dan ACE-I tetap konstan. Tingkat kematian secara keseluruhan adalah 7.8% pada kelompok plasebo dan 3.2% pada kelompok carvedilol; *Risk Reduction* yang disebabkan carvedilol adalah 65% (95% [CI], 39 - 80%; *p*<0.001). Terapi carvedilol disertai dengan 27% pengurangan risiko rawat inap untuk penyebab kardiovaskular (19.6% vs 14.1%, *p*=0.036), serta pengurangan 38 % dalam kombinasi risiko rawat inap atau kematian (24.6% vs 15.8%, *p*<0.001).[9] Mineralokortikoid juga penting dalam patofisiologi gagal jantung. Dalam studi RALES, secara acak diberikan 25 mg spironolakton setiap hari, dan 841 diberikan plasebo. Titik akhir primer adalah kematian dari semua penyebab. Frekuensi rawat inap untuk perburukan gagal jantung adalah 35% lebih rendah pada kelompok spironolakton dibandingkan kelompok plasebo (risiko relatif rawat inap, 0.65; 95 % [CI], 0.54-0.77; *p*<0.001). Selain itu, pasien yang menerima spironolakton mengalami perbaikan yang signifikan dalam gejala gagal jantung, yang dinilai berdasarkan *New York Heart Association Functional Class* (*p*<0.001).[10]

Pada tahun 2014, neprilysin terbukti dapat diblokir oleh agen yang disebut valsartan. Kombinasi *angiotensin inhibitor* (Valsartan) dan *neprilysin inhibitor* (Sacubitril) terbukti sangat bermanfaat seperti yang ditunjukkan dalam Studi PARADIGM. Hasil utama telah terjadi pada 914 pasien (21.8%) pada kelompok LCZ696 dan 1117 pasien (26.5%) pada kelompok enalapril (*Hazard Ratio* pada kelompok LCZ696, 0.80; 95% [CI], 0.73 hingga 0.87; *p*<0.001). LCZ696 juga mengurangi risiko rawat inap untuk gagal jantung sebesar 21% (*p*<0.001) dan menurunkan gejala dan keterbatasan fisik gagal jantung (*p*=0.001).[11]

Pada periode 2019-2020 SGLT-2 *inhibitor* yang pernah digunakan sebagai agen antidiabetes juga terbukti sangat bermanfaat untuk gagal jantung. Studi DAPA-HF menunjukkan bahwa Selama rata-rata 18.2 bulan, hasil utama terjadi pada 386 dari 2373 pasien (16,3%) pada kelompok dapagliflozin dan 502 dari 2371 pasien (21.2%) pada kelompok plasebo (*Hazard Ratio*, 0.74; 95% [CI], 0.65 – 0.85; *p*<0.001). Kematian akibat CVD terjadi pada 227 pasien (9.6%) pada kelompok dapagliflozin dan pada 273 pasien (11.5%) pada kelompok plasebo (*Hazard Ratio*, 0.82; 95% [CI], 0.69 - 0.98); 276 pasien (11.6%) dan 329 pasien (13.9%), masing-masing, meninggal karena sebab apa pun (*Hazard Ratio*, 0.83; 95% [CI] 0.71 - 0.97).[12] Studi EMPEROR-*Reduced* menunjukkan bahwa hasil utama terjadi pada 361 dari 1863 pasien (19. 4%) pada kelompok empagliflozin dan 462 dari 1867 pasien (24.7%) pada kelompok plasebo (*Hazard Ratio* untuk kematian kardiovaskular atau rawat inap untuk gagal jantung, 0.75; 95% [CI], 0.65 - 0.86; *p*<0.001). Jumlah total rawat inap untuk gagal jantung lebih rendah pada kelompok empagliflozin dibandingkan kelompok plasebo (*Hazard Ratio*, 0.70; 95% [CI], 0.58 – 0.85; *p*<0.001).[13]

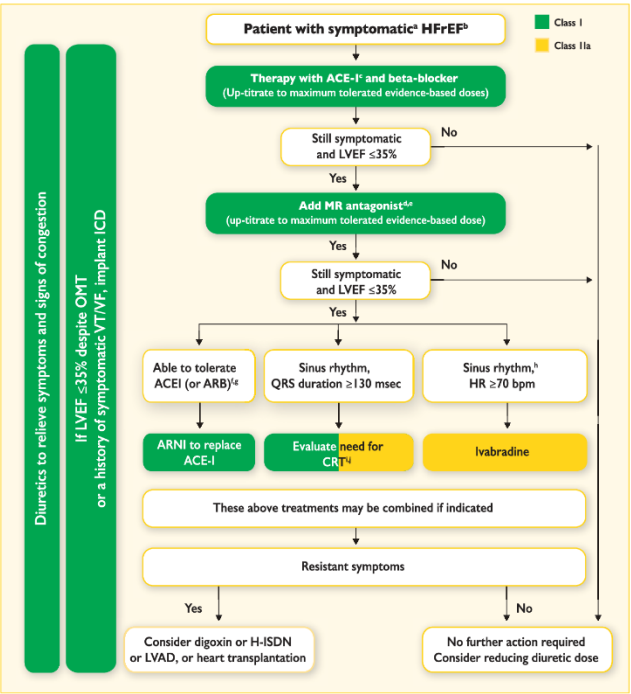


Gambar 2. Studi penting dalam rangkaian gagal jantung.[5]

Pedoman Gagal Jantung 2016

Pedoman ini merekomendasikan inisiasi terapi medis bertahap pada *Heart Failure* (HF) with *Reduce Ejection Fraction* (HFrEF). Pedoman merekomendasikan menggabungkan ACE-I/ARB dengan β-*blocker* sebagai langkah pertama dalam mengelola gagal jantung, dengan dosis titrasi hingga dosis optimal tercapai. Jika pasien masih dalam keadaan simtomatik dengan LVEF 35%, pedoman merekomendasikan penambahan MRA *antagonist* untuk mengelola HFrEF. Jika respon pasien masih tidak memadai, pedoman merekomendasikan menilai tiga komponen utama: dosis ACE-I/ARB, denyut jantung, dan durasi gelombang QRS dalam rekaman EKG.[14] Langkah yang diusulkan ini mungkin karena agen pertama yang ditemukan bermanfaat adalah ACE-I, diikuti oleh β-*blocker*, MRA, kemudian baru-baru ini, ARNi dan SGLT2-*inhibitor*.[5]

- Pada pasien yang dapat mentoleransi ACE-I/ARB, ARNi harus digunakan untuk menggantikan ACE-I/ARB.
- Pada pasien dengan Denyut Jantung 70 bpm, ivabradine harus ditambahkan bahkan untuk mengurangi detak jantung pasien
- Pada pasien dengan irama sinus dan durasi QRS 130 msec, CRT (Cardiac Resynchronization Therapy) harus dipertimbangkan.

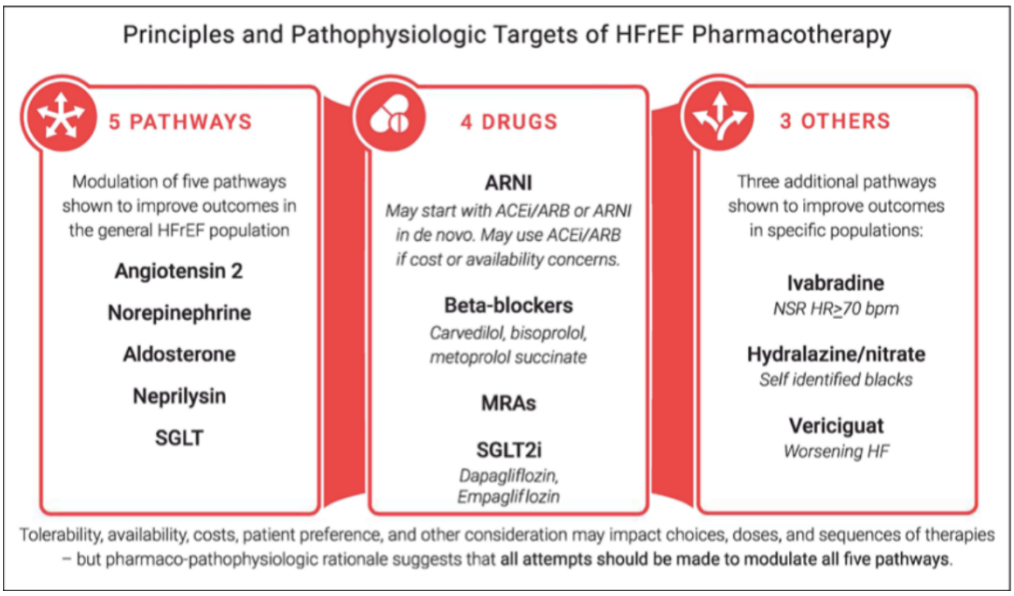


Gambar 3. Pedoman Gagal Jantung ESC 2016[14]

Obat Gagal Jantung Baru yang Diusulkan

Beberapa uji klinis yang berhasil telah menentukan perawatan medis HFrEF. Studi pada abad yang lalu menetapkan ACE-I dan MRA sebagai terapi dasar pada HFrEF. Saat ini, banyak dokter masih menggunakan model pengurutan langkah untuk memulai terapi medis. Pendekatan tradisional untuk urutan pengobatan HFrEF telah diinformasikan oleh studi yang menilai terapi baru tambahan untuk rejimen standar yang ditetapkan pada saat itu. Misalnya, penghambatan ACE dibandingkan dengan vasodilator, dan β-*blocker* dinilai di atas ACE-I. Jadi, berdasarkan protokol percobaan, ARNI saat ini direkomendasikan setelah penghambatan ACE dalam beberapa pedoman

Namun, semakin banyak bukti yang muncul, menunjukkan bahwa jalur patofisiologis RAAS, SNS, dan jalur lainnya tidak terjadi secara berurutan, mereka terjadi dalam periode yang sama. Lebih lanjut, studi baru-baru ini dilakukan tidak secara berurutan tetapi secara bersamaan dan memberikan sedikit kesempatan untuk menilai manfaat tambahan baik di antara mereka sendiri atau dalam kombinasi dengan terapi dasar. Dengan demikian, model tambahan dari generasi bukti serial di HFrEF tidak relevan dengan studi baru-baru ini, meninggalkan pertanyaan yang tidak terjawab tentang bagaimana penghambat natrium-glukosa cotransporter-2 dan stimulator guanylate cyclase terlarut harus diprioritaskan dan diurutkan di atas ARNI, β-blocker, dan *mineralocorticoid receptor antagonists*. Dengan demikian, model baru Prinsip Farmakoterapi dan target terapi HFrEF telah diusulkan, di mana model tersebut merekomendasikan penggunaan keempat kelas terapi secara simultan daripada berurutan.[15]



Gambar 4. Prinsip dan target farmakoterapi *Heart Failure* (HF) with *reduced ejection fraction* (HFrEF).[15]

Peran Sistem RAAS dan SNS pada CVD

RAAS terlibat dalam pemeliharaan tekanan darah arteri, konsentrasi natrium plasma, dan volume ekstraseluler, dan diperlukan untuk fungsi jantung dan ginjal. Disfungsi RAAS dapat menyebabkan perkembangan penyakit kronis seperti hipertensi atau gagal jantung SNS diaktifkan ketika baroreseptor, reseptor peregangan khusus yang terletak di dalam area tipis pembuluh darah dan ruang jantung, merasakan perubahan tekanan. Ketika tekanan arteri turun, SNS segera diaktifkan menghasilkan peningkatan curah jantung dan vasokonstriksi pembuluh perifer. Konstriksi selanjutnya dari arteriol aferen ginjal menghasilkan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sekresi renin.[16,17]

Keadaan aktivasi simpatis dikaitkan dengan peningkatan denyut jantung, dan tampaknya meningkatkan perubahan jantung dan pembuluh darah yang berkontribusi terhadap perkembangan komplikasi utama hipertensi seperti aritmia, hipertrofi ventrikel kiri, dan peningkatan kekakuan arteri.[16,18] Peningkatan kekakuan arteri merupakan prediktor independen dari morbiditas dan mortalitas terkait CVD pada, populasi umum, populasi lanjut usia, dan pasien hipertensi. Disfungsi diastolik jantung dikaitkan dengan remodeling jaringan koroner dan jantung yang mengarah pada perubahan struktur dan fungsi mekanik. Temuan klinis meliputi peningkatan kekakuan ventrikel kiri diastolik, relaksasi ventrikel kiri isovolumik yang berkepanjangan, dan pengisian ventrikel kiri yang melambat.

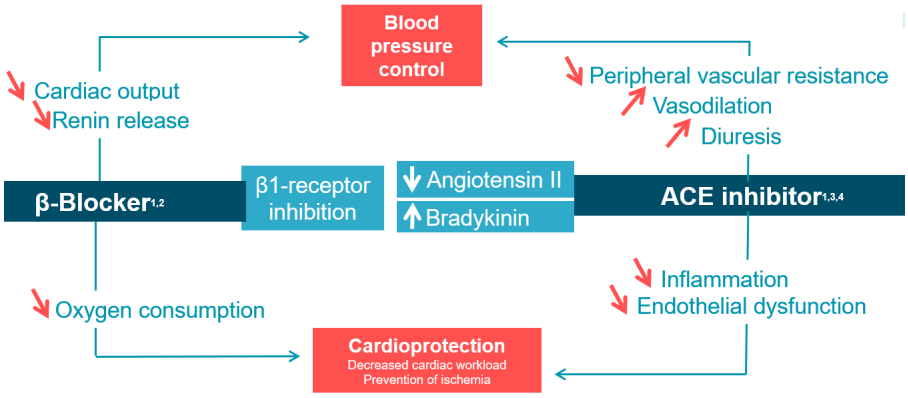
Pedoman Rekomendasi kombinasi β-*blocker* dan RAAS inhibitor pada Hipertensi dan Gagal Jantung

Pedoman ESC dan ACC/AHA merekomendasikan penggunaan β-*blocker* dan RAAS inhibitor pada hipertensi dan gagal jantung. Pedoman ESC Hipertensi 2018 merekomendasikan kombinasi ACE-I dan β-*blocker* adalah salah satu kombinasi lini pertama untuk pasien HT dengan CAD, dengan riwayat MI, fibrilasi atrium dan HfrEF, dan Denyut jantung >80 x/mnt di antara faktor risiko CV di mana β-*blocker* direkomendasikan untuk pasien HT dengan HR tinggi, untuk pengobatan HT bisoprolol yang resisten direkomendasikan sebagai alternatif spironolakton. Penekanan pedoman untuk menyederhanakan pengobatan dengan meresepkan spironolakton untuk sebagian besar pasien dengan HT. [20]

Pedoman *International Society of Hypertension* pada tahun 2020 juga merekomendasikan B-blocker dan RAAS inhibitor dalam mengelola Hipertensi dan Gagal Jantung. RAS *blocker*, β-*blocker* terlepas dari tingkat BP dengan atau tanpa *calcium channel blockers* (CCBs) adalah agen lini pertama dalam Hipertensi dengan CAD. RAS *blocker*, CCB, dan diuretik adalah obat lini pertama pada pasien dengan stroke sebelumnya. RAS *blocker*, β-*blocker*, dan *mineralocorticoid receptor antagonists* semuanya efektif dalam meningkatkan hasil klinis pada pasien dengan HFrEF, sedangkan untuk diuretik, bukti terbatas pada perbaikan gejala.[21] Mirip dengan Pedoman 2016, pedoman HF ESC 2021 juga menyatakan bahwa ACE-I dan β-*blocker* direkomendasikan untuk mengurangi risiko rawat inap dan kematian akibat gagal jantung. β-*blocker* adalah terapi andalan pada pasien dengan HFrEF dan CAD karena manfaat prognostiknya.[22]

Manfaat kombinasi *B-blocker* dan RAAS *inhibitor* pada Hipertensi dan Gagal Jantung

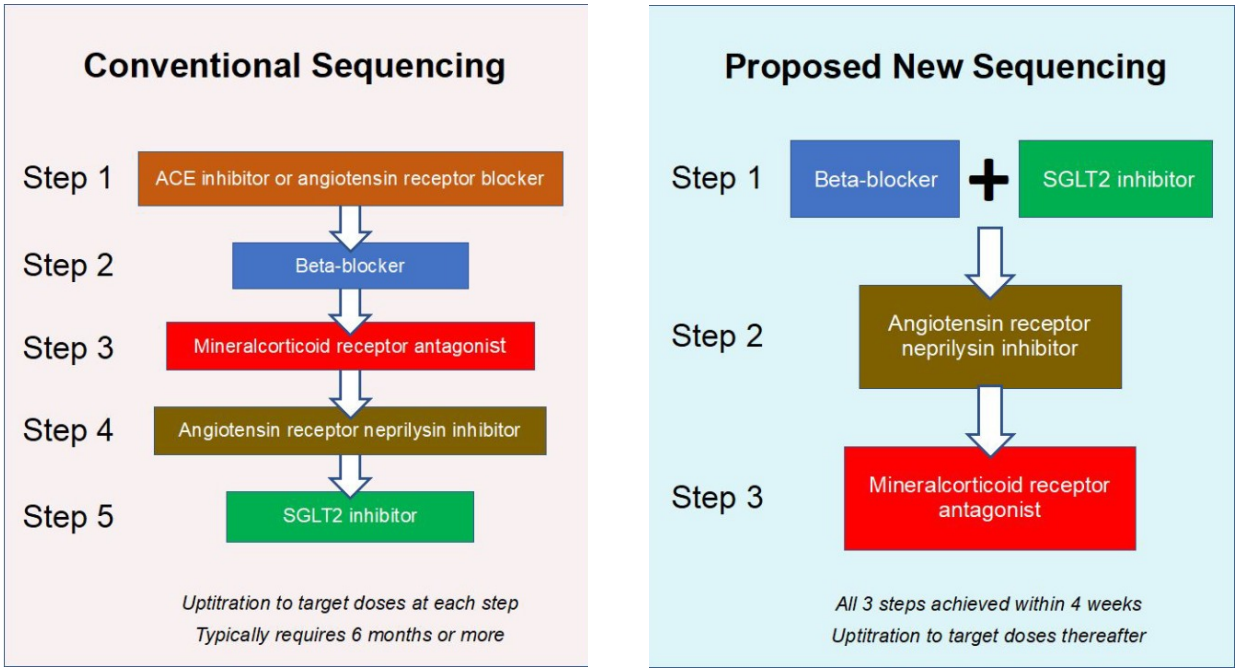
Kombinasi β-*blocker* dan RAAS *inhibitor* memberikan keuntungan dalam hal fungsi jantung dan perbaikan remodeling vaskular. β-*blocker* dapat mengurangi pelepasan renin dan konsumsi oksigen, dengan mengurangi denyut jantung dan meningkatkan periode perfusi diastolik. Ini akan mengurangi kelebihan curah jantung namun meningkatkan volume sekuncup dan perfusi miokard yang lebih baik, yang pada akhirnya memberikan efek perlindungan jantung dan kontrol tekanan darah yang lebih baik. ACE-I terutama bertindak sebagai dilator pembuluh darah perifer, meningkatkan diuresis, dan mengurangi peradangan dan disfungsi endotel.[23]



Gambar 5. Manfaat kombinasi β-*blocker* dan RAAS *inhibitor* pada Hipertensi dan Gagal Jantung[23]

Langkah Sekuensial Baru dalam Memperkenalkan Obat Gagal Jantung

Model baru yang diusulkan direkomendasikan karena model ini memungkinkan pasien untuk mengkonsumsi keempat pilar terapi medis dalam langkah yang lebih singkat dibandingkan dengan yang sebelumnya.[24,25]



Gambar 6. Strategi urutan konvensional dan baru untuk implementasi perawatan dasar pada pasien rawat jalan dengan *Heart Failure* (HF) with *Reduced Ejection Fraction* (HFrEF).[24]

Kesimpulan

Gagal jantung adalah titik akhir dari rantai peristiwa yang diprakarsai oleh segudang faktor risiko terkait dan tidak terkait dan berkembang melalui berbagai jalur dan proses fisiologis. Studi penting menunjukkan bahwa penghambat ACE-I, β-*blocker*, MRA antagonis, ARNi, dan SGLT 2 *inhibitor* sangat bermanfaat dalam hal menurunkan angka kematian akibat gagal jantung. Sistem RAAS dan SNS dapat menyebabkan kerusakan jantung terutama oleh kekakuan arteri dan hipertrofi ventrikel kiri. Pedoman merekomendasikan ACE-I dan β-*blocker* sebagai agen lini pertama hipertensi dengan CAD, HfrEF, dan stroke. Kombinasi ACE-I dan β-*blocker* dapat mengurangi pelepasan renin dan konsumsi oksigen, meningkatkan diuresis, dan mencegah disfungsi endotel. Model baru terapi sekuensial gagal jantung yang diusulkan lebih disukai, karena memungkinkan pasien untuk mengkonsumsi terapi 4 pilar dalam waktu yang lebih singkat daripada model sebelumnya, karena jalur patofisiologi RAAS, SNS, dan jalur lainnya tidak terjadi secara berurutan, urutan mereka terjadi dalam waktu yang sama.

Referensi

1. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850-2870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.6556881
2. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension*. 2001;37(4):1047-1052. doi:10.1161/01.hyp.37.4.1047
3. Hwang JJ, Dzau VJ, Liew CC. Genomics and the pathophysiology of heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2001;3(3):198-207. doi:10.1007/s11886-001-0023-z
4. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126. doi:10.1056/NEJM199901143400207
5. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective [published online ahead of print, 2020 Dec 5]. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3505-3530. doi:10.1002/ehf2.13124
6. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303-310. doi:10.1056/NEJM199108013250502
7. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-1435. doi:10.1056/NEJM198706043162301
8. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283(10):1295-1302. doi:10.1001/jama.283.10.1295

9. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, 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(21):1349-1355. doi:10.1056/NEJM199605233342101
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
13. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
14. 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(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592
15. Lam CSP, Butler J. Victims of Success in Failure. *Circulation*. 2020;142(12):1129-1131. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048365
16. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):170. Published 2021 Aug 19. doi:10.1186/s12933-021-01356-w
17. Te Riet L, van Esch JHM, Roks AJM, van den Meiracker AH, Danser AHJ. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. Circ Res. 2015;116:960–75
18. Manolis AJ, Poulimenos LE, Kallistratos MS, Gavras I, Gavras H. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):4-15. doi:10.2174/15701611113119990140
19. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension*. 2018;72(3):537-548. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in Eur Heart J. 2019 Feb 1;40(5):475]. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
21. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Oct 14;:]. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
23. Ferrari R, Rosano GM. Not just numbers, but years of science: putting the ACE inhibitor-ARB meta-analyses into context. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):286-288. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.027

24. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation*. 2021;143(9):875-877. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926
25. Rao VN, Murray E, Butler J, et al. In-Hospital Initiation of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(20):2004-2012. doi:10.1016/j.jacc.2021.08.064

THE TALES OF HEART RATE AS TARGET THERAPY IN HEART FAILURE

Habibie Arifianto, MD, FIHA
Department of Cardiology and Vascular Medicine
Sebelas Maret Heart Failure Clinic – Universitas Sebelas Maret Hospital, Kartasura

Aktivitas Sistim Saraf Simpatis pada Gagal Jantung

Penurunan curah jantung pada gagal jantung akan mengaktivasi refleks kompensasi adaptasi yang berfungsi untuk menjaga optimalnya homeostasis. Salah satu yang terpenting adalah adanya aktivitas sistim saraf simpatis (adrenergik), dimana terjadi paling awal pada mekanisme kompensasi gagal jantung. Reflek ini yang berfungsi untuk meresponse penurunan hemodinamik jantung dan sirkulasi perifer sangat membantu pada awal terjadinya index event, namun secara garis besar, kondisi ini bersifat patologis. Hal ini dikarenakan adanya gangguan sejak awal kejadian gagal jantung pada baroreseptor arterial (refleks vagal) yang berfungsi untuk mengkontrol laju jantung.

Sebagai akibat peningkatan tonus simpatis, pada pasien gagal jantung akan mengalami peningkatan norepinefrin tersirkulasi, sebuah neurotransmitter adrenergik yang poten. Peningkatan kadar norepinefrin tersirkulasi tersebut terjadi sebagai akibat dari peningkatan penegeluaran norepinefrin dari ujung-ujung saraf simpatis dan pengurangan ambilan norepinefrin oleh ujung saraf adrenergik. Pada pasien dengan gagal jantung berat, kadar norepinefrin tersirkulasi akan meningkat dua hingga tiga kali lipat dibanding pada populasi normal.

Jantung yang normal biasanya akan mengekstraksi norepinefrin dari peredaran darah arterial, namun pada pasien dengan gagal jantung awal kadar norepinefrin pada sinus koronarius akan lebih tinggi dibanding konsentrasinya pada arteri, hal ini merupakan indikasi peningkatan stimulasi adrenergik pada jantung. Namun, setelah gagal jantung menjadi semakin berat, terdapat penurunan konsentrasi norepinefrin miokardial, dan mekanisme yang mendasarinya tidak jelas dan mungkin berhubungan dengan fenomena *"exhaustion"* yang diakibatkan terlalu berlarut-larutnya aktivasi saraf adrenergik jantung yang terjadi pada kondisi gagal jantung

Pada sistim kardiovaskular, peningkatan aktivasi simpatis dari reseptor beta-1 adrenergik akan menyebabkan peningkatan laju jantung (kronotropi) dan kekuatan kontraksi (inotropi) miokardium dengan hasil akhir peningkatan curah jantung, selain itu, hal ini akan mengakibatkan vasokonstriksi arteri perifer. Hal ini pada awalnya akan memperbaiki gangguan hemodinamik pada gagal jantung, namun, lama-kelamaan kondisi ini akan bersifat maladaptif, sehingga akan merugikan luaran pasien dengan gagal jantung. Peningkatan kronotropi dan inotropi pada gagal jantung juga akan mengakibatkan peningkatan kebutuhan oksigen otot jantung sehingga akan memicu terjadinya kondisi iskemia miokardium. Selain itu peningkatan aktivitas sistim saraf simpatis pada gagal jantung juga akan mengakibatkan peningkatan risiko aritmia seperti takikardia ventrikel hingga kematian jantung mendadak, terutama pada kondisi jantung yang mengalami iskemia miokardium.

Laju Jantung Sebagai Faktor Prognostik pada Gagal Jantung

Telah banyak uji klinis skala besar yang menyimpulkan adanya hubungan independen antara laju jantung istirahat pada pasien gagal jantung dengan luaran klinis. Hubungan antara peningkatan risiko kardiovaskular dengan laju jantung ini pertama kali dilaporkan oleh studi Framingham, dan dilanjutkan oleh banyak studi-studi serupa yang menyimpulkan tingginya risiko pada luaran klinis pasien pada populasi umum, penyakit jantung koroner higga gagal jantung. Pada studi kohort jangka pajang Framingham, peningkatan 10 kali per menit (kpm) dari laju jantung akan meningkatkan mortalitas hingga 14% pada populasi umum. Bahkan pada pasien dengan gagal jantung, laju jantung istirahat diatas 80 kpm dapat mengkibatkan disfungsi miokardium yang memperburuk gagal jantung.

Adanya penurunan regulasi dari reseptor beta adrenergik pada gagal jantung, sinyal transduksi elektrik yang tersupresi, gangguan pada homeostasis kalsium ditengarai mejadi penyebab perburukan fungsi jantung pada pasien dengan peningkatan laju jantung istirahat. Hal ini sejalan dengan kerusakan subselular yang berakibat pada perburukan fungsi jantung pada suatu penelitian klinis eksperimental gagal jantung yang diinduksi pacu jantung pada hewan coba mamalia besar.

Suatu meta analisis mengenai hubungan penurunan laju jantung dan peningkatan kesintasan pada pasien dengan gagal jantung kronis juga mengindikasikan bahwa penurunan laju jantung dinilai lebih penting dibandingkan titrasi dosis penyekat beta. Sebuah penelitian mengenai ivabradine, obat penyekat kanal arus *funny* (*If* channel inhibitor) menyatakan terdapat penurunan hospitalisasi akibat penurunan laju jantung istirahat pada pasien dengan gagal jantung kronis, sehingga hal ini mendukung bukti bahwa penurunan laju jantung dengan terapi optimal gagal jantung akan bermanfaat utuk luaran klinis pasien, dan sudah seharusnya penurunan laju jantung menjadi target pentung pada manajemen pasien gagal jantung.[1]

Penyekat Beta pada Gagal Jantung

Obat golongan penyekat beta, merupakan obat wajib bagi penderita gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah yang direkomendasikan dan diindikasikan oleh ESC dan AHA pada guidelines penanganan gagal jantung kronis dengan kelas rekomendasi 1a, yang berarti rekomendasi tersebut berdasarkan bukti penelitian dan juga kesepakatan umum bahwa pemberiannya bermanfaat, berharga dan berguna bagi kesembuhan pasien, bukti-bukti pada obat rekomendasi 1a biasanya didasarkan berbagai macam uji klinik terandomisasi maupun suatu penelitian meta analisis.

Tabel 1. Dosis inisiasi, target dan skema titrasi obat penyekat beta pada uji klinis besar

Penyekat Beta	Dosis Inisial (mg)	Jadwal titrasi dosis: total dosis harian (minggu)									Dosis Target (mg)
		1	2	3	4	5	6	7	8-11	12-15	
Metoprolol	5	10	15	20	50	75	100	150	lanjut	lanjut	100-150
Carvedilol	3.125	3.125	lanjut	6.25	lanjut	12.5	lanjut	25	lanjut	lamjut	50
Bisoprolol	1.25	1.25	2.5	3.75	5.0	lanjut	lanjut	lanjut	7.5	10	10
Nebivolol	1.25	1.25	lanjut	2.5	lanjut	5	lanjut	10	lanjut	lanjut	10

Pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah harus diberikan inisiasi terapi penyekat beta dengan dosis yang sangat rendah, yang diikuti oleh peningkatan dosis berkala, apabila pasien dapat mentoleransi dosis sebelumnya, dan pada pasien yang telah stabil. Beberapa penelitian menganjurkan pemberian penyekat beta harus dimulai sebelum pasien dipulangkan saat hospitalisasi dengan gagal jantung (tabel 1). Pada saat dilakukan pemberian penyekat beta harus dilakukan monitoring ketat pada perubahan tanda-tanda vital dan gejala selama periode titrasi dosisnya. Beberapa penelitian uji klinis telah menunjukkan sebagian besar pasien mampu mentoleransi terapi ini dalam jangka panjang hingga mencapai dosis maksimal yang direkomendasikan oleh penelitian klinis terandomisasi skala besar. Dosis yang digunakan pun harus mencapai dosis yang terbukti efektif pada uji klinis penyekat beta besar (Tabel 2). Walaupun gejala gagal jantung tidak mengalami perbaikan, terapi jangka Panjang harus tetap diberikan untuk mengurangi risiko kejadian kardiovaskular mayor seperti IMA, rehospitalisasi akibat gagal jantung, hingga kematian jantung mendadak.

Tabel 2. Uji coba skala besar penyekat beta pada HFrEF

Penelitian	Agen	Subyek	Kelas NYHA	Follow-up (bulan)	Reduksi mortalitas (%)	Target dosis (mg)	NNT
CIBIS-II	Bisoprolol (highly β_1-selective)	2.647	III–IV	15	↓34	10 o.d	23
MERIT-HF	Metoprolol succinate (moderately β_1-selective)	3.991	II–IV	12	↓34	200 o.d	27
COPERNICUS	Carvedilol (non-β-selective+ α-blocker)	2.289	III–IV	10.4	↓35	25 b.i.d	15
SENIORS (impaired EF)	Nebivolol (β_1-selective + NO vasodilator)	1.359	I-IV	21	↓16	10 o.d	24

Keterangan: CIBIS-II: *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II*; MERIT-HF: *Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*; COPERNICUS: *The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*: SENIORS: *Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure*; NO: *nitric oxide*; o.d: *once daily* (sekali sehari); b.i.d: *bis in die* (dua kali sehari).

Pada suatu meta analisis dari 23 penelitian penyekat beta pada 19.209 pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (*cardiac index* 6%-29%), dengan pemberian obat-obatan penyekat beta, pasien akan memperoleh penurunan risiko kematian hingga 18% tiap penurunan 5 kpm. Namun pada empat studi besar obat-obatan penyekat beta yang direkomendasikan oleh *guidelines* ESC dan ACC/AHA yaitu bisoprolol (CIBIS II), metoprolol (MERIT-HF), carvedilol (COPERNICUS), dan nebivolol (SENIORS), memberikan penurunan risiko kematian bervariasi dari 16% hingga 35% pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah yang diberikan carvedilol (tabel 2).

Banyaknya bukti-bukti ilmiah dari penelitian skala besar mengenai manfaat penyekat beta pada gagal jantung, uptitrasi peyekat beta dan keberhasilan dalam menurunkan laju jantung merupakan kunci untuk menurunkan mortalitas dan rehospitalisasi pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah. Bagaimanapun titrasi penyekat beta seringkali terhambat akibat hemodinamik yang tidak stabil dan hipotensi terutama pada populasi gagal jantung *advanced.*

Referensi

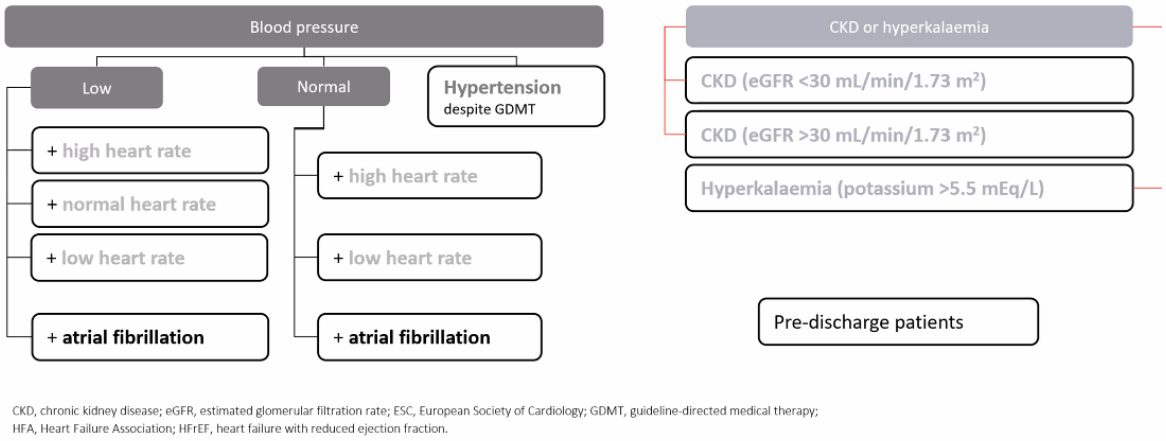
1. Böhm, M., Swedberg, K., Komajda, M., Borer J. S., Ford, I., Dubost-Brama, A., Lerebours G., Tavazzi L., 2010. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. The Lancet, 376; 9744, 886-894.
2. Brunhuber, K. W., Hofmann, R., Kühn, P., Nesser, H.-J., J Slany, W. W., C Wiedermann, H. W., Boland, W. V. M. J., Chaudron, J. M., Jordaens, L., Melchior, J. P., Aschermann, M., Bruthansl, J., Hradec, M., Kölbel, F., Semrád, B., Haghfelt, T., Fischer-Hansen, J., Goetzsche, C. O., Hildebrandt, P., E Kassis, V. R., Rokkedal, J., Thomassen, A., Groundstroem, K. & Committees, C.-I. I. A. 1999. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet,* 353**,** 9-13.
3. Floras, J. S. 2009. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol,* 54**,** 375-85.
4. Hasenfuss, G. & Mann, D. L. 2019. Pathophysiology of Heart Failure. *In:* Zipes, D. P., Libby, P., Bonow, R. O., Mann, D. L., Tomaselli, G. F. & Braunwald, E. (eds.) *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia: Elsevier.
5. Hjalmarson, Å., Goldstein, S., Fagerberg, B., Wedel, H., Waagstein, F., Kjekshus, J., Wikstrand, J., Hässle, A., Westergren, G., Thimell, M. & Group. 1999. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet,* 353**,** 2001-7.
6. Kramer, R. R., Mason, D. T. & Braunwald, E. 1968. Augmented Sympathetic Neurotransmitter Activity in the Peripheral Vascular Bed of Patients with Congestive Heart Failure and Cardiac Norepinephrine Depletion. *Circulation,* 38**,** 629-634.
7. Mcalister, F. A., Wiebe, N., Ezekowitz, J. A., Leung, A. A. & Armstrong, P. W. 2009. Meta-analysis: β-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Annals of Internal Medicine,* 150**,** 784-794.
8. Opie, L. H. 2016. β-blocking agents. *In:* OPIE, L. H. & GERSH, B. J. (eds.) *Drugs for the Heart.* 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.
9. Packer, M., Poole-Wilson, P. A., Armstrong, P. W., Cleland, J. G., Horowitz, J. D., Massie, B. M., Rydén, L., Thygesen, K. & Uretsky, B. F. 1999. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation,* 100**,** 2312-8.
10. Van Veldhuisen, D. J., Cohen-Solal, A., Böhm, M., Anker, S. D., Babalis, D., Roughton, M., Coats, A. J., Poole-Wilson, P. A., Flather, M. D. & SENIORS Investigators. 2009. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology,* 53**,** 2150-2158.

HOW TO ACHIEVE HF TREATMENT GOALS WITH TAILORED THERAPY FOR HEART FAILURE : TREATING THE PATIENT OR THE DISEASE?

dr. Lia Valentina, SpJP, FIHA
Klinik Gagal Jantung RSUD Arifin Ahmad Pekanbaru

Pengobatan pasien gagal jantung telah berkembang selama beberapa tahun terakhir, ditandai dengan semakin banyaknya obat-obat baru yang terbukti memiliki dampak baik terhadap perbaikan kualitas hidup pasien gagal jantung serta kemampuannya menurunkan angka kematian akibat gagal jantung. Meskipun demikian, di banyak tempat dengan fasilitas Kesehatan dan akses terhadap pelayanan kesehatan yang masih terbatas, angka kematian akibat gagal jantung masih tetap tinggi. Hal ini disebabkan oleh banyak faktor, diantaranya adalah profil pasien gagal jantung yang begitu beragam dengan banyak melibatkan komorbid dan penyakit lain yang bersinggungan. Oleh karenanya dibutuhkan terapi spesifik untuk setiap kelompok atau individu yang bersangkutan (*tailored made therapy*).

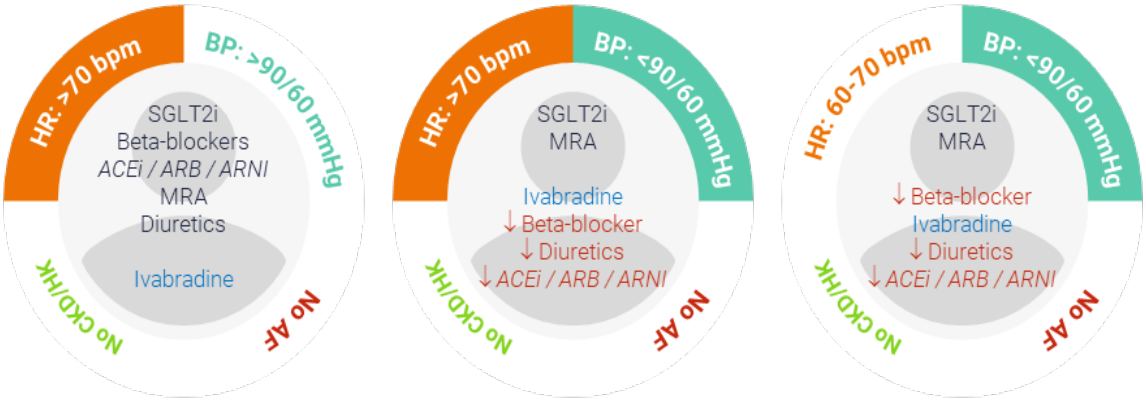
Pasien yang dirawat di rumah sakit karena dekompensasi gagal jantung menimbulkan tantangan yang unik pada saat mereka keluar dari rumah sakit. Ini adalah fase ketika mereka memiliki kemungkinan terbesar untuk rawatan ulang (rehospitalisasi). Sehingga rencana pemulangan (*pre-discharge plan*) memainkan peran penting dalam transisi dari rumah sakit ke perawatan rawat jalan, dan harus menggambarkan jadwal untuk titrasi dan pemantauan GDMT, dan waktu untuk terapi lanjutan, baik dalam bentuk program latihan atau rehabilitasi dan perubahan gaya hidup. Pasien dengan gagal jantung memiliki banyak presentasi yang berbeda, mengenai kongesti, status hemodinamik dan fungsi ginjal. Oleh karena itu, penyesuaian obat sesuai dengan profil pasien muncul sebagai cara yang masuk akal untuk memberikan setiap pasien manfaat optimal dari GDMT.



Gambar 1. Variasi Kondisi pasien gagal jantung yang kerap kali membutuhkan penyesuaian strategi tatalaksana. Disadur dari Rosano GMC et al. *Eur J Heart Fail*. 2021

Profil 1: Pasien dengan tekanan darah rendah dan detak jantung tinggi

Tidak ada definisi yang jelas tentang apa itu tekanan darah rendah pada gagal jantung. Meskipun demikian, tekanan darah sistolik <90 mmHg sering digunakan. Profil ini sering ditemui dalam praktik klinis rawat jalan, dan kondisi ini harus dievaluasi penyebab tekanan darah rendah, seperti hipovolemia, perdarahan, atau infeksi. Semua obat non-gagal jantung harus ditinjau ulang, dan penggunaan obat golongan nitrat, calcium channel blocker dan vasodilator lainnya harus dipertimbangkan kembali, dan bila memungkinkan dihentikan karena tidak memiliki manfaat prognostik. Jika pasien euvolemik, pengurangan atau penghentian diuretik dapat dicoba, dan pemantauan yang cermat pada hari-hari berikutnya diperlukan untuk menghindari retensi cairan. Memodifikasi GDMT atau dosisnya perlu ditangani hanya jika pasien memiliki gejala hipotensi. Denyut jantung yang lebih rendah dikaitkan dengan angka survival yang lebih tinggi pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (HFrEF) dan irama sinus, penggunaan penyekat beta disarankan dititrasi sampai target atau dosis toleransi maksimal dengan target HR dibawah 70 kali per menit. Pada pasien dengan hipotensi simtomatik, dan setelah mempertimbangkan penghentian obat penurun tekanan darah yang tidak perlu, pengurangan atau bahkan penghentian BB mungkin diperlukan. Dalam situasi ini, ivabradine, yang merupakan obat dengan efek untuk mengurangi denyut jantung tanpa mempengaruhi tekanan darah, merupakan pilihan yang baik. Penggunaan obat golongan MRA dan SGLT2i pada gagal jantung memiliki dampak yang sangat kecil pada tekanan darah, sehingga penghentiannya tidak wajib (dapat tetap diberikan). Penggunaan sacubitril/valsartan dikontraindikasikan pada pasien dengan tekanan darah sistolik <100 mmHg.



Gambar 2. Strategi tatalaksana modifikasi obat gagal jantung pada kondisi denyut jantung yang tinggi. Disadur dari Rosano GMC et al. *Eur J Heart Fail*. 2021

Profil 2: Pasien dengan tekanan darah rendah dan detak jantung rendah

Pertimbangkan penyebab lain dari hipotensi, dan obat-obatan lain seperti dalam profil 1. Modifikasi GDMT atau dosisnya perlu ditangani hanya jika pasien mengalami hipotensi simtomatik. MRA dan SGLT2i memiliki efek yang sangat kecil pada tekanan darah, sehingga

penghentiannya tidak diperlukan. Pengurangan dosis penyekat beta mungkin diperlukan jika pasien memiliki denyut jantung <50 kali per menit, atau bradikardia simtomatik.

Profil 3: Pasien dengan tekanan darah normal dan detak jantung rendah

Obat-obatan dengan efek kronotropik negatif harus dipertimbangkan kembali dengan hati-hati dan jika mungkin dihentikan, seperti penghambat saluran kalsium non-dihidropiridin (diltiazem dan verapamil), digoksin, atau obat antiaritmia. Jika pasien menggunakan ivabradine, dosisnya harus dikurangi atau dihentikan jika denyut jantung tetap <50 kali per menit atau pasien mengalami bradikardia simtomatik. Selanjutnya, pasien dengan bradikardia atau denyut jantung <50 kali per menit juga akan memerlukan titrasi penyekat beta.

Profil 4: Pasien dengan tekanan darah normal dan detak jantung tinggi

Pasien-pasien ini harus diobati dengan dosis target penyekat beta (dosis optimal yang dapat ditoleransi). Jika denyut jantung masih tetap tinggi (>70 bpm) dengan irama sinus, penggunaan penyekat beta yang dikombinasikan dengan ivabradine akan menghasilkan detak jantung yang lebih baik. ACEi/ARB atau ARNI harus dititrasi ke dosis target pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (HFrEF) karena memberikan manfaat yang lebih baik daripada dosis yang lebih rendah.

Gambar 3. Pilihan kombinasi obat gagal jantung yang dianjurkan pada kondisi denyut jantung tinggi. Disadur dari *J. Clin. Med.* **2021**

Profil 5: Pasien dengan fibrilasi atrium dan tekanan darah normal

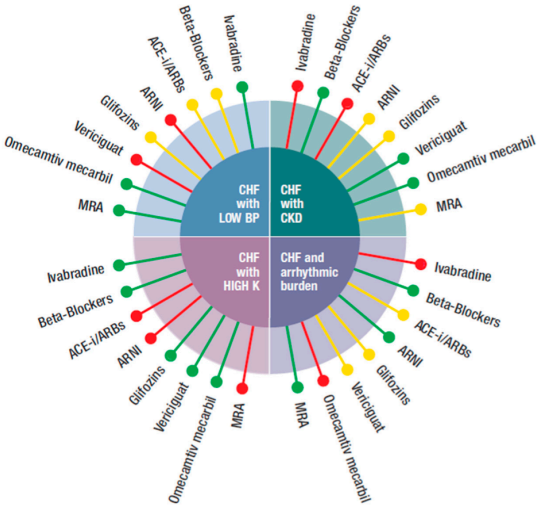
Berbeda dengan pasien gagal jantung dengan irama sinus, denyut jantung bukan merupakan prediktor kematian pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (HFrEF) dengan fibrilasi atrium. Antikoagulan selalu diindikasikan untuk pasien dengan AF kecuali jika risiko melebihi potensi manfaat atau obat ini memiliki kontraindikasi spesifik.

Profil 6: Pasien dengan fibrilasi atrium dan tekanan darah rendah

Seperti yang dinyatakan sebelumnya, bukti manfaat penyekat beta pada mortalitas dan morbiditas pasien gagal jantung dengan AF masih menjadi perdebatan, sehingga penggunaan penyekat beta dapat dikurangi atau dihentikan jika perlu. Digoxin dapat digunakan dalam situasi ini sebagai alternatif penyekat beta untuk mengontrol detak jantung pada kelompok pasien gagal jantung dengan AF dan tekanan darah yang rendah karena digoxin tidak berpengaruh signifikan pada tekanan darah. Denyut jantung >70 kali per menit harus dipertahankan. Strategi ini memungkinkan ruang untuk titrasi obat yang berdampak pada mortalitas dan morbiditas, seperti ACEi atau ARNI. MRA dan SGLT2i memiliki efek yang sangat rendah terhadap tekanan darah, sehingga penghentiannya pada kondisi hipotensi tidak wajib dan tidak perlu. Pasien gagal jantung dengan AF harus selalu diberi antikoagulan, lebih disukai dengan antikoagulan oral antagonis non-vitamin K kecuali dikontraindikasikan.

Profil 7: Pasien dengan penyakit ginjal kronis

ACEi/ARBs/ARNI hanya boleh dihentikan jika kreatinin meningkat sebesar >100% atau hingga >3,5 mg/dL, atau eGFR <20 mL/menit/1,73 m2. Penyekat beta dapat diberikan dengan aman kepada pasien hingga eGFR 30 mL/menit/1,73 m2, dengan manfaat yang jelas pada penurunan angka mortalitas. MRA juga dapat diberikan hingga eGFR 30 mL/menit/1,73 m2, asalkan kalium masih dibawah 5,0 mEq/L, atau pada kondisi dengan risiko rendah terjadinya hiperkalemia dan evaluasi terhadap kenaikan angka kreatinin perlu dilakukan berkala. Tes darah untuk kadar kalium sebaiknya dilakukan pada 1 minggu setelah pemeberian obat dan sebaiknya diulang setelah 4 minggu atau setiap 4 minggu setelah meningkatkan dosis MRA, dan secara berkala setelahnya. Sacubitril/valsartan dapat digunakan sampai eGFR <30 mL/min/1,73 m2. Dapagliflozin dan empagliflozin telah terbukti efektif dan aman terhadap ginjal pada pasien dengan eGFR >20 – 25 mL/menit/1,73 m2. Penurunan eGFR dapat terjadi pada hari-hari pertama setelah inisiasi SGLT2i namun seharusnya tidak menyebabkan penghentian terapi ini, karena hal ini reversibel dalam beberapa minggu setelahnya, namun demikian pemantauan terhadap eGFR tetap harus dilakukan berkala mengingat pemberian obat gagal jantung bersifat jangka panjang dan berefek terhadap fungsi ginjal. Perlu diingat bahwa konsumsi obat lain bersamaan dengan obat gagal jantung dapat memperburuk fungsi ginjal (yaitu obat antiinflamasi nonsteroid), sehingga penting untuk memastikan bahwa obat tersebut tidak dikonsumsi oleh pasien secara tidak perlu.



Gambar 4. Pilihan kombinasi obat gagal jantung yang dianjurkan pada kondisi penyakit ginjal kronis. Disadur dari *J. Clin. Med.* **2021**

Profil 8: Persiapan pasien gagal jantung sebelum pulang rawat

Selama rawat inap, pasien mungkin menjadi stabil sementara masih tetap kongestif. 30% pasien rawat inap gagal jantung dipulangkan masih dengan tanda-tanda klinis sisa kongesti, khususnya pasien dengan regurgitasi trikuspid, diabetes, atau anemia. Kebanyakan pasien ini belum mendapatkan penyekat beta pada saat itu, karena memulai penyekat beta pada pasien kongestif dapat menyebabkan perburukan klinis. Sehingga penting untuk mengevaluasi dan memastikan pasien gagal jantung pulang rawat inap dalam kondisi sudah euvolemi dan sudah mendapat dosis awal penyekat beta untuk kemudian dapat di uptitrasi di poliklinik saat kontrol rawat jalan. Pemberian ACEi atau ARNI harus dimulai terlebih dahulu, denagn memperhatikan tekanan darah sistolik masing-masing >90 atau >100 mmHg. MRA dan SGLT2i dapat diberikan dengan aman, bahkan saat masih dalam kondisi kongestif dan tekanan darah rendah. Tujuan dari optimalisasi terapi *pre-discharge* adalah untuk mencegah rawatan berulang pada pasien gagal jantung.

Tabel 1. Komponen penting dalam persiapan pasien *pre-discharge*.

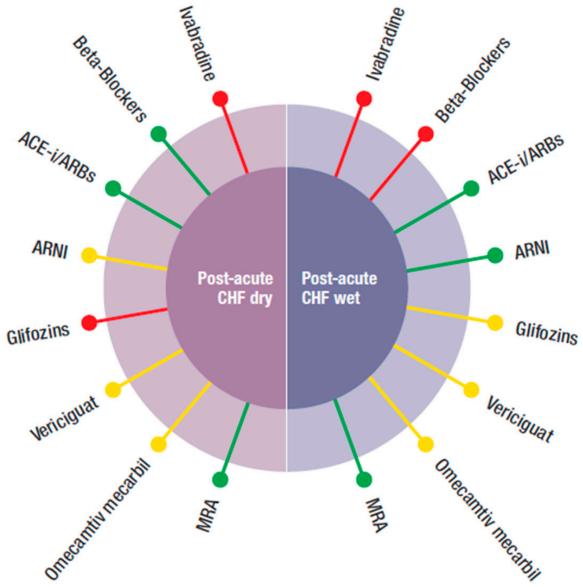
TABLE 25 Important Components of a Transitional Care Plan

A transitional care plan, communicated with the patient and their outpatient clinicians before hospital discharge, should clearly outline plans for:

- Addressing any precipitating causes of worsening HF identified in the hospital;
- Adjusting diuretics based on volume status (including weight) and electrolytes;
- Coordination of safety laboratory checks (e.g., electrolytes after initiation or intensification of GDMT);
- Further changes to optimize GDMT, including:
  - Plans for resuming medications held in the hospital;
  - Plans for initiating new medications;
  - Plans for titration of GDMT to goal doses as tolerated;
- Reinforcing HF education and assessing compliance with medical therapy and lifestyle modifications, including dietary restrictions and physical activity;
- Addressing high-risk characteristics that may be associated with poor postdischarge clinical outcomes, such as:
  - Comorbid conditions (e.g., renal dysfunction, pulmonary disease, diabetes, mental health, and substance use disorders);
  - Limitations in psychosocial support;
  - Impaired health literacy, cognitive impairment;
- Additional surgical or device therapy, referral to cardiac rehabilitation in the future, where appropriate;
- Referral to palliative care specialists and/or enrollment in hospice in selected patients.

GDMT indicates guideline-directed medical therapy; and HF, heart failure.

Disadur dari : Heidenreich et al, 2022 AHA/ACC/HFSA Heart Failure Guidelin



Gambar 5. Obat yang disebaiknya diberikan saat pulang rawat pada pasien post rawatan dengan dekompensasi akut. Disadur dari *J. Clin. Med.* **2021**

Profil 9: Pasien dengan hipertensi

Pada pasien dengan profil hipertensi, penting untuk memastikan pasien tidak mengonsumsi obat apa pun yang dapat meningkatkan tekanan darah (yaitu obat antiinflamasi nonsteroid, kortikosteroid, atau bronkodilator). Kepatuhan pasien terhadap pengobatan harus dipastikan, dan bahwa dosis yang direkomendasikan lebih tinggi sedang digunakan. Jika pasien masih hipertensi meskipun GDMT pada dosis optimal, kombinasi isosorbid dinitrat dan hidralazin harusdigunakan untuk mencapai profil tekanan darah terkontrol.

Kepustakaan :

1. Rosano GMC et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure association of the European Society of Cardiology. Eur J heart Fail. 2021.
2. Verhestraeten C, Heggermont WA, Maris M. Clinical inertia in the treatment of heart failure: a major issue to tackle. Heart Fail Rev 2020 .
3. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019.
4. Heidenreich et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Heart Failure Guideline
5. Alessandro Fucili et al. Looking for a tailored therapy for heart failure. Journal of Clinical Medicine. 2021.

STEP BY STEP IN ACHIEVING OPTIMAL CONTROL IN HEART FAILURE, FOCUSED ON HEART FAILURE PATIENTS WITH ELEVATED HEART RATE

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

Abstrak

Peningkatan laju jantung saat istirahat berkaitan dengan luaran kardiovaskular secara umum yang memiliki pengaruh terhadap seluruh tahapan dari kardiovaskular *continuum*. Tatalaksana gagal jantung berdasarkan pedoman merekomendasikan pencapaian laju jantung sekitar 50 – 60 kali/menit. Pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (≤ 35%), pasien dengan laju jantung masih >70 kali/menit dengan dosis penyekat beta yang sudah optimal, direkomendasikan pemberian Ivabradine. Penurunan laju jantung berkaitan dengan penurunan angka kematian karena kardiovaskular dan juga penurunan angka rawat di rumah sakit karena gagal jantung. Penurunan laju jantung merupakan faktor risiko yang dapat diatasi pada gagal jantung kronik dengan target laju jantung optimal pada angka 50 – 60 kali/menit.

Pendahuluan

Pengaruh laju jantung saat istirahat terhadap luaran kardiovaskular telah diketahui sejak lama. Pada kondisi penyakit kardiovaskularan secara umum, peningkatan laju jantung saat istirahat dapat berguna sebagai indikator risiko, namun hanya pada gagal jantung laju jantung saat istirahat menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi secara signifikan.[1] Hal menarik tampak pada salah satu penelitian yang menunjukkan, laju jantung istirahat saat pasien gagal jantung pulang dari rumah sakit (> 84 kali/menit, berkaitan dengan kematian karena kardiovaskular padah tahun selanjutnya.[2] Penurunan laju jantung berkaitan dengan penurunan angka kematian karena kardiovaskular dan juga penurunan angka rawat di rumah sakit karena gagal jantung.[3]

Mekanisme Patofisiologis

Ketidakseimbangan otonomik karena reaktivitas berlebih dari sistem simpatis dan penarikan sistem parasimpatis merupakan karakteristik sindroma gagal jantung dan merupakan dasar peningkatan laju jantung pada gagal jantung. Laju jantung yang lebih tinggi meningkatan konsumsi oksigen dan menurunkan perfusi miokard karena pendeknya durasi fase diastolik. Laju jantung yang tinggi juga meningkatkan *shear stress* memicu terjadinya respon inflamasi sel endotel. Secara keseluruhan, laju jantung merupakan kovariat dari dorongan simpatis yang berlebihan yang menjelaskan tingginya angka kejadian kardiovaskular terkait peningkatan laju jantung.[4]

Obat penyekat beta (*beta-blockers* – BB) sudah diketahui memperbaiki luaran pada pasien gagal jantung kronis, dan hal tersebut sudah tercantum dalam setiap rekomendasi panduan klinis yang terbit di setiap negara. Banyaknya laju nadi yang turun berkaitan dengan perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi dan juga berkaitan dengan penurunan risiko secara

keseluruhan. Penurunan laju jantung oleh BB berkaitan dengan berkurangnya angka kematian tahunan.[5]

Penurunan Laju Jantung pada Gagal Jantung: Peran Ivabradine

Hasil dari studi SHIFT (***S****ystolic* ***H****eart failure treatment with* ***I_f****-inhibitor ivabradine* ***T****rial*) menunjukkan bahwa Ivabradine secara aman dapat menurunkan laju jantung isitirahat pada pasien dengan irama sinus nadi diatas 70 kali/menit. Terapi dengan Ivabradine yang dimulai pada dosis 5 mg dua kali per hari dan dieskalasi sampai 7.5 mg dua kali per hari atau dide-eskalasi menjadi 2.5 mg dua kali per hari berdasarkan perubahan laju jantung menurunkan laju jantung saat istirahat sebanyak 10.9 kali/menit pada 28 hari, 9.1 kali/menit pada 1 tahun, dan 8.1 kali/menit pada akhir studi. Terapi dengan Ivabradine berkaitan dengan berkurangnya *composite primary endpoint* kematian kardiovaskular atau rawat inap karena perburukan gagal jantung dibandingkan dengan placebo. Pada pasien dengan laju jantung diatas nilai tengah (laju jantung 75 kali/menit), tidak hanya *composite primary endpoint* yang berkurang secara bermakna, namun seluruh angka kematian baik karena kardiovaskular maupun non-kardiovaskular berkurang. Pasien dengan laju jantung istirahat yang lebih tinggi memiliki penurunan laju jantung yang lebih banyak dan penurunan semua risiko pun menjadi lebih besar. Secara keseluruhan terapi dengan Ivabradine aman, namun angka kejadian bradikardia simptomatik lebih tinggi pada Ivabradine dibandingkan dengan placebo, sehingga membutuhkan pengurangan dosis selama observasi.[3]

Risiko yang Menyertai Komorbiditas Kardiovaskular dan non-Kardiovaskular

Tekanan darah sistolik yang rendah (<120 mmHg) terjadi pada 15-25% pasien gagal jantung dan berkaitan dengan risiko tinggi kematian setelah pulang rawat, saat dirawat, dan perburukan dari gagal jantung. Pasien tersebut biasanya tidak mendapatkan tatalaksana yang optimal, karena klinisi takut terapi sesuai panduan dapat menurunkan tekanan darah lebih rendah lagi, walaupun terapi tersebut telah terbukti dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas.[6] Namun, pada tekanan darah yang rendah, Ivabradine memiliki efek terapeutik yang sama dibandingkam dengan pasien dengan tekanan darah yang lebih tinggi.[7]

Pada pasien dengan usia lanjut, pemberian BB dan mineralokortikoid sering kali tidak optimal bahkan tidak diberikan, walaupun penelitian menunjukkan pemberian dua terapi tersebut dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Ivabradine dapat diberikan pada pasien usia lebih dari 75 tahun dengan efek terapi yang baik.[7]

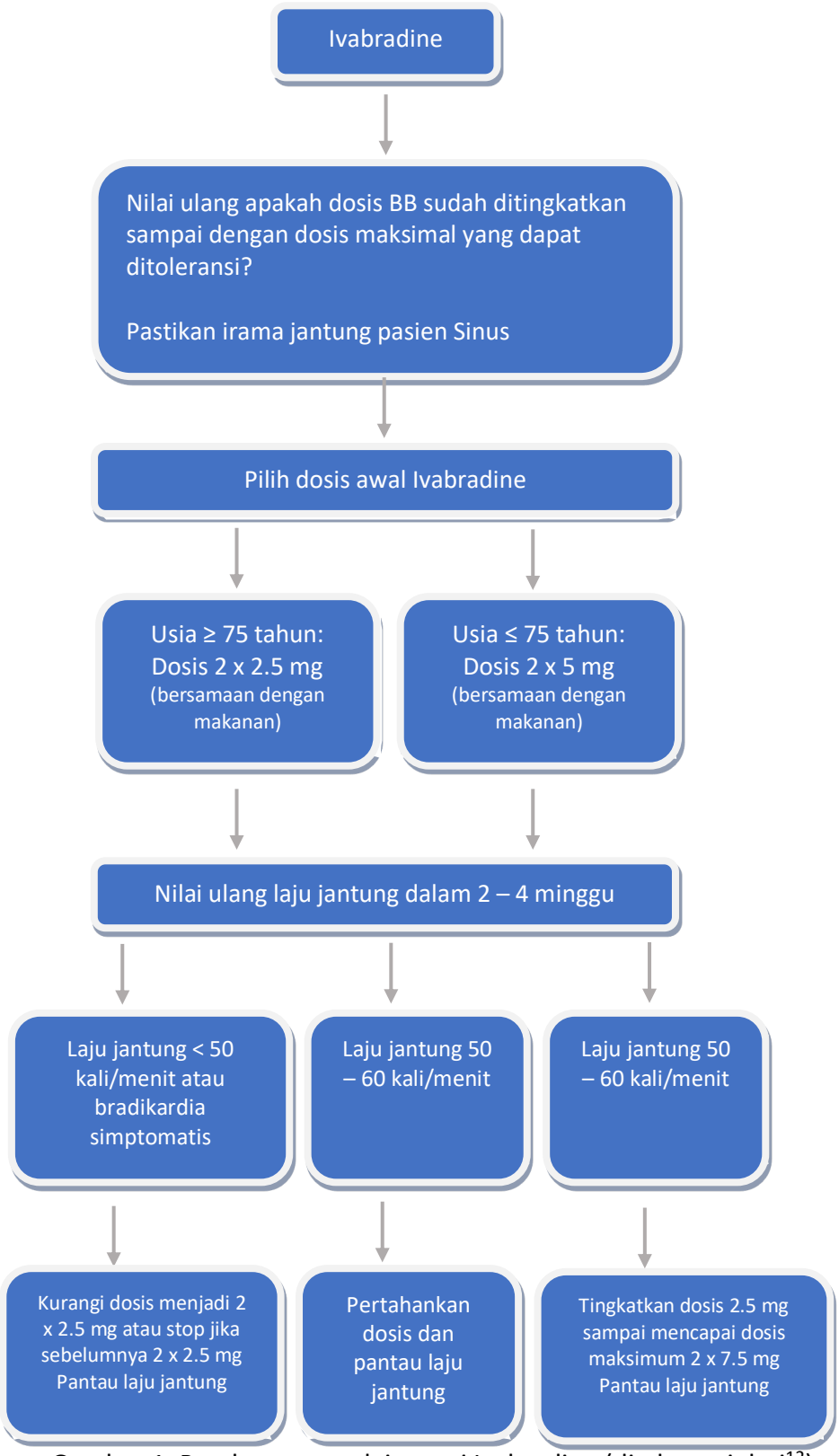
Pada pasien dengan diabetes dengan gagal jantung, komplikasi kardiovaskular dan angka rawat inap lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa diabetes. Analisis post-hoc SHIFT, efek terapi ivabradine terhadap penurunan laju jantung sama dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes.[8] Begitu juga pada pasien dengan gangguan ginjal. Laju jantung istirahat yang tinggi merupakan prediktor perburukan fungsi ginjal, efek dari penurunan laju jantung istirahat dengan Ivabradine tidak tampak menurunkan fungsi ginjal.[9]

Penyakit paru obstruksi kronis (PPOK), merupakan komorbid yang sering didapatkan pada pasien gagal jantung, pada SHIFT tidak terdapat perbedaan bermakna untuk penurunan laju jantung istirahat pada pasien PPOK dibandingkan dengan pasien tanpa PPOK.[10]

Pertimbangan dan Perspektif Klinis

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, laju jantung secara independen merupakan prediktor luaran pada gagal jantung dengan FEVKi menurun. Pada studi meta-analisis BB menunjukkan bahwa menurunkan laju jantung secara langsung memperbaiki luaran klinis.[11] Hubungan antara respon dosis BB yang digunakan untuk terapi gagal jantung telah banyak dijelaskan, semakin tinggi dosis BB, semakin baik luaran klinis.[11] Sebelum memulai ivabradine, dosis dari BB harus dioptimalisasi dan ditingkatkan sampai dengan dosis target selagi tidak terjadi bradikardia yang berlebih. Beberapa pasien yang dapat menoleransi dosis BB dengan baik sampai dengan dosis maksimal namun laju jantung istirahat masih di atas 70 kali/menit, dan beberapa pasien tidak dapat dilakukan optimalisasi terapi BB sehingga laju nadi istirahat masih selalu tinggi. Pada pasien dengan BB dosis rendah yang sudah mencapai laju jantung kurang dari 70 kali/menit, dosis BB harus terus ditingkatkan sampai dengan dosis maksimum yang dapat ditoleransi selama pasien masih asimptomatik.[12]

Ivabradine merupakan terapi tambahan untuk menurunkan laju jantung pada pasien gagal jantung kronik dengan FEVKi yang menurun dengan irama dasar sinus. Kerja Ivabradine melalui penyekatan arus I_f spesifik yang bekerja pada aktivitas nodus sinoatrial yang menurunkan laju jantung tanpa menurunkan tekanan darah. Pada SHIFT seperti telah dijelaskan sebelumnya, terapi Ivabradine sebagai tambahan dari terapi berdasar pedoman, secara bermakna menurunkan angka rawat karena gagal jantung. Manfaat tampak pada pasien yang khususnya kontraindikasi terhadap BB, atau dosis BB ≤ 50% target terapi, atau pada pasien dengan laju jantung ≥ 77 pada saat studi dimulai.[13] Sangat penting ditegaskan bahwa Ivabradine diindikasikan pada pasien dengan irama dasar sinus, bukan pada pasien dengan atrial fibrilasi yang persisten atau kronis, tidak juga pada pasien dengan alat pacu jantung atrium (100% memacu), tidak juga pada pasien yang tidak stabil. Riwayat atrial fibrilasi paroksismal bukan merupakan kontrakindikasi mutlak Ivabradine; pada SHIFT hampir 10% pasien memiliki riwayat atrial fibrilasi paroksismal. Cara memulai Ivabradine dapat dilihat pada Gambar 1.[12]



Gambar 1. Panduan memulai terapi Ivabradine (diadaptasi dari[12])

Panduan Tatalaksana Gagal Jantung yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Kardiovaskular Indonesia (PERKI) pada tahun 2020 merekomendasikan penggunaan Ivabradine pada pasien gagal jantung kronik dengan FEVKi ≤ 35% dalam terapi BB dengan dosis maksimal yang dapat

ditoleransi, irama sinus, dan masih mengalami gagal jantung NYHA kelas II-III.[14] Begitu pula dengan *2021 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*, panduan terbaru ini juga menambahkan untuk penggunaan Ivabradine pada pasien yang tidak dapat menoleransi atau kontraindikasi BB (rekomendasi kelas IIa). Panduan ini menekankan, terapi BB harus diusahakan seoptimal mungkin sebelum memulai Ivabradine.[15]

Kesimpulan

Ivabradine merupakan obat yang dapat menurunkan laju jantung dengan menghambat kanal I_f pada jantung pada saat fase membuka. Saat ini, terapi dengan Ivabradine telah diterima untuk digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien gagal jantung kronis dengan FEVKi menurun yang masih simptomatis, khususnya untuk menurunkan risiko hospitalisasi gagal jantung dan angka kematian pada pasien dengan FEVKi ≤ 35% dengan irama dasar sinus, laju jantung saat istirahat setidaknya 70 kali/menit, walaupun sudah mendapatkan terapi BB sesuai dengan dosis panduan (atau dosis yang dapat ditoleransi), dan sudah diberikan terapi pilar gagal jantung lainnya.

Kepustakaan

1. Nikolovska Vukadinovic A, Vukadinovic D, Borer J, Cowie M, Komajda M, Lainscak M, Swedberg K and Bohm M. Heart rate and its reduction in chronic heart failure and beyond. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1230-1241.
2. Borer JS, Deedwania PC, Kim JB and Bohm M. Benefits of Heart Rate Slowing With Ivabradine in Patients With Systolic Heart Failure and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2016;118:1948-1953.
3. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L and Investigators S. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:886-94.
4. Dobre D, Borer JS, Fox K, Swedberg K, Adams KF, Cleland JG, Cohen-Solal A, Gheorghiade M, Gueyffier F, O'Connor CM, Fiuzat M, Patak A, Pina IL, Rosano G, Sabbah HN, Tavazzi L and Zannad F. Heart rate: a prognostic factor and therapeutic target in chronic heart failure. The distinct roles of drugs with heart rate-lowering properties. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:76-85.
5. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B and Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*. 2008;101:865-9.
6. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Ambrosy A, Bohm M, Campia U, Cleland JG, Fedele F, Fonarow GC, Maggioni AP, Mebazaa A, Mehra M, Metra M, Nodari S, Pang PS, Ponikowski P, Sabbah HN, Komajda M and Butler J. Current management and future directions for the treatment of patients hospitalized for heart failure with low blood pressure. *Heart Fail Rev*. 2013;18:107-22.
7. Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Robertson M, Manolis AJ, Tavazzi L, Swedberg K and Investigators S. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:810-6.

8. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Bohm M, Borer JS, Ford I, Swedberg K and Investigators S. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1294-301.
9. Voors AA, van Veldhuisen DJ, Robertson M, Ford I, Borer JS, Bohm M, Komajda M, Swedberg K, Tavazzi L and investigators S. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:426-34.
10. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Lainscak M, Robertson M, Ford I and Investigators S. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. *Int J Cardiol*. 2013;170:182-8.
11. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA and Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150:784-94.
12. Writing C, 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 and 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;77:772-810.
13. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L and Investigators S. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85.
14. Hersunarti N SB, Erwinanto, Nauli SE, Lubis AC, Wiryawan IN, Dewi PP, Pratikto RS, Hasanah DY. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. *PERKI*. 2020;2.
15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A and Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.

REKOMENDASI-REKOMENDASI TERKINI PENANGANAN DIABETES MELITUS DALAM RANGKA PENCEGAHAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

dr. Anggoro Budi Hartopo, MSc, PhD, SpPD-KKV, SpJP(K)
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada – RSUP. Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia
a_bhartopo@ugm.ac.id

Abstrak

Penyandang diabetes melitus (DM) mempunyai kenaikan risiko mengalami penyakit kardiovaskular dibandingkan populasi sehat. Penanganan DM secara komprehensif meliputi target pengontrolan glukosa disertai target lain yang terbukti mampu mengurangi risiko kejadian penyakit kardiovaskular. Upaya modifikasi gaya hidup, pengontrolan faktor risiko lain dan terapi obat-obatan yang tepat akan memberikan manfaat tidak hanya untuk mengontrol DM tetapi juga mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular dan kematian kardiovaskular.

Kata kunci: diabetes melitus, pencegahan, penyakit kardiovaskular

Pendahuluan

Penyandang diabetes melitus (DM) mempunyai kenaikan risiko kejadian penyakit kardiovaskular dua kali lipat yaitu penyakit jantung koroner, stroke iskemik dan penyakit vaskular. Risiko ini akan semakin meningkat pada penyandang DM yang telah lama dan mengalami komplikasi mikrovaskular. Kenaikan risiko ini mulai meningkat pada kadar gula darah ≥126 mg/dL dan akan semakin meningkat seiring dengan peningkatan kadar gula darah. Upaya penanganan DM sendiri tidak terbatas pada pengontrolan kadar gula darah, tetapi juga penetapan stratifikasi risiko penyakit kardiovaskular pada penyandang DM sehingga penanganan yang optimal ditargetkan untuk pencegahan penyakit kardiovaskular. Bahasan kali ini bertujuan untuk memberikan ringkasan rekomendasi-rekomendasi terkini penanganan DM yang mempunyai manfaat penurunan risiko penyakit kardiovaskular berdasarkan pedoman internasional dari European Society of Cardiology dan American Heart Association.

Stratifikasi risiko penyakit kardiovaskular pada penyandang DM

Penyandang DM sebagian besar masuk dalam stratifikasi risiko tinggi penyakit kardiovaskular. Penyandang DM minimal akan masuk dalam stratifikasi risiko sedang. Dalam praktek, penyandang DM terbagi dalam tiga kategori risiko, yaitu:

1. Risiko penyakit kardiovaskular sangat tinggi,
   Kelompok ini adalah:
   a. Penyandang DM dan telah terbukti mengalami penyakit kardiovaskular
   b. Penyandang DM dan mengalami kerusakan organ target, yaitu: proteinuria atau gagal ginjal (eGFR) <30 mL/min/1.73 m2 atau hipertrofi ventrikel kiri atau retinopati
   c. Penyandang DM disertai tiga atau lebih faktor risiko lain, yaitu: usia, hipertensi, dislipidemia, perokok, dan obesitas
   d. Penyandang DM dengan durasi > 20 tahun
   e. DM tipe 1 onset awal (usia 1-10 tahun), terutama pada wanita.

2. Risiko penyakit kardiovaskular tinggi,
   Kelompok ini adalah: Penyandang DM dengan durasi ≥10 tahun tanpa disertai kerusakan organ target dan faktor risiko lain sesuai kriteria risiko sangat tinggi

3. Risiko penyakit kardiovaskular sedang
   Kelompok ini adalah:
   a. Penyandang DM tipe 1 usia muda (usia < 35 tahun) dan durasi DM < 10 tahun tanpa disertai faktor risiko lain
   b. Penyandang DM tipe 2 usia muda (usia < 50 tahun) dan durasi DM < 10 tahun tanpa disertai faktor risiko lain.

Pemeriksaan-pemeriksaan penunjang untuk penilaian risiko kardiovaskular pada penyandang DM

Pada penyandang DM yang tidak ada gejala dan tanda penyakit kardiovaskular, pemeriksaan penunjang dapat dilakukan untuk membantu mencari faktor-faktor risiko yang dapat secara lebih akurat menggolongkan kelompok stratifikasi risiko. Tidak semua pemeriksaan penunjang tersebut direkomendasikan karena bukti-bukti yang ada belum cukup. Beberapa pemeriksaan penunjang yang direkomendasikan untuk dilakukan adalah:

1. Pemeriksaan mikroalbuminuria untuk skrining adanya risiko disfungsi ginjal akibat DM
2. Elektrokardiogram 12 sadapan, terutama pada penyandang DM dengan hipertensi atau curiga penyakit kardiovaskular
3. Ultrasonografi arteri pada karotis dan/atau femoral untuk menilai beban plak bisa dipertimbangkan
4. Computed tomography scan arteri koroner untuk menilai skor kalsium arteri koroner bisa dipertimbangkan, terutama pada penyandang DM dengan risiko sedang
5. Ankle-brachial index bisa dipertimbangkan

6. Computed tomography scan, atau magnetic resonance imaging, untuk mendeteksi plak atherosclerosis arteri karotis dan/atau femoral bisa dipertimbangkan pada penyandang DM dengan risiko sedang dan risiko tinggi

Penanganan DM dengan modifikasi gaya hidup

Perubahan gaya hidup merupakan upaya pertama dan juga utama untuk pencegahan penyakit kardiovaskular sebagai bagian dari penanganan DM. Intervensi pada gaya hidup ini direkomendasikan untuk menunda atau mencegah progresi penyandang pre-DM menjadi DM. Ketaatan pada modifikasi gaya hidup bagi penyandang DM berhubungan dengan penurunan kejadian kardiovaskular dan kematian akibat penyakit kardiovaskular.
Modifikasi gaya hidup yaitu meliputi:

1. Modifikasi diet dan nutrisi
   Pengurangan asupan kalori direkomendasikan untuk mengurangi berat badan berlebih pada penyandang DM. Diet Mediteran, yaitu diet yang kaya akan kandungan lemak tidak jenuh ganda dan tunggal dipertimbangkan sebagai diet yang bermanfaat untuk menurunkan risiko penyakit kardiovaskular pada penyandang DM sampai 29% selama 4.8 tahun. Diet tipe ini dapat mengontrol kadar gula darah dan kadar lipid darah. Di Indonesia, perlu memandang diet setempat yang dapat menyerupai komposisi dari diet Mediteran.
2. Aktivitas Fisik
   Aktivitas fisik yang direkomendasikan untuk penyandang DM adalah aktivitas fisik dengan intensitas sedang sampai berat selama ≥150 menit/minggu, sepanjang tidak ada keterbatasan atau kontraindikasi untuk melakukannya. Tipe aktivitas fisik adalah kombinasi dari latihan aerobik dan resisten. Aktivitas fisik berat atau latihan interval dapat dilakukan dengan durasi yang lebih pendek (≥75 menit/minggu).
3. Berhenti Merokok
   Semua penyandang DM direkomendasikan untuk berhenti merokok. Program berhenti merokok perlu diterapkan di fasilitas kesehatan sebagai bagian penanganan DM.

Penanganan DM dengan pengontrolan glukosa

Pengontrolan glukosa yang ketat dengan target HbA1c < 7.0 %. Pada kondisi ini, komplikasi mikrovaskular DM dapat dicegah atau dikurangi. Sedangkan komplikasi makrovaskular DM belum terbukti bisa dicegah pada kadar ini, namun patut dipertimbangkan HbA1c <7.0% ini dapat mengurangi risiko komplikasi makrovaskular. Target ini dapat menyesuaikan pada durasi DM, komorbiditas dan usia. Pada penyandang DM usia muda dan durasi DM yang singkat, target HbA1c bisa lebih rendah yaitu 6.0-6.5%. Pada penyandang DM usia lanjut dan durasi DM yang lama serta usia harapan hidup rendah, maka target HbA1c bisa lebih tinggi.

Selama pengontrolan glukosa darah, maka hipoglikemia harus dihindari. Pengontrolan glukosa yang ketat ini harus disertai dengan pengurangan risiko mengalami hipoglikemia.

Penanganan DM dengan pengontrolan tekanan darah

Pada kondisi dimana tekanan darah yang diukur di poliklinik/rumah sakit (office) > 140/90 mmHg, maka obat antihipertensi mulai diberikan pada penyandang DM. Terapi secara individual perlu dilakukan dengan target tekanan darah sistolik ≤130 mmHg, dan tekanan darah diastolik < 80 mmHg. Obat tekanan darah yang direkomendasikan adalah dari golongan penyekat renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Pada penyandang DM dengan mikroalbuminuria, albuminuria, proteinuria, atau hipertrofi ventrikel kiri maka penyekat RAAS direkomendasikan. Terapi antihipertensi kombinasi direkomendasikan untuk mencapai kontrol tekanan darah sesuai target.

Penanganan DM dengan pengontrolan lipid

Abnormalitas lipid darah sering ditemukan pada penyandang DM. Gangguan lipid yang paling sering ditemui adalah peningkatan trigliserida dan penurunan kolesterol HDL. Target untuk pengontrolan lipid darah adalah kolesterol LDL. Pada penyandang DM dengan risiko sedang, maka rekomendasi target kolesterol LDL yaitu < 100 mg/L. Pada penyandang DM dengan risiko tinggi, maka rekomendasi target kolesterol LDL adalah < 70 mg/L atau penurunan > 50%. Pada mereka dengan risiko sangat tinggi, maka target kolesterol LDL adalah < 55% atau penurunan > 50%. Obat penurun lipid golongan statin merupakan terapi utama untuk mencapai target kolesterol LDL sesuai dengan stratifikasi risiko penyandang DM. Obat ezemitibe dikombinasikan pada statin untuk mereka yang belum mencapai target kolesterol LDL. Obat golongan penghambat PCSK-9 dapat dikombinasikan pada kedua obat sebelumnya bila target kolesterol LDL belum juga tercapai, atau pada penyandang DM yang intoleransi terhadap statin.

Peran antiplatelet pada DM

Peningkatan aktivitas platelet terjadi pada penyandang DM, sehingga pemberian obat antiplatelet dapat dipertimbangkan. Pada penyandang DM dengan risiko tinggi dan sangat tinggi, antiplatelet yaitu aspirin 75-100 mg dapat dipertimbangkan untuk upaya pencegahan primer penyakit kardiovaskular. Sedangkan pada penyandang DM dengan risiko sedang, tidak direkomendasikan pemberian antiplatelet dosis rendah tersebut.

Obat-obatan penurun glukosa pada DM dan efeknya terhadap penyakit kardiovaskular

1. Metformin

   Metformin dapat mengurangi risiko kejadian penyakit kardiovaskular pada penyandang DM. Penggunaan metformin jangka panjang juga memperbaiki prognosis penyakit kardiovaskular pada DM. Metformin dapat dipertimbangkan pada DM yang overweight tanpa penyakit kardiovaskular dan dengan risiko sedang. Metformin menjadi terapi lini pertama pada penyandang DM tanpa penyakit kardiovaskular, gagal jantung dan penyakit ginjal kronik.

2. Sulfonilurea dan glinid

   Efek perlindungan kardiovaskular obat golongan sulfonylurea dan glinid tidak lebih baik dibandingkan efek dari metformin.

3. Penghambat alpha-glukosidase

   Obat acarbose tidak mengurangi risiko penyakit kardiovaskular selama pengamatan 5 tahun.

4. Thiazolidinedion

   Obat golongan thiazolidinedione yaitu pioglitazone dan rosiglitazone, tidak mengurangi risiko penyakit kardiovaskular pada penyandang DM. Obat golongan ini tidak boleh diberikan pada penderita gagal jantung.

5. Dipeptidyl dipeptidase-4 inhibitor

   Obat golongan ini, yaitu saxagliptin, sitagliptin, alogliptin dan linagliptin, menurunkan kadar HbA1c sampai 0.2%-0.36% namun tidak menurunkan kejadian penyakit kardiovaskular yang bermakna dari penelitian klinis dengan subjek penyandang DM lama yang telah mengalami penyakit kardiovaskular. Saxagliptin tidak direkomendasikan pada penyandang DM dengan risiko tinggi gagal jantung.

6. Agonis reseptor glucagon-like peptide-1

   Liraglutide, semaglutide, atau dulaglutide direkomendasikan pada penyandang DM dengan penyakit kardiovaskular, serta pada penyandang DM dengan risiko penyakit kardiovaskular yang tinggi atau sangat tinggi. Obat ini menurunkan HbA1c (0,27%–1,0%), berat badan (0,8–4 kg), dan tekanan darah sistolik (0,8–2,6 mm Hg) selama 2,1 sampai 3,8 tahun. Obat golongan ini terbukti menurunkan risiko kejadian penyakit kardiovaskular (10-12%). Liraglutide direkomendasikan pada kelompok penyandang DM di atas untuk mengurangi risiko kematian.

7. Penghambat sodium-glucose co-transporter 2
   Empagliflozin, canagliflozin atau dapagliflozin direkomendasikan pada penyandang DM dengan penyakit kardiovaskular, serta pada penyandang DM dengan risiko tinggi atau sangat tinggi. Obat ini menurunkan HbA1c (0,36%–0,58%), tekanan darah sistolik (2–3,9 mm Hg), dan berat badan (1,0–2,8 kg) selama 1-4 tahun. Obat golongan ini bermanfaat menurunkan risiko kejadian penyakit kardiovaskular pada penyandang DM. Empagliflozin direkomendasikan pada kelompok penyandang DM di atas untuk mengurangi risiko kematian. Dapagliflozin dan empagliflozin menurunkan risiko perawatan akibat gagal jantung pada penyandang DM (27-35%), demikian juga pada penderita gagal jantung yang bukan DM.

8. Insulin
   Efek insulin jangka panjang, insulin glargine dan insulin ultra panjang, insulin degludec, terhadap kejadian penyakit kardiovaskular tidak bermakna signifikan pada penyandang DM dengan risiko penyakit kardiovaskular tinggi. Penelitian pada insulin degludec (DEVOTE [A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events]) tidak menunjukkan efek penurunan kejadian kardiovaskular yang bermakna.

Simpulan

Penyandang DM mempunyai risiko sedang sampai risiko sangat tinggi untuk mengalami penyakit kardiovaskular. Penanganan dengan berdasarkan pada stratifikasi risiko kardiovaskular merupakan hal yang utama dan penting untuk pencegahan penyakit kardiovaskular yang optimal pada penyandang DM. Modifikasi gaya hidup yang tepat, pengontrolan DM berdasarkan target dan pengobatan dengan pilihan obat yang benar dapat bermanfaat untuk mencegah kejadian penyakit kardiovaskular pada penyandang DM.

Daftar Pustaka

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 10;74(10):e177-e232.
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323.
3. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension. Comprehensive Management of

Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022 Mar;145(9):e722-e759.

4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
5. Wong ND, Budoff MJ, Ferdinand K, Graham IM, Michos ED, Reddy T, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment: An American Society for Preventive Cardiology clinical practice statement. Am J Prev Cardiol. 2022 Mar 15;10:100335.

TATALAKSANA KEGAWATDARURATAN KARDIOVASKULAR PADA PASIEN DENGAN DIABETES MELITUS

dr. Silfi Pauline Sirait, SpJP, FIHA
Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan, Jakarta
silfi.p.sirait@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit kardiovaskular seringkali muncul dalam setting gawat darurat dan tatalaksana cepat dan tepat merupakan esensial untuk menurunkan mortalitas. Prinsip "waktu adalah emas" merupakan pondasi utama dalam tatalaksana kegawatdaruratan kardiovaskular. Hiperglikemia ditemukan pada 38% pasien yang masuk ke rumah sakit, di mana 26% di antaranya memiliki riwayat diabetes dan 12% tidak memiliki riwayat diabetes yang diketahui sebelum admisi rumah sakit. Pada pasien diabetes yang mengalami kegawatan kardiovaskular, dibutuhkan pendekatan yang khusus, diawali dari titik awal admisi, asesmen awal, pemeriksaan menyeluruh, serta monitoring lanjut yang intensif, terutama terkait dengan kontrol glikemik. Pasien diabetes yang datang dengan presentasi keluhan kardiovaskular atipikal lebih sering memiliki penyakit jantung koroner multifokal, lebih jarang menerima pelayanan sesuai pedoman, dan memiliki luaran klinis yang lebih buruk. Pasien yang mengalami infark miokard akut dengan riwayat diabetes melitus memiliki peningkatan mortalitas jangka panjang hingga hampir dua kali dibandingkan pasien tanpa dibetes melitus, meskipun segera dilakukan revaskularisasi. Penelitian juga menunjukkan dampak negatif hiperglikemia terhadap gagal jantung akut yang terutama mempengaruhi luaran rumah sakit dan sintasan secara keseluruhan. Diabetes pada gagal jantung dinilai sebagai prediktor hospitalisasi berulang, terutama pada lansia. Meskipun ada kaitan antara diabetes dan aritmia jantung, mekanisme yang mendasarinya belum dengan jelas terurai. Beberapa faktor yang mungkin bisa mengakibatkannya adalah perubahan kadar glukosa, sistem saraf otonom, remodeling struktural dan listrik, gangguan mitokondria, dan inflamasi. Fibrilasi atrium (FA) merupakan tipe aritmia yang paling sering ditemui dan berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Penelitian menunjukkan bahwa diabetes merupakan salah satu promotor signifikan terjadinya aritmia jantung.

Kata kunci: kegawatdaruratan kardiovaskular, diabetes melitus, hiperglikemia, sindroma koroner akut

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit dengan prevalensi tertinggi di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama kematian, yaitu hingga 15 juta kematian di tahun 2015.[1] Penyakit kardiovaskular seringkali muncul dalam setting gawat darurat dan tatalaksana cepat dan tepat merupakan esensial untuk menurunkan mortalitas. Prinsip "waktu adalah emas" merupakan pondasi utama dalam tatalaksana kegawatdaruratan kardiovaskular.

Hiperglikemia ditemukan pada 38% pasien yang masuk ke rumah sakit, di mana 26% di antaranya memiliki riwayat diabetes dan 12% tidak memiliki riwayat diabetes yang diketahui sebelum admisi rumah sakit.[2] Selain itu, pasien dengan hiperglikemia mengakami masa rawat di rumah sakit, admisi ke ICU yang lebih tinggi, dan biasanya membutuhkan transfer ke *transitional care unit* setelah perawatan.

Pada pasien diabetes yang mengalami kegawatan kardiovaskular, dibutuhkan pendekatan yang khusus, diawali dari titik awal admisi, asesmen awal, pemeriksaan menyeluruh, serta monitoring lanjut yang intensif, terutama terkait dengan kontrol glikemik. Neuropati otonom kardiovaskular pada diabetes berkontribusi terhadap presentasi atipikal gejala kardiovaskular. Pada pasien gagal jantung terutama dengan reduksi ejeksi fraksi, status volume menjadi faktor penting terutama bila pasien masuk ke dalam kegawatdaruratan hiperglikemia, dalam hal ini ketoasidosis diabetikum, di mana tatalaksana utama berupa resusitasi cairan. Selain itu, hiperglikemia juga terkait dengan terjadinya aritmia, terutama yang sudah cukup luas diteliti adalah terjadinya fibrilasi atrium.

ISI

Presentasi Atipikal Gejala Kardiovaskular Pada Pasien dengan Diabetes Mellitus

Nyeri dada merupakan salah satu gejala kardinal yang menyebabkan pasien datang ke instalasi gawat darurat (IGD).[3] Merupakan sebuah tantangan untuk menentukan apakah nyeri dada terkait dengan sindroma koroner akut (SKA). Sistem anamnesis yang teliti merupakan langkah awal untuk membedakan paisen risiko tinggi, mengurangi *overcrowding* IGD, dan menghindari pemeriksaan yang tidak perlu untuk mengurangi pengeluaran medis. Nyeri dada atipikal dianggap lebih tidak mendesak dan seringkali terabaikan. Akibatnya, diagnosis dan pengobatan yang terlambat pada pasien-pasien ini, yang akhirnya terdiagnosis dengan infark miokard akut (IMA), ditemukan berhubungan dengan luaran klinis yang kurang baik.

Diabetes melitus dianggap memiliki risiko yang ekuivalen dengan penyakit jantung koroner dan prevalensinya secara global semakin meningkat.[3] Neuropati otonom kardiovaskular pada diabetes berkontribusi terhadap persepsi yang kurang tepat akan nyeri dada. Sebuah studi yang meneliti pasien dengan kecurigaan angina stabil menunjukkan bahwa laju insidensi kejadian koroner lebih tinggi pada pasien dengan nyeri dada tipikal, terutama di antara pasien diabetes, dibandingkan pada pasien dengan nyeri dada atipikal.[4] Yang menarik, pasien atipikal dengan diabetes mengalami angka kejadian koroner yang lebih tinggi dibandingkan yang non-diabetes. Meskipun kemajuan pada pengobatan optimal dan *device therapy* berhasil menekan kejadian kardiovaskular, luaran klinis yang lebih baik pada

nyeri dada atipikal pada pasien dengan IMA masih belum ditemukan.

Pertimbangan Khusus pada Tatalaksana Kegawatdaruratan Kardiovaskular dengan Penyerta Diabetes Mellitus

Sindroma Koroner Akut

Kelainan glukosa sering ditemui pada pasien dengan PJK akut dan stabil dan berhubungan dengan prognosis buruk.[5] Sekitar 20-30% pasien dengan PJK juga terdiagnosis dengan diabetes, dan pada sisanya, hingga 70%-nya memiliki diabetes onset baru atau toleransi glukosa terganggu saat diperiksa tes toleransi glukosa oral.

Pasien dengan diabetes, yang seringnya datang dengan presentasi keluhan atipikal, lebih sering memiliki PJK multifokal, lebih jarang menerima pelayanan sesuai pedoman, dan memiliki luaran klinis yang lebih buruk.[6] Meskipun pasien dengan diabetes memiliki risiko kematian dan komplikasi yang lebih tinggi (termasuk revaskularisasi berulang setelah intervensi koroner perkutan (IKP)), pemilihan terapi antitrombotik dan terapi reperfusi sama dengan pasien tanpa diabetes.[7] Penggunaan antiplatelet yang lebih poten (prasugrel atau ticagrelor) menunjukkan peningkatan *relative benefit* yang konsisten dengan *absolute risk reduction* yang lebih tinggi pada pasien diabetes, dibandingkan clopidogrel.

Saat masuk ke rumah sakit, semua pasien dengan infark miokard akut-non elevasi segmen ST (IMA-NEST), baik dengan riwayat diabetes ataupun tidak, harus menjalani evaluasi status glikemik dan dimonitor lebih ketat pada pasien dengan diabetes atau hiperglikemia.[7]

Pada pasien dengan hiperglikemia tanpa riwayat diabetes yang diketahui sebelumnya, diagnosis diabetes harus dikonfirmasi pada perawatan.[7] Gula darah ditargetkan <200 mg/dL dengan pemantauan untuk menghindari hipoglikemia, tapi terapi insulin intensif tidak perlu rutin dilakukan. (Tabel 1) Modifikasi lipid secara intensif diindikasikan untuk prevensi sekunder.

Tabel 1. Tatalaksana hiperglikemia pada sindroma koroner akut[6,7]

Rekomendasi	Kelas	Level
Pengukuran status glikemik direkomendasikan saat evaluasi awal pada semua pasien, dan monitoring secara berkala dilakukan pada pasien dengan riwayat diabetes atau dengan hiperglikemia (glukosa darah ≥200 mg/dL)	I	C
Pada pasien dengan metformin dan/atau SGLT2 inhibitor, fungsi ginjal dimonitor ketat setidaknya 3 hari setelah angiografi koroner/IKP.	I	C
Pendekatan multifaktorial terhadap tatalaksana diabetes melitus, dengan target pengobatan, harus dipertimbangkan pada pasien dengan diabetes dan penyakit kardiovaskular.	IIa	B
Terapi penurun glukosa harus dipertimbangkan pada pasien SKA dengan kadar glukosa >180 mg/dL, sambil menghindari terjadinya hipoglikemia (glukosa darah ≤70 mg/dL).	IIa	B/C*

Kontrol gula darah yang kurang ketat dapat dipertimbangkan pada pasien fase akut dengan penyakit kardiovaskular yang lebih berat, usia lanjut, riwayat diabetes yang lama, dan adanya komorbid lainnya.	IIa	C

**Level B pada IMA-NEST[6], level C pada IMA-EST[7]*

Pola PJK pada pasien dengan diabetes jelas mempengaruhi prognosis dan respon terhadap revaskularisasi. Studi angiografi menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes cenderung memiliki *left main disease* dan PJK *multivessel*, dengan penyakit yang lebih *diffuse* dan mencakup pembuluh darah yang lebih kecil.[8] Selain itu, pasien dengan diabetes memiliki *atherosclerotic burden* yang lebih besar serta peningkatan jumlah plak yang kaya akan lipid, yang lebih rentan untuk mengalami ruptur.

Pasien yang mengalami IMA dengan riwayat DM memiliki peningkatan mortalitas jangka panjang hingga hampir dua kali dibandingkan pasien tanpa DM, meskipun segera dilakukan revaskularisasi.[9] Namun masih belum pasti marker kontrol glikemik mana yang paling baik memprediksi *adverse outcome* pada pasien yang menjalani revaskularisasi koroner. Meskipun HbA1c merupakan marker yang menunjukkan rata-rata kadar gula darah dalam waktu mingguan hingga bulanan, kadarnya tidak berkaitan dengan kejadian kardiovaskular dalam *follow-up* 12 bulan pada pasien IMA dengan DM yang menjalani PCI.[9] Namun sebaliknya, beberapa studi lainnya menemukan bahwa kadar glukosa darah periprosedural merupakan prediktor signifikan untuk prognosis jangka panjang pada pasien denganIMA yang menjalani IKP, terlepas dari status diabetiknya. Salah satu studi prospektif *single-center* pada 347 pasien dengan IMA-EST akut menunjukkan ukuran infark yang lebih luas dengan SPECT pada pasien dengan hiperglikemia dibandingkan yang dengan euglikemia.[9]

Hubungan serupa ditemukan antara peningkatan kadar glukosa darah dan luaran pada setting BPAK. Hiperglikemia pada saat admisi merupakan prediktor independen signifikan dari kematian pasca operasi, gagal ginjal, atau stroke pada sebuah studi retrospektif *single-center* pada 240 pasien yang menjalani BPAK *emergency.*[9] Temuan serupa pada studi *Preoperative Ischemia Epidemiology II*, di mana dilakukan studi observasional pada 5050 pasien yang menjalani BPAK, dengan hubungan independen signifikan antara hiperglikemia dan mortalitas dalam rumah sakit pada pasien tanpa DM.

Gagal Jantung Akut

Gagal jantung akut (GJA) terus menjadi masalah berat pada sistem pelayanan kesehatan dan merupakan penyebab utama hospitalisasi berulang dan pelayanan medis jangka panjang.[10] Diabetes melitus merupakan salah satu komorbid yang paling sering terkait dengan pasien gagal jantung, dengan prevalensi 25-40%. Meskipun dampak diabetes terhadap luaran gagal jantung diketahui, peran hiperglikemia, baik onset baru maupun dalam konteks diabetes lama, masih merupakan kontroversi. Beberapa penelitian menunjukkan dampak negatif hiperglikemia terhadap GJA yang terutama mempengaruhi luaran rumah sakit dan sintasan secara keseluruhan. Diabetes pada gagal jantung dinilai sebagai prediktor hospitalisasi berulang, terutama pada lansia.[11] Kontrol glikemik sudah menjadi bagian integral

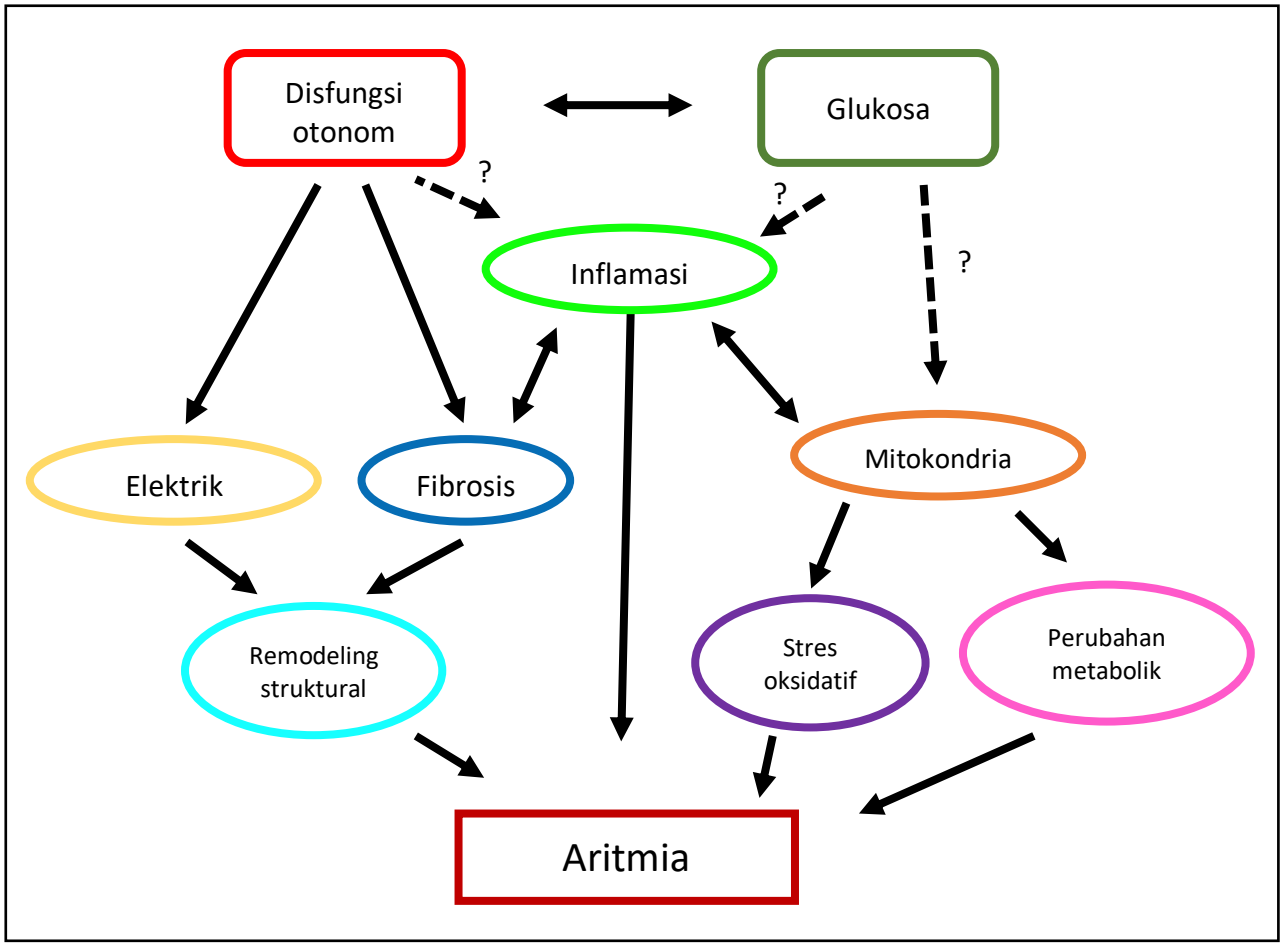
dari tatalaksana standar SKA, namun perluasan temuan ini pada spektrum lain penyakit kardiovaskular, termasuk gagal jantung, belum diterapkan.

Meskipun kadar glukosa diperiksa secara rutin, tidak memerlukan biaya besar, dan mudah untuk diinterpretasi, hyperglikemia pada pasien dengan GJA tampaknya masih menjadi faktor yang terbengkalai.[11] Respon glukosa terhadap stres akut (yang terdiri dari hiperglikemia dan resistensi insulin akut) belum banyak diinvestigasi, terutama di luar konteks IMA dan penyakit kritis. Belum jelas apakah peningkatan glukosa pada GJA merupakan marker respon stres atau mediator terhadap terjadinya *adverse events*. Pengertian akan mekanisme patofisiologis yang mendasari hiperglikemia menjadi pondasi untuk menetapkan pengobatan yang tepat, terutama pada pasien GJA tanpa riwayat diabetes yang diketahui.

Prinsip tatalaksana GJA adalah mengatasi kongesti akibat *overload* cairan yang terjadi, dengan memperhatikan status perfusi pasien. Optimalisasi terapi dilakukan seiring dengan perbaikan kongesti dan stabilisasi hemodinamik terkait status perfusi. Evaluasi dilakukan juga untuk menilai etiologi dari gagal jantung, dan tatalaksana yang sesuai diberikan sesuai dengan kondisi yang mendasari. Adanya komorbid, termasuk diabetes melitus, turut menjadi pertimbangan dalam memilih dan mentitrasi terapi farmakologis, dengan target akhir mengendalikan gejala, meredakan kongesti, dan mengoptimalisasi tekanan darah.

Aritmia

Meskipun ada kaitan antara diabetes dan aritmia jantung, mekanisme yang mendasarinya belum dengan jelas terurai.[12] Beberapa faktor yang mungkin bisa mengakibatkannya adalah perubahan kadar glukosa, sistem saraf otonom, remodeling struktural dan listrik, gangguan mitokondria, dan inflamasi. (Gambar 1)



Gambar 1. Hubungan antara diabetes dan aritmia jantung[12]

Episode aritmia yang berkepanjangan dapat meningkatkan kemungkinan seseorang terkena stroke, gagal jantung, dan henti jantung. Fibrilasi atrium (FA) merupakan tipe aritmia yang paling sering ditemui dan berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan.[12] Penelitian menunjukkan bahwa diabetes merupakan salah satu promotor signifikan terjadinya aritmia jantung.

Di samping memiliki faktor risiko yang sama dengan FA, yaitu hipertensi dan obesitas, diabetes merupakan faktor risiko independen untuk FA terutama pada pasien usia muda. FA bisa tidak terdeteksi karena disfungsi otonom, sehingga disarankan untuk skrining rutin FA pada pasien dengan diabetes melitus. Prevalensi FA setidaknya dua kali lipat pada pasien dengan hipertensi, dan insidensinya meningkat seiring dengan meningkatnya severitas komplikasi mikrovaskular. Kontrol glikemik yang intensif tidak mempengaruhi laju FA onset baru, tapi metformin dan pioglitazone bisa berkaitan dengan risiko FA jangka panjang yang lebih rendah pada pasien dengan diabetes.

Metaanalisis populasi klinis menunjukkan hubungan *dose-dependent* antara kadar glukosa darah dan fibrilasi atrium, yang menunjukkan bahwa kadar glukosa darah dapat menjadi kontributor penting terhadap onset fibrilasi atrium.[13] Namun kendali glukosa intensif tidak menunjukkan penurunan kematian akibat penyebab kardiovaskular ataupun *all-cause*

death di beberapa uji klinis besar. Studi pada hewan yang menilai keterkaitan diabetes dengan fibrilasi atrium menunjukkan kemungkinan akibat fluktuasi glukosa dibandingkan hiperglikemia.[14] Di model tikus yang diinduksi streptozotocin, fluktuasi glukosa meningkatkan insidensi fibrilasi atrium, fibrosis atrium, dan *reactive oxygen species*.

Tatalaksana kegawatdaruratan aritmia pada pasien dengen diabetes tidak berbeda dengan pasien tanpa diabetes. Pemilihan antiaritmia disesuaikan dengan jenis aritmia serta target kendali. Obat antiaritmia secara umum tidak memiliki efek terhadap perubahan kadar glukosa darah. Sotalol, sebuah metanesulfonanilide, merupakan obat aritmia kelas III yang digunakan untuk aritmia atrial maupun ventrikular. Obat ini ditemukan memiliki efek meningkatkan HbA1c dan kadar glukosa darah.[15]

Pada pasien FA dengan diabetes, bila risiko pendarahan mayor rendah atau *benefit/risk ratio* dianggap tinggi, antikoagulan oral seperti antagonis vitamin K (AVK) merupakan pilihan pertama, terlepas dari kontrol laju atau kontrol irama.[16] Dosis AVK tergantung dari target intensitas INR 2-3, dengan angka target 2.5. Antikoagulan baru (Dabigatran, Apixaban) merupakan alternatif untuk AVK.

KESIMPULAN

Dalam setting kegawatan kardiovaskular, evaluasi status glikemik merupakan salah satu komponen penting dalam asesmen awal pasien. Gejala klinis atipikal seringkali ditemukan pada pasien dengan diabetes, oleh sebab itu diperlukan penilaian klinis yang tajam dan holistik untuk mencegah penundaan diagnosis dan tatalaksana. Pemilihan terapi pada pasien diabetes yang mengalami kegawatan kardiovaskular mengikuti panduan yang berlaku, dengan pemantauan dan kendali glikemik sesuai dengan target yang ditentukan.

REFERENSI

1. Chang Y, Chang S, Chong E, Suenari K, Michalopoulos A. Cardiovascular Emergencies. *BioMed Research International.* 2017; 2017:1-2.
2. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Lazzari L, Sordi M, Garofoli M, Bartolini C, Verdecchia P. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* 2015; 9(6):412-424.
3. Lee J, Moon J, Kang D, Lee S, Son J, Youn Y, Ahn S, Ahn M, Kim J, Yoo B, Lee S, Kim J, Jeong M, Park J, Chae S et al. Clinical Impact of Atypical Chest Pain and Diabetes Mellitus in Patients with Acute Myocardial Infarction from Prospective KAMIR-NIH Registry. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(2):505.
4. Junghans C, Sekhri N, Zaman M, Hemingway H, Feder G, Timmis A. Atypical chest pain in diabetic patients with suspected stable angina: impact on diagnosis and coronary outcomes. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2015; 1(1):37-43.
5. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, Bailey C, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee D, Hansen T, Huikuri H, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal.* 2019; 41(2):255-323.
6. Collet J, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt D, Dendale P,

Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale C, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2020; 42(14):1289-1367.

7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes M, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio A, Crea F, Goudevenos J, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen M, Prescott E, Roffi M et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2017; 39(2):119-177.
8. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning A, Benedetto U, Byrne R, Collet J, Falk V, Head S, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen S, Niebauer J et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal.* 2018; 40(2):87-165.
9. Ujueta F, Weiss E, Sedlis S, Shah B. Glycemic Control in Coronary Revascularization. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2016; 18(2).
10. Aljohar A, Alhabib K, Kashour T, Hersi A, Al Habeeb W, Ullah A, Elasfar A, Almasood A, Ghabashi A, Mimish L, Alghamdi S, Abuosa A, Malik A, Hussein G, Al-Murayeh M et al. The prognostic impact of hyperglycemia on clinical outcomes of acute heart failure: Insights from the heart function assessment registry trial in Saudi Arabia. *Journal of the Saudi Heart Association.* 2018; 30(4):319-327.
11. Lazzeri C, Valente S, Gensini G. Hyperglycemia in Acute Heart Failure: An Opportunity to Intervene?. *Current Heart Failure Reports.* 2014; 11(3):241-245.
12. Grisanti L. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Frontiers in Physiology.* 2018; 9.
13. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2018; 32(5):501-511.
14. Saito S, Teshima Y, Fukui A, Kondo H, Nishio S, Nakagawa M, Saikawa T, Takahashi N. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovascular Research.* 2014; 104(1):5-14.
15. Grodzinsky A, Arnold S, Jacob D, Draznin B, Kosiborod M. The Impact of Cardiovascular Drugs on Glycemic Control: A Review. *Endocrine Practic.* 2017; 23(3):363-371.
16. Lin Y, Li H, Lan X, Chen X, Zhang A, Li Z. Mechanism of and Therapeutic Strategy for Atrial Fibrillation Associated with Diabetes Mellitus. *Hindawi.* 2022.

BLOKADE SIMPATIS PADA GAGAL JANTUNG

dr. Paskariatne Probo Dewi, SpJP, FIHA
RS Gatot Soebroto Jakarta
paskariatne@gmail.com

Abstrak

Gagal jantung memiliki patofisiologi yang amat kompleks. Salah satunya ditandai dengan dengan upregulasi sistem saraf simpatis dan respons abnormal sistem saraf parasimpatis. Teraktivasinya saraf simpatis mungkin berperan untuk menunjang kebutuhan sirkulasi dalam jangka pendek, namun akan berpotensi merusak miokard dalam jangka panjang. Penyekat beta merupakan salah satu dari 4 pilar terapi utama gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi. Data dari studi uji klinis terkontrol acak telah menunjukkan manfaat penyekat beta dalam menurunkan mortalitas dan hospitalisasi, serta perbaikan kualitas hidup pada pasien gagal jantung. Manfaat penyekat beta ini tidak hanya dicapai dengan kontrol laju jantung yang lebih baik, namun juga dengan perbaikan regulasi genetik dan hormonal. Terdapat perbaikan luaran klinis yang lebih baik dengan dosis penyekat beta yang lebih tinggi sesuai dosis target yang digunakan dalam uji klinis. Tujuan pemberian penyekat beta bukan hanya sekedar mencapai kontrol laju jantung, namun secara keseluruhan untuk menurunkan mortalitas pasien gagal jantung.

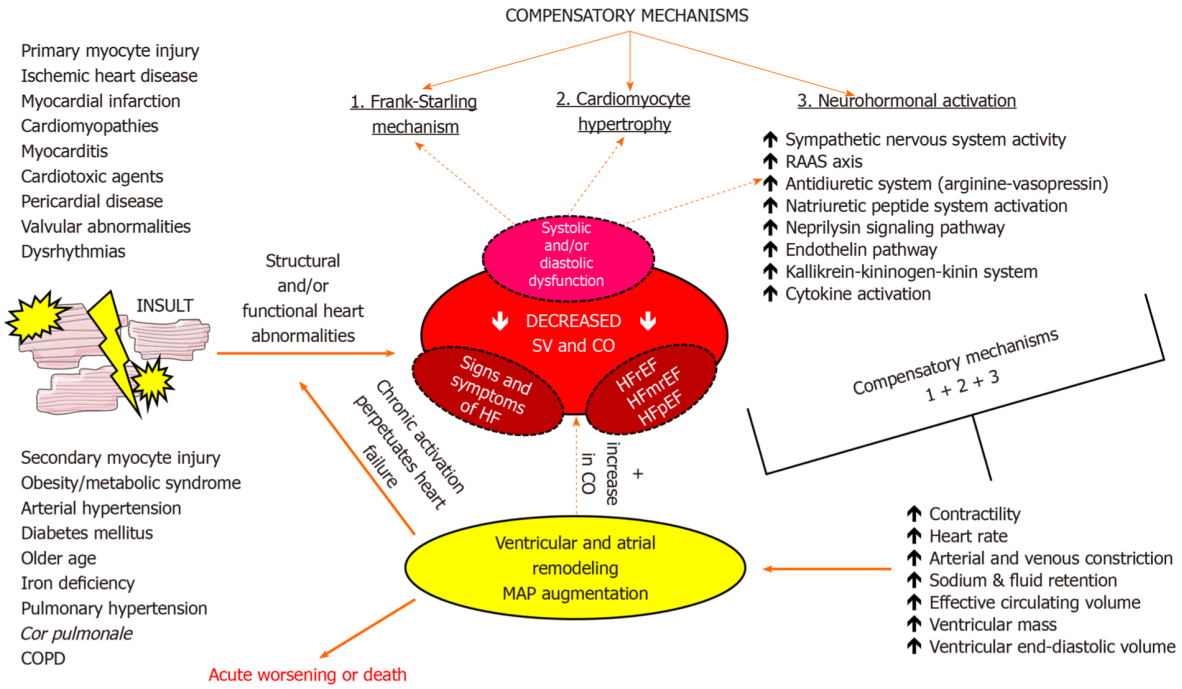
Kata kunci : gagal jantung, penyekat beta, laju jantung, mortalitas

Pendahuluan

Gagal jantung ditandai dengan upregulasi sistem saraf simpatis dan respons abnormal sistem saraf parasimpatis. Disregulasi ini ditandai dengan peningkatan level katekolamin urin, norepinefrin (NE) plasma, tonus simpatis, serta abnormalitas refleks kardiovaskular.[1] Penelitian menunjukkan bahwa derajat aktivasi simpatis yang diukur dengan level NE plasma berkorelasi dengan kapasitas fungsional *New York Heart Association* (NYHA) dan prognosis, dengan level NE yang lebih tinggi berhubungan dengan kelas fungsional NYHA serta luaran klinis yang lebih buruk.[2] Sistem saraf simpatis memiliki efek kardiovaskular yang luas meliputi akselerasi laju jantung, peningkatan kontraksi miokard, penurunan kapasitans vena, serta vasokonstriksi perifer. Laju jantung saat istirahat merupakan biomarker tertua di bidang kardiovaskular, dan menjadi salah satu biomarker yang paling sering diukur dalam tatalaksana pasien gagal jantung kronik. Namun apakah laju jantung merupakan biomarker yang tepat dan seberapa pentingnya perubahan laju jantung pada pasien gagal jantung kronik, masih diperdebatkan.[3]

Patofisiologi Gagal Jantung

Gagal jantung merupakan sindrom klinis yang ditandai oleh gejala dan tanda fisik yang khas akibat kelainan struktural dan fungsional jantung. Patofisiologi gagal jantung amat kompleks dan melibatkan jejas kardiak serta ekstrakardiak yang memicu respons neurohormonal selular dan molekular serta remodelisasi jantung (gambar 1).[4] Mekanisme neurohormonal kompensatorik yang terlibat dalam patofisiologi gagal jantung mencakup 5 jalur patobiologis yang meliputi aktivasi sistem saraf simpatis, aktivasi sistem renin angiotensin, aldosteron, neprilysin, serta SGLT. Sehingga saat ini farmakoterapi gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (*Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, HFREF*) secara komprehensif diprioritaskan pada pemberian 4 agen terapi yang dapat memodifikasi 5 jalur patobiologis penyebab gagal jantung tersebut. 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*.[5]



Gambar 1. Patofisiologi dan mekanisme kompensasi pada gagal jantung[4]

Aktivasi Sistem Saraf Simpatis

Aktivasi saraf simpatis yang disertai penurunan tonus parasimpatis merupakan mekanisme adaptasi yang muncul pada fase awal gagal jantung. Hal ini dipicu oleh hilangnya input inhibitorik dari refleks baroreseptor arterial dan kardiopulmonal. Pada pasien dengan gagal

jantung, input inhibitorik dari baroreseptor dan mekanoreseptor menurun sedangkan input eksitatorik terhadap jaras simpatis meningkat sehingga terjadi peningkatan aktivitas saraf simpatis dan penumpulan respons parasimpatis.[6] Dampak dari peningkatan tonus simpatis tersebut adalah peningkatan kadar NE yang bersirkulasi dalam darah. Pada pasien dengan gagal jantung, kadar NE di sinus koronarius juga melebihi kadar NE di arteri yang mengisyaratkan adanya stimulasi adrenergik di dalam jantung. Namun, seiring peningkatan keparahan gagal jantung, konsentrasi NE di dalam miokard akan menurun yang diduga berkaitan dengan kelelahan adrenergik akibat aktivasi sistem saraf simpatis di jantung yang berkepanjangan.[4]

Di sisi lain, peningkatan aktivitas simpatis dari reseptor adrenergik β_1 memicu peningkatan laju jantung dan kekuatan kontraksi miokard sehingga terjadi peningkatan curah jantung. Hal ini juga memicu reseptor adrenergik α_1 di miokard yang memiliki efek inotropik positif serta vasokonstriksi perifer di arteri. Di satu sisi, NE dapat meningkatkan kapasitas kontraksi dan relaksasi miokard sehingga mampu menjaga tekanan darah. Namun, apabila kebutuhan energi miokard meningkat di tengah keterbatasan pengiriman oksigen di miokard, maka akan terdapat risiko iskemia. Dengan demikian, aktivasi saraf simpatis mungkin berperan untuk menunjang kebutuhan sirkulasi dalam jangka pendek namun berpotensi merusak miokard dalam jangka panjang.[4]

Manfaat Penyekat Beta: Lebih dari Sekedar Kontrol Laju Jantung

Studi CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS serta SENIORS menunjukkan bahwa penyekat beta dapat secara signifikan menurunkan angka mortalitas dan morbiditas pada pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi.[7] Mekanisme penyekat beta dalam menurunkan mortalitas dan morbiditas gagal jantung sangat beragam dan bersifat kompleks. Manfaat penyekat beta tidak hanya dicapai dengan kontrol laju jantung yang lebih baik, namun juga dengan perbaikan regulasi genetik dan hormonal.[6]

Manfaat klinis penyekat beta berasal dari inhibisi efek buruk akibat aktivasi simpatis berkelanjutan. Penyekat beta dapat menurunkan laju jantung dan menurunkan kebutuhan oksigen miokard sehingga menurunkan kejadian aritmia dan kematian jantung mendadak, juga mencegah terjadinya iskemia. Penyekat beta memiliki efek anti-remodeling dengan mencegah terjadinya hipertrofi miokard, apoptosis dan nekrosis selular. Selain itu penyekat beta juga dapat menekan sistem renin angiotensin aldosteron dan kerusakan sel yang diperantarai radikal bebas sehingga dapat menyebabkan *reverse* remodeling jantung.[6]

Laju jantung saat istirahat merupakan biomarker tertua di bidang kardiovaskular, dan menjadi salah satu biomarker dalam tatalaksana pasien gagal jantung kronik. Laju jantung yang diukur saat istirahat dan pada irama sinus memiliki nilai prognostik pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri, dan perubahan laju jantung tersebut juga prediktif terhadap luaran pasien. Laju

jantung menjadi faktor penting yang dapat dimodifikasi dalam menurunkan angka mortalitas pada gagal jantung.[3]

Cullington dkk melaporkan bahwa penggunaan penyekat beta dan laju jantung merupakan indikator prediktif independen, namun tidak halnya dengan dosis penyekat beta.[8] Salah satu sub-analisis dari studi SHIFT juga menunjukkan bahwa laju jantung lebih berperan dalam menentukan luaran klinis dibandingkan dengan dosis penyekat beta.[9]

Suatu studi meta analisis melaporkan bahwa pada pasien gagal jantung kronik dengan irama sinus, maka pencapaian laju jantung yang rendah dengan penyekat beta merupakan determinan penting untuk kelangsungan hidup pasien, terlepas dari dosis penyekat beta yang diberikan.[10] Hasil studi ini kemudian menjadi dasar dititrasinya penyekat beta untuk mencapai laju jantung target saat istirahat, meskipun dosis tersebut tidak digunakan dalam studi klinis besar yang menunjukkan manfaat obat tersebut. Banyak ahli tidak sependapat dengan hal ini karena titrasi penyekat beta berdasarkan laju jantung istirahat secara fisiologis bersifat tidak rasional, dikarenakan derajat penghambatan reseptor β_1 paling tepat dinilai oleh respon laju jantung saat latihan (aktivitas) dibandingkan dengan saat istirahat. Meskipun demikian laju jantung istirahat merupakan parameter yang paling sering diukur oleh klinisi.[3]

Meskipun penurunan laju jantung merupakan efek penting dari penyekat beta, namun manfaat prognostik penyekat beta tidak sepenuhnya terkait dengan kontrol laju jantung. Pengukuran laju jantung sangat bervariasi sehingga tidak mungkin dapat diketahui apakah peningkatan dosis benar menyebabkan perubahan laju jantung tersebut. Kemudian hasil studi dengan ivabradine menunjukkan bahwa penurunan laju jantung tambahan sebesar 10 kali/menit pada pasien yang telah menerima dosis target penyekat beta tidak memberikan manfaat pada morbiditas dan mortalitas.[9] Sehingga yang penting bukanlah tambahan penurunan laju jantung 1-2 kali/menit, namun pemberian penyekat beta dengan cara yang sesuai dengan pemberiannya di studi uji klinis dimana obat ini terbukti memberikan manfaat penurunan mortalitas dan morbiditas. Pada semua studi berskala besar yang menunjukkan penurunan mortalitas substansial untuk gagal jantung kronik, dosis penyekat beta dititrasi sampai dosis target yang sudah ditentukan dalam protokol penelitian (jika dapat ditoleransi pasien), bahkan jika pemberian dosis subtarget sudah menyebabkan penurunan laju jantung sampai ke kisaran yang diharapkan.[3]

Studi HF-ACTION merupakan studi multisenter terandomisasi yang melibatkan 2331 pasien HFREF dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri < 35%. Terdapat lebih banyak perbaikan luaran klinis (mortalitas atau hospitalisasi) dengan dosis penyekat beta yang lebih tinggi dibandingkan dengan penurunan laju jantung, sehingga disimpulkan bahwa titrasi dosis penyekat beta akan memberikan manfaat yang lebih besar daripada penurunan laju jantung. Studi ini menyimpulkan bahwa dosis penyekat beta harus dioptimalkan terlebih dahulu sebelum menterapi laju jantung.[11]

Panduan yang ada saat ini merekomendasikan penggunaan penyekat beta dengan dosis maksimal yang dapat ditoleransi oleh pasien sesuai hasil studi uji klinis terkontrol acak.[12-14] Namun banyak pasien gagal jantung yang belum mendapat titrasi dosis sesuai panduan. Data dari OPTIMIZE-HF menunjukkan bahwa pada pasien gagal jantung yang dirawat, rerata dosis penyekat beta sebelum masuk rumah sakit hanya setengah dari dosis target yang direkomendasikan, dan sebagian besar pasien tidak mendapatkan titrasi dosis dalam periode 90 hari pasca-discharge. Pada hari ke 60 dan 90 pasca-discharge, hanya 17.5% dan 7.9% pasien yang menerima dosis target penyekat beta.[3, 15] Keengganan mentitrasi sebagian dikarenakan kurangnya bukti definitif bahwa terdapat luaran klinis yang lebih baik dengan dosis yang lebih tinggi, serta adanya kekhawatiran meningkatnya efek samping yang mungkin dapat terjadi, terutama pada pasien yang lebih tua dan memiliki komorbiditas yang signifikan.[11] Mengingat manfaat yang sangat besar dari pemberian farmakoterapi, maka sangat penting untuk meningkatkan proporsi pasien yang memperoleh terapi optimal. Setiap upaya harus dilakukan untuk mentitrasi obat-obatan GDMT (*Guideline Directed Medical Treatment*) termasuk penyekat beta agar dapat mencapai dosis target atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi oleh pasien.[13]

Kesimpulan

Penyekat beta merupakan salah satu dari 4 pilar terapi utama gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi. Data menunjukkan manfaat penyekat beta dalam menurunkan mortalitas dan morbiditas pada pasien gagal jantung. Panduan yang ada saat ini merekomendasikan penggunaan penyekat beta dengan dosis maksimal yang dapat ditoleransi oleh pasien sesuai hasil studi uji klinis terkontrol acak. Meskipun demikian banyak pasien gagal jantung yang belum mendapat titrasi dosis sesuai panduan, sehingga penting bagi klinisi untuk mengenali dan mengatasi kondisi apa saja yang membuat target dosis tidak dapat tercapai. Penurunan laju jantung merupakan efek penting dari penyekat beta, namun manfaat prognostik penyekat beta tidak sepenuhnya terkait dengan kontrol laju jantung, melainkan juga melalui perbaikan regulasi genetik dan hormonal.

Referensi

1. Zhang DY, Anderson AS. The sympathetic nervous system and heart failure. Cardiol Clin. 2014;32(1):33-45, vii.
2. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). European journal of heart failure. 2003;5(5):659-67.
3. Packer M. Does a Target Dose or a Target Heart Rate Matter to Outcomes When Prescribing beta-Blockers to Patients With Chronic Heart Failure? Circulation Cardiovascular quality and outcomes. 2018;11(4):e004605.

4. Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. World J Cardiol. 2020;12(8):373-408.
5. 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.
6. Park CS, Lee HY. Clinical utility of sympathetic blockade in cardiovascular disease management. Expert review of cardiovascular therapy. 2017;15(4):277-88.
7. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Annals of internal medicine. 2009;150(11):784-94.
8. Cullington D, Goode KM, Clark AL, Cleland JG. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? European journal of heart failure. 2012;14(7):737-47.
9. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(22):1938-45.
10. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(24):2885-96.
11. 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 Heart failure. 2016;4(2):109-15.
12. 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.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal. 2021;42(36):3599-726.
14. 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.
15. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Dosing of beta-blocker therapy before, during, and after hospitalization for heart failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). The American journal of cardiology. 2008;102(11):1524-9.

STATIN MENCEGAH PENYAKIT KARDIOVASKULAR:
PERAN STATIN INTENSITAS TINGGI

Ade Meidian Ambari

Menurut *World Health Organization* (WHO) penyakit kardiovaskular (PKV) adalah beban utama penyakit secara global, menyebabkan kematian sekitar 17,9 juta jiwa setiap tahunnya. PKV adalah sekelompok gangguan jantung dan pembuluh darah termasuk:

1. Penyakit jantung koroner – penyakit pembuluh darah yang mensuplai otot jantung;
2. Penyakit serebrovaskular – penyakit pembuluh darah yang mensuplai otak;
3. Penyakit arteri perifer – penyakit pembuluh darah yang mensuplai lengan dan kaki;
4. Penyakit jantung rematik – kerusakan otot jantung dan katup jantung akibat demam rematik, yang disebabkan oleh bakteri streptokokus;
5. Penyakit jantung bawaan – cacat lahir yang mempengaruhi perkembangan normal dan fungsi jantung yang disebabkan oleh malformasi struktur jantung sejak lahir; dan
6. Trombosis vena dalam dan emboli paru – gumpalan darah di vena kaki, yang dapat terlepas dan berpindah ke jantung dan paru.

Sebuah negara dikategorikan berisiko rendah jika angka kematian akibat PKV yang disesuaikan dengan usia adalah <150/100.000 orang (untuk pria dan wanita). Negara dengan angka kematian PKV 150/100.000 atau lebih dianggap berisiko tinggi. Kematian akibat PKV di Indonesia pada tahun 2016 adalah 39% dari total kematian di Indonesia, sekitar 252/100.000. Oleh karena itu Indonesia tergolong dalam negara yang berisiko tinggi untuk PKV.

Berdasarkan *Global Burden Disease* 2019 tentang risiko utama faktor kematian global di 204 negara, tingginya kolesterol LDL menyebabkan 4,4 juta kematian di seluruh dunia. menurut data Riskesdas 2013, penduduk Indonesia berusia 15 tahun ke atas memiliki kadar kolesterol LDL tinggi dan sangat tinggi rata-rata 15,9% serta *near optimal* dan *borderline* tinggi rata-rata 60,3%. Prevalensi kolesterol LDL abnormal juga lebih tinggi pada jenis kelamin perempuan (60,9%) dibandingkan laki-laki. Rata-rata 35,9% penduduk Indonesia berusia 15 tahun ke atas memiliki kolesterol total yang abnormal. Oleh karena itu dibutuhkan tatalaksana yang paripurna dalam prevensi primer maupun sekunder PKV, salah satunya dengan dengan pemberian statin intensitas tinggi.

Berdasarkan data panduan dislipidemia yang dikeluarkan ESC 2019, skrining profil lipid untuk deteksi didlipidemia direkomendasikan pada laki-laki di atas 40 tahun dan perempuan diatas 50 tahun atau pascamenopause.

Target skrining dislipidemia meliputi:

1. Laki-laki diatas > 40 tahun, perempuan diatas >50 tahun atau pascamenopause.
2. Semua populasi dengan risiko di bawah ini, berapapun usianya:
    - Bukti klinis adanya aterosklerosis

- Diabetes melitus
- Hipertensi arterial
- Perokok aktif
- Stigmata dislipidemia (Arkus kornea, Xantelasma, Xantoma)
- Riwayat keluarga dengan PKV premature
- PGK (eGFR <50 ml/menit/1,73 m^2)
- Obesitas
- Penyakit inflamasi sistemik (lupus, artritis rheumatoid, *inflammatory bowel disease*)
- Infeksi *human immunodeficiency virus*
- Disfungsi ereksi
- Penyakit paru obstruktif kronik
- Riwayat hipertensi pada kehamilan

Banyak dikembangkan model skoring untuk menilai risiko PKV seperti SCORE-2 yang dikeluarkan oleh ESC, *Pooled cohort equation* yang dikeluarkan oleh AHA, Qrisk yang dikeluarkan oleh NICE 2014, *Framingham risk score*, ataupun skor risiko yang dikeluarkan WHO. Panduan tata laksana dislipidemia di Indonesia dari PERKI (2017) menggunakan SCORE risk chart untuk negara Eropa dengan risiko tinggi untuk menilai stratifikasi risiko PKV pada 10 tahun mendatang.

Rekomendasi terapi farmakologi dengan target penurunan kolesterol LDL menurut ESC adalah sebagai berikut:

1. Direkomendasikan bahwa statin intensitas-tinggi diberikan sampai dosis tertinggi yang bisa ditoleransi untuk mencapai target kolesterol LDL yang ditentukan untuk kelompok risiko spesifik. (1 A)
2. Pasien dengan PKV, direkomendasikan pemberian terapi penurun lipid dengan target penurunan kolesterol LDL > 50% dari awal/baseline. (1A)
3. Jika target tidak dicapai dengan dosis statin tertinggi yang bisa ditoleransi, maka kombinasi dengan ezetimibe direkomendasikan. (1A)
4. Untuk prevensi sekunder pada pasien yang tidak mencapai target meskipun telah mendapat dosis statin dan ezetimibe tertinggi yang bisa ditoleransi, direkomendasikan terapi kombinasi termasuk dengan penghambat PCSK9.(1A)
5. Untuk pasien familial hipercholesterolemia dengan risiko sangat tinggi (yaitu dengan PKV atau faktor risiko mayor lain) yang tidak mencapai target pada terapi statin dan ezetimibe dosis tertinggi yang dapat ditoleransi, direkomendasikan terapi kombinasi termasuk dengan penghambat PCSK9.(1A)
6. Terapi statin direkomendasikan sebagai terapi pilihan pertama untuk menurunkan risiko PKV pada pasien dengan risiko tinggi dan hipertrigliseridemia (trigliserida >200 mg/dL). (1A)
7. Terapi statins direkomendasikan pada pasien lanjut usia (> 70 tahun) dengan

PKVA, sama halnya dengan pasien yang lebih muda.(1A)

8. Pada pasien DM tipe II dengan risiko sangat tinggi (misalnya dengan PKVA dan/atau kerusakan organ target berat), terapi penurunan lipid secara intensif dengan target penurunan kolesterol LDL >50% dari awal/baseline dan kolesterol LDL <55 mg/dL.(1A)

Yang termasuk dalam statin intensitas tinggi adalah Rosuvastatin 20-40 mg dan atorvastatin 40-80 mg.

Table 1. Terapi statin intensitas tinggi, moderat dan rendah

	High Intensity	Moderate Intensity	Low Intensity
LDL-C lowering†	≥50%	30%–49%	<30%
Statins	**Atorvastatin (40 mg‡) 80 mg** **Rosuvastatin 20 mg (40 mg)**	**Atorvastatin 10 mg** (20 mg) **Rosuvastatin** (5 mg) **10 mg** **Simvastatin 20–40 mg§**	Simvastatin 10 mg
	...	**Pravastatin 40 mg** (80 mg) **Lovastatin 40 mg** (80 mg) Fluvastatin XL 80 mg **Fluvastatin 40 mg BID** Pitavastatin 1–4 mg	**Pravastatin 10–20 mg** **Lovastatin 20 mg** Fluvastatin 20–40 mg

Dikutip dari Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139:e1082-e1143.

Statin secara luas digunakan untuk menurunkan kolesterol dan mengurangi kejadian kardiovaskular. Apakah semua statin memiliki efek yang sama pada stabilisasi plak ternyata tidak. Suatu studi yang dilakukan Vikas Thondapu el all menyelidiki respons plak koroner terhadap pengobatan dengan statin berbeda yang menghasilkan pengurangan lipid serupa menggunakan pencitraan intrakoroner multimodalitas serial. Pasien dengan penyakit arteri koroner de novo yang memerlukan intervensi secara acak diberikan rosuvastatin 10 mg (R10) atau atorvastatin 20 mg (A20) setiap hari. Tomografi koherensi optik dan ultrasonografi intravaskular dilakukan pada awal, 6 bulan, dan 12 bulan. Plak non culprit yang tidak diobati dianalisis dengan tomografi koherensi optik untuk *thin-cap fibroatheroma, minimum fibrous cap thickness, lipid arc, and lipid length.* Volume ateroma total dan persen, masing-masing dianalisis dengan ultrasonografi intravaskular. Empat puluh tiga pasien menyelesaikan protokol (R10: 24 pasien, 31 plak; A20: 19 pasien, 30 plak). Penurunan serum lipid serupa. Dari awal hingga 6 bulan hingga 12 bulan, ketebalan *thin-cap fibroatheroma* minimum

meningkat pada kelompok R10 (61,4±15,9 μm menjadi 120,9±57,9 μm menjadi 171,5±67,8 μm, p <0,001) dan kelompok A20 (60,8±18,1 μm hingga 99,2±47,7 μm hingga 127,0±66,8 μm, p <0,001). Kesimpulannya, meskipun kedua statin menunjukkan penurunan serupa dalam profil lipid, kelompok rosuvastatin menunjukkan stabilisasi plak yang lebih cepat dan kuat, dan regresi volume plak dibandingkan dengan kelompok atorvastatin.

L. Zhang el all melakukan suatu meta-analisis, mengevaluasi efikasi dan keamanan rosuvastatin dan atorvastatin untuk pengobatan pasien dislipidemia di Asia Timur. Terungkap bahwa baik rosuvastatin dan atorvastatin menunjukkan manfaat klinis yang memuaskan dalam mengurangi dan mencapai tingkat target pengobatan untuk LDL-C. Namun, penurunan LDL-C yang bermakna lebih besar tercatat pada kelompok rosuvastatin dibandingkan dengan kelompok atorvastatin. Hasil penelitian sejalan dengan hasil meta-analisis VOYAGER, di mana mereka melaporkan hasil yang lebih baik dengan rosuvastatin dibandingkan dengan atorvastatin dan simvastatin pada populasi Kaukasia. Meta-analisis VOYAGER juga melaporkan tingkat penurunan 4-7% lebih besar dari semua lipid aterogenik. Selain itu, profil keamanan kedua agen sangat mirip, termasuk kejadian efek samping otot dan hati.
Rosuvastatin dan atorvastatin adalah dua penghambat sintesis kolesterol kuat dengan sifat farmakologis yang berbeda, seperti lipofilisitas. Misalnya, rosuvastatin bersifat hidrofilik sedangkan atorvastatin larut dalam lemak. Dan atorvastatin dimetabolisme oleh jalur sitokrom P450 3A4 (CYP3A4), sedangkan rosuvastatin dimetabolisme oleh jalur non-CYP3A4. Ada perbedaan yang signifikan antara kemampuan rosuvastatin dan atorvastatin dalam menurunkan LDL-C pada populasi Asia Timur, dan rosuvastatin tampaknya lebih unggul daripada atorvastatin bahkan pada dosis standar yang setara (rosuvastatin 5 mg vs. atorvastatin 10 mg, dan rosuvastatin 10 mg vs. atorvastatin 20mg).

Dalam meta-analisis terbaru lainnya, Karlson et al. juga menemukan sifat yang berbeda antara statin. Serupa dengan temuan Zhang et all, mereka mengamati bahwa penurunan LDL-C dengan rosuvastatin 20 dan 40 mg lebih besar dibandingkan dengan atorvastatin 40 mg, dan dengan rosuvastatin 40 lebih besar dibandingkan dengan atorvastatin 80 mg. Analisis sebelumnya yang dilakukan oleh Roberts menyarankan bahwa bahkan rosuvastatin 20 mg menghasilkan pengurangan LDL-C yang serupa dengan atorvastatin 80 mg. Dengan demikian, rosuvastatin tampaknya lebih efektif untuk menurunkan LDL-C bila dibandingkan dengan atorvastatin pada populasi Asia. Tidak jelas apa perbedaan antara statin disebabkan. Faktor-faktor termasuk lipofilisitas, bioavailabilitas, dan waktu paruh plasma mungkin bertanggung jawab atas kemanjuran penurun lipid yang berbeda dari berbagai statin. Laporan sebelumnya menunjukkan bahwa rosuvastatin dapat membentuk lebih banyak ikatan dengan HMG-CoA reduktase dibandingkan dengan statin lainnya. Selanjutnya, rosuvastatin memiliki tingkat bioavailabilitas sistemik sedang dan waktu paruh eliminasi yang relatif lama, yang mungkin juga berkontribusi pada kemanjurannya yang unggul.

Sebagai kesimpulan, analisis kami menunjukkan bahwa baik rosuvastatin dan atorvastatin menunjukkan penurunan LDL-C dengan sedikit efek samping yang dapat ditoleransi pada populasi Asia. Rosuvastatin tampaknya lebih unggul daripada atorvastatin dalam menurunkan kadar LDL-C pada pasien Asia dengan dislipidemia.

Tinjauan Pustaka

1. L.Zhang·S.Zhang·Y.Yu·H.Jiang·J.Ge, Efficacy and safety of rosuvastatin vs. atorvastatin in lowering LDL cholesterol. A meta-analysis of trials with East Asian populations, Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018.
2. V Thondapu, O Kurihara, T Yonetsu, et all. Comparison of Rosuvastatin Versus Atorvastatin for Coronary Plaque Stabilization. Am J Cardiol 2019;123:1565−1571
3. Tim Riskesdas 2018. (2019). *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB) (halaman 165-166)
4. Mach, F. *et al.* (2020) '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*, 41(1), pp. 111–188.
5. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/ NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, *73*(24), e285–e350.

PERAN ANTIHIPERTENSI TERHADAP SINDROM METABOLIK DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

dr. BRM Ario Soeryo Kuncoro, SpJP (K) FIHA

Sindrom metabolik merupakan kumpulan dari beberapa penyakit yang dapat meningkatkan risiko seorang individu untuk mengalami penyakit aterosklerosis kardiovaskular, resistensi insulin, diabetes mellitus, serta komplikasi vaskular dan neurologi.[1] Pada tahun 2009 terdapat pernyataan bersama antara *International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention*; *National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society;* serta *International Association for the Study of Obesity*[2] yang memberikan kriteria diagnosis seorang pasien sebagai penderita sindrom metabolik dengan adanya setidaknya 3 dari 5 kriteria berikut:

- Kadar Trigliserida ≥ 150 mg/dL
- Kadar kolesterol HDL < 40 mg/dL untuk laki-laki dan < 50 mg/dL untuk perempuan
- Kadar gula darah puasa ≥ 100 mg/dL
- Peningkatan tekanan darah (sistolik ≥ 130 mmHg dan/atau diastolic ≥ 85 mmHg)
- Memenuhi kriteria obesitas sentral

Pada pernyataan yang dikeluarkan tersebut, obesitas sentral menjadi salah satu perhatian karena untuk kriteria diagnosisnya tidak dapat ditentukan suatu *cut off* yang spesifik antar etnis, sehingga membutuhkan angka yang sesuai dengan data nasional ataupun regional yang telah ditentukan.[2]

Berdasarkan data epidemiologi, didapatkan bahwa di Amerika Serikat, prevalensi sindrom metabolik pada dewasa berusia ≥ 18 tahun terus meningkat tiap tahunnya. Pada tahun 1980 didapatkan insiden sindrom metabolik sebesar 25,3% dan meningkat menjadi 34,2% pada tahun 2012.[1]

Sindrom metabolik dapat memiliki pengaruh terhadap berbagai sistem tubuh. Masalah utama yang terjadi pada sindrom ini adalah penumpukan jaringan adiposa dan disfungsi jaringan yang dapat menyebabkan resistensi insulin. Jaringan adiposa yang melebar dapat melepaskan berbagai sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor,* leptin, adiponectin, penghambat activator plasminogen, serta resistin yang nantinya dapat mengubbah dan memengaruhi perlakuan tubuh terhadap insulin. Resistensi insulin dapat terjadi akibat kerusakan jalur sinyal, defek reseptor insulin, serta defek pada sekresi insulin. Seiring berjalannya waktu, kulminasi dari berbagai hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya sindrom metabolik yang muncul dalam bentuk kerusakan vaskular maupun otonom.[1]

Disfungsi vaskular merupakan suatu proses biologis yang kompleks dan hingga saat ini penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di Amerika Serikat. Diperkirakan bahwa sekitar 80 juta penduduk dewasa di Amerika Serikat mengalami

satu atau lebih penyakit kardiovaskular yang mencakup hipertensi, aterosklerosis, atau gagal jantungg kongesti. Disfungsi vaskular atau endothelial dapat disebabkan oleh berbagai faktor yang saling berhubungan seperti stres oksidatif, hipertensi, diabetes mellitus, penyakit ginjal, merokok, inflamasi, serta aterosklerosis.[3]

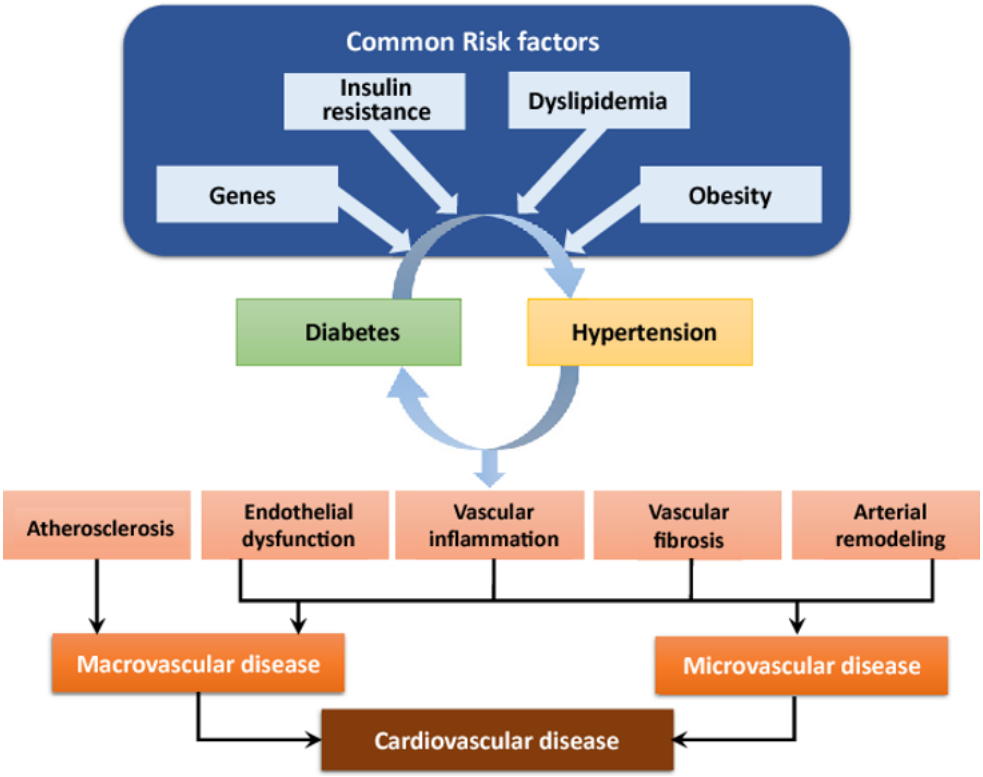


Figure 1 Hubungan antara Diabetes, Hipertensi, dan Penyakit Kardiovaskular[4]

Hipertensi merupakan salah satu kontributor utama penyakit kardiovaskular pada pasien dengan sindrom kardiometabolik. Kondisi ini terbukti tidak hanya berperan sebagai faktor risiko independen namun juga berkontribusi terhadap perkembangan berbagai faktor risiko lain dari penyakit kardiovaskular. Pada beberapa obat antihipertensi, independen terhadap efek penurunan tekanan darah, terdapat efek anti-inflamasi, *anti-atherogenic*, dan/atau perbaikan homeostasis metabolik yang dapat memberikan keuntungan bagi populasi pasien risiko tinggi atau bagi pasien yang tidak mencapai kontrol tekanan darah yang adekuat. Grup tersebut mencakup etnis *African Americans*, pasien dengan obesitas, pasien dengan gangguan ginjal, diabetes mellitus, dan/atau penyakit vaskular sebelumnya. Pada pasien obesitas dengan sindrom metabolik, beberapa studi telah menunjukkan adanya perbaikan dari berbagai biomarker termasuk biomarker inflamasi pada pemberian *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I) serta *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB). Selain itu, obat golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) juga dikatakan meningkatkan kondisi marker inflamasi pada pasien dengan hipertensi sementara obat golongan *Beta-Blocker* seperti nebivolol memberikan perubahan terhadap marker inflamasi dan obesitas pada pasien hipertensi *African American* yang mengalami obesitas.[3]

Berbagai studi telah menunjukkan peran *Renin-Angiotensin System* (RAS) dalam perkembangan kejadian aterosklerosis melalui berbagai mekanisme berbeda yang mencakup peningkatan stres oksidatif, vasokonstriksi, inflamasi, serta penurunan kemampuan regenerasi endothelium. Blokade RAS dengan menggunakan obat ACE-I atau ARB dapat membantu memperlambat proses disfungsi endotel serta aterosklerosis.[3]

Pemberian ACE-I dapat mengurangi produksi angiotensin II dan menyebabkan supresi degradasi bradykinin. Hal tersebut menyebabkan penurunaan stres oksidatif, meningkatkan vasodilatasi, serta meningkatkan fungsi endotel.[3]

Blokade dari RAS juga ditemukan pada pemberian ARB. Pada ARB, terjadi blokade reseptor angiotensin I yang menyebabkan terjadinya peningkatan regulasi reseptor angiotensin II serta konversi angiotensin II menjadi angiotensin. Hal tersebut menyebabkan adanya peningkatan vasodilasi serta properti antioksidan dan pro-apoptosis. Pada studi oleh Lindholm et al[5] didapatkan bahwa pada subjek yang mendapatkan terapi ARB berupa losartan memiliki insiden diabetes mellitus tipe 2 yang lebih rendah bila dibandingkan dengan subjek yang mendapatkan atenolol. Selain itu, kombinasi antara ARB dengan *Beta Blocker* atau statin juga terbukti memberikan hasil positif terhadap kondisi sindrom metabolik.[3]

CCB merupakan antihipertensi yang bekerja dengan menghambat aliran kalsium ekstraseluler melalui kanal yang spesifik terhadap ion yang terdapat di dinding sel. Pemberian CCB menyebabkan sel otot polos vaskular untuk berelaksasi sehingga menyebabkan terjadinya vasodilatasi, penurunan tekanan darah, serta penurunan resistensi arteri perifer.[3]

Beta-blocker merupakan antihipertensi yang dapat dibedakan menjadi dua kategori utama. *Beta-blocker non-vasodilatory* menurunkan tekanan darah dengan mengurangi *cardiac output*. *Beta-blocker* golongan ini efektif dalam menurunkan tekanan darah brakial namun studi menunjukkan bahwa kontrol terhadap tekanan aorta sentral tidak didapatkan secara adekuat. Hal tersebut dapat menyebabkan peningkatan kejadian vaskular, salah satunya stroke. Selain itu, beberapa studi menunjukkan bahwa obat golongan ini meningkatkan level trigliserida plasma dan risiko diabetes onset baru sebesar 20 hingga 30%. Kategori lain dari *Beta-blocker* adalah *vasodilatory Beta-blocker*. Obat golongan ini menurunkan resistensi vaskular sistemik namun tetap mempertahankan *cardiac output*. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa obat golongan ini tidak memiliki efek negative terhadap kontrol gula darah dan mungkin memiliki efek menguntungkan terhadap sistem metabolik.[3]

Terdapat berbagai studi yang menunjukkan adanya perbaikan dari berbagai biomarker penyakit vaskular dengan pemberian tata laksana antihiperrtensi pada berbagai populasi pasien dengan risiko tinggi. Populasi tersebut mencakup pasien obesitas, pasien dengan diabetes, pasien dengan penyakit ginjal dan/atau sindrom metabolik, penyakit vaskuular, serta pasien dengan etnis *African American*. Manfaat tersebut juga terlihat pada pasien dengan tekanan darah yang berada pada kisaran normal namun memiliki faktor risiko kardiovaskular yang lain. Pada beberapa studi, diperkirakan bahwa efek yang dimiliki antihipertensi terhadap biomarker penyakit vaskular tersebut mungkin independen terhadap penurunan tekanan darah. Terdapat bukti yang meyakinkan bahwaa penggunaan blokade

RAS, baik dengan pemberian ACE-I maupun ARB, serta CCB dapat memberikan manfaat lebih dari sekedar pengaturan tekanan darah.[3]

REFERENSI

1. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
2. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J, James WPT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120:1640–1645
3. Merchant N, Khan BV. The Effects of Antihypertensive Agents in Metabolic Syndrome – Benefits Beyond Blood Pressure Control. In: Arora S, editor. Insulin Resistance [Internet]. London: IntechOpen; 2012 [cited 2022 May 30]. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/41437 doi: 10.5772/54292
4. Petrie JR, Guzik TJ. Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. The Canadian Journal of Cardiology 34 (2018): 575 - 584.
5. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359: 995–1003

SGLT2-INHIBITOR KNOWING IN HFREF MANAGEMENT IS NOT ENOUGH – WHAT'S NEXT ?

Hawani Sasmaya Prameswari.,dr, SpJP(K)

Abstrak

Seiring dengan perkembangan pesat dari terapi gagal jantung terutama gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah, telah terjadi perubahan paradigma terapi utama gagal jantung yang disebut 4 pilar. Salahsatu obat dalam 4 pilar adalah inhibitor Sodium Glucose Co-Transporter 2 (iSGLT2). Golongan obat ini pada awalnya adalah obat antidiabetes, namun berdasarkan penelitian EMPAREG, DECLARE TIMI, dan CANVAS terlihat konsistensi dari iSGLT2 dalam menurunkan risiko gagal jantung tanpa memandang fraksi ejeksi. Oleh sebab itu, studi yang dikhususkan untuk menilai respon pada gagal jantung tanpa memandang status diabetes melitus telah menegaskan manfaat dari iSGLT2 pada penderita gagal jantung fraksi ejeksi rendah, yaitu DAPA HF (dapagliflozin) dan EMPEROR Reduced (Empagliflozin). Kedua studi ini secara konsisten menunjukkan manfaat dari iSGLT2 (dapagliflozin atau empagliflozin) dalam menurunkan angka kematian kardiovaskular maupun perawatan berulang karena gagal jantung. Oleh sebab itu, atas dasar bukti ilmiah tersebut obat golongan ini telah menjadi pilar dan fondasi utama yang disarankan oleh berbagai panduan terapi di seluruh dunia. Hanya saja yang terpenting setelah mengetahui manfaat dari obat ini adalah mengimplementasikannya dalam praktek klinik sehari-hari sehingga hasil luaran penderita gagal jantung dapat lebih baik.

Kata kunci : gagal jantung fraksi ejeksi rendah, 4 pilar, iSGLT2

I. Pendahuluan

Hingga saat ini angka kematian maupun angka perawatan ulang gagal jantung masih tetap tinggi tidak hanya di Indonesia, namun juga di berbagai negara lain. Hal ini menjadi tantangan tersendiri mengingat terapi gagal jantung yang telah berkembang pesat menunjukkan keunggulan dan manfaat terapi 4 pilar pada hasil luaran penderita gagal jantung. Namun, pada kenyataannya angka kematian dan perawatan ulang gagal jantung masih tinggi. Salah satu penyebab dari belum teroptimalisasikannya hasil luaran penderita gagal jantung adalah *clinical inertia* yang merupakan penyebab utama rendahnya implementasi terapi gagal jantung.[1-3]

Pemahaman akan manfaat terapi gagal jantung saja tidak cukup, mengetahui implementasi obat-obatan inilah yang sangat krusial. Beberapa panduan terapi gagal jantung telah menyarankan inisiasi 4 pilar terapi, yaitu penghambat reseptor ACE/ARNI, penghambat reseptor beta, mineralokortikoid reseptor antagonis, dan iSGLT2 (dapagliflozin atau empagliflozin) secara bersamaan dalam waktu setidak-tidaknya 1 bulan walaupun dengan dosis kecil. Hal ini didasari data yang ada menunjukkan obat-obat tersebut walaupun dengan dosis kecil dalam jangka waktu cepat (<30 hari) sudah dapat menurunkan angka kematian dan perawatan gagal jantung berulang secara signifikan. Oleh sebab itu, semua panduan terapi gagal jantung sepakat untuk merekomendasikan penggunaan terapi gagal jantung 4 pilar

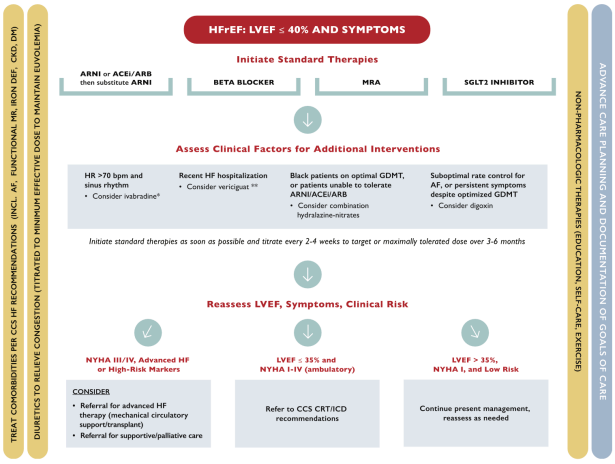
secara simultan dan setelah itu baru dilakukan optimalisasi dosis secara perlahan sesuai kondisi pasien.[1-3]

Adapun rekomendasi penggunaan iSGLT2 dari berbagai panduan terapi gagal jantung adalah rekomendasi IA. DAPA HF maupun EMPEROR reduced menunjukkan dosis 10 mg satu kali perhari merupakan dosis rekomendasi bagi penderita gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah. Obat ini termasuk salah satu obat yang aman diberikan pada hampir seluruh fenotipe gagal jantung. Walaupun mekanisme kerja pasti dari obat ini belum diketahui pasti, namun obat ini telah terbukti dapat memperbaiki luaran penderita gagal jantung secara signifikan bahkan pada pasien yang telah mendapat terapi optimal gagal jantung standar.[1,2,3]

II. Panduan Terapi Gagal Jantung dan Rekomendasi Urutan Terapi Gagal Jantung

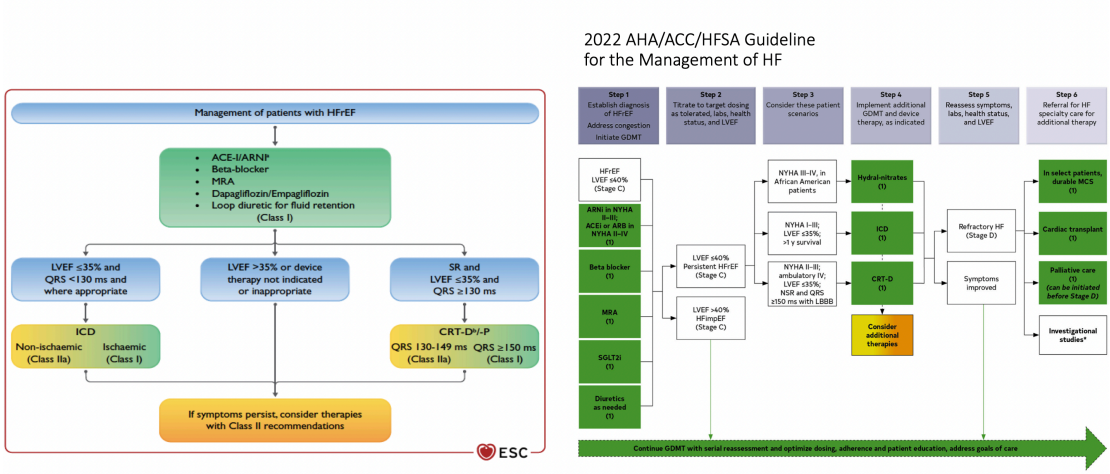
Seiring dengan perkembangan studi positif terapi gagal jantung, maka telah terjadi perubahan drastis dari pendekatan terapi gagal jantung. Sebelum tahun 2021 terapi gagal jantung dilakukan secara bertahap dan optimalisasi terapi didasari oleh keluhan pasien (klasifikasi NYHA II-IV). Namun, pendekatan terapi gagal jantung tradisional ini hanyalah berdasar sejarah urutan penemuan obat gagal jantung. Oleh sebab itu, seiring dengan semakin pesatnya penelitian terapi gagal jantung, telah terjadi perubahan pendekatan terapi gagal jantung yang berbeda. Dimulai dari terapi 4 pilar, yaitu penghambat reseptor ACE/ARNI, penghambat reseptor beta, mineralokortikoid reseptor antagonis, dan iSGLT2 yang diinisiasi secara simultan dan berkesinambungan dalam jangka waktu setidak-tidaknya 1 bulan.[1,2,3]

Panduan terapi gagal jantung dari asosiasi jantung Kanada pertama kali mendeklarasikan untuk penggunaan terapi gagal jantung 4 pilar yang dimulai dengan dosis kecil secara berkesinambungan dengan urutan yg disesuaikan dengan kondisi pasien. Adapun ARNI direkomendasikan sebagai pengganti terapi penghambat reseptor ACE pada pasien yang masih mempunyai keluhan dengan rekomendasi kuat, sedangkan pada pasien gagal jantung *de novo* rekomendasi menjadi lemah. Pada pasien gagal jantung dalam perawatan dengan penghambat reseptor ACE dapat diganti menjadi ARNI dengan rekomendasi sedang. Adapun penggantian penghambat reseptor ACE menjadi ARNI ini merupakan usaha untuk menurunkan angka kematian dan perawatan jantung berulang pada penderita gagal jantung fraksi ejeksi rendah.[3]



Gambar 1. Panduan Terapi Gagal Jantung Fraksi Ejeksi Rendah Asosiasi Jantung Kanada 2021.[3]

Sedangkan panduan terapi gagal jantung dari asosiasi jantung Eropa tahun 2021 juga menyatakan hal yang serupa terkait terapi gagal jantung fraksi ejeksi rendah, yaitu mulai dengan terapi 4 pilar dosis kecil secara simultan dalam waktu setidak-tidaknya 1 bulan. Asosiasi jantung Amerika Serikat tahun 2022 juga menyatakan hal yang sama terkait pentingnya inisiasi terapi 4 pilar pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi rendah. Hanya saja terdapat beberapa perbedaan signifikan terkait rekomendasi terapi antara asosiasi Eropa dan Amerika Serikat, yaitu Eropa menyatakan bahwa ARNI merupakan terapi pengganti dari penghambat reseptor ACE pada pasien yang masih mempunyai keluhan walaupun sudah mendapat terapi standar gagal jantung. Sedangkan, asosiasi Amerika Serikat telah menaruh ARNI sebagai rekomendasi utama pada penderita gagal jantung fraksi ejeksi rendah. Adapun beberapa perbedaan rekomendasi fundamental ini dikaitkan dengan perbedaan batasan definisi rekomendasi dari masing-masing asosiasi. Satu-satunya studi penggunaan ARNI pada gagal jantung fraksi ejeksi rendah, adalah PARADIGM HF yang secara jelas memang menilai kematian kardiovaskular dan perawatan gagal jantung berulang, sedangkan studi PIONER, TRANSITION, ataupun PROVE HF tidak secara langsung menilai angka mortalitas dan perawatan gagal jantung berulang. Berikut ini adalah perbedaan alur rekomendasi terapi gagal jantung fraksi ejeksi rendah dari asosiasi jantung Eropa dan Amerika Serikat untuk dapat menjadi pertimbangan dari klinisi.[1,2]



Gambar 2. Panduan Terapi Gagal Jantung Fraksi Ejeksi Rendah Asosiasi Jantung Eropa 2021 dan Amerika Serikat 2022.[3]

Sedangkan rekomendasi terkait iSGLT2 (dapagliflozin atau empagliflozin) pada gagal jantung fraksi ejeksi rendah secara konsisten didapatkan kelas rekomendasi IA dari keseluruhan asosisasi jantung. Hal ini merujuk pada dua studi besar, yatu DAPA HF dan EMPEROR Reduced yang menunjukkan manfaat dapagliflozin maupun empagliflozin secara signifikan dalam menurunkan angka kematian kardiovaskular dan perawatan gagal jantung berulang. Hal yang perlu diperhatikan adalah optimalisasi terapi gagal jantung tidak lagi berdasarkan keluhan, namun terapi 4 pilar perlu diberikan pada seluruh pasien gagal jantung fraksi ejeksi rendah, kecuali terdapat kontraindikasi. Setelah itu, optimalisasikan dosis sesuai dengan toleransi pasien dan terapi lini kedua (ivabradine, vericiguat, digoxin, hydralazine-nitrate) disesuaikan dengan fenotipe pasien. Begitupula ICD dan CRT disesuaikan dengan fenotipe pasien.[12,4]

III. Implementasi iSGLT2 dalam praktek sehari-hari

Hal terpenting setelah mengetahui rekomendasi terkait penggunaan iSGLT2 (dapagliflozin dan empagliflozin) pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi rendah adalah mengimplementasikannya dalam praktik klinis sehari-hari. Adapun beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan obat ini adalah :[4-6]

1. Indikasi penggunaan iSGLT2 pada gagal jantung, yaitu gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah dengan atau tanpa diabetes melitus
2. Kontraindikasi iSGLT2, yaitu alergi, kehamilan, menyusui, eGFR kurang dari 20 mL/m/1.73 m2, hipotensi dengan gejala
3. Kondisi yang membutuhkan perhatian khusus, yaitu diabetes melitus tipe 1, interaksi obat dengan anti-diabetes terutama insulin, dan sulfonylurea, serta penggunaan bersamaan dengan obat diuretik lainnya yang membutuhkan edukasi khusus.
4. Edukasi khusus terkait risiko infeksi traktus genito-urinari, beserta pencegahan dan tatalaksananya

Dalam hal praktis penggunaan obat gagal jantung yang multifarmasi, iSGLT2 (empagliflozin dan dapagliflozin) menguntungkan, mengingat hanya 1 kali per hari dengan dosis tetap tanpa titrasi, yaitu 10 mg per oral baik empagliflozin atau dapagliflozin. Beberapa panduan terapi gagal jantung, baik Kanada maupun Amerika Serikat menyerahkan kepada klinisi dalam hal inisiasi iSGLT2. Hanya saja panduan terapi gagal jantung Eropa yang memang menuliskan salah satu rekomendasi inisiasi iSGLT2 adalah setelah pemberian 3 pilar terapi lainnya. Hanya saja saat ini urutan pemberian obat menjadi tidak terlampau penting dan dapat disesuaikan dengan kondisi pasien. Hal yang patut diperhatikan adalah pasien gagal jantung fraksi ejeksi rendah harus mendapatkan ke empat pilar terapi, kecuali terdapat kontraindikasi.[1,5,6]

Salah satu efek samping yang sering dikeluhkan pasien adalah infeksi genital dalam hal ini penting bagi klinisi untuk mengedukasi pasien agar menjaga kebersihan alat kelamin, serta jika timbul keluhan harap konsultasi, seringkali infeksi genital dapat ditangani hanya dengan terapi lokal. Selain itu, perburukan fungsi ginjal juga menjadi perhatian tersendiri dari para klinisi saat menggunakan iSGLT2. Penurunan fungsi ginjal pada awal pemberian iSGLT2 memang terprediksi. Banyak hipotesis terkait mekanisme penyebab terjadinya perburukan fungsi ginjal, seperti Tubule-Glumerular Feedback (TGF), atau efek dari diuresis yang ditimbulkan saat inisiasi iSGLT2. Hanya saja satu hal yang harus dipahami adalah perburukan fungsi ginjal ini tidak berdampak pada hasil luaran pasien. Oleh sebab itu, kita tidak perlu terburu-buru menghentikan pemberian iSGLT2 karena pada dasarnya obat ini mempunyai manfaat yang baik terhadap fungsi ginjal, seperti hasil yang didapatkan dari studi DAPA renal maupun EMPEROR Kidney. Oleh sebab itu, untuk menghindari kemungkinan perburukan fungsi ginjal perhatikan hal-hal berikut ini :[4-6]

1. Sebelum memulai empagliflozin pastikan eGFR pasien anda $\geq$ 20 mL/m/1.73 m2 untuk empagliflozin, dan eGFR $\geq$ 30 mL/m/1.73 m2 untuk dapagliflozin
2. Perhatikan status volume pasien anda, hypervolume, euvolume, atau hypovolume dan sesuaikan dosis diuretik sesuai dengan status volume pasien anda saat inisiasi iSGLT2
3. Edukasi pasien anda jika BAK menjadi lebih banyak, maka dosis diuretik yang perlu disesuaikan
4. iSGLT2 perlu dihentikan jika setelah penyesuaian obat ataupun status volume pasien, tetap didapatkan penurunan eGFR $\geq$ 40% yang persisten, atau eGFR < 15, atau eGFR < 10 pada pasien dengan nilai awal eGFR < 20, HD, atau transplantasi renal

Selain itu, salah satu perhatian dari para klinisi saat memulai obat iSGLT2 adalah efek diuretik. Pada dasarnya obat ini bukanlah agen diuretik, sehingga untuk mengurangi kemungkinan diuresis berlebihan saat diberikan bersamaan dengan diuretik adalah seperti apa yang tertulis pada no.2 dari pernyataan diatas.

Risiko hipoglikemik juga menjadi salah satu perhatian khusus saat memberikan iSGLT2, hanya saja studi baik itu DAPA HF maupun EMPEROR Reduced tidak didapatkan hipoglikemik pada pasien non-diabetes, bahkan pada pasien diabetes sekalipun kejadian hipoglikemik sangat rendah. Terkait pengaruh obat ini terhadap hemodinamik pasien

gagal jantung, didapatkan penurunan tekanan darah yang sangat minimal begitupula pada laju jantung. Oleh sebab itu, beberapa literatur menyatakan bahwa obat ini adalah obat yang aman untuk diberikan pada penderita gagal jantung fraksi ejeksi rendah dengan manfaat yang sangat jelas dan minimal efek samping.[4-6]

IV. Kesimpulan

Pendekatan terapi gagal jantung fraksi ejeksi rendah telah mengalami perubahan yang drastis saat ini. Terapi 4 pilar menjadi fundamental terapi, yaitu penghambat reseptor ACE/ARNI, penghambat reseptor beta, mineralokortikoid reseptor antagonis, dan iSGLT2. Hal terpenting adalah pastikan pasien anda mendapat ke-empat pilar terapi ini, kecuali terdapat kontraindikasi. Tidak ada rekomendasi pasti terkait urutan inisiasi terapi gagal jantung ini, sesuaikanlah dengan kondisi pasien anda. iSGLT2 dalam hal ini empagliflozin atau dapagliflozin adalah rekomendasi IA pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah. Obat ini terbukti dapat menurunkan angka kematian dan perawatan ulang gagal jantung secara signifikan diatas terapi standar gagal jantung. Implementasi termasuk mudah mengingat 1 dosis, yaitu 10 mg per hari tanpa titrasi. Obat ini pun relatif aman dan dapat diberikan pada hampir semua fenotipe gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah.

Referensi :

1. Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J.2021;42(48): 3599-726.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Colvin MM, Deswal A, et al. 2022 ACC/AHA/HFSA Guideline for the management of heart failure. J Am Coll Cardiol.2022;18(145):895-1032.
3. Mc Donald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al.CCS/CHFS Heart Failure guidelines update : Defining pharmacologic standard of care for heart failure reduced ejection fraction.2021;37:531-46.
4. Morillas H, Galcera E, Alania E, Seller J, Larumbe A, Nunez J, et al. Sodium glucose co transporter 2 inhibitor in acute heart failure : review of the available evidence and practical use. Rev Cardiovask Med.2022;23(4):1-9.
5. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. Eur Heart J.2022;43:416-26.
6. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, Mc Muray JV, Boulton DW. Why do SGLT2i reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. Diabetes obes metab.2018;20(3):479-87.

FENOTIP KLINIS SEBAGAI DASAR DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI GAGAL JANTUNG DENGAN FRAKSI EJEKSI NORMAL

dr. Hary Sakti Muliawan, SpJP, PhD[1]
dr. Tamara Ey Firsty[2]
[1]Kardiologis, Rumah Sakit Universitas Indonesia, saqti1@gmail.com
[2]Dokter Umum, Rumah Sakit Universitas Indonesia, dr.rarafirsty@gmail.com

Abstrak

Gagal jantung merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar secara global, dengan prevalensi bertambah lebih cepat dibandingkan kemajuan terapinya. Gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal atau HFpEF memiliki prevalensi dan tingkat mortalitas sebanding dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah, namun studi-studi besar belum menunjukkan adanya terapi yang efektif pada kelompok ini. Diagnosis HFpEF dilakukan menggunakan sistem skoring HFA-PEFF atau H_2FPEF, yang menilai kemungkinan pasien menderita HFpEF. Pendekatan terbaru yang diajukan adalah diagnosis dengan fenotip klinis, yaitu pengelompokan pasien HFpEF berdasarkan faktor usia, jenis kelamin, dan komorbiditas atau faktor risiko yang berpotensi membedakan gejala serta luaran antargrup. Beberapa metode pengelompokkan telah diajukan, dengan salah satu metode klasifikasi yang tervalidasi oleh ESC menggunakan data registri gagal jantung di Swedia. Upaya ini tampak membuahkan hasil, dimana analisis lanjutan dari studi-studi yang ada mulai menemukan spironolakton dan irbesartan sebagai terapi yang efektif pada subgrup obesitas. Hal ini menunjukkan identifikasi dan pengelompokan pasien sesuai dengan kluster klinisnya sehingga terbentuk kluster yang lebih homogen pada studi-studi besar berikutnya dapat menjadi solusi munculnya terapi yang lebih efektif untuk pasien HFpEF

Kata kunci

Gagal jantung, gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal, HFpEF, fenotip klinis

Pendahuluan

Dengan lebih dari 64 juta penderita, gagal jantung merupakan salah satu penyakit yang paling banyak menjadi beban kesehatan di seluruh dunia.[1] Meskipun insidensinya relatif stagnan, bahkan menurun; secara prevalensi jumlah penderita meningkat hampir dua kali lipat dalam tiga dekade terakhir. Hal ini menunjukkan tingginya populasi jantung pada usia tua, dimana tingkat kematian dan perawatan rumah sakit akibat gagal jantung masih tinggi.[2]

HFpEF merupakan kondisi dimana pasien menunjukkan gejala khas gagal jantung namun dengan fraksi ejeksi normal pada ekokardiografi. Terlepas dari fungsi jantungnya yang terkesan lebih baik, insidensi dan tingkat kematian yang ditemui pada kelompok ini sebanding dengan kelompok gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah.[3] Mayoritas studi epidemiologi menunjukkan proporsi pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal mencapai 50-70% dari seluruh pasien gagal jantung, dengan tren yang terus meningkat.[1-2] Studi-studi besar mengenai terapi HFpEF belum menunjukkan hasil yang signifikan.. Hal ini menjadi hambatan untuk pemberian terapi yang efektif. Progres yang terbatas ini diduga salah satunya disebabkan oleh pemahaman yang terbatas mengenai patogenesis HFpEF dan heterogenitasnya yang tinggi. Perbedaan patogenesis antara HFpEF dengan HFrEF maupun HFmrEF diperkuat oleh studi-studi lain yang menunjukkan terapi serupa efektif pada pasien HFrEF namun tidak pada HFpEF.[1-3]

Sistem skoring HFA-PEFF dan H_2FPEF, masing-masing dikembangkan oleh AHA dan ESC, membantu diagnosis HFpEF pada pasien yang datang dengan sesak nafas. Sistem skoring HFA-PEFF terdiri dari empat langkah dan memerlukan penilaian klinis, EKG, ekokardiografi, pemeriksaan NT-pro BNP, dan apabila diagnosis belum tegak pemeriksaan lanjutan dapat diajukan.[4,5] Keempat langkah tersebut yaitu:

- **P** untuk Penilaian *pretest*, merupakan asesmen awal terhadap pasien dengan menilai tanda dan gejala melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik, penilaian jumlah komorbid dan faktor risiko, serta pemeriksaan penunjang awal berupa EKG, ekokardiografi, NT proBNP, dan penilaian kemampuan pasien melakukan aktivitas fisik misalnya dengan tes jalan 6 menit. Hasil penilaian dibagi menjadi kriteria mayor dan minor, masing-masing diberi skor dua dan satu.[5]
  Kriteria mayor dan minor untuk tahap ini yaitu:[5]

	Kriteria mayor	Kriteria minor
Penilaian fungsional (salah satu)	• Septal e' <7 cm/s atau lateral e/ <10 cm/s • Rerata E/e' ≥ 15 • TRv > 2.8 m/s dengan PASP >35 mmhg	• Rerata E/e' ≥ 9-14 • GLS <16%

Gambaran morfologi (salah satu)	• LAVI >34 ml/m2
	• LVMI ≥ 149/122 g/m2 (m/w) dengan RWT >0.42
		• LAVI 29-34 ml/m2
		• LVMI >115/95 g/m2 (m/w)
		• RWT >0,42
		  • LAVI >34 ml/m2
		  • LVMI ≥ 149/122 g/m2

Penanda biomarker	Bila irama sinus: • NT-proBNP > 220 pg/ml • BNP >80 pg/ml Bila irama AF: • NT-proBNP > 660 pg/ml • BNP >240 pg/ml	Bila irama sinus: • NT-proBNP > 125-220 pg/ml • BNP 35-80 pg/ml Bila irama AF: • NT-proBNP > 365-660 pg/ml • BNP 105-240 pg/ml

Skor minimal lima menunjukkan kemungkinan HFpEF dapat dipertimbangkan. Pasien dengan skor kurang dari lima akan maju ke langkah selanjutnya untuk menentukan etiologi.[5]

- **E** untuk ekokardiografi yang lebih mendetail dan penilaian NT pro BNP, bila belum dilakukan[5]
- **F** untuk uji fungsional lain bila hasil di langkah dua dan tiga belum memberikan kepastian etiologi. Uji fungsional yang dilakukan dapat berupa *diastolic stress test* dan pengukuran hemodinamik invasif menggunakan kateterisasi. Bila hasil *diastolic stress test* mengonfirmasi fungsi diastolik abnormal, diagnosis HFpEF dapat dipertimbangkan.[5]
- F kedua untuk etiologi final, menggunakan pemeriksaan penunjang yang lebih canggih seperti MRI kardiovaskular, CT, tes genetik, dan penilaian lainnya.[5]

Sistem skoring H_2FPEF lebih sederhana, dengan empat kriteria klinis dan dua parameter ekokardiografi. Terdapat enam poin yang dinilai yaitu *heavy* (IMT > 30 kg/m2), hipertensi dalam minimal dua jenis obat, fibrilasi atrium baik paroksismal maupun persisten, hipertensi paru minimal dibuktikan dengan mPAp pada ekokardiografi >35 mmHg, *elder* (usia >60 tahun), dan *filling pressure* ventrikel kiri pada ekokardiografi memiliki rasio E/e' >9. Setiap parameter diberi nilai satu kecuali IMT dan AF, masing-masing diberi nilai dua dan tiga. Pasien dengan skor minimal enam memiliki kemungkinan tinggi HFpEF. Studi oleh Selvaraj et al mengonfirmasi semakin tinggi skor pada salah satu maupun kedua algoritma, semakin tinggi risiko pasien akan membutuhkan perawatan RS hingga kematian.[4]

Salah satu solusi yang saat ini gencar juga diajukan adalah pengelompokan pasien HFpEF berdasarkan gambaran klinis yang dominan, istilah yang dikenal dengan fenotip klinis.

Berbagai studi telah mencoba mengklasifikasi HFpEF sesuai fenotip klinisnya. Pada setiap pengelompokan fenotip, hipertensi muncul menjadi faktor risiko utama yang muncul di setiap kelas fenotip. Sementara itu faktor usia, jenis kelamin, dan komorbiditas lainnya menjadi faktor yang membedakan klinis dan luaran antar fenotip. Studi[3-5]

Kluster pertama dicirikan oleh pasien usia relatif muda (median 59 tahun), didominasi laki-laki dengan NYHA I/II, komorbid relatif lebih sedikit, nilai NTproBNP rendah, dan eGFR normal. Kluster ini merupakan kluster dengan penggunaan alat terimplan dan preskripsi diuretik terendah. Dengan profil klinisnya, pasien kluster ini memiliki angka kejadian (*event rate*), mortalitas, dan perawatan rumah sakit terendah (14.8%, 10.0%, dan 13.0%) dibanding kluster lainnya.[6]

Kluster kedua dicirikan oleh komorbid fibrilasi atrium dan hipertensi, dengan usia median 77 tahun. Umumnya pasien tidak memiliki diabetes melitus ataupun gangguan ginjal berat. Kluster ini memiliki angka mortalitas 30.8% dan perawatan rumah sakit akibat gagal jantung 26.6%.[6]

Kluster ketiga hampir serupa dengan kluster dua, namun dengan usia median yang lebih tinggi (88 tahun), dan didominasi oleh perempuan. Pasien di kluster ini memiliki nilai NT-proBNP lebih tinggi dibanding kluster lain, namun dengan BMI paling rendah. Kluster ini merupakan penerima terapi RAS inhibitor, beta bloker, dan MRA terendah. Kluster ini memiliki mortalitas tertinggi dibanding kelompok yang lain (58.7%), dengan angka perawatan RS akibat gagal jantung 35,7%.[6]

Kluster empat dicirikan oleh pasien HFpEF dengan obesitas, diabetes, dan hipertensi; usia tua dengan median 71 tahun, dan didominasi laki-laki. Kluster ini memiliki preskripsi statin tertinggi. Kluster ini memiliki angka mortalitas 35.0% dan perawatan RS akibat gagal jantung 35,4%.[6]

Kluster kelima terdiri dari pasien HFpEF relatif tua dengan median di atas 82 tahun, didominasi perempuan, dengan NYHA III/IV dan penyakit penyerta jantung iskemik, fibrilasi atrium, NT-proBNP tinggi, dan BMI tinggi. Proporsi gagal ginjal relatif lebih tinggi pada kelompok ini, sehingga seringkali disebut kluster kardiorenal. Umumnya pasien datang dalam kondisi sudah dalam terapi diuretik rutin Kluster ini memiliki mortalitas kedua tertinggi pada 49.9%, dengan angka perawatan RS akibat gagal jantung tertinggi (42.9%).[6]

Pada kelima kluster di atas, kelompok dengan usia sangat tua ($\geq$ 80 tahun, kluster tiga dan lima) memiliki angka mortalitas dan perawatan rumah sakit lebih tinggi. Usia tua berkorelasi peningkatan substansi proinflamasi dan perubahan vaskular yang berujung pada kekakuan arteri dan gangguan diastolik ventrikel kiri. [6]

Pemahaman akan fenotip klinis pada pasien HFpEF telah mulai mendorong memunculkan studi-studi baru, umumnya berupa eksplorasi dari data studi-studi sebelumnya. Titik terang mulai tampak untuk kluster yang didominasi pasien obesitas, yang tampak merespons terhadap terapi dengan spironolakton dan irbesartan. Analisis lanjutan dari studi TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial*) membagi HFpEF menjadi tiga kluster klinis, dimana kluster dengan gejala berat dan obesitas memiliki respons yang baik terhadap spironolakton, ditandai dengan penurunan risiko kematian dan perawatan akibat gagal jantung pada kelompok ini. Studi eksplorasi dari pasien yang terdata dalam I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study) mengklasifikasikan pasien HFpEF dalam enam subgrup, dimana subgrup dengan angka obesitas tertinggi menunjukkan pemberian irbesartan menurunkan kemungkinan kematian dan perawatan rumah sakit.[3,5,7-8]

Kesimpulan

Minimnya hasil riset HFpEF dengan hasil signifikan dapat disebabkan penelitian selama ini menggabungkan pasien dari kelima fenotip dalam satu grup. Identifikasi dan pengelompokan pasien sesuai dengan kluster klinisnya sehingga terbentuk kluster yang lebih homogen pada studi-studi besar berikutnya dapat menjadi solusi munculnya terapi yang lebih efektif untuk pasien HFpEF.

Referensi

1. Bragazzi N, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;28(15):1682-1690.(1)
2. Roger V. Epidemiology of Heart Failure. Circulation Research. 2021;128(10):1421-1434.
3. Samson R, Jaiswal A, Ennezat P, Cassidy M, Le Jemtel T. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Journal of the American Heart Association. 2016;5(1).
4. Selvaraj S, Myhre P, Vaduganathan M, Claggett B, Matsushita K, Kitzman D et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. JACC: Heart Failure. 2020;8(8):640-653.
5. Pieske B, Tschöpe C, de Boer R, Fraser A, Anker S, Donal E 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 (ESC). European Heart Journal. 2019;40(40):3297-3317
6. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, Dahlström U, Brugts J, Linssen G et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. European Journal of Heart Failure. 2021;23(6):973-982.
7. Kao D, Lewsey J, Anand I, Massie B, Zile M, Carson P et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. European Journal of Heart Failure. 2015;17(9):925-935.
8. Cohen J, Schrauben S, Zhao L, Basso M, Cvijic M, Li Z et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC: Heart Failure. 2020;8(3):172-184.

BEYOND HF TREATMENT: REVERSE CARDIAC REMODELLING

dr. Leonardo Paskah Suciadi, Sp.JP, FIHA, FESC
Siloam Heart Institute/ Siloam Hospitals Kebon Jeruk
Be.bakerstreet@gmail.com

Abstrak

Remodeling ventrikel menggambarkan perubahan progresif pada ukuran dan geometri global, serta komposisi selular dan ekstraselular sebagai respons terhadap stres mekanik maupun biologik pada gagal jantung kronik. Berbagai tatalaksana gagal jantung, baik agen farmakologis, perubahan gaya hidup, maupun implantasi alat selain ditujukan untuk memperbaiki harapan hidup dan kapasitas fungsional pasien, berpotensi juga untuk mencapai pembalikan proses remodeling tersebut sebagai indikator pemulihan miokardium. Pembalikan remodeling ventrikel secara umum ditandai dengan penurunan ukuran volume ventrikel, atrium, dan anulus katup mitral, perubahan kembali bentuk geometri ventrikel dari sferis ke elips, reduksi penebalan dinding ventrikel, serta peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri. Selain ini, perubahan di tingkat seluler juga penting untuk menunjang terjadinya pemulihan miokardium seutuhnya dalam jangka panjang. Temuan obat-obatan gagal jantung, prosedur, serta implantasi alat yang terkini semakin memungkinkan peluang untuk terjadinya pembalikan proses remodeling pada gagal jantung kronik. Penelitian terakhir khususnya menunjukkan efek yang menjanjikan dari Sacubitril/ Valsartan, *Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors* (SGLT2i), Mavacamten, *Cardiac Resynchronization Therapy* (CRT), reparasi katup mitral transkutan (MitraClip), dan *Left Ventricular Assist Device* (LVAD) dalam mendukung terjadinya pemulihan miokardium. Meskipun demikian, terdapat berbagai faktor yang turut berkontribusi untuk mencapai target tersebut, baik berupa respon terhadap terapi tersebut maupun faktor demografik penderita.

Kata kunci: Gagal jantung, ventrikel kiri, pembalikan remodeling, pemulihan miokardium

---

Pendahuluan

Gagal jantung akan mengakibatkan penurunan curah jantung sebagai konsekuensi dari gangguan kontraksi dan/atau relaksasi miokardium serta disfungsi ventrikel. Kondisi ini akan memicu berbagai mekanisme kompensasi tubuh untuk mempertahankan sirkulasi sistemik, yaitu meliputi kompensasi hemodinamik sesuai Hukum Frank Starling, aktivasi sistem neuro-hormonal, serta persarafan simpatis.[1] Meskipun berbagai kompensasi tersebut akan membantu dalam mempertahankan kinerja jantung di tahap awal penyakit, namun dalam jangka panjang mekanisme ini akan mengarah pada proses yang maldaptif terhadap jantung itu sendiri berupa perubahan struktur, geometri, metabolisme seluler, dan listrik di dalam komponen jantung, sehingga pada akhirnya justru mengakibatkan disfungsi lanjut dari organ ini.[2] Rangkaian perubahan struktur pada tingkat organ, jaringan, maupun selular sebagai respon dari stres kontinu yang dihadapi oleh jantung dikenal sebagai proses remodeling, yang

secara klinis umumnya ditandai sebagai dilatasi atau hipertrofi ventrikel, dan struktur lain terkait.[1]

Tujuan utama tatalaksana gagal jantung kronik meliputi penurunan mortalitas, pencegahan rehospitalisasi dikarenakan perburukan gagal gagal jantung, serta perbaikan status klinis, kapasitas fungsional, serta kualitas hidup.[3] Terapi farmakologik, selaras dengan perubahan gaya hidup, merupakan tonggak utama untuk mewujudkan target terapi tersebut. Selain ditujukan untuk mencapai perbaikan fungsional seperti yang telah disebutkan diatas, pemulihan struktur anatomik dan geometrik, baik di tingkat jaringan maupun seluler, merupakan suatu target yang potensial dan menarik untuk dicapai, terutama dengan adanya beberapa agen farmakologis dan prosedur atau alat mutakhir yang menunjukkan efek menjanjikan untuk terjadinya proses pembalikan remodeling *(reverse remodelling)* tersebut.

Pembalikan remodeling dan pemulihan miokardium pada tatalaksana gagal jantung terkini

Istilah remodeling ventrikel menggambarkan perubahan progresif pada ukuran dan geometri global, serta komposisi selular dan ekstraselular sebagai respons terhadap stres mekanik maupun biologik berupa aktivasi neurohormonal yang berlangsung kronik pada gagal jantung. Proses ini dapat berawal dari cedera miosit seperti yang dapat ditemukan pada kasus infark miokardium, atau terjadi sebagai dampak sekunder dari beban sistemik yang harus dihadapi oleh jantung, seperti yang dapat dijumpai pada hipertensi, diabetes, kegemukan, gagal ginjal, dsb.[4] Berbagai terapi pada gagal jantung secara eksplisit diharapkan dapat membalikkan, atau paling tidak menghentikan, proses maladaptif ini, ditandai dengan kembali mengecilnya ukuran ruangan jantung maupun miosit, disertai dengan normalisasi di tingkat seluler, metabolik, serta matriks ekstraseluler. Lebih lanjut, hal ini tentunya akan berkorelasi dengan perbaikan fungsi jantung dan prognosis klinis.[5] Meskipun demikian, efektivitas berbagai terapi gagal jantung yang tersedia saat ini untuk mencapai pembalikan remodeling secara lengkap masih perlu dieksplorasi lebih lanjut. Kebanyakan data tentang pembalikan remodeling pada gagal jantung didapati dari penderita dengan alat mekanik penyokong ventrikel kiri *(left ventricular assist device/ LVAD)*. Pada populasi ini, efek pelepasan beban ventrikel *(ventricular unloading)* dan pembalikan remodeling didapatkan secara konsisten secara makroskopik ditandai dengan mengecilnya ukuran ruang jantung, perubahan bentuk jantung dari sferis ke elipsoid kembali, dan berkurangnya regurgitasi mitral fungsional.[6] Namun pemulihan total yang meliputi struktur, fungsi, maupun metabolisme di tingkat selular relatif lebih jarang tercapai.[5,6] Dengan demikian, pembalikan remodeling tidak dapat disamakan dengan pemulihan miokardium seutuhnya.

Derajat pembalikan remodeling yang terjadi pada setiap penderita gagal jantung yang menerima terapi sangat bervariasi. Heterogenitas ini dipengaruhi oleh respon masing-masing pasien terhadap medikamentosa maupun alat.[7] Selain itu terdapat berbagai faktor demografik lain yang turut berpengaruh, misalnya jenis kelamin, usia, durasi penyakit, komorbid yang menyertai, etiologi gagal jantung, luasnya fibrosis atau jaringan parut yang mendasari, serta dilakukannya revaskularisasi lengkap atau tidak pada kasus iskemik.[7,8]

Generalisasi target pembalikan remodeling bukanlah perkara mudah untuk diterapkan pada semua penderita gagal jantung.

Pada kebanyakan kasus, pembalikan remodeling yang bermakna umumnya selalu disertai dengan perbaikan klinis pasien. Namun tidak demikian sebaliknya, karena banyak penderita gagal jantung yang mengalami perbaikan keluhan dan kapasitas fungsional seiring dengan terapi namun ternyata tidak disertai dengan pemulihan seutuhnya dari ukuran dan geometri jantung, bahkan juga peningkatan fungsi sistolik secara signifikan. Dengan demikian, peredaan gejala semata tidaklah akurat untuk memprediksi telah terjadinya pemulihan remodeling pada populasi ini. Namun pemulihan anatomik dan hemodinamik ini dapat dengan mudah diidentifikasi dengan berbagai modalitas pencitraan yang ada, baik foto Rontgen dada, ekokardiografi, *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, *Computed Tomography (CT)*, pencitraan nuklir, maupun kateterisasi jantung kanan.[3,7] Pemulihan tingkat selular tentunya didapatkan melalui pemeriksaan histopatologi dari jaringan ventrikel yang diperoleh dari biopsi endomiokardial.[6] Ekokardiografi merupakan pemeriksaan yang paling direkomendasikan untuk mengevaluasi proses pembalikan remodeling dikarenakan praktis, relatif ekonomis, tidak ada efek samping radiasi, serta akurat. Selain itu, terdapat berbagai parameter ekokardiografi yang baru akhir akhir ini yang dapat digunakan untuk menilai pembalikan remodeling, misalnya analisis bentuk ventrikel kiri, pencitraan strain 2D, torsi, dan penilaian volumetrik 3D ventrikel kiri dan kanan.[9] Namun standarisasi berbagai ukuran yang ditargetkan pada pemeriksaan ini masih relatif tidak merata, sehingga perbandingan dengan temuan awal sebelum dimulainya terapi menjadi krusial untuk menentukan signifikasi perubahan yang ada. Penelitian lain menunjukkan peluang potensial dari penggunaan biomarker, khususnya NT-proBNP atau BNP, sebagai penanda tidak langsung dari terjadinya proses pembalikan remodeling dan respon terhadap regimen terapi.[7]

Sejumlah terapi dilaporkan efektif untuk mempromosikan pembalikan remodeling pada gagal jantung kronik, antara lain agen penyekat ACE, antagonis reseptor mineralokortikoid, dan penyekat reseptor Beta.[10] Publikasi terdahulu menunjukkan bahwa berbagai agen konvensional tersebut dapat mereduksi massa dan volume ventrikel, mengembalikan bentuk geometri ventrikel, serta meningkatkan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri.[11] Temuan perubahan struktur demikian diikuti dengan penurunan mortalitas dan morbiditas secara konsisten sehingga menempatkan regimen terapi tersebut sebagai pilar utama tatalaksana gagal jantung, khususnya gagal jantung dengan penurunan ejeksi fraksi.[3,10] Efek positif serupa juga ditunjukkan oleh dua obat relatif baru, yaitu Sacubitril/ Valsartan dan *Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors* (SGLT2i). Hasil dari *Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement and Ventricular Remodeling During Entresto Therapy for Heart Failure* (PROVE-HF) menunjukkan bahwa dalam evaluasi 12 bulan, terdapat korelasi bermakna dari penurunan NT-proBNP dengan berbagai parameter remodeling jantung, antara lain fraksi ejeksi ventrikel kiri, volume akhir sistolik maupun diastolik dari ventrikel kiri, indeks volume atrium kiri, serta E/E' diastolik.[12] Temuan yang menjanjikan juga ditunjukkan dari penelitian terkini Empagliflozin, yaitu EMPA-TROPISM, SUGAR-DM-HF, dan EMPIRE-HF, pada populasi gagal jantung dengan penurunan ejeksi fraksi dengan atau tanpa diabetes. Ketiga penelitian

tersebut menunjukkan hasil yang konsisten bahwa pilar terbaru untuk tatalaksana gagal jantung ini dapat mereduksi volume ventrikel dan atrium, mengurangi sferisitas geometri ventrikel, serta meningkatkan ejeksi fraksi.[13-15] Pada gagal jantung dengan ejeksi fraksi normal yang disebabkan oleh kardiomiopati hipertrofik, baru-baru ini studi *Mavacamten for Treatment of Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy* (EXPLORE-HCM) menunjukkan bahwa Mavacamten menginduksi penurunan massa dan ketebalan ventrikel kiri, serta indeks volume atrium kiri sehingga berdampak positif pada penurunan derajat obstruksi di jalur keluar ventrikel kiri serta perbaikan klinis pasien.[16]

Tidak semata terapi farmakologis yang potensial menyebabkan pembalikan remodeling, namun prosedur dengan alat juga menunjukkan efek bermakna, bahkan lebih dramatis, pada kelompok penderita gagal jantung tertentu. Implantasi *Cardiac Resynchronization Therapy* (CRT) didukung banyak data terkait pemulihan remodeling pada penderita gagal jantung dengan penurunan ejeksi fraksi yang disertai dengan bukti adanya desinkronisasi listrik inter/intraventricular yang disepakati berupa pelebaran gelombang QRS ≥130 ms terutama dengan pola LBBB.[10,11] Sebagian pasien dengan CRT bahkan mengalami perbaikan sangat signifikan serta normalisasi struktur maupun fungsi jantung disertai klinis, atau yang dikenal sebagai super-responder. Menariknya, analisis dari suatu penelitian baru-baru ini terkait penggunaan CRT pada gagal jantung dengan gejala ringan (NYHA II atau I dengan simtomatik sebelumnya), yaitu *REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction* (REVERSE), menunjukkan bahwa kelompok dengan CRT memiliki penurunan substansial dari volume ventrikel kiri, baik pada akhir diastolik maupun sistolik, disertai dengan peningkatan ejeksi fraksi yang lebih bermakna.[17] Prosedur transkutan MitraClip pada penderita gagal jantung dengan regurgitasi fungsional katup mitral dengan derajat menengah-berat atau berat juga menunjukkan reduksi volume akhir diastolik ventrikel kiri serta derajat mitral regurgitasi yang lebih signifikan jika dibandingkan dengan terapi medikamentosa semata, seperti yang ditunjukkan dari penelitian *Cardiovascular Outcomes Assessment of the Mitra Clip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation* (COAPT).[18] Temuan ini didukung pula dengan tercapainya luaran primer berupa penurunan hospitalisasi karena gagal jantung dalam 24 bulan durasi studi. Pemulihan remodeling yang lebih konsisten dan relatif cepat tentunya didapatkan setelah pemasangan LVAD pada penderita gagal jantung lanjut. Hal ini dikarenakan alat tersebut dapat mengurangi beban ventrikel kiri secara langsung.[5,6]

Dalam manajemen gagal jantung kronik, perbaikan fungsional ventrikel kiri yang disertai normalisasi struktur dan geometri jantung menandakan pemulihan miokardium yang lebih bermakna, jika bukan seutuhnya. Kondisi ini lazimnya akan berkorelasi dengan perbaikan klinis dan kapasitas fungsional, serta penurunan mortalitas dan morbiditas yang konsisten dalam jangka panjang, bahkan dengan luaran klinis yang lebih baik dibandingkan dengan populasi yang tidak mencapai pembalikan remodeling.[19]

Kesimpulan

Berbagai kemajuan terkini dalam terapi farmakologis dan implantasi alat pada gagal jantung berpotensi untuk meningkatkan kemungkinan terjadinya pemulihan miokardium secara optimal. Pembalikan remodeling dapat menjadi target terapi yang menjanjikan karena kondisi ini berkorelasi dengan luaran klinis yang bermakna serta konsisten. Dengan demikian, optimalisasi terapi gagal jantung sesuai panduan, termasuk pertimbangan untuk pemasangan LVAD pada kasus lanjut, harus diupayakan sedini mungkin untuk meningkatkan peluang terjadinya pemulihan miokardium.

Daftar Pustaka

1. Miranda D, Lewis GD, Fifer MA. Heart Failure. In: Lilly LS. Pathophysiology of Heart Disease. Baltimore: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2016. p. 220-248
2. Katz AM. Heart failure: a hemodynamic disorder complicated by maladaptive proliferative responses. J.Cell.Mol.Med. 2003;7(1):1-10
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 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;42(36):3599–3726.
4. Margulies KB, Rame JE. Cell biology of heart failure. In: Domanski MJ, Mehra MR, Pfeffer MA. Oxford Textbook of Advanced Heart Failure and Cardiac Transplantation. Oxford: Oxford University Press; 2016.p12-42
5. Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. Nature Reviews. 2017; 139: 1-14
6. Hanff TC, Wald J, Rame JE. Mechanical circulatory support as a bridge to recovery. In: Joyce DL, Joyce LD. Mechanical Circulatory Support: Principles and Applications. New York: Oxford University Press; 2020.p360-368
7. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL.Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. 2019;7(9):782-94
8. Tayal U, Prasad SK. Myocardial remodelling and recovery in dilated cardiomyopathy. Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease. 2017; 6: 1-7
9. Waring AA, Litwin SE. Redefining reverse remodeling: can echocardiography refine our ability to assess response to heart failure treatments? J. Am. Coll. Cardiol. 2016; 68: 1277–1280
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022; 145(18)
11. Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, Adamo L, Sinagra G. Reverse remodeling in Dilated Cardiomyopathy: Insights and future perspectives. IJC Heart & Vasculature. 2018; 18: 52–57
12. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, 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;322(11):1085-1095
13. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2021; 77(3):243–255
14. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). Circulation. 2021;143:516–525
15. Jensen J, Omar M, Kistorp C, Poulsen MK, Tuxen C, Gustafsson I, et al. Empagliflozin in heart failure patients with reduced ejection fraction: a randomized clinical trial (Empire HF). Trials. 2019;20:374
16. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;396 (10253): 759-769
17. Linde C, Abraham WT, Gold MR, Sutton MSJ, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(23): 1834-43.
18. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018; 379: 2307-2318
19. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, Negri F, Pinamonti B, Barbati G, et al. Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? J. Am. Heart Assoc. 2015; 4: e001504.

ECHOCARDIOGRAPHY ASPECT OF HEART FAILURE: ASSESSMENT OF LEFT CARDIAC REMODELING

Dr.dr.Amiliana M Soesanto, SpJP (K)
Dept.Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Pusat Jantung Nasional Harapan Kita
amiliana14@gmail.com, amiliana14@ui.ac.id

Abstrak

Patofisiologi gagal jantung secara umum adalah suatu proses yang disebabkan karena injuri miokardium oleh berbagai sebab, yang akan menyebabkan perubahan hemodinamik dan reaksi inflamasi serta aktivasi neurohumoral. Pada awalnya reaksi tersebut merupakan proses adaptasi jangka pendek. Akhirnya lama kelamaan akan timbul perubahan geometri ruang jantung yang mencakup peningkatan dimensi, volume, dan massa, kemudian diikuti dengan memburuknya fungsi sistolik dan diastolik jantung. Rangkaian perubahan ini dikenal sebagai suatu proses remodeling.

Dengan tatalaksana gagal jantung yang optimal, baik medikamentosa maupun intervensi, perubahan geometri dan fungsi jantung akan kembali seperti normal, walaupun tidak menjadi normal dalam arti sesungguhnya. Proses ini disebut *reverse remodeling*.

Ekokardiografi adalah alat diagnostik yang umum digunakan untuk mendeteksi adanya remodeling jantung pada praktek klinik. Beberapa metoda ekokardiografi dapat mengukur ketebalan, dimensi, volume, maupun massa ventrikel sebagai parameter yang mendefinisikan remodeling. Strain yang merupakan parameter ekokardiografi yang relative baru juga mempunyai peran dalam mendeteksi adanya remodeling.

Selain mendeteksi adanya adverse remodeling maupun reverse remodeling, ekokardiografi juga dapat memprediksi timbulnya remodeling di kemudian hari, dan selanjutnya memprediksi luaran klinis pada pasien-pasien gagal jantung.

Keywords: remodeling; ekokardiografi; reverse remodeling; strain

Pendahuluan

Patofisiologi gagal jantung secara umum adalah suatu proses yang disebabkan karena injuri miokardium oleh berbagai sebab, yang akan menyebabkan perubahan hemodinamik dan reaksi inflamasi serta aktivasi neurohumoral. Pada awalnya reaksi tersebut merupakan proses adaptasi jangka pendek. Akhirnya lama kelamaan akan timbul perubahan geometri ruang jantung yang mencakup peningkatan dimensi, volume, dan massa, kemudian diikuti dengan memburuknya fungsi sistolik dan diastolik jantung. Rangkaian perubahan ini dikenal sebagai suatu proses remodeling. [1]

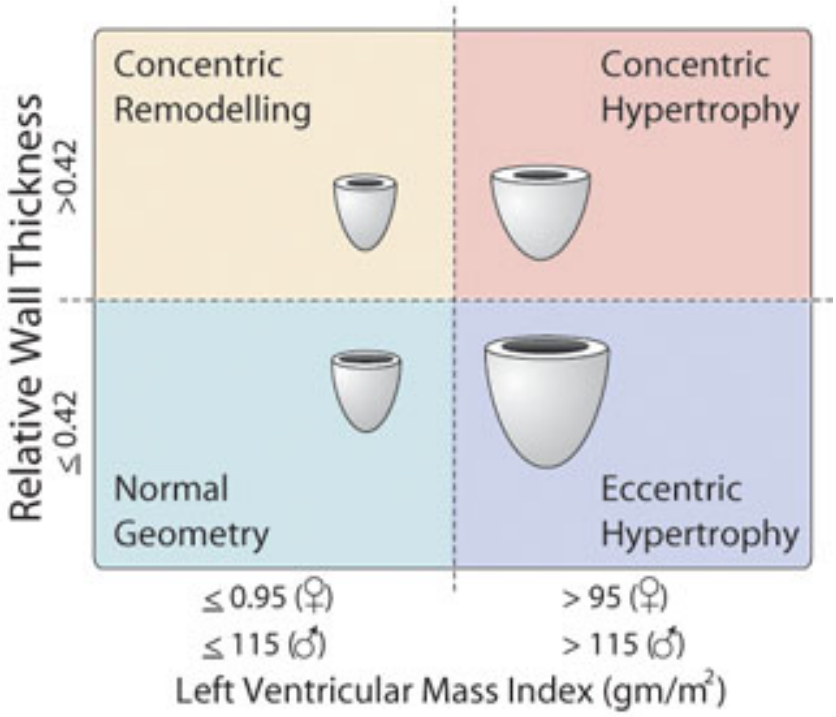
Remodeling adalah suatu proses yang dinamis. Pasien bisa secara progresif mengalami *adverse remodeling* yang ditandai dengan peningkatan dimensi, volume, massa disertai

penurunan fungsi ventrikel kiri akibat suatu kejadian kardiovaskular. Sebaliknya bila pada pasien tersebut diberikan terapi medical atau intervensi yang optimal, maka bisa terjadi perbaikan geometri dan fungsi jantung akan kembali seperti normal, disebut *reverse remodeling.* Selanjutnya *adverse remodeling* bisa Kembali terjadi bila terapi optimal tadi dihentikan.[1] Kondisi ini berhubungan dengan luaran klinis, sehingga deteksi terhadap kedua kondisi tersebut perlu dilakukan.

Tulisan ini akan membicarakan mengenai peran ekokardiografi dalam mengidentifikasi adanya *adverse remodeling* dan *reverse remodeling* ventrikel kiri pada pasien gagal jantung, serta peran ekokardiografi dalam memprediksi timbulnya *adverse* atau *reverse remodeling* di kemudian hari yang akhirnya berhubungan dengan luaran klinis pasien-pasien gagal jantung.

Ekokardiografi untuk mengevaluasi klasifikasi geometri ventrikel kiri, dan remodeling

Secara umum, telah dikenal suatu klasifikasi geometri ventrikel kiri. Klasifikasi ini terdiri dari 4 tipe yaitu: geometri normal, remodeling konsentrik, hipertrofi konsentrik, dan hipertrofi eksentrik. Masing-masing tipe geometri itu dibedakan menurut ketebalan relative dinding ventrikel kiri *(relative wall thickness)* dengan nilai batas 0,42 dan index massa ventricle kiri *(left ventricle mass index)* dengan nilai batas 95 gr/m^2 untuk perempuan dan 115 gr/m^2 untuk laki-laki (gambar 1). *The American Society of Echocardiography* dan *The European Association of Cardiovascular Imaging* membuat panduan bagaimana melakukan pemeriksaan ekokardiagrafi 2 dimensi dan 3 dimensi untuk menentukan klasifikasi geometri tersebut. [2]



Tipe geometri ventrikel tersebut berhubungan dengan luaran klinis. Suatu substudi dari *The Valiant Study* melaporkan bahwa konsentrik hipertrofi merupakan bentuk geometri yang memiliki insiden kumulatif yang paling tinggi untuk luaran klinis berupa kematian dan *cardiovascular composite end point* (kematian kardiovaskuler, infark berulang, gagal jantung, stroke, resusitasi kematian mendadak). Sementara itu remodeling konsentrik tenyata

memiliki insiden yang lebih tinggi daripada geometri normal. Hal ini menunjukkan bahwa ketebalan dinding ventrikel, walaupun tanpa peningkatan massa berhubungan dengan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskuler pasca infark. [3]

Penelitian lain yang mengevaluasi populasi dengan fraksi ejeksi normal melaporkan bahwa hipertrofi konsentrik, diikuti dengan remodeling konsentrik memiliki risiko terhadap kematian atas sebab apapun pada follow up 5 tahun. Lebih lanjut studi ini membuktikan bahwa ketebalan dinding relatif *(relative wall thikness)* merupakan independent predictor terhadap mortalitas. Pada pasien dengan remodeling konsentrik tadi, angka kesintasan akan membaik bila terjadi normalisasi geometri, dan akan memburuk bila berubah menjadi hipertrofi ventrikel. [4] Suatu penelitian mendapatkan hubungan antara *adverse remodeling* yang ditandai dengan penambahan relative dari index massa ventrikel kiri sebesar > 15%, dengan luaran klinis jangka panjang yang berupa kematian dan rawatan akibat kardiovaskuler.[5]

Ekokardiografi dan *Reverse remodeling*

Telah disebutkan sebelumnya bahwa remodeling adalah suatu proses yang dinamis. Pasca suatu kejadian kardiovaskular akut, ventrikel bisa secara progresif mengalami *adverse remodeling.* Kkemudian dengan tatalaksana optimal bisa terjadi perbaikan atau *reverse remodeling.* Selanjutnya *adverse remodeling* bisa kembali terjadi bila terapi optimal tadi dihentikan. *Reverse remodeling* adalah kembalinya geometri dan fungsi pentrikel mendekati normal. Perlu diperhatikan bahwa perubahan ini tidak akan mencapai kondisi normal yang sebenarnya karena kerusakan histopatologis yang telah terjadi bersifat permanen.[1]

Beberapa studi yang mempelajari *reverse remodeling* melaporkan bahwa *reverse remodeling* terjadi sekitar 30-60% pasien. Studi-studi itu mengunakan berbagai macam kriteria ekokardiografi dalam mendefinisi *reverse remodeling,* tetapi yang paling umum dipakai adalah %ase penurunan relative index volume sistolik ventrikel kiri. Kriteria lain menggunakan penurunan dimensi sistolik maupun diastolic ventrikel kiri, atau peningkatan fraksi ejeksi. [1]

Selain untuk mendefinisikan kondisi *reverse remodeling*¸ekokardiografi juga bisa untuk memprediksi timbulnya *reverse remodeling* di kemudian hari. Suatu studi memperkenalkan ekokardiografi skor untuk memprediksi *reverse remodeling.* Parameter yang masuk sebagai variable skor tersebut adalah dimensi akhir diastolic ventrikel kiri, strain longitudinal global ventrikel kiri, area atrium kiri, area ventrikel kanan, perubahan fraksi are ventrikel kanan, dan are atrium kanan. Semakin tinggi skor ekokardiografi ini, semakin baik event free survivalnya. [6]

Strain ventrikel kiri dan remodeling

Strain adalah parameter ekokardiografi yang menggambarkan perubahan bentuk atau deformitas dari suatu segment miokardium. Berdasarkan arah serabut miokard ventrikel, kontraksi ventrikel bisa berupa kontraksi longitudinal, radial, dan sirkumferensial. Strain longitudinal adalah perubahan Panjang serabut miokard saat sistolik dibandingkan diastolik. Karena pada fase sistolik terjadi pemendekan segmen miokard, maka nilai *longitudinal strain* adalah negative.

Global longitudinal strain memiliki nilai prognostic seperti yang dilaporkan dalam penelitian Ersboll et al. Pada pasien pasca infark dengan fraksi ejeksi >40%, GLS > -14% memiliki kemungkinan *event free survival* yang lebih rendah dibandingkan dengan GLS < -14% pada kohort prospektif. [7] Selain memprediksi luaran klinis, GLS juga bisa memprediksi timbulnya *advrse remodeling* maupun *reverse remodeling.* Suatu meta-analysis melaporkan bahwa GLS merupakan petanda awal remodeling LV dan mampu memprediksi timbulnya *adverse remodeling.* Sedangkan masih diperlukan studi lebih lanjut untuk membuktikan kemampuan GLS sebagai predictor terhadap *reverse remodeling.*[8]

Penutup

Dalam tulisan ini telah dibicarakan bahwa remodeling adalah suatu proses yang dinamis antara kejadian *adverse* dan *reverse remodeling.* Ekokardiografi memiliki kemampuan untuk mendeteksi timbulnya remodeling, baik *adverse remodeling* maupun *reverse remodeling.* Parameter ekokardiografi dalam mendeteksi remodeling mencakup, dimensi, volume, ketebalan dari struktur miokard, serta fungsi ventrikel baik yang konvensional berupa fraksi ejeksi, maupun parameter untuk mendeteksi fungsi intrinsik LV yaitu strain. Oleh karena itu panduan gagal jantung merekomendasikan pemeriksaan ekokardiografi transtorasik untuk pasien dengan kecurigaan gagal jantung atau baru terdiagnosis gagal jantung, sebagai data dasar kondisi struktur dan fungsi jantung. Ekokardiografi ulangan perlu dilakukan bila terdapat perubahan klinis bermakna atau diperlukan untuk pertimbangan strategi tatalaksana misalnya dari medikamentosa yang akan direncanakan intervensi selanjutnya.[9]

Referensi

1. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, et al. Imaging, biomarker, and Clinical Predictor of Cardiac Remodeling in Heart Failure with Reduce Ejection Fractionl. J Am Coll Cardiol HF. 2019; 7: 782–94
2. Lang RM. Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendation for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from The American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28: 1-39
3. Verma A. Meris A, Skali H, et al. Prognostic Implication of Left Ventricular Mass and Geometry Following Myocardial Infarction. The VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) echo sub study. J Am Coll Cardiol Img 2008; 1: 582–91
4. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, et al. Left Ventricular Geometry and Survival in Patients with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. Am J Cardiol 2006; 97: 959–963
5. Xu L, Pagano J, Chow K, et al. Cardiac remodeling predicts outcome in patients with chronic heart failure. ESC Heart Failure 2021; 8: 5352–5362
6. Jae-Hyeong Park, Negishi K, Grimm RA, et al. Echocardiography predictors of reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy and subsequent events. Circ Cardiovasc Imaging. 2013; 6: 864-872
7. Ersboll M, Valuer N, Mogensen UM,et al. Prediction of all cause mortality and heart failure admission from global longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 2365–73
8. PLoS ONE 11(12): e0168349. doi:10.1371/journal.pone.0168349 (2016)
9. Heidenreich, PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2022

KOMORBID PADA GAGAL JANTUNG:
MENGATASI MASALAH DAN MEMPERBAIKI LUARAN KLINIS

Dr.Andika Rizki Lubis, Sp.JP
RSUD Tarakan Jakarta
Alubis63@gmail.com

Abstrak

Komorbid atau penyerta pada gagal jantung memiliki pengaruh tidak hanya dengan kondisi gagal jantung itu sendiri akantetapi juga berdampak pada luaran klinis yaitu peningkatan angka rehospitalisasi dan mortalitas . Komorbid pada gagal jantung dapat berasal dari kardiovaskular dan bukan kardiovaskular. Komorbid yang berasal dari kardiovaskular paling sering adalah gangguan irama jantung dan konduksi, penyakit jantung koroner, sedangkan yang berasal dari bukan kardiovaskular yang paling sering adalah diabetes melitius, penyakit thyroid dan penyakit paru. Gangguan irama yang paling sering adalah Atrial fibrilasi (AF) , target utama pada AF adalah kontrol rate, irama dan prevensi emboli serta tatalaksana gagal jantung yang optimal. Pada gagal jantung dengan penyerta penyakit jantung koroner dan Atrial fibrilasi, terapi pilihan utama adalah penyekat beda sedangkan pada kondisi yang tidak stabil dapat dipertimbangkan kardioversi elektrik. Diabetes melitus merupakan faktor risiko terjadinya gagal jantung dan dapat memperberat gejala gagal jantung olehkarena itu penapisan terhadap diabetes mutlak diperlukan pada pasien gagal jantung. Kadar thyroid dapat mempengaruhi system kardiovaskular olehkarena pada pasien gagal jantung wajib dilakukan penapisan terhadap kemungkinan adanya problem thyroid. Pada pasien dengan penyerta penyakit paru, penyekat beta kardioselektif tetap dapat diberikan dengan pemantauan ketat dimulai dengan dosis yang kecil.

Keyword : *komorbid, gagal jantung, atrial fibrilasi, penyekat beta, diabetes melitus*

PENDAHULUAN

Komorbid atau penyerta memiliki peranan yang besar dalam Gagal Jantung dimana penyerta dapat memperburuk gejala Gagal jantung yang akan mempengaruhi kualitas hidup pasien menyebabkan angka hospitalisasi dan mortalitas yaitu readmisi pada satu dan tiga bulan. Gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang normal (*Heart Failure with preserved Eejection fraction* (HFpEF) memilki prevalensi yang lebih tinggi untuk memiliki komorbid dibandingkan dengan Gagal jantung penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (*Heart Failure reduced ejection fraction* (HFrEF) dan banyak instrumen yang dapat dipakai pada progresivitas sindrome ini. [1,2]

Komorbid dapat mempengaruhi pengobatan atau terapi gagal jantung. Obat2an yang digunakan untuk tatalaksana komorbid juga dapat memperburuk terjadinya gagal jantung misalnya pemakaian NSAID pada kasus arthritis dan beberapa terapi kanker, manajemen

komorbid merupakan komponen kunci tatalaksana holistik gagal jantung. Bukti Interaksi beberapa obat untuk tatalaksana gagal jantung dan komorbid dapat menghasilkan efikasi yang lebih rendah , tingkat keamanan yang lebih jelek dan munculnya efek samping (misalnya Beta blocker pada HFrEF dan pemakaian beta agonist pada COPD dan asthma). [1]

Komorbid pada gagal Jantung dapat dibagi menjadi dua yaitu yang berasal dari kardiovaskular, dan diluar kardiovaskular. Yang berasal dari kardiovaskular meliputi gangguan aritmia dan konduksi, syndrome coroner kronik, penyakit katup jantung, hipertensi, stroke, sedangkan yang berasal dari non kardiovaskular seperti diabetes melitus, penyakit thyroid,, kaheksia, sarcopenia, anemia defisiensi zat Besi, gangguan fungsi ginjal , gangguan elektrolit (Hipokalemia, hiperkalemia, hyponatremia, hypocloraemia), penyakit oaru, gangguan tidur, hiperlipidemia, gout arthritis, depresi , disfungsi ereksi, kanker dan infeksi. [2]

Komorbid kardiovaskular

1. Gangguan irama dan konduksi

Kedua Atrial fibrilasi (AF) dan Gagal jantung sering bersamaan dan saling memfasilitasi serta mempernuruk prognosis satu sama lain ,melalui mekanisme remodelling kardiak, aktivasi neurohormononal dan gangguan ventrikel kiri. .Tatalaksana AF dengan Gagal jantung sering menjadi tantangan. Target optimal heart rate adalah dibwah 100-110 x/menit, strategi control rate secara farmakologi berbeda pada pasien gagal jantung penurunan fraksi ejeksi dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang normal.[2,3]

Manajemen pasien gagal jantung yang disertai dengan atrial fibrilasi melipiuti

1. Identifikasi dan tatalaksana penyebab serta hal yang mencetuskan AF
2. Manajemen Gagal jantung
3. Pencegahan emboli
4. Kontrol rate
5. Kontrol irama

Penyebab potensial atau faktor presipitrasi seperti hyperthyroid, gangguan elektrolit, hipertensi tidak terkontrol, penyakit katup mitral dan infeksi sebaiknya di koreksi . Perburukan kongesti akibat AF sebaiknya ditatalaksana dengan terapi diuretik , berkurangnya kongesti dapat mengurangi sympathetic drive dan rate ventrikel dan meningkatkan konversi irama sinus. Semua anti koagulans oral direkomendasikan pada semua pasien dengan HF dan AF paroksismal, persistent dan permanen jika tidak terdapat kontraindikasi. Penutupan *Left Atrial (LA) appendage* direkomendasikan pada pasien gagal jantung denganAF yang kontraindikasi dengan oral antikoagulan. [2,3]

Pemilihan agent untuk rate control disesuaikan dengan menilai komorbid terlebih dahulu, berikut merupakan algoritme pemakaian agent rate control pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun (HFrEF) dan fraksi ejeksi yang normal (HFpEF) pilihan utama adalah penyekat beta

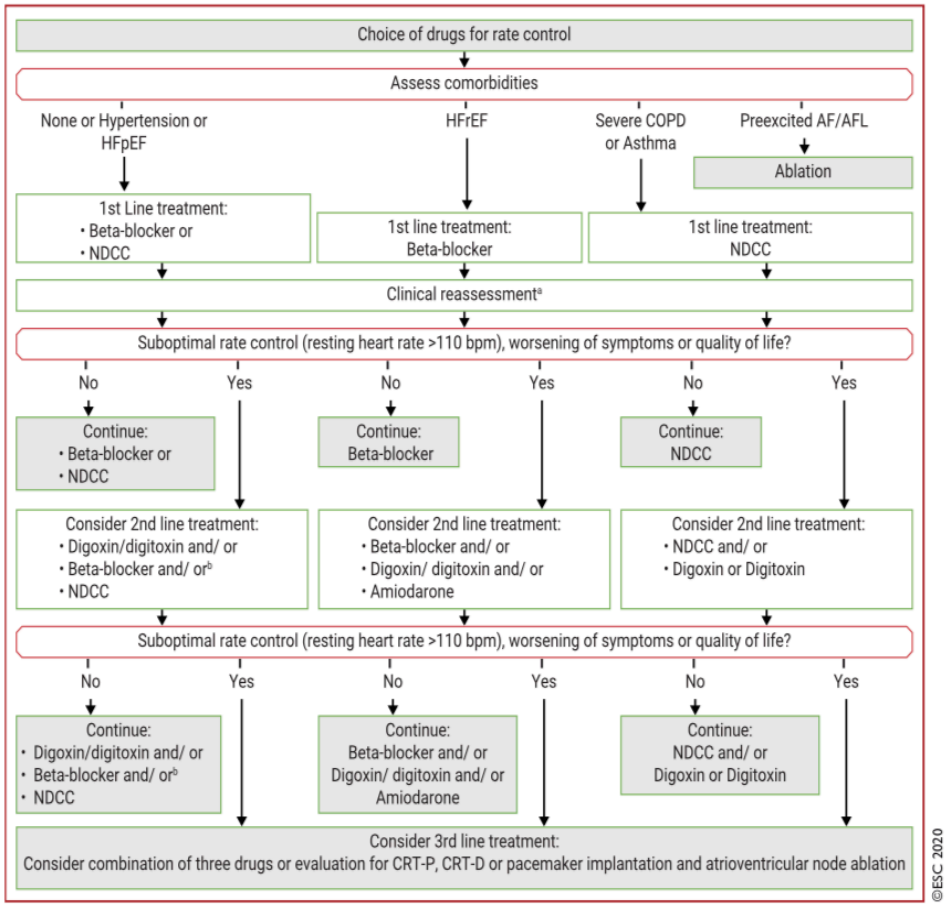
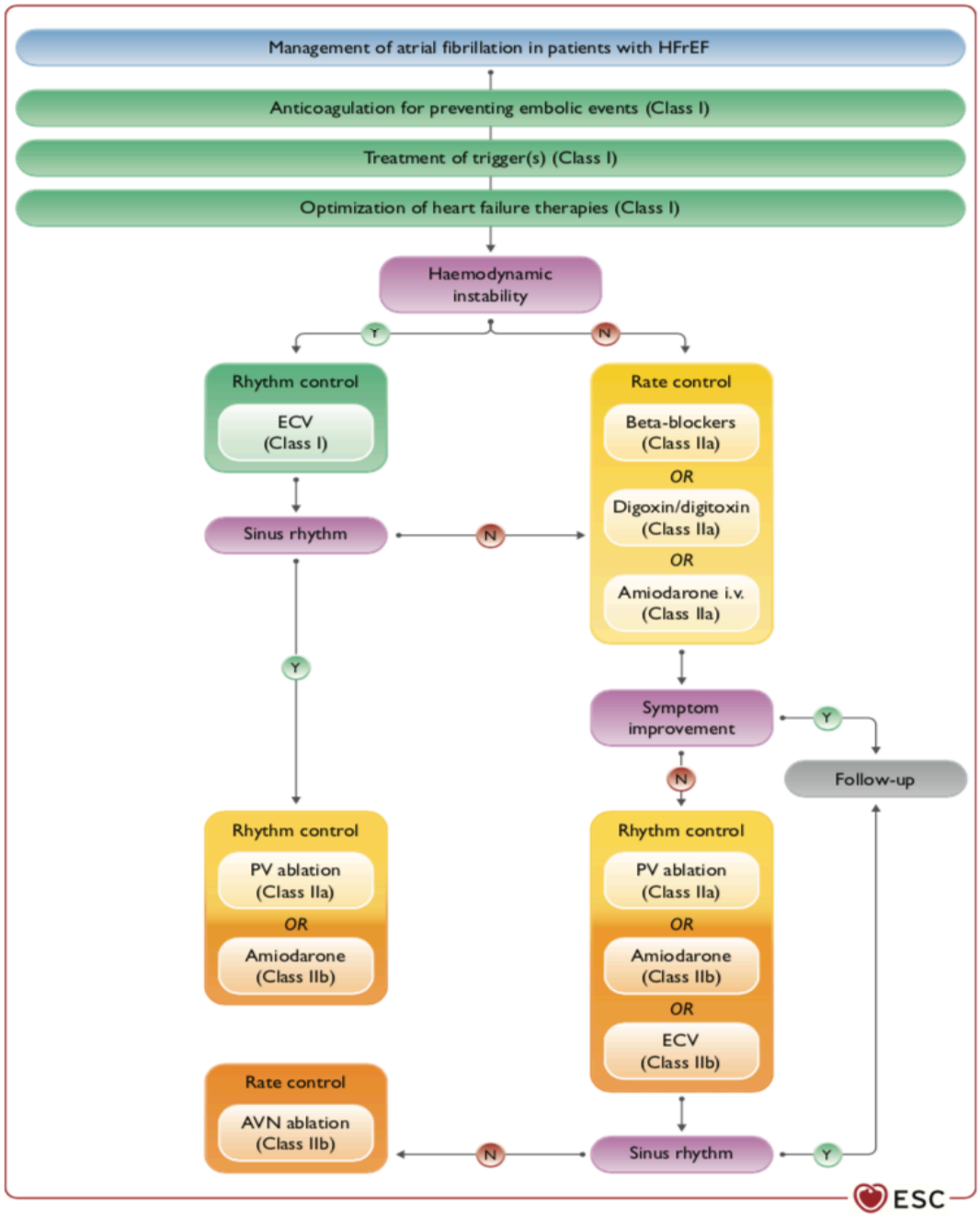


Figure 14 Choice of rate control drugs.[490] AF = atrial fibrillation; AFL = atrial flutter; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; NDCC = Non-dihydropyridine calcium channel blocker. [a]Clinical reassessment should be focused on evaluation of resting heart rate, AF/AFL-related symptoms and quality of life. In case suboptimal rate control (resting heart rate >110 bpm), worsening of symptoms or quality of life consider 2nd line and, if necessary, 3rd line treatment options. [b]Careful institution of beta-blocker and NDCC, 24-hour Holter to check for bradycardia.

Gambar 1 : Algoritma *control rate* pada Atrial Fibrilasi dengan Gagal jantung. [3]

Heart Rate yang tinggi terkait dengan luaran klinis yang buruk pada studi observasional , agen penyekat beta (*beta blocker)* dapat digunakan untuk tatalaksana *Heart Rate* pada pasien HFrEF dan HFmEF , digoxin dan digitoksin dapat dipertimbangkan jika rate ventrikel masih tinggi meskipun sudah diberikan agen penyekat beta atau kontraindikasi dengan penyekat beta. Untuk pasien dengan NYHA class IV atau hemodinamik tidak stabil, terapi amiodaron IV dapat dipertimbangkan untuk menurunkan rate ventrikel.



Gambar 2 : Manajemen Gagal jantung dengan Atrial Fibrilasi (AF) [2]

Kardioversi elektrik urgent dapat direkomendasikan sebagai setting pasien dengan perburukan gagal jantung dengan rate ventrikel yang cepat pada konidisi hemodinamik tidak stabil . Pada pasien yang tidak mendapat terapi kronik anti koaglan dengan AF onset diatas 48 jam, minimal 3 minggu terapi antikoagulan atau pemeriksaan TEE diperlukan sebelum kardioversi elektrik.

Berikut ini tabel rekomendasi terapi gagal jantung dengan komorbid atrial fibrilasi (AF)

Recommendations for the treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Anticoagulation		
Long-term treatment with an oral anticoagulant is recommended in all patients with AF, HF, and CHA_2DS_2-VASc score ≥2 in men or ≥3 in women.[7]	I	A
DOACs are recommended in preference to VKAs in patients with HF, except in those with moderate or severe mitral stenosis or mechanical prosthetic heart valves.[528,558]	I	A
Long-term treatment with an oral anticoagulant should be considered for stroke prevention in AF patients with a CHA_2DS_2-VASc score of 1 in men or 2 in women.[7,559]	IIa	B
Rate control		
Beta-blockers should be considered for short- and long-term rate control in patients with HF and AF.[535]	IIa	B
Digoxin should be considered when the ventricular rate remains high, despite beta-blockers, or when beta-blockers are contraindicated or not tolerated.[536]	IIa	C
Cardioversion		
Urgent ECV is recommended in the setting of acute worsening of HF in patients presenting with rapid ventricular rates and haemodynamic instability.	I	C
Cardioversion may be considered in patients in whom there is an association between AF and worsening of HF symptoms despite optimal medical treatment.[7,541]	IIb	B
AF catheter ablation		
In cases of a clear association between paroxysmal or persistent AF and worsening of HF symptoms, which persist despite MT, catheter ablation should be considered for the prevention or treatment of AF.[552–554,557]	IIa	B

©ESC 2021

AF = atrial fibrillation; CHA_2DS_2-VASc = congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65–74, Sex category (female) (score); DOAC = direct-acting oral anticoagulant; ECV = electrical cardioversion; HF = heart failure; MT = medical therapy; VKA = vitamin K antagonist.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.

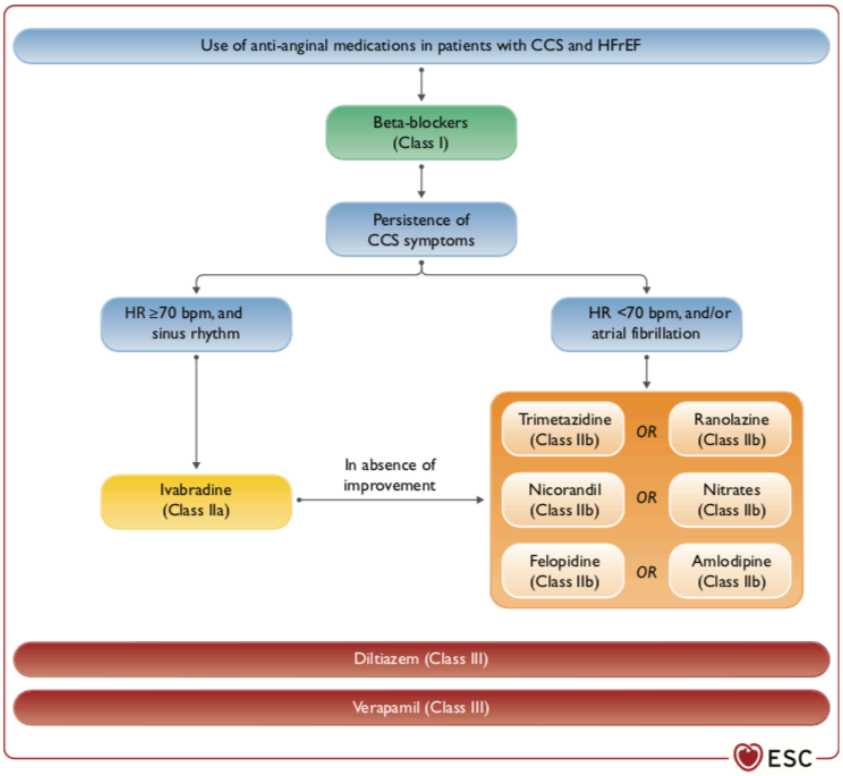
Gambar 3 : Rekomendasi Tatalaksana Gagal Jantung dengan Atrial Fibrilasi .[2]

Manajemen awal aritmia ventrikel pada HF meliputi koreksi presipitans yang potensial (meliputi gangguan elektrolit, terutama hipo/hiperkalemia dan obat2an pro aritmia serta optimal terapi HF. Amiodaron efektif untuk mnengatasi aritmia di ventrikel akantetapi tidak mengurangi insidensi kematian jantung mendadak atau penyebab semua kematian

2. Gagal Jantung dengan komorbid Penyakit Jantung Iskemik

Coronary artery disease (CAD) atau penyakit jantung iskemik paling sering menyebabkan Gagal Jantung. Penyekat beta (*beta blocker)* merupakan terapi utama Gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (HFrEF) dengan CAD oleh karena prognostic yang bermamfaat. Ivabradine dapat dipertimbangkan sebagai alternatif terhadap beta blocker atau sebagai terapi tambahan terapi angina jika HR(heat rate) masih diatas 70 kali permenit. [2]

Pada studi STICH Extension Study (STITCHES), CABG direkomendasikan pada pasien HFrEF, significant CAD (left anterior descending artery or multi- vessel disease) dan LVEF ≤35% dapat menurunkan angka kematian and hospitalisasi akibat kardiovaskular. Pemilihan antara CABG atau PCI sebaiknya di tetapkan oleh heartTeam setelah evaluasi status klinis pasien dan anatomi koroner, serta harapan revaskularisasi komplet bersamaan dengan penyakit katup dan komorbid. [2]



Gambar 4 : Tatatalaksana Gagal jantung dengan Sindrome koroner kronik. [2]

Komorbid Non Kardiovaskular

1. Diabetes Melitus (DM)

Diabetes Melitus Type II merupakan faktor risiko untuk terjadinya Gagal jantung dan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas. Pasien gagal jantung dengan diabetes memilki luaran klinis yang lebih jelek dibandingkan tanpa diabetes. Pada pasien dengan problem kardiovaskular sebaiknya kita menyingkirkan apakah terdapat komorbid dibetes melitus , begitu juga sebalinya pada pasien diebets melitus harus dinilai apakah terdapat problem kardiovaskular sebagai komplikasi mikro dan makro dari diabetes melitus.[2,4]

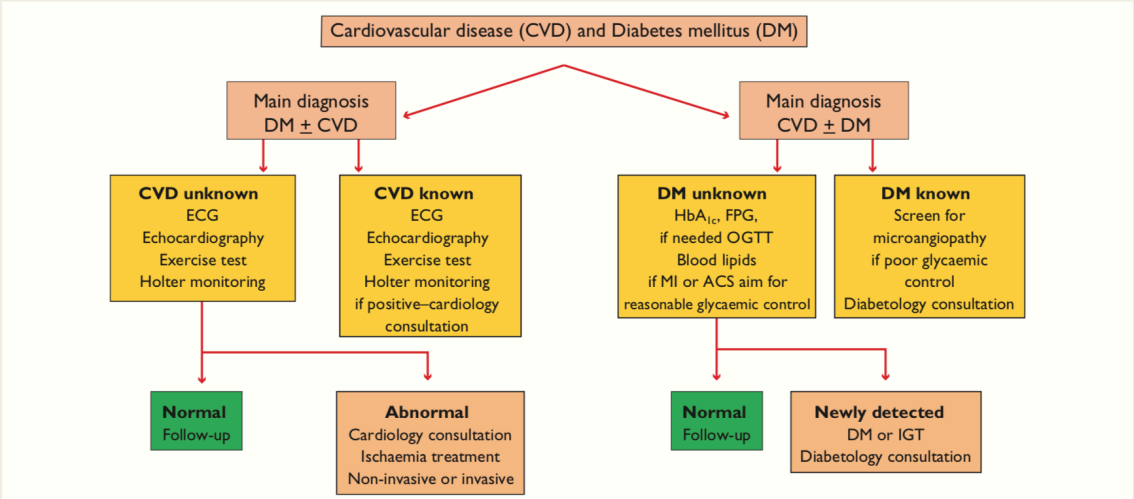


Figure 1 Investigational algorithm outlining the principles for the diagnosis and management of cardiovascular disease (CVD) in diabetes mellitus (DM) patients with a primary diagnosis of DM or a primary diagnosis of CVD. The recommended investigations should be considered according to individual needs and clinical judgement and are not meant as a general recommendation to be undertaken by all patients.
ACS = acute coronary syndrome; ECG = electrocardiogram; FPG = fasting plasma glucose; HbA_{1c} = glycated haemoglobin A_{1c}; IGT = impaired glucose tolerance; MI = myocardial infarction; OGTT = oral glucose tolerance test.

Gambar 5 : Hubungan antara penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus

Tatalaksana Gagal jantung sama antara psien DM dan tanpa DM, Berdasarkan hasil penelitian, SGLT-2 inhibitor canaglifozin, depaglifozin dan ertuglifozin dan serta glifozin direkomendasikan untuk mencegah gagal jantung dan kematian kardiovaskular serta perburukan fungsi ginjal pada pasien DM type 2 dan Penyakit jantung dengan atau faktor risiko kardiovaskular. Depaglifozin dan empaglifozin diindikasikan pada tatalaksana pasien DM type 2 dengan HFrEF dan sotaglifozin menunjukkan penurunan kematian kardiovaskular dan rehospitalisasi gagal jantung pada pasien2 yang baru dirawat

Recommendations for the treatment of diabetes in heart failure

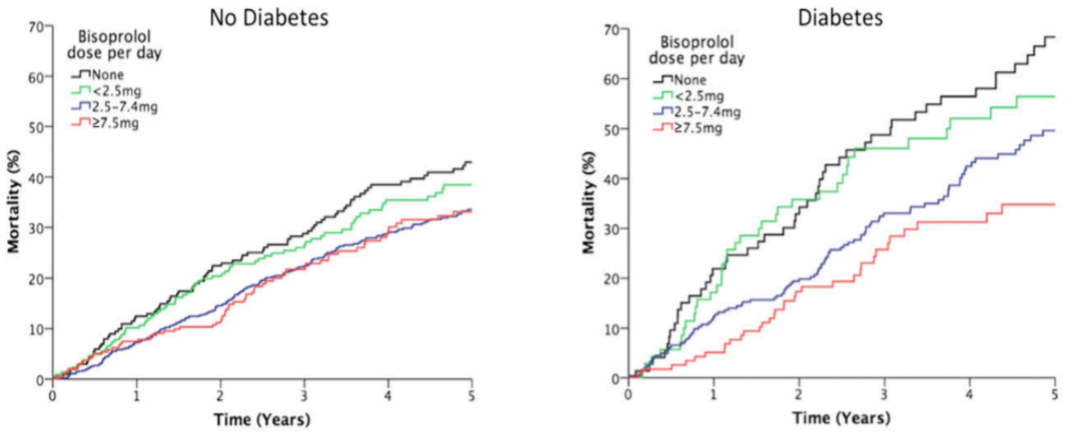
Recommendation	Class[a]	Level[b]
SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) are recommended in patients with T2DM at risk of CV events to reduce hospitalizations for HF, major CV events, end-stage renal dysfunction, and CV death.[293–297]	I	A
SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin, and sotagliflozin) are recommended in patients with T2DM and HFrEF to reduce hospitalizations for HF and CV death.[108,109,136]	I	A

©ESC 2021

CV = cardiovascular; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2; T2DM = type 2 diabetes mellitus.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.

Gambar 6 : Rekomendasi terapi Diabates Melitus type II dengan Gagal jantung. [2]

Peningkatan dosis penyekat beta pada pasien dengan diabetes melitus terkait dengan penurunan angka kematian pada pasien dengan atau tanpa gagal jantung, akan tetapi lebih bermakna pada pasien dengan diabetes melitus. Pasien diabetes memliki prognostik yang lebih tinggi dengan penyekat beta olehkarena penurunan efek aktivasi simpatis yang berlebih diakibatkan oleh diabetes melitus , semakin tinggi dosis penyekat beta menunjukkan nilai prognostik yang lebih baik pada pasien gagal jantung dengan diabetes melitus



Gambar 7 : Komparasi hubungan antara peningkatan dosis penyekat beta dengan luaran klinis gagal jantung dengan diabetes melitus dan tanpa diabetes melitus.[5]

Target Glikemik pasien Gagal jantung dengan diabetes melitus

Terapi intensif untuk menurunkan HBA1c dapat mengurangi komplikasi mikrovaskular (retinopathy, nephropathy dan neuropathy perifer). Pada guidelines ESC 2019 tentang

prediabetes dan diabetes, target penurunan Hba1C adalah dibawah 7. [6] Target HbA1c pada pasien gagal jantung dengan diabetes melitus disesuaikan dengan karakteristik individu serta adanya komorbid. Pada individu dengan usia lanjut, terutama dengan problem kardiovaskular makro dan mikro, target HbA1C lebih tinggi yaitu 8-8,5 %. Pada komorbid yang sudah end-stage terapi bertujuan untuk meminimalisir risiko hypoglikemik dan hypreglikemia, dengan target 8-9 %.[7]

Recommendations for glycaemic control in individuals with DM

ESC European Society of Cardiology

Recommendations	Class	Level
It is recommended to apply tight glucose control, targeting a near-normal HbA1c (<7.0% or <53 mmol/mol), to decrease microvascular complications in DM.	I	A
It is recommended that HbA1c targets are individualized according to duration of DM, comorbidities, and age.	I	C
Avoidance of hypoglycaemia is recommended.	I	C
The use of structured self-monitoring of blood glucose and/or continuous glucose monitoring should be considered to facilitate optimal glycaemic control.	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

www.escardio.org/guidelines

ESC Guidelines on Diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases in collaboration with EASD (European Heart Journal 2019 - doi/10.1093/eurheartj/ehz486)

Gambar 8 : Rekomendasi control glikemik pada diabetes mellitus [6]

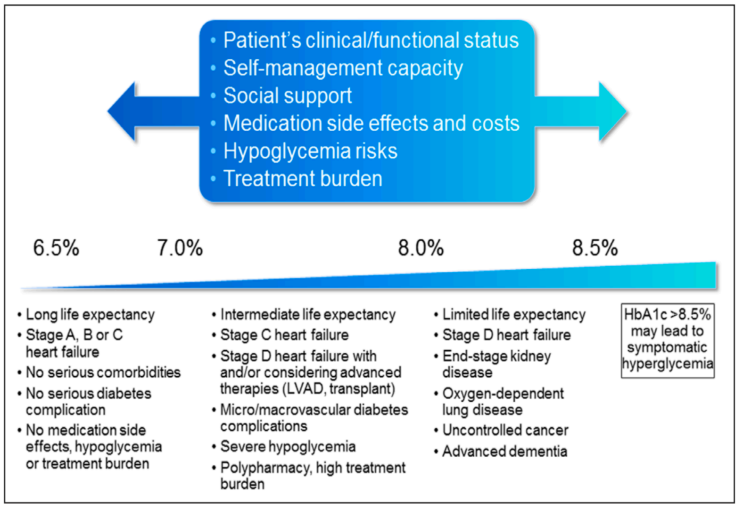
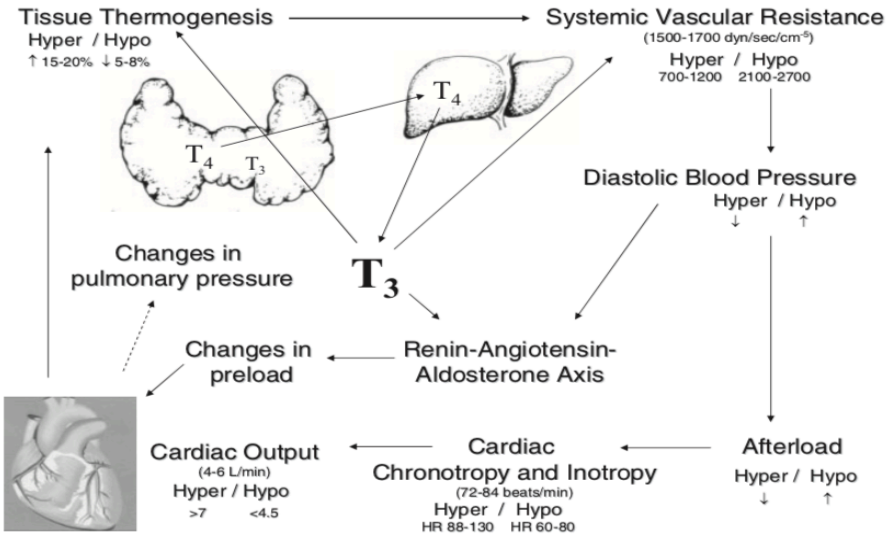


Figure 2. Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) goals in patients with diabetes mellitus and heart failure.
The HbA_{1c} goal should be individualized in patients with heart failure and diabetes mellitus based on the patient's clinical/functional status (life expectancy, comorbidities, presence of complications of diabetes mellitus), history of hypoglycemia, self-management capacity and support system, and overall treatment burden. LVAD indicates left ventricular assist device.

Gambar 9 : Target HbA1C pada pasien gagal jantung dengan diabetes melitus. [7]

2. Penyakit Thyroid

Assesement fungsi thyroid direkomendasikan pada semua pasien gagal jantung. Abnormalitas fungsi thyroid bisa menjadi penyebab atau akibat dari gagal jantung. Tingginya kadar T3 didalam darah akan menyebabkan perubahan system kardiovaskular, sebaliknya pada kondisi gagal jantung dapat menyebabkan fungsi T3 di jantung akan menurun . Hytpothyroid subclinis dan isolated low triodothyronine level terkait dengan luaran klinis yang buruk pada pasien gagal jantung. [2]



Kadar TSH yang tinggi, FT4 yang tinggi dan TT3 yang rendah terkait dengan gejala gagal jantung yang lebih berat serta meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas gagal jantung. Pemeriksaan TSH dipilih karena sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Terapi pengganti

thyroid dimulai ketika level TSH > 10 mIU/L terutama pada pasien dibawah 7 tahun, koreksi dapat dipertimbangkan pada level TSH yang rendah (7-10 mIU/L). [2]

3. Penyakit Paru

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) mempengaruhi 20 % pasien gagal jantung dan memilki pengaruh yang. Besar terhadap gejala dan luaran klinis. Talaksana gagal jantung ditoleransi baik pada pasien PPOK, penyekat beta dapat memperburuk fungsi paru tapi tidak dikontraindikasikan baik pada PPOK maupun asthma bronkial**.** Pada praktek klinis , dapat dimulai penyekat beta yang bersifat kardioselektif dengan dosis renda dan monitor ketat tanda tanda obstruksi aliran udara (seperti sauara wheezinv, sesak napas). [2]

Kepustakaan

1. 2016 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of Acute and chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of European Society of Cardiology (ESC).
2. 2021 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of Acute and chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of European Society of Cardiology (ESC).
3. 2020 ESC Guidelines for diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
4. 2013 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease developed in collaboration with EASD.
5. Claus et all. mortality reduction asscociated with B-adrenoreceptor inhibition in chronic Heart Failure is greater un patients with diabetes. Diabetes Care 2018;41;136-142
6. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease developed in collaboration with EASD
7. AHA Scientific statement. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. A Scientific statement from American Heart Association and Heart Failure society of America. Circulation 2019.

PENGGUNAAN PENYEKAT BETA PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DENGAN PENYAKIT PENYERTA

dr. Lita Dwi Suryani, SpJP
RSUP Fatmawati Jakarta
lita_dwisuryani@yahoo.com

Abstrak

Pasien gagal jantung sering kali memiliki penyakit penyerta, baik penyakit penyerta kardiovaskular maupun non-kardiovaskular, yang dapat mempercepat progresifitas penyakit dan memperburuk respon terhadap pengobatan. Penyakit penyerta non-kardiovakular menjadi penyebab utama rehospitalisasi pada pasien gagal jantung. Pasien dengan penyakit penyerta non kardiovaskular memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi, dan lama perawatan yang lebih panjang dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki penyakit penyerta atau yang hanya memiliki penyakit penyerta kardiovaskular[1].

Obat penyekat beta merupakan salah satu terapi farmakologi utama pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang rendah (heart failure with reduced ejection fraction/HFrEF). Manfaat prognostik obat penyekat beta tetap sama pada pasien gagal jantung yang memiliki penyakit penyerta, dan pemberiannya sampai dosis maksimal yang dapat ditoleransi merupakan target penting yang harus dicapai untuk mendapatkan manfaat tersebut. Namun demikian, pada praktek klinis penggunaan obat penyekat beta masih belum optimal, terutama pada pasien gagal jantung yang memiliki penyakit penyerta kardiovaskular maupun non-kardiovaskular[2].

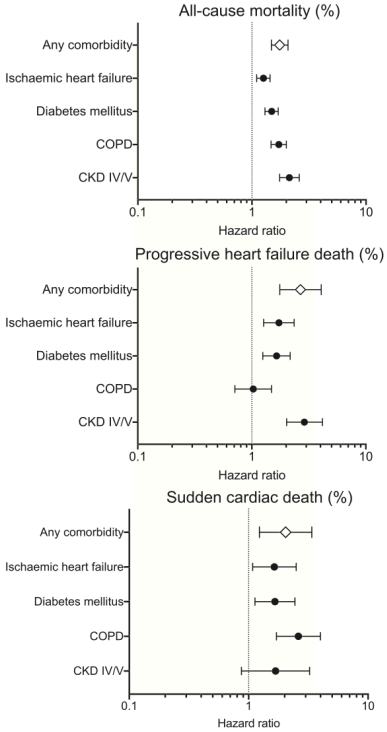
Keywords : gagal jantung, penyekat beta, penyakit penyerta

Pendahuluan

Pasien gagal jantung seringkali memiliki penyakit penyerta non-kardiovaskular yang dapat meningkatkan risiko morbiditas, mortalitas dan menurunkan kualitas hidup. Dari beberapa studi terdapat beberapa penyakit penyerta non-kardiovaskular yang sering ditemukan pada pasien gagal jantung, seperti defisiensi zat besi (53-65%), anemia (37%), diabetes mellitus (23-47%), gagal ginjal (55%), penyakit respirasi (63%), dan depresi (61%)[1].

Pada suatu studi kohort prospektif yang cukup baru, diketahui bahwa terdapat prevalensi yang cukup tinggi dari 4 penyakit penyerta pada pasien HFrEF yaitu gagal jantung karena penyebab iskemik, diabetes mellitus, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan penyakit ginjal kronik[6]. Pasien dengan penyakit penyerta non kardiovaskular memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi, dan lama perawatan yang lebih panjang dibandingkan dengan pasien yang

tidak memiliki penyakit penyerta atau yang hanya memiliki penyakit penyerta kardiovaskular[1] (Gambar 1).



Gambar 1. *Forrest plot* yang menunjukkan hazard ratio dari kematian karena berbagai sebab, kematian akibat perburukan gagal jantung, dan kematian mendadak pada pasien dengan komorbiditas mayor. Komorbiditas pada gagal jantung, terutama PPOK dan diabetes mellitus, meningkatkan risiko kematian mendadak[6].

Obat penyekat beta merupakan salah satu terapi farmakologi utama pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang rendah (*heart failure with reduced ejection fraction/HFrEF*). Terdapat 4 jenis obat penyekat beta yang digunakan sebagai terapi gagal jantung, yaitu carvedilol, bisoprolol, metoprolol dan nebivolol, dengan efek yang bervariasi terhadap sistem vaskular perifer dan selektifitas pada reseptor adrenergic (carvedilol bersifat non-selektif dan ketiga yg lainnya bersifat β1-selektif)[2]. (Tabel 1)

Tabel 1. Jenis dan dosis obat penyekat beta yang direkomendasikan sebagai terapi HFrEF[2]

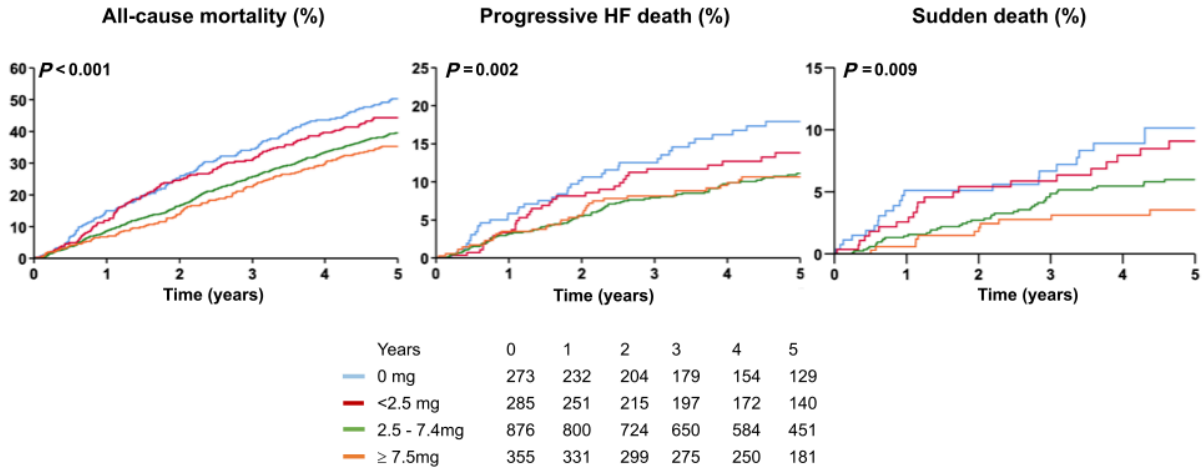
	AR activity	Initial dose (mg/day)	Target dose (mg/day)
Bisoprolol	β1-selective	1.25 mg	10 mg
Carvedilol	β1-β2-α	6.25 mg	50–100 mg
Metoprolol	β1-selective	12.5–25 mg	200 mg
Nebivolol	β1-selective	1.25 mg	10 mg

AR, adrenergic receptor.

Beberapa uji klinis acak menunjukkan dampak prognostik jangka panjang yang menguntungkan dari pemberian terapi penyekat beta pada *HFrEF*, dalam hal kematian secara keseluruhan, kematian akibat penyakit kardiovaskular, dan rehospitalisasi[2]. Tatalaksana gagal

jantung internasional dan nasional terbaru merekomendasikan penyekat beta sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan *HFrEF*[3,4].

Dampak positif terhadap prognosis yang dimiliki penyekat beta pada pengobatan HFrEF, tidak berbeda dalam hal selektivitas obat, namun memberikan hasil yang berbeda dalam hal dosis maksimum yang dapat ditoleransi[5]. Terdapat laporan dari suatu studi kohort prospektif yang menunjukkan bahwa pada pasien HFrEF dengan beberapa penyakit penyerta, dosis yang lebih tinggi dari penyekat beta berhubungan dengan angka kematian karena berbagai sebab, perburukan gagal jantung dan kematian mendadak yang lebih rendah[6]. (Gambar 2)



Gambar 2. Kurva Kaplan-Meier yang menunjukkan angka kematian karena berbagai sebab, kematian akibat perburukan gagal jantung, dan kematian mendadak pada pasien dengan komorbiditas mayor lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan penyekat beta dengan dosis yang lebih tinggi[6].

Masih terdapat beberapa kekhawatiran dalam penggunaan terapi penyekat beta pada pasien gagal jantung yang memiliki penyakit penyerta, diantaranya PPOK, diabetes mellitus, penyakit ginjal kronik dan penyakit arteri perifer. Beberapa hal yang menjadi penyebab adalah: (1) Penyakit penyerta dapat mempengaruhi pengobatan gagal jantung (hambatan dalam pemberian penyekat beta pada pasien asma), (2) Terapi penyekat beta dapat memperburuk kondisi penyakit penyerta (perburukan gejala pada penyakit arteri perifer dan gula darah yang tidak terkontrol pada diabetes mellitus) (3) Interaksi antara penyekat beta dan obat yang diberikan untuk penyakit penyerta (interaksi penyekat beta dengan obat beta agonis untuk PPOK)[3].

Namun demikian, mengingat dampak positif terhadap prognosis yang dimiliki, pemberian penyekat beta harus selalu dipertimbangkan pada pasien gagal jantung dengan mempertimbangkan penyakit penyerta (Tabel 2). Hal tersebut dilakukan dengan memperhatikan adanya kontra indikasi dan peringatan-peringatan khusus (Tabel 3). Pemberian penyekat beta dimulai dengan dosis inisiasi yang direkomendasikan dan dilakukan

peningkatan dosis secara bertahap setiap 2 minggu, hingga mencapai dosis maksimal yang dapat ditoleransi yang terbukti memberikan menfaat pada luaran klinis (Table 1)[2].

Tabel 2. Penyekat beta yang direkomendasikan pada pasien gagal jantung dengan penyakit penyerta

Comorbid condition	β-blocker
COPD	bisoprolol, metoprolol, nebivolol
Diabetes	carvedilol, nebivolol
Atrial fibrillation	metoprolol, bisoprolol, nebivolol, carvedilol (in order of preference)
Erectile dysfunction	bisoprolol, nebivolol
Peripheral arterial disease	nebivolol

Tabel 3. Kontra indikasi dan peringatan pemberian penyekat beta pada pasien gagal jantung[2]

Contraindications
• (True severe) Asthma (COPD is not a contraindication – non-severe asthma is a relative contraindication and, in this case, bisoprolol, metoprolol or nebivolol need to be preferred)
• II-degree or III-degree AV block (in the absence of a permanent pacemaker)
Cautions
• Severe/advanced HF
• Current or recent (<4 weeks) worsening HF, heart block, or heart rate <60 bpm
• Persisting signs of congestion, hypotension (systolic <90 mmHg), raised jugular venous pressure, ascites, peripheral edema (try to relieve congestion and achieve 'euvolemia' before starting β-blocker)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; AV, atrio-ventricular; HF, heart failure.

Penyekat beta pada pasien gagal jantung dengan penyakit penyerta PPOK

Pasien gagal jantung dapat menunjukkan penyakit penyerta pada sistem respirasi yang terlepas dari penyakit kardiovaskular, seperti asma atau penyakit penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), atau bermanifestasi sebagai gangguan fungsi paru akibat gangguan struktur atau fungsi jantung, dan status kongestif. Adanya penyakit penyerta pada sistem respirasi seharusnya tidak membatasi penggunaan penyekat beta, meskipun dapat mempengaruhi pilihan penyekat beta yang digunakan[2].

Diagnosis PPOK dan asma mungkin sulit pada pasien dengan gagal jantung karena gejala dan tanda yang hampir sama dan sulitnya interpretasi spirometry pada pasien gagal jantung. Pada pasien gagal jantung dengan kecurigaan penyakit penyerta PPOK atau asma, pemeriksaan spirometry sebaiknya dilakukan setelah pasien dalam kondisi stabil dan euvolemia setidaknya

selama 3 bulan. PPOK berhubungan dengan kapasitas fungsional dan prognosis yang lebih buruk pada pasien dengan gagal jantung[3].

Penyekat beta hanya di-kontra indikasi-kan relatif pada pasien dengan asma, namun tidak pada PPOK, penyekat beta selektif (bisoprolol, metoprolol suksinat, atau nebivolol) lebih disukai pada kondisi ini. Kontraindikasi penyekat beta pada asma, seperti: disebutkan pada selebaran farmasi, hanya didasarkan pada seri kasus kecil yang diterbitkan pada 1980-an dan akhir 1990-an dengan dosis awal yang sangat tinggi pasien muda dengan asma berat[3].

Dalam praktik klinis, pemberian penyekat beta kardioselektif yang dimulai dengan dosis rendah dikombinasikan dengan pemantauan tanda-tanda obstruksi jalan napas (mengi, sesak) napas dengan perpanjangan ekspirasi), memungkinkan penggunaan penyekat beta yang efektif dalam HFrEF, terutama pada orang tua di mana asma berat yang sebenarnya jarang terjadi[3].

Penyekat beta pada pasien gagal jantung dengan penyakit penyerta diabetes mellitus (HF-DM)

Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat kekhawatiran mengenai penggunaan penyekat beta pada pasien gagal jantung dengan DM karena kemungkinan peran obat ini dalam mengaburkan tanda-tanda hipoglikemik seperti takikardia, dan kemungkinan efek hipoglikemik langsung dari obat ini.
Selain itu, sebuah studi observasional baru-baru ini [28], dan hasil analisis post-hoc dari studi ACCORD [29], mempertanyakan manfaat prognostik jangka panjang dari penyekat beta pada DM, dimana terdapat peningkatan angka kematian karena berbagai sebab pada pasien yang mendapatkan terapi penyekat beta.

Data ini perlu mendapapatkan konfirmasi lebih lanjut, karena manfaat prognostik dari penyekat beta dalam terapi HFrEF tidak terbantahkan, dan manfaat penyekat beta pada pasien HF-DM sama efektifnya seperti pada populasi HF umum. Hal tersebut sesuai dengan pedoman terakhir gagal jantung dari European Society of Cardiology (ESC) dan ESC/European Association for the Study of Diabetes, yang merekomendasikan (kelas rekomendasi IA) terapi penyekat beta pada pasien dengan HFrEF dan DM untuk mengurangi risiko rehospitalisasi dan kematian. Dengan demikian, DM bukan menjadi suatu kontra indikasi dalam pemberian penyekat beta dan tidak perlu menghentikan terapi penyekat beta pada pasien gagal jantung yang mengalami DM.

Pada kasus gula darah yang tidak terkontrol, perhatian khusus sebaiknya diberikan pada pasien DM yang mendapatkan terapi penyekat beta, karena manfaat antihiperglikemia dari obat tersebut dengan risiko hipoglikemia yang rendah. Pada kondisi dengan risiko hipoglikemia yang tinggi, rekomendasi terbaru tentang penggunaan antidiabetik "baru" pada

pasien HF-DM yang berisiko gagal jantung atau dengan diagnosis HF yang sudah jelas sangat penting, karena obat-obatan seperti Inhibitor SGLT2, memiliki risiko hipoglikemia yang sangat rendah dan akan memungkinkan implementasi penggunaan penyekat beta pada pasien HF-DM secara optimal.

Dengan manfaat prognostic yang dimiliki, penyekat beta harus diberikan pada pasien HF-DM, dan penyekat beta yang menjadi pilihan untuk pasien HF-DM adalah carvedilol dan nebivolol karena kemampuannya untuk meningkatkan sensitivitas insulin, tanpa efek negatif pada kontrol glikemik. Tidak ada rekomendasi spesifik dosis untuk memulai terapi penyekat beta pada populasi HF-DM, dan skema dosis yang disarankan saat ini untuk setiap agen yang digunakan dalam populasi HF umum juga dapat diterapkan pada pasien HF-DM, sesuai dengan pedoman HF ESC.

Penyekat beta pada pasien gagal jantung dengan penyakit penyerta penyakit ginjal kronik (HF-CKD)

Lebih dari dua pertiga pasien dengan gagal jantung juga memiliki penyakit ginjal kronis (CKD), kondisi ini secara independen meningkatkan risiko kejadian komplikasi kardiovaskular dan kematian. Meskipun sebagian besar uji klinis sebelumnya mengeluarkan pasien dengan CKD dari penelitian atau gagal melaporkan fungsi ginjal dasar, analisis post hoc dari 3 uji coba acak (CAPRICORN, COPERNICUS, CIBIS II) terhadap pasien dengan gagal jantung yang termasuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal menunjukkan manfaat yang sama dari penyekat beta pada pasien dengan CKD dan tanpa CKD[7].

Penyekat beta pada pasien gagal jantung dengan kondisi lain

Usia lanjut. Nebivolol merupakan penyekat beta yang secara spesifik diuji pada populasi gagal jantung dengan usia > 75 tahun, sehingga dapat menjadi pilihan yang baik pada populasi usia lanjut yang tidak memiliki kontra indikasi pemberian penyekat beta.
Hipertiroid. Penyekat beta non-selektif, khususnya propranolol, dapat digunakan untuk mengontrol gejala pada kondisi hipertiroid, karena memiliki efek langsung terhadap kondisi hipermetabolisma. Namun penggunaannya pada populasi gagal jantung tidak direkomendasikan dan tidak satupun dari 4 penyekat beta yang direkomendasikan sebagai terapi gagal jantung yang terbukti menunjukkan manfaat untuk kondisi hipertiroid.
Sirosis hepatis. Penyekat beta non-selektif menjadi pilihan untuk hipertensi portal pada sirosis hepatis. Propranolol telah lama digunakan pada kondisi ini. Namun, propranolol tidak direkomendasikan pada kondisi ini, penggunaan carvedilol pada pasien dengan gagal jantung dengan sirosis hati semakin meningkat; dan tampaknya menunjukkan efek pengurangan tekanan portal yang lebih besar daripada propranolol dan penggunaannya aman pada pasien dengan sirosis hepatis yang terkompensasi atau tidak terkompensasi.

Kesimpulan

Penyekat beta merupakan obat yang memiliki dampak signifikan terhadap prognosis jangka panjang pasien gagal jantung. Penyekat beta direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada gagal jantung dan perlu dititrasi hingga dosis maksimum yang dapat ditoleransi untuk mencapai manfaat prognostik penuh. Penggunaan penyekat beta pada pasien gagal jantung dengan penyakit penyerta masih kurang, maskipun tidak terdapat kontraindikasi nyata. Adanya penyakit penyerta seharusnya tidak membatasi penggunaan penyekat beta, dan pengetahuan yang benar tentang interaksi obat-penyakit diperlukan untuk memandu peresepan dan titrasi penyekat beta dan pada beberapa kasus untuk mengarahkan pada penggunaan agent penyekat beta yang spesifik sesuai dengan kondisi yang dimiliki masing-masing pasien.

Daftar Pustaka

1. Colet JC, Lorenzo TM, Dominguez AG, Loiva J, Merino SJ. Impact of non-cardiovascular comorbidities on the quality of life of patients with chronic heart failure. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:329
2. Paolillo S, Dell'Aversana S, Esposito I, Poccia A, Filardi P. The use of β blockers in patients with heart failure and comorbidities. Eur Journal of Int Medicin, 2021;88:9-14
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart Journal. 2016; 11: 35-41
4. Siswanto BB, Hersunarti N, Erwinanto, Barack R, Pratikto RS, Nauli SE, et al. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung PERKI. 2015; 6:34-37
5. Paolillo S, Mapelli M, Bonomi A, Corra U, Piepoli M, Veglia F, et al. Prognostic role of beta-blocker selectivity and dosage regimens in heart failure patients. Eur J Heart Fail 2017;19 (7):904–14. https://doi.org/10.1002/ejhf.775
6. Straw S, McGinlay M, Relton SD, Koshy AO, Gierula J, Paton MF, at al. Effect of disease-modifying agents and their association with mortality in multi-morbid patients with heart failure with reduced ejection fraction. ESC Heart Fail. 2020;7:3859-3870
7. Chang TI, Yang J, Freeman JV, Hlatky MA, GO AS. Effectiveness of beta blockers in heart failure with left ventricular systolic dysfunction and chronic kidney disease. J Card Fail. 2013;19(3):176-182

VASODILATOR BETA BLOCKER IN HYPERTENSIVE HEART FAILURE, IDENTIFYING THE RATIONALE AND ITS USE

dr. Nana Maya Suryana, SpJP, FIHA
Staf KSM Jantung dan Pembuluh Darah RSUP Persahabatan, Jakarta
nanamayasuryana@yahoo.co.id

Abstrak

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya gagal jantung. Hipertensi yang berkepanjangan menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri yang pada akhirnya akan menyebabkan gagal jantung (baik sistolik maupun diastolik). Hampir dua pertiga pasien gagal jantung memiliki riwayat hipertensi sebelumnya. Studi Framingham menunjukkan bahwa hipertensi mendahului perkembangan gagal jantung pada 91% subjek, dan risiko terjadinya gagal jantung pada subyek hipertensi meningkat 2 kali lipat pada pria dan 3 kali lipat pada wanita dibandingkan dengan subyek normotensif. Interaksi antara hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri (LVH), dan infark miokard (MI) dalam evolusi gagal jantung sangat kompleks. Endotel vaskular berperan penting dalam proses hipertensi dan aterosklerosis. Disfungsi endotel menyebabkan pembuluh darah kehilangan efek antiaterosklerotik dan antitrombotiknya, gangguan vasodilatasi, serta aktivasi inflamasi endotel. Beberapa obat antihipertensi telah terbukti meningkatkan fungsi endotel dan mengurangi tingkat penanda inflamasi terlepas dari efek penurunan tekanan darah. Beta-bloker tetap menjadi obat pilihan pada hipertensi dengan komplikasi penyakit kardiovaskular, seperti infark miokard, aritmia dan gagal jantung. Beta-bloker generasi ketiga, seperti nebivolol dan carvedilol, karena memiliki sifat tambahan, telah terbukti memperbaiki fungsi endotel pada pasien dengan hipertensi. Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan beta-bloker vasodilator seperti labetalol, nebivolol, celiprolol, dan carvedilor, telah meningkat. Studi tentang Nebivolol telah menunjukkan bahwa obat tersebut memiliki efek yang lebih menguntungkan pada tekanan darah pusat, kekakuan aorta, disfungsi endotel, dan lain-lain. Tidak terdapat efek buruk pada risiko diabetes onset baru dan profil efek samping yang lebih baik dibandingkan beta-bloker klasik, serta termasuk lebih sedikit efek sampingnya pada fungsi seksual. Bisoprolol, carvedilol, dan nebivolol telah terbukti meningkatkan luaran pasien pada *Randomized Control Trial* (RCT) terkait gagal jantung dengan penurunan fungsi ejeksi fraksi ventrikel kiri.

Kata kunci : hipertensi, gagal jantung, beta-bloker vasodilator, disfungsi endotel, hipertrofi ventrikel kiri

I. Pendahuluan

Penyakit hipertensi telah diketahui berkaitan erat dengan kelainan di berbagai organ tubuh seperti jantung, otak, dan ginjal. Meskipun telah tersedia berbagai intervensi pencegahan dan obat antihipertensi yang efektif dan murah, namun beban yang diakibatkan

oleh hipertensi masih sangat besar. Tekanan darah dipengaruhi oleh multifaktorial, diantaranya komponen genetik dan lingkungan. Penyakit tekanan darah tinggi atau hipertensi merupakan penyakit kronis yang dialami oleh hampir 25% sampai 30% dari populasi orang dewasa, dan kejadiannya semakin meningkat pada usia lanjut.[1, 2]

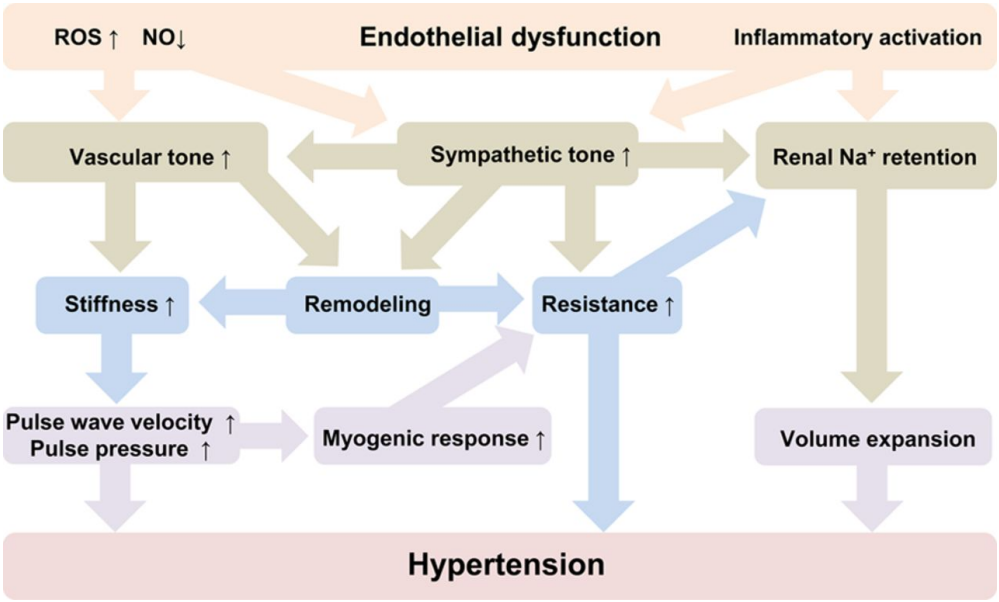
Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko terpenting untuk penyakit kardiovaskular, hal ini berhubungan dengan hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi endotel. Keduanya diakui sebagai prediktor independen terhadap kejadian klinis pada berbagai kelompok pasien. Faktanya, disfungsi endotel mengakibatkan pembuluh darah kehilangan efek antiaterosklerotik dan antitrombotiknya. Demikian juga dengan hipertrofi ventrikel, diakui sebagai faktor risiko yang kuat dan independen untuk morbiditas dan mortalitas kardiovaskular karena dapat menjadi predisposisi kejadian aritmia dan memperburuk kondisi iskemia miokard akut. Baru-baru ini, ditemukan sebuah bukti interaksi antara disfungsi endotel dan massa ventrikel kiri. Secara khusus, koeksistensi dari keduanya, yaitu hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi endotel meningkatkan risiko kejadian vaskular hampir dua kali lipat pada penderita hipertensi. Data *Framingham Heart Study* menemukan pasien hipertensi memiliki risiko stroke tujuh kali lipat lebih besar, peningkatan empat kali lipat risiko gagal jantung kongestif, insiden penyakit arteri koroner tiga kali lipat lebih tinggi, dan penyakit oklusi arteri perifer dua kali lipat dari dibandingkan dengan pasien normotensif. Oleh karena itu sangat penting memilih strategi terapeutik dengan terapi agresif untuk mengurangi massa ventrikel kiri dan untuk memperbaiki fungsi endotel pada pasien hipertensi.[2]

Beberapa obat antihipertensi telah terbukti memperbaiki fungsi endotel dan mengurangi tingkat penanda inflamasi terlepas dari efek penurunan tekanan darah. Kegunaan beta-bloker dalam pengobatan hipertensi telah menimbulkan banyak spekulasi mengenai khasiat dan manfaatnya pada pasien dengan komorbiditas, dan ada kekhawatiran mengenai efek metabolik yang merugikan. Penting untuk dicatat bahwa temuan ini diamati pada golongan beta-bloker tradisional, seperti atenolol dan metoprolol. Generasi beta-bloker yang lebih baru, yaitu carvedilol dan nebivolol, mengubah cara pandang terhadap beta-blocker dalam tatalaksana hipertensi. Kemampuan golongan obat ini untuk menghambat adrenoreseptor A1 dan mempengaruhi oksida nitrat menyebabkan vasodilatasi, dimana hal ini tidak dapat yang dilakukan oleh beta-bloker tradisional. Agen-agen ini telah terbukti memiliki efek metabolik yang menguntungkan sekaligus mempertahankan efek kardiovaskular yang menguntungkan dari kelas obat ini pada pasien pasca infark miokard dan populasi gagal jantung.[3,4]

II. Disfungsi Endotel, Hipertensi, dan Aterosklerosis

Peran endotel vaskular dalam proses terjadinya hipertensi sangat penting. Endotelium yang sehat dan normal, secara terus-menerus melepaskan vasodilator kuat sebagai respons terhadap aliran darah, yang berpotensi menurunkan resistensi vaskular secara langsung. Disfungsi endotel adalah suatu kondisi yang tidak hanya terdiri dari gangguan vasodilatasi tetapi juga aktivasi inflamasi endotel. Selain faktor metabolik dan saraf lokal yang memiliki efek yang jauh lebih kuat pada tonus vaskular lokal, terdapat juga pengaruh ginjal dan pusat

kontrol tekanan darah, kesemuanya menguasai faktor vaskular lokal dan berefek terhadap tekanan darah. Hal ini mudah dipahami karena tujuan utama dari kontrol sirkulasi adalah pemeliharaan tekanan darah sehingga setiap organ secara terpisah dan individual mengontrol perfusi melalui faktor lokal. Kontrol tekanan darah sistemik, bagaimanapun, biasanya dipertahankan dalam kondisi yang berhubungan dengan disfungsi endotel, seperti hiperkolesterolemia dan merokok, kondisi ini pada akhirnya dapat mengakibatkan perkembangan hipertensi (Gambar 1).[5]



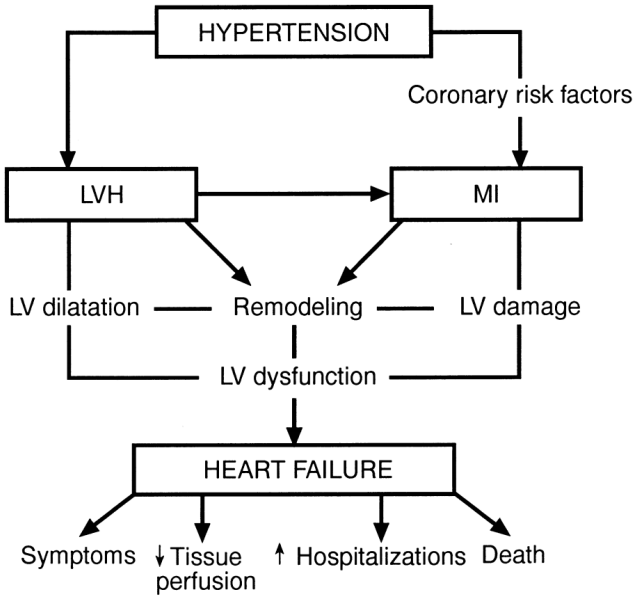
Gambar 1. Jalur dari disfungsi endotel menjadi hipertensi. ROS ; spesies oksigen reaktif.[5]

Selain hipertensi, disfungsi endotel juga berkaitan dengan proses aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan proses progresif yang awalnya melibatkan disfungsi endotel dan akumulasi dan peroksidasi lipid intima diikuti oleh pelepasan sel inflamasi dan faktor pertumbuhan, mengakibatkan proliferasi sel otot polos pembuluh darah dan produksi matriks kolagen. Endotel normal—dan organ autokrin, parakrin, dan endokrin—berperan penting dalam mencegah aterosklerosis karena memiliki berbagai efek vasoprotektif, seperti vasodilatasi, menghambat agregasi trombosit, menekan adhesi leukosit dan monosit pada permukaan endotel, dan menghambat migrasi dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah. Efek pelindung endotelium ini diatur oleh NO, sebuah molekul berumur pendek yang diproduksi oleh enzim endotel NO sintase (eNOS) dari asam amino L-arginin. Faktor risiko kardiovaskular tradisional maupun baru muncul menginduksi endotel arteri koroner dan arteri brakialis disfungsi karena penurunan bioavailabilitas NO, hal ini menunjukkan bahwa sel-sel endotel dapat menjadi target dan mediator aterosklerosis. Keadaan yang terjadi pada awal kerusakan pembuluh darah, dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme, termasuk penurunan sintesis NO karena defek spesifik pada jalur fosfoinositida, yang mengarah ke aktivasi eNOS, ke peningkatan NO degradasi karena stres oksidatif, atau berkurang sensitivitas sel otot polos terhadap NO. Selain itu, aktivitas eNOS mungkin dihambat juga oleh analog endogen L-arginin, seperti dimetilarginin asimetris (ADMA), yang telah terbukti

meningkat pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, hiperkolesterolemia familial, dan dalam berbagai penyakit lain, termasuk hipertensi esensial. Endotelium yang mengalami disfungsi kehilangan kemampuan untuk memberikan efek perlindungan pada sistem vaskular dengan mengurangi aksi dan permainan anti-aterosklerosis dan antitrombotik yang kuat, oleh karena itu disfungsi endotel berperan sebagai kunci patofisiologis dalam awal timbulnya dan perkembangan proses aterosklerotik.[2]

III. Penyakit Jantung Hipertensi

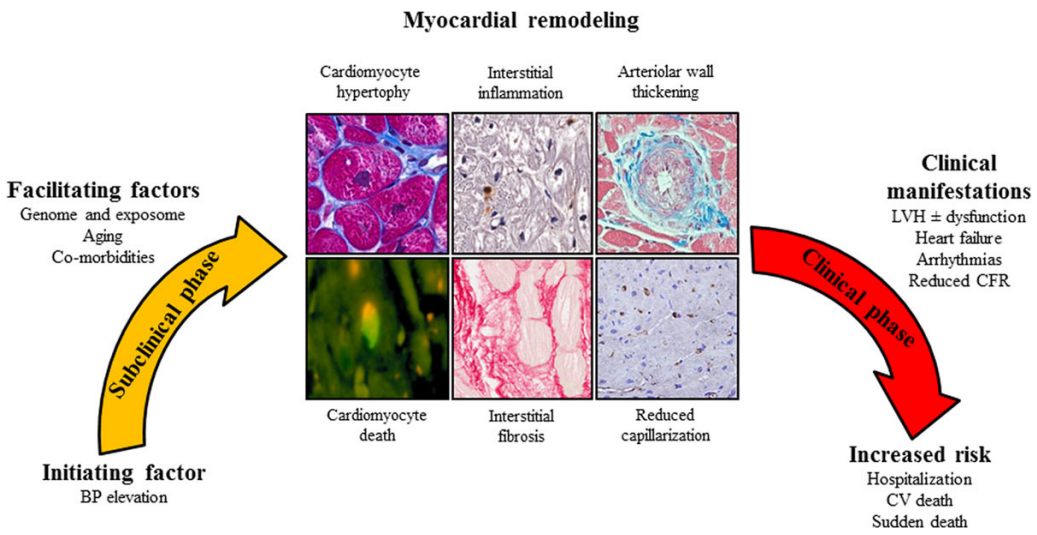
Manifestasi klinis akibat hipertensi pada jantung dapat berupa penyakit jantung hipertensi (HHD) dan penyakit jantung korononer (PJK). Interaksi antara hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri (LVH), dan infark miokard (MI) dalam evolusi gagal jantung sangat kompleks, walaupun banyak faktor risiko lain yang berperan dalam terjadinya gagal jantung, namun hipertensi dan MI merupakan faktor risiko utama. HHD didefinisikan oleh adanya hipertrofi ventrikel kiri (LVH) atau disfungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri dengan gejala klinisnya antara lain berupa aritmia dan gagal jantung. Dari sudut pandang klasik, HHD terjadi akibat mekanisme kompensasi jantung untuk mempertahankan fungsi melawan kelebihan tekanan karena hipertensi sistemik dan tanpa disertai kelainan jantung lainnya. LV mengalami pertumbuhan ekstensif, mengarah ke LVH, dalam upaya untuk mempertahankan curah jantung, meskipun afterload meningkat akibat hipertensi sistemik. Namun, banyak pasien dengan tekanan darah tinggi tidak menunjukkan LVH yang dapat dideteksi secara klinis. Oleh karena itu, pandangan baru tentang HHD muncul, mempertahankan paparan jangka panjang terhadap tekanan hemodinamik yang disebabkan oleh hipertensi, dalam kombinasi dengan pengaruh faktor lain, termasuk komorbiditas (misalnya, obesitas, diabetes mellitus, dan penyakit ginjal kronis), jenis kelamin, usia, paparan lingkungan, dan faktor genetik, pada akhirnya mengarah pada disfungsi LV dan gagal jantung, serta aritmia dan gangguan perfusi miokard. Perubahan maladaptif ini kemungkinan disebabkan oleh perubahan struktur dan fungsi jantung miokardium yang menghasilkan remodeling.[1,7]



Gambar 2. Penggambaran skema dari berbagai langkah yang bertanggung jawab untuk perkembangan dari hipertensi ke gagal jantung kongestif.[7]

Remodeling miokard adalah proses kompleks yang didorong oleh respons kardiomiosit, sel residen lain dari miokardium (yaitu, fibroblas, sel endotel, perisit, dan sel imun), dan sel yang direkrut dari sirkulasi (misalnya, sel imun dan inflamasi serta sel progenitor) terhadap berbagai rangsangan dinamis, termasuk rangsangan mekanis dan nonmekanik, yang ada dalam kondisi cedera jantung. Akibatnya, volume, komposisi, dan biofisiologi kardiomiosit, ruang interstisial, dan mikrovaskuler koroner berkembang menjadi berbagai perubahan yang saling terkait, yang memiliki dampak merugikan pada fungsi jantung dan hasil klinis pasien dengan HHD (Gambar 3). Oleh karena itu, HHD bukan hanya masalah LVH tetapi hasil dari pengaturan miokard, seluler, dan jaringan kompleks yang mengarah ke perubahan bentuk atau ukuran dan fungsi LV dan ruang jantung lainnya.[1]

Remodeling jantung dengan predominan kelebihan tekanan terdiri dari LV hipertrofi konsentris (peningkatan massa jantung lebih dominan dibanding volume ruang jantung). Sebaliknya, pada remodeling jantung dengan kelebihan volume yang dominan (misalnya pada obesitas, penyakit ginjal kronis, anemia) terdiri dari LV hipertrofi eksentrik (peningkatan massa dan ruang jantung). Ketika kelebihan tekanan menetap, akan terjadi disfungsi diastolik, dikompensasi LV remodeling konsentris, dan terjadi gagal jantung hipertensi dengan dengan fraksi ejeksi yang normal (HFpEF). Sebaliknya, ketika kelebihan volume menetap, terjadi dilatasi LV, dekompensasi LV remodeling eksentrik, dan akhirnya berupa gagal jantung dengan penurunan ejeksi fraksi (HFrEF).[8]



Gambar 3. Patofisiologi kontinum penyakit jantung hipertensi, yang menggambarkan proses progresif pada level jaringan organ jantung yang bermanifestasi klinis pada pasien hipertensi. BP : Blood Pressure; CFR : Coronary Flow Reserve; CV : Cardiovascular; dan LVH : Left Ventricular Hypertrophy.[1]

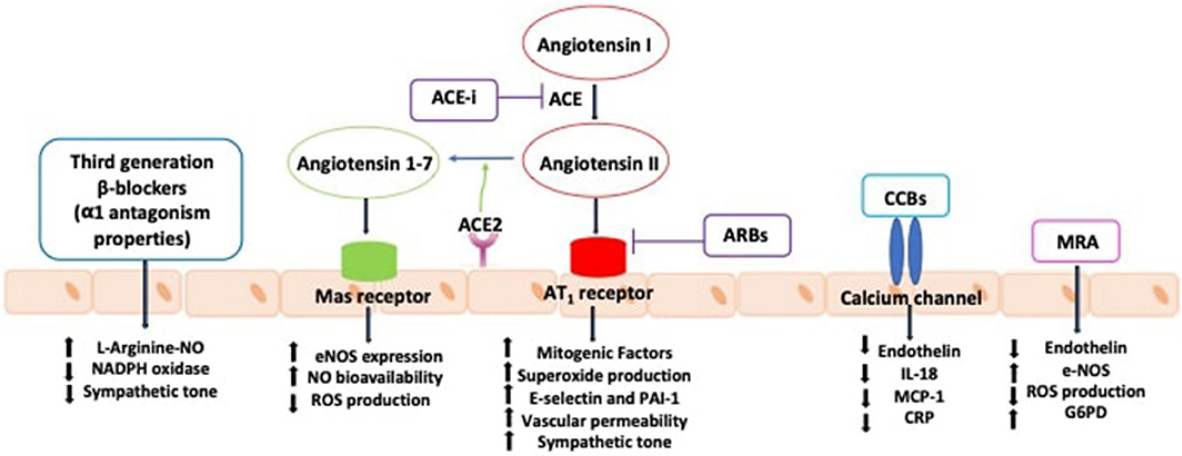
IV. Beta-bloker Vasodilator dan Penyakit Jantung Hipertensi

Berbagai kelas obat antihipertensi telah dikembangkan dengan target menghambat jalur-jalur yang diketahui menjadi penyebab hipertensi. Sejak obat-obatan tersebut ditemukan pada pertengahan 1960-an, kelas beta-bloker telah digunakan sebagai agen utama dalam pengelolaan hipertensi. Berbagai pedoman nasional dan internasional telah merekomendasikan agen ini sebagai terapi lini pertama dalam pengobatan hipertensi. Namun, sekarang ada bukti yang berkembang dari banyak penelitian dan meta-analisis besar menguji manfaat beta-bloker bila dibandingkan dengan agen antihipertensi lainnya. Efek terapeutik utama beta-bloker terjadi pada sistem kardiovaskular, namun terdapat perbedaan efek obat ini pada individu normal dan pada individu dengan penyakit kardiovaskular, seperti hipertensi. Karena katekolamin memberikan aksi kronotropik dan inotropik positif, antagonis reseptor beta menurunkan denyut jantung dan kontraktilitas miokard. Ketika stimulasi tonik reseptor beta rendah, efeknya tidak signifikan. Namun, ketika sistem saraf simpatik diaktifkan, beta-bloker melemahkan peningkatan denyut jantung. Pemberian jangka pendek beta-bloker non-selektif menurunkan curah jantung, resistensi perifer meningkat untuk mempertahankan tekanan darah, sebagai konsekuensi dari blokade reseptor beta-2 vaskular dan refleks kompensasi, yang mengakibatkan aktivasi sistem saraf simpatis reseptor arteriol alfa. Namun, dengan penggunaan beta-bloker yang berkepanjangan, resistensi perifer total kembali ke baseline atau menurun pada pasien dengan hipertensi. [3,4]

Beta-Bloker diklasifikasikan ke dalam generasi berdasarkan mekanisme kerjanya. Generasi pertama beta-bloker, seperti propronolol dan nadolol, bersifat nonselektif, artinya mereka memblokir Beta-1 dan Beta-2 adrenoseptor. Beta-bloker generasi kedua, termasuk atenolol dan metoprolol, adalah Beta-1 adrenoseptor-selektif. Generasi ketiga beta-bloker (misalnya, nebivolol) bersifat kardioselektif dengan efek vasodilatasi karena efeknya pada

oksida nitrat (NO). Beta-bloker generasi ketiga (misalnya, carvedilol dan labetalol) adalah nonselektif dan vasodilatasi melalui blokade tambahannya dari alfa-adrenoseptor vaskular.[4]

Beta-bloker generasi ketiga dengan aktivitas antagonis reseptor alfa 1-adrenergik juga telah terbukti meningkatkan fungsi endotel melalui mekanisme antioksidan dan menyebabkan vasodilatasi yang bergantung pada NO (gambar 4). Selain itu, efek vasodilatasi juga terjadi bersamaan dengan blokade reseptor alfa-1 adrenergik dan peningkatan sintesis dan pelepasan oksida nitrat dalam endotel vaskular. Beta-bloker diindikasikan untuk pengobatan hipertensi, terutama pada pasien dengan indikasi spesifik seperti risiko tinggi penyakit jantung koroner dan gagal jantung, atau pada pasien dengan infark miokard akut, pasien dengan angina stabil, gagal jantung diastolik dan sistolik, hiperadrenergik (peningkatan aktivitas simpatis) dan aritmia supraventrikular.[3,6]



Gambar 4 : Efek golongan obat anti hipertensi terhadap perbaikan fungsi endotel. ACE, angiotensin converting enzyme; ACE-i, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs: angiotensin receptor blockers; AT1R, type 1 angiotensin II receptor; CCBs, calcium channel blockers; CRP, C-reactive protein; eNOS, nitric oxide synthase; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; IL-18, interleukin-18; MCP-1, monocyte chemotactic protein 1; MRA, mineralocorticoid receptor antagonists; NAPDH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NO, nitric oxide; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; ROS, reactive oxygen species.[6]

Nebivolol adalah beta-1-selective bloker dengan efek vasodilatasi. Nebivolol memiliki kardioselektivitas tertinggi di antara agen beta-blokker lain. Manfaat nebivolol terkait dengan aksinya pada NO. Mollnau et.al menunjukkan bahwa nebivolol, tidak seperti metoprolol, meningkatkan fungsi endotel pada hewan model. Pemulihan fungsi endotel oleh nebivolol adalah dicapai terutama melalui 2 mekanisme. Pertama, mereka menunjukkan bahwa nebivolol menghambat nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oksidase, yang merupakan enzim yang bertanggung jawab untuk pengembangan radikal oksigen, dan dengan demikian menyebabkan penurunan kadar peroksinitrit. Kedua, mereka menunjukkan bahwa nebivolol mencegah pelepasan eNOS. Vasodilatasi yang dimediasi oksida nitrat menyebabkan efek hemodinamik yang menguntungkan pada *peripheral vascular resistance* (PVR), *cardiac output* (CO), dan tekanan darah sentral. Penting untuk dicatat bahwa vasodilatasi efek nebivolol tidak tergantung pada antagonisme A1 seperti pada carvedilol. Begitu juga dengan efek metaboliknya, tidak ada efek merugikan pada risiko diabetes onset

baru dan profil efek samping yang lebih minimal dibandingkan beta-bloker klasik, termasuk efek merugikan yang lebih sedikit pada fungsi seksual.[4]

V. Kesimpulan

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya gagal jantung sistolik maupun diastolik. Interaksi antara hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri (LVH), dan infark miokard (MI) dalam evolusi gagal jantung sangat kompleks. Endotel vaskular berperan penting dalam proses hipertensi dan aterosklerosis. Beta-bloker tetap menjadi pilihan untuk hipertensi terkait penyakit kardiovaskular. Terdapat manfaat yang telah terbukti dalam tatalaksana hipertensi pada populasi tertentu, antara lain gagal jantung dan paska infark miokard. Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan beta-bloker vasodilator, seperti labetalol, nebivolol, celiprolol dan carvedilol, telah meningkat. Studi tentang nebivolol telah menunjukkan bahwa ia memiliki efek yang lebih baik pada tekanan darah pusat, kekakuan aorta, serta terhadap perbaikan disfungsi endotel. Begitu juga dengan efek metaboliknya, tidak ada efek merugikan pada risiko diabetes onset baru dan profil efek samping yang lebih minimal dibandingkan beta-bloker klasik, termasuk efek merugikan yang lebih sedikit pada fungsi seksual. Nebivolol, bisoprolol, carvedilol dan metoprolol telah terbukti meningkatkan hasil pada RCT pada gagal jantung dengan pengurangan fraksi ejeksi.

VI. Referensi

1. Gonzalez A, Ravassa S, et al. Myocardial Remodeling in Hypertension Toward a New View of Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*. 2018;72:549–558
2. Sciacqua A , Borrello F, Vatrano M, Grembiale RD, Perticone F. Effect of interaction between left ventricular dysfunction and endothelial function in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006 Jun;8(3):212-8.
3. Isabella Viana Gomes Silva, Roberta Carvalho de Figueiredo, Denyelle Romana Alves Rios. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, *20*(14), 3458
4. Fares H, Lavie CJ, Ventura HO, Vasodilating versus first-generation β-blockers for cardiovascular protection. *Postgrad Med*. 2012 Mar;124(2):7-15.
5. Brandes RP. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension*. 2014; 64:924-928.
6. Gallo G, Salvo M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front. Med*.2022; 8:798958.
7. Deedwania PC. The progression from hypertension to heart failure. Am J Hypertens 1997;10:280S–288S
8. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition from Hypertension to Heart Failure. *JACC : Heart Failure*. 2017;5:543-51

KELEMAHAN (*FRAILTY*) PADA PENDERITA GAGAL JANTUNG. APA YANG DAPAT KITA LAKUKAN?

dr. Yuke Sarastri, M.Ked(Cardio), SpJP
Departemen Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik Medan
yukesarastri@yahoo.com

Abstrak

Kelemahan (*frailty*) lebih sering terjadi pada penderita gagal jantung jika dibandingkan dengan populasi umum. Diperkirakan prevalensi keseluruhan terjadinya kelemahan pada penderita gagal jantung sebesar 45%. Delapan puluh persen penderita gagal jantung merupakan orang berusia di atas 65 tahun. Sekitar 25% pasien usia tua dengan gagal jantung menunjukkan bukti adanya kelemahan. Penderita penyakit kardiovaskular dengan kelemahan memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan penderita tanpa kelemahan, dan kelemahan merupakan faktor risiko independen terhadap kejadian gagal jantung pada usia tua. Gagal jantung dan kelemahan merupakan dua kondisi yang berbeda namun sangat berhubungan. Kelemahan sering dianggap sebagai suatu sindroma biologis atau geriatrik dengan karakteristik adanya peningkatan kerentanan terhadap stressor endogen dan eksogen akibat penurunan fungsi fisiologis yang berkaitan usia. Penilaian terhadap kondisi kelemahan pada penderita gagal jantung merupakan hal yang penting karena berhubungan dengan luaran yang lebih jelek serta toleransi terhadap tatalaksana yang akan diberikan. Perencanaan tatalaksana bagi penderita gagal jantung yang disertai kelemahan harus mempertimbangkan keterbatasan yang diakibatkan oleh sindroma kelemahan tersebut namun juga keterbatasan yang dihubungkan dengan penyebab dasar penyakit jantungnya sehingga membutuhkan tatalaksana yang bersifat individual.

Kata kunci: gagal jantung, kelemahan, usia tua.

Pendahuluan

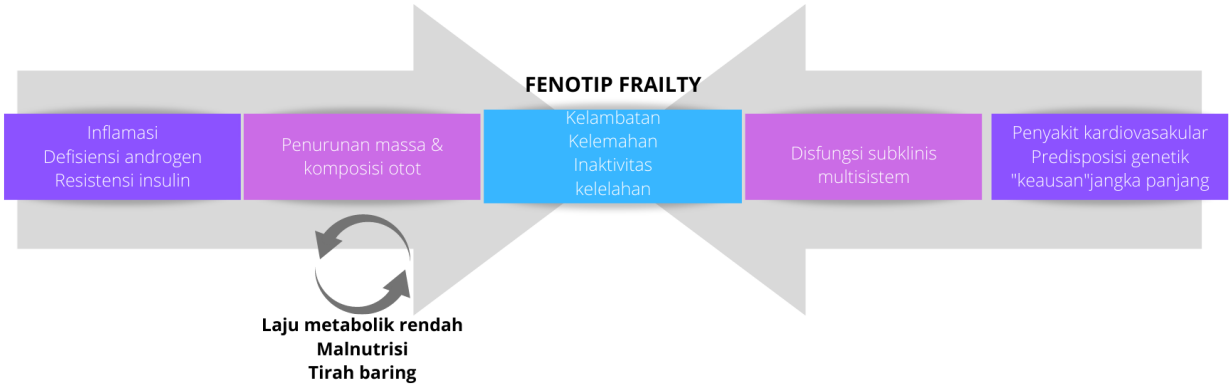
Kelemahan didefinisikan sebagai suatu sindroma fisiologis multidimensi yang utamanya terjadi pada orang dengan usia di atas 65 tahun. Hal ini dihubungkan dengan penurunan yang signifikan dari fungsi fisiologis yang disebabkan oleh bebrbagai komorbiditas, pengaruh stressor, dan secara umum akibat kegagalan homeostasis. Akhirnya kelemahan ini mengarah kepada hilangnya energi, kemampuan fisik dan kognitif, dan Kesehatan secara umum.[1]

Panduan gagal jantung dari *The European Society of Cardiology* (ESC) menyarankan tenaga medis harus melakukan pengawasan terhadap kelemahan serta mencari penyebab reversible dari perburukan skor kelemahan pada pasien usia tua.[2,3] Orang berusia di atas 65 tahun merupakan 80% dari penderita gagal jantung. Diperkirakan 25% dari pasien gagal jantung usia tua memiliki bukti kelemahan. Kelemahan merupakan prediktor kuat terhadap mortalitas, rehospitalisasi, dan gangguan kualitas hidup pada penderita gagal jantung kronik.[1]

Beberapa masalah harus dipertimbangkan pada penderita gagal jantung usia tua dalam menentukan tatalaksana farmakologisnya. Populasi ini menderita penyakit kronik yang multipel, sehingga meningkatkan kemungkinan efek samping obat seperti hipotensi, gangguan ginjal, dan gangguan elektrolit, serta sering mengakibatkan tidak tercapainya tatalaksana rekomendasi yang optimal. Selanjutnya, farmakokinetik dan farmakodinamik dipengaruhi perubahan fisiologis volum distribusi yang berhubungan dengan usia, hal ini dapat mempengaruhi konsentrasi plasma obat stabil sehingga meningkatkan risiko akumulasi dan efek samping obat. Terakhir, rencana tatalaksana dapat terpengaruh oleh gangguan kognitif yang berhubungan dengan usia, begitu juga faktor sosial dan ekonomi sehingga dapat mempengaruhi kepatuhan dalam minum obat.[4]

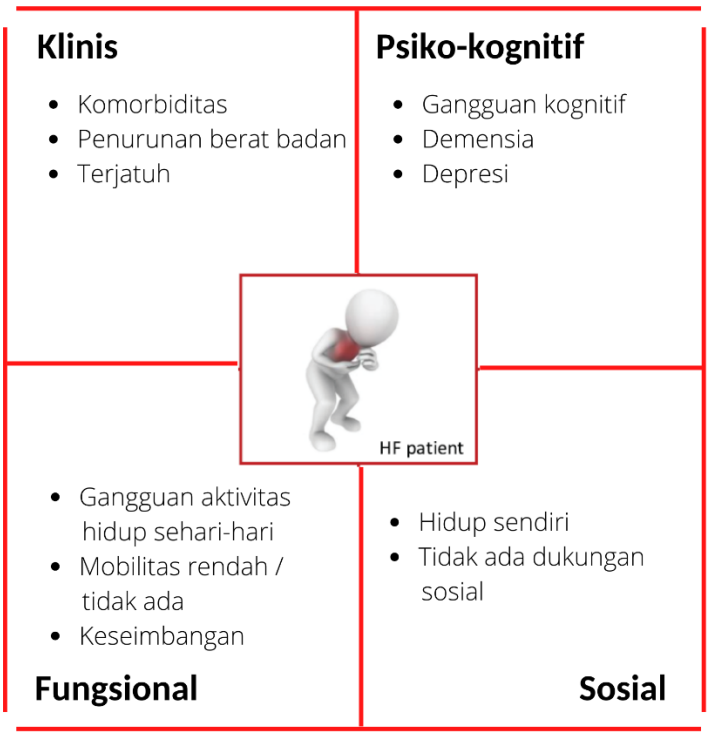
Patobiologi Kelemahan / *Frailty*

Mekanisme yang diduga sebagai penyebab kelemahan berputar di antara terjadinya disregulasi imun, hormone, serta sistem endoktrin, tertuama upregulasi dari inflamasi sitokin, penurunan kadar testosteron, dab resistensi insulin. Hal ini mengarah kepada lingkungan katabolic, dimana kerusakan otot melebihi pembentukan otot, mengakibatkan penurunan progresif pada massa dan kekuatan otot (*sarcopenia*). Pada kondisi stress, gangguan yang bersifat subklinis menjadi terbuka, dan lingkaran setan terjadi dengan inaktivitas fisik dan malnutrisi yang mengakibatkan penurunan lebih lanjut.[2,5]



Gambar 1. Dua jalur yang mengarah kepada fenotip *frailty*.
Disadur dari Afilalo et al, Frailty in Cardiovascular Care. JACC Vol 63, No.8, 2014

Adanya tumpang tindih yang kompleks antara kelemahan dan gagal jantung, serta data yang ada dan meningkat tentang peran prognostik dari kelemahan serta gangguan kelemahan dengan kemungkinan perawatan untuk pasien gagal jantung membentuk dasar skor diagnostik dan prediktif yang tervalidasi yang disesuaikan untuk pasien dengan gagal jantung. *Heart Failure Association* (HFA) sangat percaya bahwa pendekatan holistic lebih andal daripada pendekatan fisik dalam mengenali pasien dengan gagal jantung yang memiliki kelemahan. Sistem penilaian ini dibuat dengan mempertimbangkan empat domain; klinis, fisikal-fungsional, kogintif-psikologikal, dan social.[2]



Gambar 2. Empat domain utama yang menggambarkan skor *frailty*.
Disadur dari European Journal of Heart Failure (2019) 21,1299-1305

Aspek Klinis Penderita Gagal Jantung dengan Usia Tua dan Kelemahan

Gambaran klinis gagal jantung yang tipikal, terutama pada tahap lanjut, tumpang tindih dengan manifestasi kelemahan fisik, intoleransi latihan dan kelelahan. *Sarcpenia* dan terkadang kahexia dapat dihubungkan dengan kedua kondisi tersebut. Namun demikian, gangguan fisik, yang sering dianggap sinonim dengan kelemahan (*frailty*), hanya satu aspek yang mengkarakteristikkan kelemahan dan berbagai kondisi klinis dan non klinis lainnya, seperti depresi, gangguan kognitif, malnutrisi, anemia, ketergantungan, isolasi dan atau kurangnya dukungan sosial merupakan hal yang umum dijumpai baik pada penderita kelemahan maupun gagal jantung.[2] Masalah dengan perawatan diri dan keterbatasan mobilitas dapat menghambat akses penderita *frailty* kepada sumber kesehatan, mengakibatkan kontrol dari luaran tatalaksana tidak adekuat serta mengakibatkan penundaan pada modifikasi tatalaksana. Kualitas hidup penderita ini juga umumnya rendah. Multimorbiditas, baik dari komponen fisik, psikologikal dan sosial terbukti menunjukkan efek negatif terhadap kualitas hidup. Pada penderita dengan usia di atas 65 tahun memiliki dua atau lebih penyakit kronis pada saat yang bersamaan. Multimorbiditas dihubungkan dengan hospitalisasi dan kunjungan IGD yang lebih sering, begitu juga dengan depresi dan kualitas hidup yang lebih buruk.[1,6]

Tatalaksana Gagal Jantung pada Penderita Usia Tua dengan Kelemahan

Tatalaksana terhadap *frailty* pada gagal jantung bersifat multifactorial dan menuju kepada komponen utama dan termasuk rehabilitasi fisik dengan latihan olahraga, suplementasi nutrisi begitu juga tatalaksana dengan pendekatan individu terhadap komorbiditas yang ada.[3,6]

Beberapa hal harus dipertimbangkan dalam menentukan tatalaksana farmakologis penderita gagal jantung usia tua. Pertama, pasien usia tua memiliki berbagai penyakit kronis, yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping reaksi obat seperti hipotensi, gangguan ginjal, dan ketidakseimbangan elektrolit, dan hal ini sering mengakibatkan terhambatnya *guideline directed medical therapy* (GDMT), seperti misalnya pada penyakit paru obstruktif kronis dengan penghambat β. Dan juga penderita gagal jantung mendapatkan banyak obat yang lebih lanjut dapat meningkatkan risiko buruk interaksi antar obat. Yang terakhir, rencana tatalaksana dapat dipengaruhi oleh gangguan kognitif yang berhubungan dengan usia, begitu juga dengan faktor sosial dan ekonomi, yang dapat mengganggu kepatuhan dalam mengikuti regimen pengobatan. Akibat berbagai alasan tersebut, beberapa studi menunjukkan bahwa penderita gagal jantung usia tua memiliki angka preskripsi GDMT yang lebih rendah pada saat pemulangan dibandingkan penderita usia muda.[4]

Penghambat β dianggap sebagai salah satu terapi lini pertama dalam tatalaksana gagal jantung. Efikasi penghambat β pada usia tua sudah terdokumentasi dengan baik. Trial SENIORS secara spesifik mengevaluasi efikasi nebivolol, suatu penghambat reseptor β1 pada pasien usia $\geq$ 70 tahun. Hasil trial ini menunjukkan penurunan risiko relatif sebesar 14% pada risiko gabungan penyebab kematian keseluruhan atau admisi rumah sakit akibat kardiovaskular dibandingkan placebo.[7] Efek nebivolol juga sama pada subgroup pasien dengan gagal ginjal kronik.[8] Untuk menghindari efek samping umum akibat penghambat β seperti bradikardi atau hipotensi, terapi harus diinisiasi dengan dosis rekomendasi minimum dan diuptitrasi pada interval tidak kurang dari 2 minggu hingga mencapai dosis target.[3]

Keuntungan ACE-I pada pasien usia tua terlihat dari beberapa trial. Seluruh pasien usia tua tanpa riwayat alergi atau intoleransi terhadap ACE-I harus mendapatkan terapi tersebut dimulai dengan dosis rendah. Sebaliknya ARB harus dipertimbangkan pemberiannya hanya pada pasien intoleransi terhadap ACE-i. Studi PARADIGM-HF memasukkan pasien usia $\geq$ 65 tahun dengan proporsi yang besar, dan hasilnya menunjukkan efikasi dan keamanan (baik hipotensi, gangguan ginjal, dan hiperkalemia) dengan luaran yang sama di semua kelompok usia.[4]

Penggunaan antagonis aldosterone pada usia tua, studi RALES, EPHESUS dan EMPHASIS-HF menunjukkan penurunan risiko mortalitas, berapapun usianya. Namun, terapi antagonis aldosterone membutuhkan pemantauan ketat untuk mencegah efek samping seperti hiperkalmeia, disfungsi ginjal, dan hipotensi, terutama pada usia sangat tua.[4]

Ivabradine dapat digunakan dengan aman pada pasien usia tua. Studi SHIFT menunjukkan pada penderita gagal jantung dengan irama sinus, ivabradine menurunkan

mortalitas kardiovaskular dan hospitalisasi akibat gagal jantung baik pada penderita usia muda maupun tua.[4]

Studi EMPEROR REDUCED dan DAPA-HF merupakan studi yang menggunakan penghambat *sodium-glucose cotransporter 2*, menunjukkan penurunan mortalitas kardiovaskular dan perburukan gagal jantung dengan profil kemanan yang baik. Efek samping dehidrasi, hipotensi, dan gagal ginjal prerenal merupakan komplikasi yang mungkin terjadi dan risikonya lebih tinggi pada kelompok usia tua dengan *frailty*.[4]

Kesimpulan

Gagal jantung merupakan penyakit yang sering dijumpai pada populasi usia tua dan akan terus meningkat prevalensinya. Populasi ini unik karena kondisi penyertanya yang multipel, serta juga adanya gangguan kognitif, perubahan fungsional dan tentunya adanya kelemahan (*frailty*). Perhatian khusus harus diberikan terhadap komponen spesifik dari kelemahan tersebut, seperti perasaan tidak sehat secara fisik, kurangnya hubungan serta dukungan sosial, depresi, serta ketidakmampuan mengatasi masalah, begitu juga dengan penyakit gagal jantungnya itu sendiri, keseluruhan hal tersebut memiliki dampak yang besar terhadap kualitas hidup. Meskipun pasien dengan usia tua kurang direpresentasikan pada berbagai uji klinis, namun seluruh tatalaksana gagal jantung tetap direkomendasikan pada populasi ini. Pilihan tatalaksana terbaik harus dilakukan secara personal, dengan mempertimbangkan berbagai aspek tersebut.

Referensi

1. Uchmanowicz I, Nessler J, Gobbens R, et al. Coexisting frailty with heart failure. *Frontiers in Physiology*, 2019;10:791.
2. Vitale C, Jankowska E, Hill L, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 2019;21:1299-1305.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. 2021;00,1-128.
4. Guerra F, Brambatti M, Matassini MV, Capucci A. Current Therapeutic Options for Heart Failure in Elderly Patients. *Hindawi BioMed Research International*. 2017.
5. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty Assessment in the Cardiovascular Care of Older Adults. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; vol. 63, no. 8,747-62.
6. Gorodeski EZ, Goral P, Hummel SL, et al. Domain Management Approach to Heart Failure in the Geriataric Patient, Present and Future. *Journal of The American College of Cardiology*. 2018;vol.71,no.17
7. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. 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; vol. 26, no. 3, pp. 215-225.
8. Cohen-Solal A, Kotecha D, Van Veldhuisen DJ, et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: Insights from the SENIORS trial. *European Journal of Heart Failure*. 2009; vol. 11, no.9, pp. 872-880.

PERKI
InaHF
Car
Met
IDSI